【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３部門第２区分
【発行日】令和1年10月31日(2019.10.31)

【公表番号】特表2018-538240(P2018-538240A)
【公表日】平成30年12月27日(2018.12.27)
【年通号数】公開・登録公報2018-050
【出願番号】特願2018-518954(P2018-518954)
【国際特許分類】

Ｃ４０Ｂ	***40/02***	***(2006.01)***
Ｃ１２Ｑ	***1/06***	***(2006.01)***
Ｃ１２Ｑ	***1/68***	***(2018.01)***
Ａ６１Ｋ	***45/00***	***(2006.01)***
Ａ６１Ｋ	***48/00***	***(2006.01)***
Ａ６１Ｋ	***38/43***	***(2006.01)***
Ａ６１Ｋ	***38/16***	***(2006.01)***
Ａ６１Ｐ	***43/00***	***(2006.01)***
Ａ６１Ｐ	***37/06***	***(2006.01)***
Ａ６１Ｐ	***35/00***	***(2006.01)***
Ｇ０１Ｎ	***33/50***	***(2006.01)***
Ｇ０１Ｎ	***33/53***	***(2006.01)***
Ｃ４０Ｂ	*50/06*	*(2006.01)*
Ｃ１２Ｎ	*15/13*	*(2006.01)*
Ｃ１２Ｎ	*15/12*	*(2006.01)*
Ｃ１２Ｎ	*5/10*	*(2006.01)*
Ｃ１２Ｎ	*11/08*	*(2006.01)*
Ｃ１２Ｎ	*15/113*	*(2010.01)*
Ｃ１２Ｎ	*15/23*	*(2006.01)*
Ｃ１２Ｎ	*15/24*	*(2006.01)*
Ｃ１２Ｑ	*1/6897*	*(2018.01)*
Ｃ１２Ｍ	*1/00*	*(2006.01)*
Ｃ１２Ｎ	*15/28*	*(2006.01)*

【ＦＩ】

Ｃ４０Ｂ	40/02		
Ｃ１２Ｑ	1/06		
Ｃ１２Ｑ	1/68		
Ａ６１Ｋ	45/00		
Ａ６１Ｋ	48/00		
Ａ６１Ｋ	38/43		
Ａ６１Ｋ	38/16		
Ａ６１Ｐ	43/00	１０５	
Ａ６１Ｐ	37/06		
Ａ６１Ｐ	35/00		
Ｇ０１Ｎ	33/50		Ｚ
Ｇ０１Ｎ	33/53		Ｙ
Ｃ４０Ｂ	50/06		
Ｃ１２Ｎ	15/13		
Ｃ１２Ｎ	15/12		
Ｃ１２Ｎ	5/10		
Ｃ１２Ｎ	11/08		

Ｃ１２Ｎ　15/113　Ｚ
Ｃ１２Ｎ　15/23
Ｃ１２Ｎ　15/24
Ｃ１２Ｑ　1/6897　Ｚ
Ｃ１２Ｍ　1/00　Ａ
Ｃ１２Ｎ　15/28

【手続補正書】
【提出日】令和1年9月18日(2019.9.18)
【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】
　複数のウェルを含む固体支持構造体を含むゲノムスケールのＴ細胞活性アレイ（ＧＳ－ＴＣＡＡ）であって、
　前記複数のウェルのそれぞれが：
　膜結合抗ＣＤ３抗体またはその抗原結合性断片を発現する第１の細胞であって、複数のヒト膜遺伝子のうちの１つによってコードされるタンパク質の前記第１の細胞上への提示が可能になるように、前記複数のヒト膜遺伝子をコードするｃＤＮＡライブラリーでトランスフェクトされている、第１の細胞；
　細胞表面上の受容体およびレポーター遺伝子を発現する第２の細胞；
を含み、
前記受容体と前記抗ＣＤ３抗体またはその抗原結合性断片との間の相互作用が一次シグナルを提供し、前記第２の細胞株の活性を刺激し、
前記レポーター遺伝子の発現レベルの上昇が、前記複数のヒト膜遺伝子のうちの１つによってコードされる前記提示されたタンパク質が刺激性共シグナル伝達分子として作用し、前記第２の細胞株の活性を刺激することを示し、前記レポーター遺伝子の発現レベルの低下が、前記複数のヒト膜遺伝子のうちの１つによってコードされる前記提示されたタンパク質が阻害性共シグナル伝達分子として作用し、前記第２の細胞株の活性を阻害することを示す、アレイ。
【請求項２】
　前記固体支持構造体がマルチウェルプレートである、請求項１に記載のアレイ。
【請求項３】
　前記マルチウェルプレートが、９６ウェルプレート、３８４ウェルプレートおよび１５３６ウェルプレートからなる群から選択される、請求項２に記載のアレイ。
【請求項４】
　前記第１の細胞がヒト２９３Ｔ細胞である、請求項１に記載のアレイ。
【請求項５】
　前記第１の細胞が、免疫関連アダプターを発現するヒト２９３Ｔ．２Ａ細胞である、請求項１に記載のアレイ。
【請求項６】
　前記免疫関連アダプターが、ＤＡＰ１０、ＤＡＰ１２、ＦｃＲγおよびＣＤ３Ｅからなる群から選択される、請求項５に記載のアレイ。
【請求項７】
　前記第２の細胞が免疫細胞である、請求項１に記載のアレイ。
【請求項８】
　前記免疫細胞が、骨髄由来サプレッサー細胞（ＭＤＳＣ）である、請求項７に記載のア

レイ。
【請求項９】
前記免疫細胞がＴ細胞である、請求項７に記載のアレイ。
【請求項１０】
前記Ｔ細胞が、Ｊｕｒｋａｔ細胞、ナイーブＴ細胞、エフェクターＴ細胞、消耗Ｔ細胞、アネルギー性Ｔ細胞および制御性Ｔ細胞からなる群から選択される、請求項９に記載のアレイ。
【請求項１１】
前記レポーター遺伝子が、細胞毒性関連レポーター構築物、アポトーシス関連レポーター構築物および増殖関連レポーター構築物からなる群から選択されるＤＮＡ構築物に含まれる、請求項１に記載のアレイ。
【請求項１２】
前記細胞毒性関連レポーター構築物が蛍光ベースのレポーター構築物である、請求項１１に記載のアレイ。
【請求項１３】
前記アポトーシス関連レポーター構築物が、蛍光ベースのレポーター構築物である、請求項１１に記載のアレイ。
【請求項１４】
前記蛍光ベースのレポーター構築物が、Ｔ細胞関連転写応答エレメントと、それに続く最小ＣＭＶプロモーターおよびＧＦＰレポーター遺伝子を含む、請求項１２または１３に記載のアレイ。
【請求項１５】
前記Ｔ細胞関連転写応答エレメントが、ＮＦ－ｋｂ、ＮＦ－ＡＴ、ＡＰ－１、ＥＧＲ２、ＭＡＰＫおよびＰＩ３Ｋからなる群から選択される、請求項１４に記載のアレイ。
【請求項１６】
前記増殖関連レポーター構築物中のレポーター遺伝子がサイトカイン遺伝子である、請求項１１に記載のアレイ。
【請求項１７】
前記サイトカインが、ＩＦＮ－ガンマ、ＴＮＦ－アルファおよびＩＬ－１０からなる群から選択される、請求項１６に記載のアレイ。
【請求項１８】
前記複数のヒト膜遺伝子が、受容体遺伝子、免疫グロブリン遺伝子、トランスポーター遺伝子およびシグナル伝達遺伝子から選択される遺伝子を含む、請求項１に記載のアレイ。
【請求項１９】
前記複数のヒト膜遺伝子が約１，０００～７，０００の遺伝子を含む、請求項１に記載のアレイ。
【請求項２０】
前記複数のヒト膜遺伝子が約２，０００～５，０００個の遺伝子を含む、請求項１に記載のアレイ。
【請求項２１】
前記複数のヒト膜遺伝子が約４，０００～７，０００個の遺伝子を含む、請求項１に記載のアレイ。
【請求項２２】
前記第２の細胞の前記活性が、細胞増殖、細胞抑制、細胞消耗、細胞アポトーシス、および細胞からのサイトカイン放出からなる群から選択される、請求項１に記載のアレイ。
【請求項２３】
ゲノムスケールのＴ細胞活性アレイ（ＧＳ－ＴＣＡＡ）を作製する方法であって、
複数のウェルを含む固体支持構造体を提供するステップ；
膜結合抗ＣＤ３抗体またはその抗原結合性断片を発現する第１の細胞を、前記複数のウ

ェルのそれぞれに培養するステップ；

　複数のヒト膜遺伝子の１つによってコードされたタンパク質の前記第１の細胞上への提示が可能となるように、前記複数のヒト膜遺伝子をコードするｃＤＮＡライブラリーで前記第１の細胞をトランスフェクトするステップ；および

　細胞表面上の受容体およびレポーター遺伝子を発現する第２の細胞を、前記複数のウェルのそれぞれに共培養し、それによってゲノムスケールのＴ細胞活性アレイを調製するステップ

を含み、

前記受容体と前記抗ＣＤ３抗体またはその抗原結合性断片との間の相互作用が、一次シグナルを提供し、前記第２の細胞株の活性を刺激し、

前記レポーター遺伝子の発現レベルの上昇が、前記複数のヒト膜遺伝子のうちの１つによってコードされる前記提示されたタンパク質が刺激性共シグナル伝達分子として作用し、前記第２の細胞株の活性を刺激することを示し、前記レポーター遺伝子の発現レベルの低下が、前記複数のヒト膜遺伝子のうちの１つによってコードされる前記提示されたタンパク質が阻害性共シグナル伝達分子として作用し、前記第２の細胞株の活性を阻害することを示す、方法。

【請求項２４】

　前記固体支持構造体がマルチウェルプレートである、請求項２３に記載の方法。

【請求項２５】

　前記マルチウェルプレートが、９６ウェルプレート、３８４ウェルプレートおよび１５３６ウェルプレートからなる群から選択される、請求項２４に記載の方法。

【請求項２６】

　前記第１の細胞がヒト２９３Ｔ細胞である、請求項２３に記載の方法。

【請求項２７】

　前記第１の細胞が、免疫関連アダプターを発現するヒト２９３Ｔ．２Ａ細胞である、請求項２３に記載の方法。

【請求項２８】

　前記免疫関連アダプターが、ＤＡＰ１０、ＤＡＰ１２、ＦｃＲγおよびＣＤ３Ｅからなる群から選択される、請求項２７に記載の方法。

【請求項２９】

　前記第２の細胞が免疫細胞である、請求項２３に記載の方法。

【請求項３０】

　前記免疫細胞が骨髄由来サプレッサー細胞（ＭＤＳＣ）である、請求項２９に記載の方法。

【請求項３１】

　前記免疫細胞がＴ細胞である、請求項２９に記載の方法。

【請求項３２】

　前記Ｔ細胞が、Ｊｕｒｋａｔ細胞、ナイーブＴ細胞、エフェクターＴ細胞、消耗Ｔ細胞、アネルギーＴ細胞および制御性Ｔ細胞からなる群から選択される、請求項３１に記載の方法。

【請求項３３】

　前記レポーター遺伝子が、細胞毒性関連レポーター構築物、アポトーシス関連レポーター構築物および増殖関連レポーター構築物からなる群から選択されるＤＮＡ構築物に含まれる、請求項２３に記載の方法。

【請求項３４】

　前記細胞毒性関連レポーター構築物が蛍光ベースのレポーター構築物である、請求項３３に記載の方法。

【請求項３５】

　前記アポトーシス関連レポーター構築物が蛍光ベースのレポーター構築物である、請求項３３に記載の方法。

【請求項３６】
前記蛍光ベースのレポーター構築物が、Ｔ細胞関連転写応答エレメントと、それに続く最小ＣＭＶプロモーターおよびＧＦＰレポーター遺伝子を含む、請求項３４または３５に記載の方法。
【請求項３７】
前記Ｔ細胞関連転写応答エレメントが、ＮＦ－ｋＢ、ＮＦ－ＡＴ、ＡＰ－１、ＥＧＲ２、ＭＡＰＫおよびＰＩ３Ｋからなる群から選択される、請求項３６に記載の方法。
【請求項３８】
前記増殖関連レポーター構築物中のレポーター遺伝子がサイトカイン遺伝子である、請求項３３に記載の方法。
【請求項３９】
前記サイトカインが、ＩＦＮ－ガンマ、ＴＮＦ－アルファおよびＩＬ－１０からなる群から選択される、請求項３８に記載の方法。
【請求項４０】
免疫モジュレーターを同定する方法であって、
請求項１に記載のゲノムスケールのＴ細胞活性アレイ（ＧＳ－ＴＣＡＡ）を提供するステップ；
第１の細胞中の前記複数のヒト膜遺伝子の１つを発現させるステップ、
前記第１の細胞と前記第２の細胞とを共培養するステップ；
前記第２の細胞における前記レポーター遺伝子の発現レベルを検出するステップ；および
前記レポーター遺伝子の発現レベルを、前記複数のヒト膜遺伝子の１つでトランスフェクトされていない対照の第１の細胞と共培養された対照の第２の細胞中の前記レポーター遺伝子の発現レベルと比較するステップ
を含み、
前記レポーター遺伝子の発現レベルの上昇が、前記複数のヒト膜遺伝子のうちの１つによってコードされる前記提示されたタンパク質が刺激性共シグナル伝達分子として作用し、前記第２の細胞株の活性を刺激することを示し、前記レポーター遺伝子の発現レベルの低下が、前記複数のヒト膜遺伝子のうちの１つによってコードされる前記提示されたタンパク質が阻害性共シグナル伝達分子として作用し、前記第２の細胞株の活性を阻害することを示し、それによって免疫モジュレーターが同定される、方法。
【請求項４１】
前記免疫モジュレーターが、ＦＯＬＨ１、ＦＡＳ、ＩＬ３ＲＡ、ＣＤ２４８、ＴＨＢＤ、Ｂ７．１、ＧＪＢ１、ＯＸ４０Ｌ、４－１ＢＢＬおよびＢ７．２からなる群から選択される、請求項４０に記載の方法。
【請求項４２】
前記免疫モジュレーターが、ＦＬＴ１、ＣＸＣＲ６、ＳＥＭＡ６ａ、ＲＨＣＥ、ＦＣＲＬＡ、ＴＮＦＲＳＦ１９、ＳＥＣ２２ｂ、Ｂ３ＧＮＴ１、ＮＦＡＭ１．ＬＹ６およびＧＰ１ＢＡからなる群から選択される、請求項４０に記載の方法。
【請求項４３】
前記免疫モジュレーターが、ＦＬＴ１、ＳＥＭＡ６ａ、ＳＥＣ２２ｂおよびＧＰ１ＢＡからなる群から選択される、請求項４０に記載の方法。
【請求項４４】
自動化されている、請求項４０に記載の方法。
【請求項４５】
ロボット工学を使用して実行される、請求項４０に記載の方法。
【請求項４６】
ロボット液体ハンドリング技術を使用して実行される、請求項４５に記載の方法。
【請求項４７】
自動プレートハンドリングシステムを使用して実行される、請求項４５に記載の方法。

【請求項４８】
　ｉｎ　ｖｉｔｒｏ機能アッセイ、ｉｎ　ｖｉｖｏアッセイ、受容体アレイアッセイ、バイオインフォマティクスアッセイ、またはそれらの組合せからなる群から選択されるアッセイを実行することをさらに含む、請求項４０に記載の方法。
【請求項４９】
　前記ｉｎ　ｖｉｔｒｏ機能アッセイが、
前記複数のヒト膜遺伝子の１つおよび膜結合抗ＣＤ３抗体またはその抗原結合性断片を発現する前記第２の細胞を初代Ｔ細胞と共に培養すること；および
増殖アッセイ、アポトーシスアッセイおよびサイトカイン放出アッセイからなる群から選択されるｉｎ　ｖｉｔｒｏ機能アッセイを実行すること
を含む、請求項４８に記載の方法。
【請求項５０】
　前記初代Ｔ細胞が、ヒト初代ＣＤ８細胞および／またはヒト初代ＣＤ４細胞である、請求項４９に記載の方法。
【請求項５１】
　前記受容体アレイアッセイが、前記免疫モジュレーターの相互作用タンパク質を同定するために実行される、請求項４８に記載の方法。
【請求項５２】
　前記受容体アレイが：
　複数のウェルを含む固体支持構造体
を含み、前記複数のウェルのそれぞれが：
　複数の受容体遺伝子の１つによってコードされる受容体の前記細胞上での提示が可能になるように、前記複数の受容体遺伝子をコードするｃＤＮＡライブラリーでトランスフェクトされた細胞；
　タグと融合した免疫モジュレーターを含む組換えタンパク質；
　前記タグに特異的な蛍光標識された抗体
を含み；
検出可能な蛍光シグナルが、前記免疫モジュレーターが前記受容体と相互作用することの指標である、請求項５１に記載の方法。
【請求項５３】
　前記タグが、マウスＩｇＧ２ａ　Ｆｃタグ、ヒトＩｇＧ１　Ｆｃタグ、ＦＬＡＧタグおよび６ｘＨｉｓタグからなる群から選択される、請求項５２に記載の方法。
【請求項５４】
　前記免疫モジュレーターが前記免疫モジュレーターの全長タンパク質である、請求項５２に記載の方法。
【請求項５５】
　前記免疫モジュレーターが、前記免疫モジュレーターの細胞外ドメインである、請求項５２に記載の方法。
【請求項５６】
　前記ｉｎ　ｖｉｖｏアッセイが、前記免疫モジュレーターを自己免疫疾患またはがんの動物モデルに投与することを含む、請求項４８に記載の方法。
【請求項５７】
　前記動物モデルが、ヒトメラノーマ細胞および腫瘍反応性Ｔ細胞を注射されたＮＯＤ－ｓｃｉｄ　ＩＬ２Ｒガンマ^{ｎｕｌｌ}マウスモデルである、請求項５６に記載の方法。
【請求項５８】
　前記動物モデルがヒト化マウスモデルである、請求項５６に記載の方法。
【請求項５９】
　前記ヒト化マウスモデルが、免疫患者由来の異種移植（免疫ＰＤＸ）モデルである、請求項５８に記載の方法。
【請求項６０】

それを必要とする対象における自己免疫疾患またはがんを治療するための、請求項４０に記載の方法によって同定された免疫モジュレーターを含む、組成物。
【請求項６１】
それを必要とする対象における自己免疫疾患またはがんを治療するための、請求項４０に記載の方法によって同定された免疫モジュレーターの調節物質を含む、組成物。
【請求項６２】
前記免疫モジュレーターが、ＦＯＬＨ１、ＦＡＳ、ＩＬ３ＲＡ、ＣＤ２４８、ＴＨＢＤ、Ｂ７．１、ＧＪＢ１、ＯＸ４０Ｌ、４－１ＢＢＬおよびＢ７．２からなる群から選択される、請求項６０または６１に記載の組成物。
【請求項６３】
前記免疫モジュレーターが、ＦＬＴ１、ＣＸＣＲ６、ＳＥＭＡ６ａ、ＲＨＣＥ、ＦＣＲＬＡ、ＴＮＦＲＳＦ１９、ＳＥＣ２２ｂ、Ｂ３ＧＮＴ１、ＮＦＡＭ１．ＬＹ６およびＧＰ１ＢＡからなる群から選択される、請求項６０または６１に記載の組成物。
【請求項６４】
前記免疫モジュレーターの調節物質が、前記免疫調節物質の発現レベルおよび／または活性レベルを上昇させる、請求項６１に記載の組成物。
【請求項６５】
前記免疫モジュレーターの調節物質が、前記免疫調節物質の発現レベルおよび／または活性レベルを低下させる、請求項６１に記載の組成物。
【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０１４６
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０１４６】
当業者は、本明細書に記載された本発明の特定の実施形態に対する多くの均等物を認識するか、またはルーチン的な実験のみを用いて確認することができるであろう。そのような均等物は、以下の特許請求の範囲によって包含されることが意図される。本出願を通じて引用される全ての参考文献、特許および公開特許出願の内容は、参照により本明細書に組み込まれる。
本発明の実施形態の例として、以下の項目が挙げられる。
（項目１）
複数のウェルを含む固体支持構造体を含むゲノムスケールのＴ細胞活性アレイ（ＧＳ－ＴＣＡＡ）であって、
前記複数のウェルのそれぞれが：
膜結合抗ＣＤ３抗体またはその抗原結合性断片を発現する第１の細胞であって、複数のヒト膜遺伝子のうちの１つによってコードされるタンパク質の前記第１の細胞上への提示が可能になるように、前記複数のヒト膜遺伝子をコードするｃＤＮＡライブラリーでトランスフェクトされている、第１の細胞；
細胞表面上の受容体およびレポーター遺伝子を発現する第２の細胞；
を含み、
前記受容体と前記抗ＣＤ３抗体またはその抗原結合性断片との間の相互作用が一次シグナルを提供し、前記第２の細胞株の活性を刺激し、
前記レポーター遺伝子の発現レベルの上昇が、前記複数のヒト膜遺伝子のうちの１つによってコードされる前記提示されたタンパク質が刺激性共シグナル伝達分子として作用し、前記第２の細胞株の活性を刺激することを示し、前記レポーター遺伝子の発現レベルの低下が、前記複数のヒト膜遺伝子のうちの１つによってコードされる前記提示されたタンパク質が阻害性共シグナル伝達分子として作用し、前記第２の細胞株の活性を阻害することを示す、アレイ。
（項目２）

前記固体支持構造体がマルチウェルプレートである、項目１に記載のアレイ。
（項目３）
前記マルチウェルプレートが、９６ウェルプレート、３８４ウェルプレートおよび１５３６ウェルプレートからなる群から選択される、項目２に記載のアレイ。
（項目４）
前記第１の細胞がヒト２９３Ｔ細胞である、項目１に記載のアレイ。
（項目５）
前記第１の細胞が、免疫関連アダプターを発現するヒト２９３Ｔ．２Ａ細胞である、項目１に記載のアレイ。
（項目６）
前記免疫関連アダプターが、ＤＡＰ１０、ＤＡＰ１２、ＦｃＲγおよびＣＤ３Ｅからなる群から選択される、項目５に記載のアレイ。
（項目７）
前記第２の細胞が免疫細胞である、項目１に記載のアレイ。
（項目８）
前記免疫細胞が、骨髄由来サプレッサー細胞（ＭＤＳＣ）である、項目７に記載のアレイ。
（項目９）
前記免疫細胞がＴ細胞である、項目７に記載のアレイ。
（項目１０）
前記Ｔ細胞が、Ｊｕｒｋａｔ細胞、ナイーブＴ細胞、エフェクターＴ細胞、消耗Ｔ細胞、アネルギー性Ｔ細胞および制御性Ｔ細胞からなる群から選択される、項目９に記載のアレイ。
（項目１１）
前記レポーター遺伝子が、細胞毒性関連レポーター構築物、アポトーシス関連レポーター構築物および増殖関連レポーター構築物からなる群から選択されるＤＮＡ構築物に含まれる、項目１に記載のアレイ。
（項目１２）
前記細胞毒性関連レポーター構築物が蛍光ベースのレポーター構築物である、項目１１に記載のアレイ。
（項目１３）
前記アポトーシス関連レポーター構築物が、蛍光ベースのレポーター構築物である、項目１１に記載のアレイ。
（項目１４）
前記蛍光ベースのレポーター構築物が、Ｔ細胞関連転写応答エレメントと、それに続く最小ＣＭＶプロモーターおよびＧＦＰレポーター遺伝子を含む、項目１２または１３に記載のアレイ。
（項目１５）
前記Ｔ細胞関連転写応答エレメントが、ＮＦ－ｋｂ、ＮＦ－ＡＴ、ＡＰ－１、ＥＧＲ２、ＭＡＰＫおよびＰＩ３Ｋからなる群から選択される、項目１４に記載のアレイ。
（項目１６）
前記増殖関連レポーター構築物中のレポーター遺伝子がサイトカイン遺伝子である、項目１１に記載のアレイ。
（項目１７）
前記サイトカインが、ＩＦＮ－ガンマ、ＴＮＦ－アルファおよびＩＬ－１０からなる群から選択される、項目１６に記載のアレイ。
（項目１８）
前記複数のヒト膜遺伝子が、受容体遺伝子、免疫グロブリン遺伝子、トランスポーター遺伝子およびシグナル伝達遺伝子から選択される遺伝子を含む、項目１に記載のアレイ。
（項目１９）

前記複数のヒト膜遺伝子が約１，０００～７，０００の遺伝子を含む、項目１に記載のアレイ。
（項目２０）
前記複数のヒト膜遺伝子が約２，０００～５，０００個の遺伝子を含む、項目１に記載のアレイ。
（項目２１）
前記複数のヒト膜遺伝子が約４，０００～７，０００個の遺伝子を含む、項目１に記載のアレイ。
（項目２２）
前記第２の細胞の前記活性が、細胞増殖、細胞抑制、細胞消耗、細胞アポトーシス、および細胞からのサイトカイン放出からなる群から選択される、項目１に記載のアレイ。
（項目２３）
ゲノムスケールのＴ細胞活性アレイ（ＧＳ－ＴＣＡＡ）を作製する方法であって、
複数のウェルを含む固体支持構造体を提供するステップ；
膜結合抗ＣＤ３抗体またはその抗原結合性断片を発現する第１の細胞を、前記複数のウェルのそれぞれに培養するステップ；
複数のヒト膜遺伝子の１つによってコードされたタンパク質の前記第１の細胞上への提示が可能となるように、前記複数のヒト膜遺伝子をコードするｃＤＮＡライブラリーで前記第１の細胞をトランスフェクトするステップ；および
細胞表面上の受容体およびレポーター遺伝子を発現する第２の細胞を、前記複数のウェルのそれぞれに共培養し、それによってゲノムスケールのＴ細胞活性アレイを調製するステップ
を含み、
前記受容体と前記抗ＣＤ３抗体またはその抗原結合性断片との間の相互作用が、一次シグナルを提供し、前記第２の細胞株の活性を刺激し、
前記レポーター遺伝子の発現レベルの上昇が、前記複数のヒト膜遺伝子のうちの１つによってコードされる前記提示されたタンパク質が刺激性共シグナル伝達分子として作用し、前記第２の細胞株の活性を刺激することを示し、前記レポーター遺伝子の発現レベルの低下が、前記複数のヒト膜遺伝子のうちの１つによってコードされる前記提示されたタンパク質が阻害性共シグナル伝達分子として作用し、前記第２の細胞株の活性を阻害することを示す、方法。
（項目２４）
前記固体支持構造体がマルチウェルプレートである、項目２３に記載の方法。
（項目２５）
前記マルチウェルプレートが、９６ウェルプレート、３８４ウェルプレートおよび１５３６ウェルプレートからなる群から選択される、項目２４に記載の方法。
（項目２６）
前記第１の細胞がヒト２９３Ｔ細胞である、項目２３に記載の方法。
（項目２７）
前記第１の細胞が、免疫関連アダプターを発現するヒト２９３Ｔ．２Ａ細胞である、項目２３に記載の方法。
（項目２８）
前記免疫関連アダプターが、ＤＡＰ１０、ＤＡＰ１２、ＦｃＲγおよびＣＤ３Ｅからなる群から選択される、項目２７に記載の方法。
（項目２９）
前記第２の細胞が免疫細胞である、項目２３に記載の方法。
（項目３０）
前記免疫細胞が骨髄由来サプレッサー細胞（ＭＤＳＣ）である、項目２９に記載のアレイ。
（項目３１）

前記免疫細胞がＴ細胞である、項目２９に記載の方法。
（項目３２）
前記Ｔ細胞が、Ｊｕｒｋａｔ細胞、ナイーブＴ細胞、エフェクターＴ細胞、消耗Ｔ細胞、アネルギーＴ細胞および制御性Ｔ細胞からなる群から選択される、項目３１に記載の方法。
（項目３３）
前記レポーター遺伝子が、細胞毒性関連レポーター構築物、アポトーシス関連レポーター構築物および増殖関連レポーター構築物からなる群から選択されるＤＮＡ構築物に含まれる、項目２３に記載の方法。
（項目３４）
前記細胞毒性関連レポーター構築物が蛍光ベースのレポーター構築物である、項目３３に記載の方法。
（項目３５）
前記アポトーシス関連レポーター構築物が蛍光ベースのレポーター構築物である、項目３３に記載の方法。
（項目３６）
前記蛍光ベースのレポーター構築物が、Ｔ細胞関連転写応答エレメントと、それに続く最小ＣＭＶプロモーターおよびＧＦＰレポーター遺伝子を含む、項目３４または３５に記載のアレイ。
（項目３７）
前記Ｔ細胞関連転写応答エレメントが、ＮＦ－ｋＢ、ＮＦ－ＡＴ、ＡＰ－１、ＥＧＲ２、ＭＡＰＫおよびＰＩ３Ｋからなる群から選択される、項目３６に記載の方法。
（項目３８）
前記増殖関連レポーター構築物中のレポーター遺伝子がサイトカイン遺伝子である、項目３３に記載の方法。
（項目３９）
前記サイトカインが、ＩＦＮ－ガンマ、ＴＮＦ－アルファおよびＩＬ－１０からなる群から選択される、項目３８に記載の方法。
（項目４０）
免疫モジュレーターを同定する方法であって、
項目１に記載のゲノムスケールのＴ細胞活性アレイ（ＧＳ－ＴＣＡＡ）を提供するステップ；
第１の細胞中の前記複数のヒト膜遺伝子の１つを発現させるステップ、
前記第１の細胞と前記第２の細胞とを共培養するステップ；
前記第２の細胞における前記レポーター遺伝子の発現レベルを検出するステップ；および
前記レポーター遺伝子の発現レベルを、前記複数のヒト膜遺伝子の１つでトランスフェクトされていない対照の第１の細胞と共培養された対照の第２の細胞中の前記レポーター遺伝子の発現レベルと比較するステップ
を含み、
前記レポーター遺伝子の発現レベルの上昇が、前記複数のヒト膜遺伝子のうちの１つによってコードされる前記提示されたタンパク質が刺激性共シグナル伝達分子として作用し、前記第２の細胞株の活性を刺激することを示し、前記レポーター遺伝子の発現レベルの低下が、前記複数のヒト膜遺伝子のうちの１つによってコードされる前記提示されたタンパク質が阻害性共シグナル伝達分子として作用し、前記第２の細胞株の活性を阻害することを示し、それによって免疫モジュレーターが同定される、方法。
（項目４１）
前記免疫モジュレーターが、ＦＯＬＨ１、ＦＡＳ、ＩＬ３ＲＡ、ＣＤ２４８、ＴＨＢＤ、Ｂ７．１、ＧＪＢ１、ＯＸ４０Ｌ、４－１ＢＢＬおよびＢ７．２からなる群から選択される、項目４０に記載の方法。

（項目４２）
　前記免疫モジュレーターが、ＦＬＴ１、ＣＸＣＲ６、ＳＥＭＡ６ａ、ＲＨＣＥ、ＦＣＲＬＡ、ＴＮＦＲＳＦ１９、ＳＥＣ２２ｂ、Ｂ３ＧＮＴ１、ＮＦＡＭ１．ＬＹ６およびＧＰ１ＢＡからなる群から選択される、項目４０に記載の方法。
（項目４３）
　前記免疫モジュレーターが、ＦＬＴ１、ＳＥＭＡ６ａ、ＳＥＣ２２ｂおよびＧＰ１ＢＡからなる群から選択される、項目４０に記載の方法。
（項目４４）
　自動化されている、項目４０に記載の方法。
（項目４５）
　ロボット工学を使用して実行される、項目４０に記載の方法。
（項目４６）
　ロボット液体ハンドリング技術を使用して実行される、項目４５に記載の方法。
（項目４７）
　自動プレートハンドリングシステムを使用して実行される、項目４５に記載の方法。
（項目４８）
　ｉｎ　ｖｉｔｒｏ機能アッセイ、ｉｎ　ｖｉｖｏアッセイ、受容体アレイアッセイ、バイオインフォマティクスアッセイ、またはそれらの組合せからなる群から選択されるアッセイを実行することをさらに含む、項目４０に記載の方法。
（項目４９）
　前記ｉｎ　ｖｉｔｒｏ機能アッセイが、
前記複数のヒト膜遺伝子の１つおよび膜結合抗ＣＤ３抗体またはその抗原結合性断片を発現する前記第２の細胞を初代Ｔ細胞と共に培養すること；および
増殖アッセイ、アポトーシスアッセイおよびサイトカイン放出アッセイからなる群から選択されるｉｎ　ｖｉｔｒｏ機能アッセイを実行すること
を含む、項目４８に記載の方法。
（項目５０）
　前記初代Ｔ細胞が、ヒト初代ＣＤ８細胞および／またはヒト初代ＣＤ４細胞である、項目４９に記載の方法。
（項目５１）
　前記受容体アレイアッセイが、前記免疫モジュレーターの相互作用タンパク質を同定するために実行される、項目４８に記載の方法。
（項目５２）
　前記受容体アレイが：
　複数のウェルを含む固体支持構造体
を含み、前記複数のウェルのそれぞれが：
　複数の受容体遺伝子の１つによってコードされる受容体の前記細胞上での提示が可能になるように、前記複数の受容体遺伝子をコードするｃＤＮＡライブラリーでトランスフェクトされた細胞；
　タグと融合した免疫モジュレーターを含む組換えタンパク質；
　前記タグに特異的な蛍光標識された抗体
を含み；
検出可能な蛍光シグナルが、前記免疫モジュレーターが前記受容体と相互作用することの指標である、項目５１に記載の方法。
（項目５３）
　前記タグが、マウスＩｇＧ２ａ　Ｆｃタグ、ヒトＩｇＧ１　Ｆｃタグ、ＦＬＡＧタグおよび６ｘＨｉｓタグからなる群から選択される、項目５２に記載の方法。
（項目５４）
　前記免疫モジュレーターが前記免疫モジュレーターの全長タンパク質である、項目５２に記載の方法。

（項目５５）
前記免疫モジュレーターが、前記免疫モジュレーターの細胞外ドメインである、項目５２に記載の方法。
（項目５６）
前記ｉｎ ｖｉｖｏアッセイが、前記免疫モジュレーターを自己免疫疾患またはがんの動物モデルに投与することを含む、項目４８に記載の方法。
（項目５７）
前記動物モデルが、ヒトメラノーマ細胞および腫瘍反応性Ｔ細胞を注射されたＮＯＤ－ｓｃｉｄ ＩＬ２Ｒガンマ^{ｎｕｌｌ}マウスモデルである、項目５６に記載の方法。
（項目５８）
前記動物モデルがヒト化マウスモデルである、項目５６に記載の方法。
（項目５９）
前記ヒト化マウスモデルが、免疫患者由来の異種移植（免疫ＰＤＸ）モデルである、項目５８に記載の方法。
（項目６０）
それを必要とする対象における自己免疫疾患またはがんを治療する方法であって、項目４０に記載の方法によって同定された免疫モジュレーターの有効量を前記対象に投与し、それにより前記対象における自己免疫疾患またはがんを治療することを含む、方法。
（項目６１）
それを必要とする対象における自己免疫疾患またはがんを治療する方法であって、項目４０に記載の方法によって同定された免疫モジュレーターの調節物質の有効量を前記対象に投与し、それにより前記対象における自己免疫疾患またはがんを治療することを含む、方法。
（項目６２）
前記免疫モジュレーターが、ＦＯＬＨ１、ＦＡＳ、ＩＬ３ＲＡ、ＣＤ２４８、ＴＨＢＤ、Ｂ７．１、ＧＪＢ１、ＯＸ４０Ｌ、４－１ＢＢＬおよびＢ７．２からなる群から選択される、項目６０または６１に記載の方法。
（項目６３）
前記免疫モジュレーターが、ＦＬＴ１、ＣＸＣＲ６、ＳＥＭＡ６ａ、ＲＨＣＥ、ＦＣＲＬＡ、ＴＮＦＲＳＦ１９、ＳＥＣ２２ｂ、Ｂ３ＧＮＴ１、ＮＦＡＭ１．ＬＹ６およびＧＰ１ＢＡからなる群から選択される、項目６０または６１に記載の方法。
（項目６４）
前記免疫モジュレーターの調節物質が、前記免疫調節物質の発現レベルおよび／または活性レベルを上昇させる、項目６１に記載の方法。
（項目６５）
前記免疫モジュレーターの調節物質が、前記免疫調節物質の発現レベルおよび／または活性レベルを低下させる、項目６１に記載の方法。

patsnap

专利名称(译)	<无法获取翻译>

公开(公告)号	JP2018538240A5	公开(公告)日	2019-10-31
申请号	JP2018518954	申请日	2016-10-11

[标]申请(专利权)人(译)	耶鲁大学
申请(专利权)人(译)	耶鲁大学
[标]发明人	チェンリエピン ワンジュン
发明人	チェン, リエピン ワン, ジュン
IPC分类号	C40B40/02 C12Q1/06 C12Q1/68 A61K45/00 A61K48/00 A61K38/43 A61K38/16 A61P43/00 A61P37/06 A61P35/00 G01N33/50 G01N33/53 C40B50/06 C12N15/13 C12N15/12 C12N5/10 C12N11/08 C12N15/113 C12N15/23 C12N15/24 C12Q1/6897 C12M1/00 C12N15/28
CPC分类号	A61P35/00 A61P37/06 A61P43/00 G01N33/5023 G01N33/505 G01N2333/70532 B01L3/5085 B01L2300/0829
FI分类号	C40B40/02 C12Q1/06 C12Q1/68 A61K45/00 A61K48/00 A61K38/43 A61K38/16 A61P43/00.105 A61P37/06 A61P35/00 G01N33/50.Z G01N33/53.Y C40B50/06 C12N15/13 C12N15/12 C12N5/10 C12N11/08 C12N15/113.Z C12N15/23 C12N15/24 C12Q1/6897.Z C12M1/00.A C12N15/28
F-TERM分类号	2G045/AA24 2G045/CA18 2G045/DA13 2G045/DA14 2G045/DA36 4B029/AA07 4B029/AA23 4B029/BB11 4B029/BB15 4B029/BB17 4B029/CC02 4B029/CC08 4B029/EA18 4B029/FA02 4B029/GA03 4B033/NA16 4B033/NB33 4B033/ND05 4B033/NF06 4B033/NG05 4B063/QA01 4B063/QA07 4B063/QA13 4B063/QA14 4B063/QA18 4B063/QA19 4B063/QQ02 4B063/QQ08 4B063/QQ13 4B063/QQ42 4B063/QQ52 4B063/QQ79 4B063/QR32 4B063/QR35 4B063/QS33 4B063/QS36 4B063/QX02 4B065/AA93Y 4B065/AA94X 4B065/AB01 4B065/AC14 4B065/BA05 4B065/BC41 4B065/CA24 4B065/CA44 4B065/CA46 4C084/AA13 4C084/AA17 4C084/BA44 4C084/DA45 4C084/DB63 4C084/DC01 4C084/MA17 4C084/MA21 4C084/MA22 4C084/MA23 4C084/MA24 4C084/MA31 4C084/MA35 4C084/MA43 4C084/MA44 4C084/MA52 4C084/MA66 4C084/NA14 4C084/ZA96 4C084/ZB08 4C084/ZB21
代理人(译)	夏木森下
优先权	62/241466 2015-10-14 US
其他公开文献	JP2018538240A

摘要(译)

本发明提供了基因组规模的T细胞活性阵列（GS-TCAA）和制备这些阵列的方法以及使用它们鉴定免疫调节剂的方法。本发明至少部分基于新型基因组规模T细胞活性阵列（GS-TCAA）的开发，该阵列允许鉴定参与T细胞生物网络调节的人膜蛋白。 GS-TCAA允许使用新的基于细胞的荧光报告系统研究超过90%的总人膜基因的不同T细胞活性，例如增殖，抑制和消耗。