

【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7年6月9日(2025.6.9)

【国際公開番号】WO2022/256437
 【公表番号】特表2024-520676(P2024-520676A)
 【公表日】令和6年5月24日(2024.5.24)
 【年通号数】公開公報(特許)2024-095
 【出願番号】特願2023-574474(P2023-574474)
 【国際特許分類】

10

C 1 2 N 5/10(2006.01)
 C 1 2 N 15/12(2006.01)
 C 1 2 N 15/62(2006.01)
 C 1 2 N 15/113(2010.01)
 A 6 1 K 35/15(2025.01)
 A 6 1 K 35/17(2025.01)
 A 6 1 P 35/00(2006.01)
 A 6 1 P 35/02(2006.01)
 A 6 1 K 45/00(2006.01)
 A 6 1 K 39/00(2006.01)
 A 6 1 K 39/395(2006.01)
 C 1 2 N 5/078(2010.01)

20

【F I】

C 1 2 N 5/10 Z N A
 C 1 2 N 15/12
 C 1 2 N 15/62 Z
 C 1 2 N 15/113 Z
 A 6 1 K 35/15
 A 6 1 K 35/17
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 35/02
 A 6 1 K 45/00
 A 6 1 K 39/00 H
 A 6 1 K 39/395 N
 A 6 1 K 39/395 D
 C 1 2 N 5/078

30

【手続補正書】

【提出日】令和7年5月30日(2025.5.30)

【手続補正1】

40

【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】

(i) NR4Aメンバー1(NR4A1)遺伝子及び/またはNR4A1タンパク質、NR4Aメンバー2(NR4A2)遺伝子及び/またはNR4A2タンパク質、ならびにNR4Aメンバー3(NR4A3)遺伝子及び/またはNR4A3タンパク質からなる群から選択される核内受容体サブファミリー4グループA遺伝子及び/またはタンパク質の

50

発現レベルの低下ならびに (i i) c - J u n タンパク質の発現レベルの増加を示す、改変された免疫細胞の集団を含む細胞組成物。

【請求項 2】

前記免疫細胞の集団が、NR4A3 遺伝子及び / または NR4A3 タンパク質の発現の低下を示す、請求項 1 に記載の細胞組成物。

【請求項 3】

前記改変された免疫細胞の集団が、リンパ球、好中球、単球、マクロファージ、樹状細胞、またはそれらの任意の組み合わせを含む、請求項 1 に記載の細胞組成物。

【請求項 4】

リンパ球が T 細胞を含み、前記 T 細胞が、キメラ抗原受容体 (C A R) 及び / または T 細胞受容体 (T C R)、例えば、操作された T C R を含む、請求項 3 に記載の細胞組成物。 10

【請求項 5】

前記改変された免疫細胞の集団が、(1) 前記 NR4A 遺伝子及び / または NR4A タンパク質の発現レベルを低下させる遺伝子編集ツールで、ならびに (2) 前記改変された免疫細胞の集団が c - J u n タンパク質の発現の増加を示すように、前記 c - J u n タンパク質をコードするヌクレオチド配列で、改変されており、ここで場合により、

(a) 前記遺伝子編集ツールが、配列番号 9 4、配列番号 3 0、配列番号 2 5、配列番号 2 6、配列番号 2 7、配列番号 2 8、配列番号 2 9、配列番号 5 2、配列番号 5 3、配列番号 5 4、配列番号 5 5、配列番号 5 6、配列番号 5 7、配列番号 5 8、配列番号 6 1、配列番号 6 5、配列番号 6 7、配列番号 6 8、配列番号 7 0、配列番号 7 1、配列番号 7 5、配列番号 7 6、配列番号 8 2、配列番号 8 3、配列番号 8 6、及び配列番号 9 6 のいずれか 1 つに記載の配列を含むか、それからなるか、またはそれから本質的になるガイド RNA を含む； 20

(b) 前記 c - J u n タンパク質をコードするヌクレオチド配列が、

(i) 配列番号 7 に記載の核酸配列に対して、少なくとも 8 9 %、少なくとも 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 %、少なくとも約 9 9 %、もしくは約 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列、

(i i) 配列番号 8 に記載の核酸配列に対して、少なくとも 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 %、少なくとも約 9 9 %、もしくは約 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列、 30

(i i i) 配列番号 1 0 に記載の核酸配列に対して、少なくとも約 3 0 %、少なくとも約 4 0 %、少なくとも約 5 0 %、少なくとも約 6 0 %、少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 %、少なくとも約 9 9 %、もしくは約 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列、

(i v) 配列番号 1 1 に記載の核酸配列に対して、少なくとも 7 9 %、少なくとも 8 0 %、少なくとも 8 1 %、少なくとも 8 2 %、少なくとも 8 3 %、少なくとも 8 4 %、少なくとも 8 5 %、少なくとも 8 6 %、少なくとも 8 7 %、少なくとも 8 8 %、少なくとも 8 9 %、少なくとも 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 %、少なくとも約 9 9 %、もしくは約 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列、 40

(v) 配列番号 1 2 に記載の核酸配列に対して、少なくとも 8 8 %、少なくとも 8 9 %、少なくとも 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 %、少なくとも約 9 9 %、もしくは約 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列、

(v i) 配列番号 1 3 に記載の核酸配列に対して、少なくとも 8 2 %、少なくとも 8 3 %、少なくとも 8 4 %、少なくとも 8 5 %、少なくとも 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 %、少なくとも約 9 9 %、もしくは約 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列、

(v i i) 配列番号 1 4 に記載の核酸配列に対して、少なくとも 9 0 %、少なくとも 50

約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98%、少なくとも約 99%、もしくは約 100%の配列同一性を有する核酸配列、

(viii) 配列番号 15 に記載の核酸配列に対して、少なくとも 55%、少なくとも約 55%、少なくとも約 60%、少なくとも約 65%、少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98%、少なくとも約 99%、もしくは約 100%の配列同一性を有する核酸配列、または

(ix) 配列番号 16 に記載の核酸配列に対して、少なくとも 85%、少なくとも 86%、少なくとも 87%、少なくとも 88%、少なくとも 89%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98%、少なくとも約 99%、もしくは約 100%の配列同一性を有する核酸配列を含む；または (c) (a) かつ (b) である、請求項 1 に記載の細胞組成物。

10

【請求項 6】

請求項 1 に記載の細胞組成物及び医薬的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 7】

腫瘍の治療を必要とする対象におけるその治療における使用のための、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の細胞組成物または請求項 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記腫瘍が、乳癌、頭頸部癌、子宮癌、脳癌、皮膚癌、腎癌、肺癌、結腸直腸癌、前立腺癌、肝臓癌、膀胱癌、腎臓癌、膵臓癌、甲状腺癌、食道癌、眼癌、胃 (stomach、gastric) 癌、胃腸癌、卵巣癌、子宮頸癌、癌腫、肉腫、白血病、リンパ腫、骨髄腫、またはそれらの組み合わせを含むがん由来する、請求項 7 に記載の細胞組成物または医薬組成物。

20

【請求項 9】

c - Jun タンパク質の発現レベルの増加、ならびに NR4A 遺伝子及び/または NR4A タンパク質のレベルの低下を示す細胞の産生方法であって、前記細胞をインビトロで、(i) c - Jun タンパク質をコードするヌクレオチド配列及び (ii) 遺伝子編集ツールで改変することを含み、前記遺伝子編集ツールは、ガイド RNA (gRNA) を含み、前記 NR4A 遺伝子及び/または NR4A タンパク質の発現を低下させることが可能であり、前記 gRNA は、配列番号 94、配列番号 30、配列番号 25、配列番号 26、配列番号 27、配列番号 28、配列番号 29、配列番号 52、配列番号 53、配列番号 54、配列番号 55、配列番号 56、配列番号 57、配列番号 58、配列番号 61、配列番号 65、配列番号 67、配列番号 68、配列番号 70、配列番号 71、配列番号 75、配列番号 76、配列番号 82、配列番号 83、配列番号 86、及び配列番号 96 のいずれか 1 つに記載の配列を含むか、それから本質的になるか、またはそれからなる、前記方法。

30

【請求項 10】

キメラ抗原受容体 (CAR) または T 細胞受容体 (TCR) を発現する T 細胞の疲弊を低減または阻害する方法であって、前記 T 細胞をインビトロで、NR4A 遺伝子及び/またはタンパク質の発現レベルが低下するように改変すること、ならびに前記 T 細胞をインビトロで、c - Jun タンパク質を過剰発現するように改変することを含み、前記方法。

40

【請求項 11】

前記 T 細胞を NR4A 遺伝子及び/またはタンパク質の発現レベルが低下するように改変することが、前記 T 細胞を、前記 T 細胞における前記 NR4A 遺伝子及び/またはタンパク質の発現レベルを低下させることが可能な遺伝子編集ツールと接触させることを含み、ここで場合により、前記遺伝子編集ツールは、ガイド RNA (gRNA) を含み、前記 gRNA は、配列番号 94、配列番号 30、配列番号 25、配列番号 26、配列番号 27、配列番号 28、配列番号 29、配列番号 52、配列番号 53、配列番号 54、配列番号 55、配列番号 56、配列番号 57、配列番号 58、配列番号 61、配列番号 65、配列番号 67、配列番号 68、配列番号 70、配列番号 71、配列番号 75、配列番号 76、配列番号 82、配列番号 83、配列番号 86、及び配列番号 96 のいずれか 1 つに記載の

50

配列を含むか、それから本質的になるか、またはそれからなる、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

抗原刺激に応答して、キメラ抗原受容体 (CAR) または T 細胞受容体 (TCR) を発現する T 細胞によってサイトカインの産生を増加させる方法であって、前記 T 細胞をインビトロで、(i) 前記 T 細胞が改変後に c - Jun タンパク質を過剰発現するように、前記 c - Jun タンパク質をコードするヌクレオチド配列で改変すること、及び (ii) 遺伝子編集ツールで改変することを含み、前記遺伝子編集ツールは、ガイド RNA (gRNA) を含み、前記 NR4A 遺伝子及び / または NR4A タンパク質の発現を低下させることが可能であり、前記 gRNA は、配列番号 94、配列番号 30、配列番号 25、配列番号 26、配列番号 27、配列番号 28、配列番号 29、配列番号 52、配列番号 53、配列番号 54、配列番号 55、配列番号 56、配列番号 57、配列番号 58、配列番号 61、配列番号 65、配列番号 67、配列番号 68、配列番号 70、配列番号 71、配列番号 75、配列番号 76、配列番号 82、配列番号 83、配列番号 86、及び配列番号 96 のいずれか 1 つに記載の配列を含むか、それから本質的になるか、またはそれからなる、前記方法。

10

【請求項 13】

持続抗原刺激に応答して、キメラ抗原受容体 (CAR) または T 細胞受容体 (TCR) を発現する T 細胞のエフェクター機能を増加させる方法であって、前記 T 細胞をインビトロで、(i) 前記 T 細胞が改変後に c - Jun タンパク質を過剰発現するように、前記 c - Jun タンパク質をコードするヌクレオチド配列で改変すること、及び (ii) 遺伝子編集ツールで改変することを含み、前記遺伝子編集ツールは、ガイド RNA (gRNA) を含み、前記 NR4A 遺伝子及び / または NR4A タンパク質の発現を低下させることが可能であり、前記 gRNA は、配列番号 94、配列番号 30、配列番号 25、配列番号 26、配列番号 27、配列番号 28、配列番号 29、配列番号 52、配列番号 53、配列番号 54、配列番号 55、配列番号 56、配列番号 57、配列番号 58、配列番号 61、配列番号 65、配列番号 67、配列番号 68、配列番号 70、配列番号 71、配列番号 75、配列番号 76、配列番号 82、配列番号 83、配列番号 86、及び配列番号 96 のいずれか 1 つに記載の配列を含むか、それから本質的になるか、またはそれからなる、前記方法。

20

30

【請求項 14】

前記 c - Jun タンパク質をコードするヌクレオチド配列が、

(a) 配列番号 7 に記載の核酸配列に対して、少なくとも 89%、少なくとも 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98%、少なくとも約 99%、もしくは約 100% の配列同一性を有する核酸配列、

(b) 配列番号 8 に記載の核酸配列に対して、少なくとも 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98%、少なくとも約 99%、もしくは約 100% の配列同一性を有する核酸配列、

(c) 配列番号 10 に記載の核酸配列に対して、少なくとも約 30%、少なくとも約 40%、少なくとも約 50%、少なくとも約 60%、少なくとも約 70%、少なくとも約 80%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98%、少なくとも約 99%、もしくは約 100% の配列同一性を有する核酸配列、

(d) 配列番号 11 に記載の核酸配列に対して、少なくとも 79%、少なくとも 80%、少なくとも 81%、少なくとも 82%、少なくとも 83%、少なくとも 84%、少なくとも 85%、少なくとも 86%、少なくとも 87%、少なくとも 88%、少なくとも 89%、少なくとも 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98%、少なくとも約 99%、もしくは約 100% の配列同一性を有する核酸配列、

40

(e) 配列番号 12 に記載の核酸配列に対して、少なくとも 88%、少なくとも 89%、

50

少なくとも90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、もしくは約100%の配列同一性を有する核酸配列、

(f) 配列番号13に記載の核酸配列に対して、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、もしくは約100%の配列同一性を有する核酸配列、

(g) 配列番号14に記載の核酸配列に対して、少なくとも90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、もしくは約100%の配列同一性を有する核酸配列、

(h) 配列番号15に記載の核酸配列に対して、少なくとも55%、少なくとも約55%、少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、もしくは約100%の配列同一性を有する核酸配列、または

(i) 配列番号16に記載の核酸配列に対して、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、もしくは約100%の配列同一性を有する核酸配列を含む、請求項9~13のいずれか1項に記載の方法。

【請求項15】

(a) リガンド結合タンパク質(例えば、CARまたはTCR)を発現し、(b) c-Junタンパク質のレベルが増加し、かつ(b)(i) NR4A1遺伝子及び/またはNR4A1タンパク質、(ii) NR4A2遺伝子及び/またはNR4A2タンパク質、(iii) NR4A3遺伝子及び/またはNR4A3タンパク質、または(iv)(i)~(iii)の任意の組み合わせの発現レベルが低下したT細胞を含む細胞組成物であって、前記T細胞は、配列番号94、配列番号30、配列番号25、配列番号26、配列番号27、配列番号28、配列番号29、配列番号52、配列番号53、配列番号54、配列番号55、配列番号56、配列番号57、配列番号58、配列番号61、配列番号65、配列番号67、配列番号68、配列番号70、配列番号71、配列番号75、配列番号76、配列番号82、配列番号83、配列番号86、及び配列番号96のいずれか1つに記載の配列を含むか、それからなるか、またはそれから本質的になるgRNAで改変されている、前記細胞組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0433

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0433】

本発明の態様を以下の項にさらに記載する：

[項1]

(i) NR4Aメンバー1(NR4A1)遺伝子及び/またはタンパク質、NR4Aメンバー2(NR4A2)遺伝子及び/またはタンパク質、ならびにNR4Aメンバー3(NR4A3)遺伝子及び/またはタンパク質からなる群から選択される核内受容体サブファミリー4グループA遺伝子及び/またはタンパク質の発現レベルの低下ならびに(ii) c-Junタンパク質の発現レベルの増加を発現する、改変された免疫細胞の集団を含む細胞組成物。

[項2]

前記NR4A遺伝子及び/またはNR4Aタンパク質が、NR4A1遺伝子及び/またはNR4A1タンパク質を含む、上記項1に記載の細胞組成物。

10

20

30

40

50

〔項 3〕

前記NR4A遺伝子及び／またはNR4Aタンパク質が、NR4A2遺伝子及び／またはNR4A2タンパク質を含む、上記項1に記載の細胞組成物。

〔項 4〕

前記NR4A遺伝子及び／またはNR4Aタンパク質が、NR4A3遺伝子及び／またはNR4A3タンパク質を含む、上記項1に記載の細胞組成物。

〔項 5〕

前記NR4A遺伝子及び／またはNR4Aタンパク質が、NR4A1遺伝子及び／またはNR4A1タンパク質ならびにNR4A2遺伝子及び／またはNR4A2タンパク質の両方を含む、上記項1に記載の細胞組成物。

10

〔項 6〕

前記NR4A遺伝子及び／またはNR4Aタンパク質が、NR4A1遺伝子及び／またはNR4A1タンパク質ならびにNR4A3遺伝子及び／またはNR4A3タンパク質の両方を含む、上記項1に記載の細胞組成物。

〔項 7〕

前記NR4A遺伝子及び／またはNR4Aタンパク質が、NR4A2遺伝子及び／またはNR4A2タンパク質ならびにNR4A3遺伝子及び／またはNR4A3タンパク質の両方を含む、上記項1に記載の細胞組成物。

〔項 8〕

前記NR4A遺伝子及び／またはNR4Aタンパク質が、NR4A1遺伝子及び／またはNR4A1タンパク質、NR4A2遺伝子及び／またはNR4A2タンパク質ならびにNR4A3遺伝子及び／またはNR4A3タンパク質を含む、上記項1に記載の細胞組成物。

20

〔項 9〕

前記改変された免疫細胞の集団における前記NR4A遺伝子及び／またはNR4Aタンパク質の発現レベルが、参照細胞組成物（例えば、細胞が、前記NR4A遺伝子及び／またはNR4Aタンパク質の発現レベルが低下するように改変されていない対応する細胞組成物）と比較して、少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、または少なくとも約100%低下する、上記項1～8のいずれか1項に記載の細胞組成物。

30

〔項 10〕

前記改変された免疫細胞が、リンパ球、好中球、単球、マクロファージ、樹状細胞、及びそれらの任意の組み合わせを含む、上記項1～9のいずれか1項に記載の細胞組成物。

〔項 11〕

前記リンパ球が、T細胞、腫瘍浸潤リンパ球（TIL）、リンホカイン活性化キラー細胞、ナチュラルキラー（NK）細胞、及びそれらの任意の組み合わせを含む、上記項10に記載の細胞組成物。

〔項 12〕

前記リンパ球が、T細胞である、上記項11に記載の細胞組成物。

40

〔項 13〕

前記T細胞が、キメラ抗原受容体（CAR）及び／またはT細胞受容体（TCR）、例えば、操作されたTCRを含む、上記項12に記載の細胞組成物。

〔項 14〕

前記CAR及び／または前記TCRが、腫瘍抗原に特異的に結合する、上記項13に記載の細胞組成物。

〔項 15〕

前記CAR及び／または前記TCRが、CD19、TRAC、TCR、BCMA、CLL-1、CS1、CD38、CD19、TSHR、CD123、CD22、CD30、CD70、CD171、CD33、EGFRvIII、GD2、GD3、TnAg、P

50

SMA、ROR1、ROR2、GPC1、GPC2、FLT3、FAP、TAG72、CD44v6、CEA、EPCAM、B7H3、KIT、IL-13Ra2、メソテリン、IL-11Ra、PSCA、PRSS21、VEGFR2、LewisY、CD24、PDGFR-ベータ、SSEA-4、CD20、葉酸受容体アルファ、ERBB2(HER2/neu)、MUC1、MUC16、EGFR、NCAM、プロスターゼ、PAP、ELF2M、エフリンB2、IGF-I受容体、CAIX、LMP2、gp100、bcrr-ab1、チロシナーゼ、EphA2、フコシルGM1、sLe、GM3、TGS5、HMWMAA、o-アセチル-GD2、葉酸受容体ベータ、TEM1/CD248、TEM7R、CLDN6、GPRC5D、CXORF61、CD97、CD179a、ALK、ポリシアル酸、PLAC1、GloboH、NY-BR-1、UPK2、HAVCR1、ADRB3、PANX3、GPR20、LY6K、OR51E2、TARP、WT1、NY-ESO-1、LAGE-1a、MAGE-A1、レグマイン、HPV E6、E7、MAGE A1、ETV6-AML、精子タンパク質17、XAGE1、Tie2、MAD-CT-1、MAD-CT-2、Fos関連抗原1、p53、p53変異体、プロステイン、サバイピン及びテロメラーゼ、PCTA-1/ガレクチン8、MelanA/MART1、Ras変異体、hTERT、肉腫転座切断点、ML-IAP、ERG(TMPRSS2-ETS融合遺伝子)、NA17、PAX3、アンドロゲン受容体、サイクリンB1、MYCN、RhoC、TRP-2、CYP1B1、BORIS、SART3、PAX5、OY-TES1、LCK、AKAP-4、SSX2、RAGE-1、ヒトテロメラーゼ逆転写酵素、RU1、RU2、腸カルボキシルエステラーゼ、mut hsp70-2、CD79a、CD79b、CD72、LAIR1、FCAR、LILRA2、CD300LF、CLEC12A、BST2、EMR2、LY75、GPC3、FCRL5、IGLL1、またはそれらの任意の組み合わせに特異的に結合する、上記項13または14に記載の細胞組成物。

10

20

30

40

50

[項16]

前記CAR及び/または前記TCRが、ROR1に特異的に結合する、上記項15に記載の細胞組成物。

[項17]

前記CARが、R12、R11、2A2、またはそれらの任意の組み合わせに由来する抗原結合ドメインを含む、上記項16に記載の細胞組成物。

[項18]

前記CARが、配列番号17を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号21を含む軽鎖可変ドメインを含む、上記項16または17に記載の細胞組成物。

[項19]

前記改変された免疫細胞の集団が、約50%未満、約40%未満、約30%未満、約20%未満、約10%未満、または約5%未満のエフェクターT細胞を有する、上記項1~18のいずれか1項に記載の細胞組成物。

[項20]

前記改変された免疫細胞の集団が、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、または約100%のナイーブT(T_N)細胞、セントラルメモリーT細胞(T_{CM}細胞)、幹メモリーT(T_{SCM})細胞、またはそれらの任意の組み合わせを含む、上記項1~19のいずれか1項に記載の細胞組成物。

[項21]

前記改変された免疫細胞が、遺伝子編集ツールでNR4A遺伝子及び/またはNR4Aタンパク質の発現を低下させるように改変されている、上記項1~20のいずれか1項に記載の細胞組成物。

[項22]

前記遺伝子編集ツールが、(i)前記NR4A1遺伝子及び/またはタンパク質、(ii)前記NR4A2遺伝子及び/またはタンパク質、(iii)前記NR4A3遺伝子及

び/またはタンパク質、または(i v)それらの任意の組み合わせのレベルを低下させることが可能である、上記項21に記載の細胞組成物。

[項23]

前記遺伝子編集ツールが、shRNA、siRNA、miRNA、アンチセンスオリゴヌクレオチド、CRISPR、ジンクフィンガーヌクレアーゼ、TALEN、メガヌクレアーゼ、制限エンドヌクレアーゼ、またはそれらの任意の組み合わせを含む、上記項21または22に記載の細胞組成物。

[項24]

前記遺伝子編集ツールが、CRISPRである、上記項23に記載の細胞組成物。

[項25]

前記遺伝子編集ツールが、配列番号25、配列番号26、配列番号27、配列番号28、配列番号29、配列番号30、配列番号52、配列番号53、配列番号54、配列番号55、配列番号56、配列番号57、配列番号58、配列番号61、配列番号65、配列番号67、配列番号68、配列番号70、配列番号71、配列番号75、配列番号76、配列番号82、配列番号83、配列番号86、配列番号94、及び配列番号96のいずれか1つに記載の配列を含むか、それからなるか、またはそれから本質的になるガイドRNAを含む、上記項21~24のいずれか1項に記載の細胞組成物。

[項26]

前記c-Junタンパク質が、配列番号6に記載のアミノ酸配列に対して、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、または約100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、上記項1~25のいずれか1項に記載の細胞組成物。

[項27]

前記c-Junタンパク質が、配列番号6に記載のアミノ酸配列を含む、上記項1~26のいずれか1項に記載の細胞組成物。

[項28]

前記改変された免疫細胞が、前記改変された免疫細胞が前記c-Junタンパク質を過剰発現するように、前記c-Junタンパク質をコードするヌクレオチド配列で改変されている、上記項1~27のいずれか1項に記載の細胞組成物。

[項29]

前記c-Junタンパク質をコードするヌクレオチド配列が、

(a) 配列番号7に記載の核酸配列に対して、少なくとも約89%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、もしくは約100%の配列同一性を有する核酸配列、

(b) 配列番号8に記載の核酸配列に対して、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、もしくは約100%の配列同一性を有する核酸配列、

(c) 配列番号10に記載の核酸配列に対して、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、もしくは約100%の配列同一性を有する核酸配列、

(d) 配列番号11に記載の核酸配列に対して、少なくとも約79%、少なくとも約80%、少なくとも約81%、少なくとも約82%、少なくとも約83%、少なくとも約84%、少なくとも約85%、少なくとも約86%、少なくとも約87%、少なくとも約88%、少なくとも約89%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、もしくは約100%の配列同一性を有する核酸配列、

(e) 配列番号12に記載の核酸配列に対して、少なくとも約88%、少なくとも約89%、

10

20

30

40

50

少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98%、少なくとも約 99%、もしくは約 100%の配列同一性を有する核酸配列、

(f) 配列番号 13 に記載の核酸配列に対して、少なくとも 82%、少なくとも 83%、少なくとも 84%、少なくとも 85%、少なくとも 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98%、少なくとも約 99%、もしくは約 100%の配列同一性を有する核酸配列、

(g) 配列番号 14 に記載の核酸配列に対して、少なくとも 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98%、少なくとも約 99%、もしくは約 100%の配列同一性を有する核酸配列、

(h) 配列番号 15 に記載の核酸配列に対して、少なくとも 55%、少なくとも約 55%、少なくとも約 60%、少なくとも約 65%、少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98%、少なくとも約 99%、もしくは約 100%の配列同一性を有する核酸配列、または

(i) 配列番号 16 に記載の核酸配列に対して、少なくとも 85%、少なくとも 86%、少なくとも 87%、少なくとも 88%、少なくとも 89%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98%、少なくとも約 99%、もしくは約 100%の配列同一性を有する核酸配列を含む、上記項 1 ~ 28 のいずれか 1 項に記載の細胞組成物。

[項 3 0]

前記 c - J u n タンパク質をコードするヌクレオチド配列が、配列番号 7 に記載の核酸配列に対して、少なくとも 89%、少なくとも 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98%、または少なくとも約 99%の配列同一性を有する核酸配列を含む、上記項 29 に記載の細胞組成物。

[項 3 1]

前記 c - J u n タンパク質をコードするヌクレオチド配列が、配列番号 8 に記載の核酸配列に対して、少なくとも 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98%、または少なくとも約 99%の配列同一性を有する核酸配列を含む、上記項 29 に記載の細胞組成物。

[項 3 2]

前記 c - J u n タンパク質をコードするヌクレオチド配列が、配列番号 10 に記載の核酸配列に対して、少なくとも約 30%、少なくとも約 40%、少なくとも約 50%、少なくとも約 60%、少なくとも約 70%、少なくとも約 80%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98%、または少なくとも約 99%の配列同一性を有する核酸配列を含む、上記項 29 に記載の細胞組成物。

[項 3 3]

前記 c - J u n タンパク質をコードするヌクレオチド配列が、配列番号 11 に記載の核酸配列に対して、少なくとも 79%、少なくとも 80%、少なくとも 81%、少なくとも 82%、少なくとも 83%、少なくとも 84%、少なくとも 85%、少なくとも 86%、少なくとも 87%、少なくとも 88%、少なくとも 89%、少なくとも 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98%、または少なくとも約 99%の配列同一性を有する核酸配列を含む、上記項 29 に記載の細胞組成物。

[項 3 4]

前記 c - J u n タンパク質をコードするヌクレオチド配列が、配列番号 12 に記載の核酸配列に対して、少なくとも 88%、少なくとも 89%、少なくとも 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98%、または少なくとも約 99%の配列同一性を有する核酸配列を含む、上記項 29 に記載の細胞組成物。

10

20

30

40

50

[項 3 5]

前記 c - J u n タンパク質をコードするヌクレオチド配列が、配列番号 1 3 に記載の核酸配列に対して、少なくとも 8 2 %、少なくとも 8 3 %、少なくとも 8 4 %、少なくとも 8 5 %、少なくとも 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 %、または少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有する核酸配列を含む、上記項 2 9 に記載の細胞組成物。

[項 3 6]

前記 c - J u n タンパク質をコードするヌクレオチド配列が、配列番号 1 4 に記載の核酸配列に対して、少なくとも 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 %、または少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有する核酸配列を含む、上記項 2 9 に記載の細胞組成物。

10

[項 3 7]

前記 c - J u n タンパク質をコードするヌクレオチド配列が、配列番号 1 5 に記載の核酸配列に対して、少なくとも 5 5 %、少なくとも約 5 5 %、少なくとも約 6 0 %、少なくとも約 6 5 %、少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 %、または少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有する核酸配列を含む、上記項 2 9 に記載の細胞組成物。

[項 3 8]

前記 c - J u n タンパク質をコードするヌクレオチド配列が、配列番号 1 6 に記載の核酸配列に対して、少なくとも 8 5 %、少なくとも 8 6 %、少なくとも 8 7 %、少なくとも 8 8 %、少なくとも 8 9 %、少なくとも 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 %、または少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有する核酸配列を含む、上記項 2 9 に記載の細胞組成物。

20

[項 3 9]

前記改変された免疫細胞が、c - J u n の内因性発現を高めることが可能な転写活性化因子で改変されている、上記項 1 ~ 3 8 のいずれか 1 項に記載の細胞組成物。

[項 4 0]

前記改変された免疫細胞の集団が、参照免疫細胞（例えば、c - J u n 発現を高めるように、及び / または N R 4 A 遺伝子（複数可）及び / または N R 4 A タンパク質（複数可）の発現が低下するように改変されなかった対応する細胞）と比較して、対象において 1 つ以上の特性の向上を示す、上記項 1 ~ 3 9 のいずれか 1 項に記載の細胞組成物。

30

[項 4 1]

前記改変された免疫細胞の 1 つ以上の特性の向上が、(i) 増殖の向上、(i i) 細胞傷害性の向上、(i i i) サイトカイン発現の向上、(i v) 持続性の向上、または (v) それらの任意の組み合わせを含む、上記項 4 0 に記載の細胞組成物。

[項 4 2]

前記改変された免疫細胞が、サイトカイン発現の向上を示す、上記項 4 1 に記載の細胞組成物。

[項 4 3]

前記サイトカインが、インターロイキン - 2 (I L - 2)、インターフェロン - (I F N -)、腫瘍壊死因子 - (T N F -)、またはそれらの任意の組み合わせを含む、上記項 4 2 に記載の細胞組成物。

40

[項 4 4]

前記 I L - 2 の発現レベルが、参照免疫細胞の集団における I L - 2 の発現レベルと比較して、少なくとも約 2 倍 ~ 少なくとも約 1 0 倍に増加する、上記項 4 3 に記載の細胞組成物。

[項 4 5]

前記 I F N - の発現レベルが、参照免疫細胞の集団における I F N - の発現レベルと比較して、少なくとも約 2 倍 ~ 少なくとも約 1 0 倍に増加する、上記項 4 3 または 4 4

50

に記載の細胞組成物。

[項 4 6]

前記 T N F - の発現レベルが、参照免疫細胞の集団における T N F - の発現レベルと比較して、少なくとも約 2 倍～少なくとも約 1 0 倍に増加する、上記項 4 3 ~ 4 5 のいずれか 1 項に記載の細胞組成物。

[項 4 7]

前記改変された免疫細胞が、参照免疫細胞（例えば、c - J u n 発現を高めるように、及び/または N R 4 A 遺伝子（複数可）及び/または N R 4 A タンパク質（複数可）の発現が低下するように改変されなかった対応する細胞）と比較して、疲弊または機能不全の減少を示す、上記項 1 ~ 4 6 のいずれか 1 項に記載の細胞組成物。

10

[項 4 8]

前記改変された免疫細胞が、アポトーシスの減少を示すか、またはアポトーシスを示さない（アポトーシス抵抗性）、上記項 4 7 に記載の細胞組成物。

[項 4 9]

前記改変された免疫細胞が、減少した免疫チェックポイントマーカーを発現する（免疫チェックポイント抵抗性である）、上記項 4 7 または 4 8 に記載の細胞組成物。

[項 5 0]

前記改変された免疫細胞が、腫瘍微小環境（T M E）において抗腫瘍機能を維持する、上記項 1 ~ 4 9 のいずれか 1 項に記載の細胞組成物。

[項 5 1]

前記改変された免疫細胞が、(i) 低酸素環境での活性の向上、(i i) 低栄養（すなわち、グルコース）環境での活性の向上、(i i i) 抑制性代謝産物/サイトカイン（例えば、アデノシン、T G F - 、R O S 等）の存在下での活性の向上、(i v) 抑制細胞（例えば、M D S C、T r e g 等）への曝露時の活性の向上、または(v) それらの任意の組み合わせを示す、上記項 5 0 に記載の細胞組成物。

20

[項 5 2]

上記項 1 ~ 5 1 のいずれか 1 項に記載の細胞組成物及び医薬的に許容される担体を含む医薬組成物。

[項 5 3]

腫瘍の治療を必要とする対象におけるその治療方法であって、前記対象に対して、上記項 1 ~ 5 1 のいずれか 1 項に記載の細胞組成物または上記項 5 2 に記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。

30

[項 5 4]

前記投与により、前記対象における腫瘍体積が、参照腫瘍体積（例えば、前記投与の前の前記対象における腫瘍体積及び/または前記投与を受けなかった対象における腫瘍体積）と比較して減少する、上記項 5 3 に記載の方法。

[項 5 5]

前記腫瘍体積が、前記投与後に、前記参照腫瘍体積（例えば、前記投与の前の前記対象における腫瘍体積及び/または前記投与を受けなかった対象における腫瘍体積）と比較して、少なくとも約 5 %、少なくとも約 1 0 %、少なくとも約 2 0 %、少なくとも約 3 0 %、少なくとも約 4 0 %、少なくとも約 5 0 %、少なくとも約 6 0 %、少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 9 0 %、または少なくとも約 1 0 0 % 減少する、上記項 5 4 に記載の方法。

40

[項 5 6]

前記投与により、前記対象における腫瘍重量が、参照腫瘍重量（例えば、前記投与の前の前記対象における腫瘍重量及び/または前記投与を受けなかった対象における腫瘍重量）と比較して減少する、上記項 5 3 ~ 5 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

[項 5 7]

前記腫瘍重量が、前記投与後に、前記参照腫瘍重量（例えば、前記投与の前の前記対象における腫瘍重量及び/または前記投与を受けなかった対象における腫瘍重量）と比較し

50

て、少なくとも約 5 %、少なくとも約 10 %、少なくとも約 20 %、少なくとも約 30 %、少なくとも約 40 %、少なくとも約 50 %、少なくとも約 60 %、少なくとも約 70 %、少なくとも約 80 %、少なくとも約 90 %、または少なくとも約 100 % 減少する、上記項 5 6 に記載の方法。

[項 5 8]

前記投与により、前記対象における前記免疫細胞の 1 つ以上の特性が向上する、上記項 5 3 ~ 5 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

[項 5 9]

前記免疫細胞の特性の向上が、(i) 増殖の向上、(i i) 細胞傷害性の向上、(i i i) サイトカイン発現の向上、(i v) 持続性の向上、または(v) それらの任意の組み合わせを含む、上記項 5 8 に記載の方法。

10

[項 6 0]

前記投与により、サイトカイン発現が向上する、上記項 5 9 に記載の方法。

[項 6 1]

前記サイトカインが、IL - 2、IFN - 、TNF - 、またはそれらの任意の組み合わせを含む、上記項 6 0 に記載の方法。

[項 6 2]

前記投与により、前記免疫細胞の疲弊または機能不全が減少するか、または防止される、上記項 5 3 ~ 6 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

[項 6 3]

前記免疫細胞が、アポトーシスの減少を示すか、またはアポトーシスを示さない(アポトーシス抵抗性)、上記項 6 2 に記載の方法。

20

[項 6 4]

前記免疫細胞が、免疫チェックポイントマーカーの低下を示すかまたは免疫チェックポイントマーカーを示さない(免疫チェックポイント抵抗性である)、上記項 6 2 または 6 3 に記載の方法。

[項 6 5]

前記免疫細胞が、腫瘍微小環境(T M E)において抗腫瘍機能を維持する、上記項 5 3 ~ 6 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

[項 6 6]

前記免疫細胞が、(i) 低酸素環境での活性の向上、(i i) 低栄養(すなわち、グルコース)環境での活性の向上、(i i i) 抑制性代謝産物/サイトカイン抵抗性(アデノシン、TGF - 、ROS等)の存在下での活性の向上、(i v) 抑制細胞(例えば、M D S C、T r e g 等)への曝露時の活性の向上、またはそれらの任意の組み合わせを示す、上記項 6 5 に記載の方法。

30

[項 6 7]

前記腫瘍が、乳癌、頭頸部癌、子宮癌、脳癌、皮膚癌、腎癌、肺癌、結腸直腸癌、前立腺癌、肝臓癌、膀胱癌、腎臓癌、膵臓癌、甲状腺癌、食道癌、眼癌、胃(s t o m a c h、g a s t r i c)癌、胃腸癌、卵巣癌、子宮頸癌、癌腫、肉腫、白血病、リンパ腫、骨髄腫、またはそれらの組み合わせを含むがん由来する、上記項 5 3 ~ 6 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

[項 6 8]

前記対象に対して、さらなる治療薬を投与することを含む、上記項 5 3 ~ 6 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

[項 6 9]

前記さらなる治療薬が、化学療法薬、標的化抗がん療法、腫瘍溶解薬、細胞毒性薬、免疫ベースの治療、サイトカイン、外科手術、放射線治療、共刺激分子の活性化因子、免疫チェックポイント阻害剤、ワクチン、細胞免疫療法、またはそれらの任意の組み合わせを含む、上記項 6 8 に記載の方法。

[項 7 0]

50

前記さらなる治療薬が、免疫チェックポイント阻害剤である、上記項 6 9 に記載の方法。

[項 7 1]

前記免疫チェックポイント阻害剤が、抗 P D - 1 抗体、抗 P D - L 1 抗体、抗 L A G - 3 抗体、抗 C T L A - 4 抗体、抗 G I T R 抗体、抗 T I M 3 抗体、及びそれらの任意の組み合わせを含む、上記項 6 9 または 7 0 に記載の方法。

[項 7 2]

前記さらなる治療薬及び前記細胞組成物が、同時に投与される、上記項 6 8 ~ 7 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

[項 7 3]

前記さらなる治療薬及び前記細胞組成物が、連続して投与される、上記項 6 8 ~ 7 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

[項 7 4]

前記細胞組成物が、非経口投与、筋肉内投与、皮下投与、点眼、静脈内投与、腹腔内投与、皮内投与、眼窩内投与、脳内投与、頭蓋内投与、脊髄内投与、心室内投与、髄腔内投与、大槽内投与、嚢内投与、腫瘍内投与、またはそれらの任意の組み合わせで投与される、上記項 5 3 ~ 7 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

[項 7 5]

上記項 1 ~ 5 1 のいずれか 1 項に記載の細胞組成物の調製方法であって、免疫細胞を遺伝子編集ツールで改変することであって、前記遺伝子編集ツールが、前記 N R 4 A 遺伝子及び / または N R 4 A タンパク質のいずれか 1 つの発現を減少させる、前記改変すること、

[項 7 6]

c - J u n を過剰発現するように前記免疫細胞を改変することが、前記免疫細胞を、c - J u n タンパク質をコードするヌクレオチド配列と接触させることを含む、上記項 7 5 に記載の方法。

[項 7 7]

c - J u n を過剰発現するように前記免疫細胞を改変することが、前記免疫細胞を、前記内因性 c - J u n タンパク質の発現を増加させることが可能な転写活性化因子と接触させることを含む、上記項 7 5 または 7 6 に記載の方法。

[項 7 8]

前記転写活性化因子が、エンドヌクレアーゼ活性を欠くように改変された C a s タンパク質に結合される、上記項 7 7 に記載の方法。

[項 7 9]

c - J u n タンパク質を過剰発現する、ならびに N R 4 A 遺伝子及び / または N R 4 A タンパク質のレベルが低下した細胞の産生方法であって、前記細胞を、(i) c - J u n タンパク質をコードするヌクレオチド配列及び (i i) 遺伝子編集ツールで改変することを含み、前記遺伝子編集ツールは、ガイド R N A (g R N A) を含み、前記 N R 4 A 遺伝子及び / または N R 4 A タンパク質の発現を低下させることが可能であり、前記 g R N A は、配列番号 2 5、配列番号 2 6、配列番号 2 7、配列番号 2 8、配列番号 2 9、配列番号 3 0、配列番号 5 2、配列番号 5 3、配列番号 5 4、配列番号 5 5、配列番号 5 6、配列番号 5 7、配列番号 5 8、配列番号 6 1、配列番号 6 5、配列番号 6 7、配列番号 6 8、配列番号 7 0、配列番号 7 1、配列番号 7 5、配列番号 7 6、配列番号 8 2、配列番号 8 3、配列番号 8 6、配列番号 9 4、及び配列番号 9 6 のいずれか 1 つに記載の配列を含むか、それから本質的になるか、またはそれからなる、前記方法。

[項 8 0]

キメラ抗原受容体 (C A R) または T 細胞受容体 (T C R) を発現する細胞の疲弊を低減または阻害する方法であって、前記細胞を、N R 4 A 遺伝子及び / またはタンパク質の発現レベルが低下するように改変すること、ならびに前記細胞を、c - J u n タンパク質を過剰発現するように改変することを含む、前記方法。

10

20

30

40

50

[項 8 1]

前記 NR 4 A 遺伝子及び / または NR 4 A タンパク質が、NR 4 A 1 遺伝子及び / または NR 4 A 1 タンパク質を含む、上記項 8 0 に記載の方法。

[項 8 2]

前記 NR 4 A 遺伝子及び / または NR 4 A タンパク質が、NR 4 A 2 遺伝子及び / または NR 4 A 2 タンパク質を含む、上記項 8 0 または 8 1 に記載の方法。

[項 8 3]

前記 NR 4 A 遺伝子及び / または NR 4 A タンパク質が、NR 4 A 3 遺伝子及び / または NR 4 A 3 タンパク質を含む、上記項 8 0 ~ 8 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

[項 8 4]

前記 NR 4 A 遺伝子及び / またはタンパク質の発現の低下により、前記細胞の疲弊が低減または阻害される、上記項 8 0 ~ 8 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

[項 8 5]

前記細胞が免疫細胞である、上記項 7 9 ~ 8 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

[項 8 6]

前記細胞における NR 4 A 遺伝子及び / またはタンパク質の発現レベルが、参照細胞組成物（例えば、細胞が、前記 NR 4 A 遺伝子及び / または NR 4 A タンパク質の発現レベルが低下するように改変されていない対応する細胞組成物）と比較して、少なくとも約 5 %、少なくとも約 1 0 %、少なくとも約 2 0 %、少なくとも約 3 0 %、少なくとも約 4 0 %、少なくとも約 5 0 %、少なくとも約 6 0 %、少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 9 0 %、または少なくとも約 1 0 0 % 低下する、上記項 7 9 ~ 8 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

[項 8 7]

前記細胞を改変することが、前記細胞を、前記細胞における前記 NR 4 A 遺伝子及び / またはタンパク質の発現レベルを低下させることが可能な遺伝子編集ツールと接触させることを含む、上記項 7 9 ~ 8 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

[項 8 8]

c - J u n タンパク質を過剰発現するように前記細胞を改変することが、前記免疫細胞を、c - J u n タンパク質をコードするヌクレオチド配列と接触させることを含む、上記項 8 0 ~ 8 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

[項 8 9]

c - J u n を過剰発現するように前記免疫細胞を改変することが、前記免疫細胞を、前記内因性 c - J u n タンパク質の発現を増加させることが可能な転写活性化因子と接触させることを含む、上記項 8 0 ~ 8 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

[項 9 0]

前記転写活性化因子が、エンドヌクレアーゼ活性を欠くように改変された C a s タンパク質に結合される、上記項 8 9 に記載の方法。

[項 9 1]

抗原刺激に応答して、キメラ抗原受容体 (C A R) または T 細胞受容体 (T C R) を発現する細胞によってサイトカインの産生を増加させる方法であって、前記細胞を、(i) 前記細胞が改変後に c - J u n タンパク質を過剰発現するように、前記 c - J u n タンパク質をコードするヌクレオチド配列で改変すること、及び (i i) 遺伝子編集ツールで改変することを含み、前記遺伝子編集ツールは、ガイド RNA (g R N A) を含み、前記 NR 4 A 遺伝子及び / または NR 4 A タンパク質の発現を低下させることが可能であり、前記 g R N A は、配列番号 2 5、配列番号 2 6、配列番号 2 7、配列番号 2 8、配列番号 2 9、配列番号 3 0、配列番号 5 2、配列番号 5 3、配列番号 5 4、配列番号 5 5、配列番号 5 6、配列番号 5 7、配列番号 5 8、配列番号 6 1、配列番号 6 5、配列番号 6 7、配列番号 6 8、配列番号 7 0、配列番号 7 1、配列番号 7 5、配列番号 7 6、配列番号 8 2、配列番号 8 3、配列番号 8 6、配列番号 9 4、及び配列番号 9 6 のいずれか 1 つに記載の配列を含むか、それから本質的になるか、またはそれからなる、前記方法。

10

20

30

40

50

[項 9 2]

前記サイトカインが、IFN-、IL-2、TNF-、またはそれらの組み合わせを含む、上記項91に記載の方法。

[項 9 3]

前記改変後、前記抗原刺激に应答した前記サイトカインの産生は、参照細胞（例えば、前記c-Junのヌクレオチド配列及び/または遺伝子編集ツールで改変されなかった対応する細胞）と比較して、少なくとも約1倍、少なくとも約2倍、少なくとも約3倍、少なくとも約4倍、少なくとも約5倍、少なくとも約6倍、少なくとも約7倍、少なくとも約8倍、少なくとも約9倍、少なくとも約10倍、少なくとも約11倍、少なくとも約12倍、少なくとも約13倍、少なくとも約14倍、少なくとも約15倍、少なくとも約16倍、少なくとも約17倍、少なくとも約18倍、少なくとも約19倍、少なくとも約20倍、少なくとも約25倍、少なくとも約30倍、少なくとも約35倍、少なくとも約40倍、少なくとも約45倍、または少なくとも約50倍増加する、上記項91または92に記載の方法。

10

[項 9 4]

持続抗原刺激に应答して、キメラ抗原受容体(CAR)またはT細胞受容体(TCR)を発現する細胞のエフェクター機能を増加させる方法であって、前記細胞を、(i)前記細胞が改変後にc-Junタンパク質を過剰発現するように、前記c-Junタンパク質をコードするヌクレオチド配列で改変すること、及び(ii)遺伝子編集ツールで改変することを含み、前記遺伝子編集ツールは、ガイドRNA(gRNA)を含み、前記NR4A遺伝子及び/またはNR4Aタンパク質の発現を低下させることが可能であり、前記gRNAは、配列番号25、配列番号26、配列番号27、配列番号28、配列番号29、配列番号30、配列番号52、配列番号53、配列番号54、配列番号55、配列番号56、配列番号57、配列番号58、配列番号61、配列番号65、配列番号67、配列番号68、配列番号70、配列番号71、配列番号75、配列番号76、配列番号82、配列番号83、配列番号86、配列番号94、及び配列番号96のいずれか1つに記載の配列を含むか、それから本質的になるか、またはそれからなる、前記方法。

20

[項 9 5]

前記改変後、前記細胞が、参照細胞（例えば、前記c-Junのヌクレオチド配列及び/または遺伝子編集ツールで改変されなかった対応する細胞）と比較して、少なくとも1回、少なくとも2回、または少なくとも3回のさらなる抗原刺激アッセイに対してエフェクター機能を保持する、上記項94に記載の方法。

30

[項 9 6]

前記エフェクター機能が、(i)標的細胞（例えば、腫瘍細胞）を殺傷する能力、(ii)さらなる抗原刺激時にサイトカインを産生する能力、または(iii)(i)と(ii)の両方を含む、上記項94または95に記載の方法。

[項 9 7]

前記c-Junタンパク質をコードするヌクレオチド配列が、
 (a)配列番号7に記載の核酸配列に対して、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、もしくは約100%の配列同一性を有する核酸配列、
 (b)配列番号8に記載の核酸配列に対して、少なくとも90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、もしくは約100%の配列同一性を有する核酸配列、
 (c)配列番号10に記載の核酸配列に対して、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、もしくは約100%の配列同一性を有する核酸配列、

40

(d)配列番号11に記載の核酸配列に対して、少なくとも79%、少なくとも80%、

50

少なくとも 81%、少なくとも 82%、少なくとも 83%、少なくとも 84%、少なくとも 85%、少なくとも 86%、少なくとも 87%、少なくとも 88%、少なくとも 89%、少なくとも 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98%、少なくとも約 99%、もしくは約 100%の配列同一性を有する核酸配列、

(e) 配列番号 12 に記載の核酸配列に対して、少なくとも 88%、少なくとも 89%、少なくとも 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98%、少なくとも約 99%、もしくは約 100%の配列同一性を有する核酸配列、

(f) 配列番号 13 に記載の核酸配列に対して、少なくとも 82%、少なくとも 83%、少なくとも 84%、少なくとも 85%、少なくとも 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98%、少なくとも約 99%、もしくは約 100%の配列同一性を有する核酸配列、

10

(g) 配列番号 14 に記載の核酸配列に対して、少なくとも 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98%、少なくとも約 99%、もしくは約 100%の配列同一性を有する核酸配列、

(h) 配列番号 15 に記載の核酸配列に対して、少なくとも 55%、少なくとも約 55%、少なくとも約 60%、少なくとも約 65%、少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98%、少なくとも約 99%、もしくは約 100%の配列同一性を有する核酸配列、または

20

(i) 配列番号 16 に記載の核酸配列に対して、少なくとも 85%、少なくとも 86%、少なくとも 87%、少なくとも 88%、少なくとも 89%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98%、少なくとも約 99%、もしくは約 100%の配列同一性を有する核酸配列を含む、上記項 76 ~ 96 のいずれか 1 項に記載の方法。

[項 9 8]

上記項 75 ~ 78 のいずれか 1 項に記載の方法によって調製される細胞組成物。

[項 9 9]

(a) リガンド結合タンパク質 (例えば、CAR または TCR) を発現し、(b) c - Jun タンパク質のレベルが増加し、かつ (b) (i) NR4A1 遺伝子及び / または NR4A1 タンパク質、(ii) NR4A2 遺伝子及び / または NR4A2 タンパク質、(iii) NR4A3 遺伝子及び / または NR4A3 タンパク質、または (iv) (i) ~ (iii) の任意の組み合わせの発現レベルが低下した細胞を含む細胞組成物であって、前記細胞は、配列番号 25、配列番号 26、配列番号 27、配列番号 28、配列番号 29、配列番号 30、配列番号 52、配列番号 53、配列番号 54、配列番号 55、配列番号 56、配列番号 57、配列番号 58、配列番号 61、配列番号 65、配列番号 67、配列番号 68、配列番号 70、配列番号 71、配列番号 75、配列番号 76、配列番号 82、配列番号 83、配列番号 86、配列番号 94、及び配列番号 96 のいずれか 1 つに記載の配列を含むか、それからなるか、またはそれから本質的になる gRNA で改変されている、前記細胞組成物。

30

40

[項 100]

前記細胞が、インピボ細胞を含む、上記項 99 に記載の細胞組成物。

[項 101]

前記細胞が、エキソピボ細胞またはインピトロ細胞を含む、上記項 99 に記載の細胞組成物。

[項 102]

上記項 98 ~ 101 のいずれか 1 項に記載の細胞組成物を含む医薬組成物。

[項 103]

(i) NR4A 遺伝子及び / またはタンパク質の発現を低下させるための遺伝子編集ツ

50

ール、

(i i) キメラ抗原受容体 (C A R) または T 細胞受容体 (T C R) を含むベクター、
(i i i) c - J u n タンパク質をコードするヌクレオチド配列、ならびに
上記項 5 3 ~ 7 4 のいずれか 1 項に記載の方法に従って腫瘍を治療するための使用説明書
を含むキット。

[項 1 0 4]

(i) N R 4 A 遺伝子及び / またはタンパク質の発現を低下させるための遺伝子編集ツ
ール、

(i i) キメラ抗原受容体 (C A R) または T 細胞受容体 (T C R) を含むベクター、
(i i i) c - J u n タンパク質をコードするヌクレオチド配列、ならびに
上記項 7 5 ~ 7 8 のいずれか 1 項に記載の方法に従って細胞組成物を調製するための使用
説明書を含むキット。

10

[項 1 0 5]

腫瘍の治療を必要とする対象への投与を含む、前記対象における腫瘍の治療の薬剤の製
造のための上記項 1 ~ 5 1 及び 9 8 ~ 1 0 1 のいずれか 1 項に記載の細胞組成物または上
記項 5 2 もしくは 1 0 2 に記載の医薬組成物の使用。

[項 1 0 6]

腫瘍の治療を必要とする対象への投与を含む、前記対象における腫瘍の治療のための上
記項 1 ~ 5 1 及び 9 8 ~ 1 0 1 のいずれか 1 項に記載の細胞組成物または上記項 5 2 もし
くは 1 0 2 に記載の医薬組成物。

20

発明の概要及び要約のセクションではなく、発明を実施するための形態のセクションが、特許請求の範囲を解釈するために使用されることが意図されていることを理解されたい。発明の概要及び要約のセクションは、本発明者（複数可）が企図する本開示の例示的な態様のすべてではなく 1 つ以上を記載し得るものであり、したがって、本開示及び添付の特許請求の範囲を決して限定するものではない。

30

40

50