(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-541588
(P2024-541588A)
(43)公表日　令和6年11月8日(2024.11.8)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C07K 19/00 (2006.01)		C07K	19/00	ZNA	4B065
C07K 14/715 (2006.01)		C07K	14/715		4C086
C07K 14/47 (2006.01)		C07K	14/47		4C087
C07K 14/705 (2006.01)		C07K	14/705		4H045
C12N 15/62 (2006.01)		C12N	15/62	Z	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全60頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-532194(P2024-532194)
(86)(22)出願日　令和4年11月29日(2022.11.29)
(85)翻訳文提出日　令和6年6月28日(2024.6.28)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/080582
(87)国際公開番号　WO2023/097332
(87)国際公開日　令和5年6月1日(2023.6.1)
(31)優先権主張番号　63/283,973
(32)優先日　令和3年11月29日(2021.11.29)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/283,977
(32)優先日　令和3年11月29日(2021.11.29)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA
最終頁に続く

(71)出願人　524201767
ジェンティバイオ インコーポレイテッド
ＧＥＮＴＩＢＩＯ，ＩＮＣ．
アメリカ合衆国 ０２１４０ マサチューセッツ州 ケンブリッジ ケンブリッジパーク ドライブ １５０ スイート ９００
(74)代理人　100105957
弁理士　恩田 誠
(74)代理人　100068755
弁理士　恩田 博宣
(74)代理人　100142907
弁理士　本田 淳
(74)代理人　100152489
弁理士　中村 美樹
(72)発明者　ウィッカム、トム
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　キメラ受容体で細胞シグナル伝達を制御するための組成物及び方法

(57)【要約】
本明細書は、特定のインターロイキン経路を活性化するように細胞を改変することにより、安定した表現型を有する制御性Ｔ細胞（Ｔｒｅｇ）を生成するための組成物及び方法について記載する。

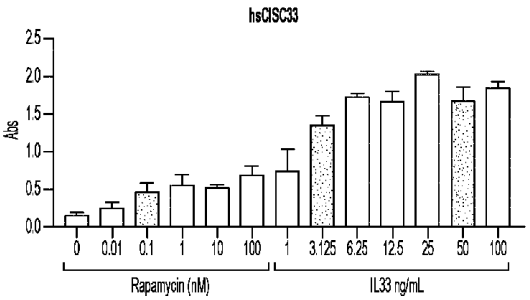


FIG. 6A

【特許請求の範囲】
【請求項１】
細胞内のＳＴ２シグナル伝達を制御するためのキメラシグナル伝達受容体であって、前記キメラシグナル伝達受容体は、第１のポリペプチド及び第２のポリペプチドを含み、
前記第１のポリペプチドは、第１の細胞外ドメイン、第１の膜貫通ドメイン、及び第１の膜近位シグナル伝達ドメインを含み、
前記第２のポリペプチドは、第２の細胞外ドメイン、第２の膜貫通ドメイン、及び第２の膜近位シグナル伝達ドメインを含み、
前記第１の細胞外ドメインは、ＦＫ結合タンパク質１２（ＦＫＢＰ）のラパマイシン結合ドメイン又はその機能的フラグメントを含み、
前記第２の細胞外ドメインは、ＦＫＢＰ１２のラパマイシン結合ドメイン－ｍＴＯＲのラパマイシン結合ドメイン（ＦＲＢ）又はその機能的フラグメントを含み、
（ｉ）前記第１の膜近位シグナル伝達ドメインは、ＳＴ２の細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含み、前記第２の膜近位シグナル伝達ドメインは、ＩＬ１ＲＡＰの細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含むか、又は
（ｉｉ）前記第１の膜近位シグナル伝達ドメインは、ＩＬ１ＲＡＰの細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含み、前記第２の膜近位シグナル伝達ドメインは、ＳＴ２の細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含む、キメラシグナル伝達受容体。
【請求項２】
細胞内のＩＬ１８Ｒシグナル伝達を制御するためのキメラシグナル伝達受容体であって、前記キメラシグナル伝達受容体は、第１のポリペプチド及び第２のポリペプチドを含み、
前記第１のポリペプチドは、第１の細胞外ドメイン、第１の膜貫通ドメイン、及び第１の膜近位シグナル伝達ドメインを含み、
前記第２のポリペプチドは、第２の細胞外ドメイン、第２の膜貫通ドメイン、及び第２の膜近位シグナル伝達ドメインを含み、
第１の細胞外ドメインは、ＦＫ結合タンパク質１２（ＦＫＢＰ）のラパマイシン結合ドメイン又はその機能的フラグメントを含み、
前記第２の細胞外ドメインは、ＦＫＢＰ１２のラパマイシン結合ドメイン－ｍＴＯＲのラパマイシン結合ドメイン（ＦＲＢ）又はその機能的フラグメントを含み、
（ｉ）前記第１の膜近位シグナル伝達ドメインは、ＩＬ１８Ｒ１の細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含み、前記第２の膜近位シグナル伝達ドメインは、ＩＬ１８ＲＡＰの細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含むか、又は
（ｉｉ）前記第１の膜近位シグナル伝達ドメインは、ＩＬ１８ＲＡＰの細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含み、前記第２の膜近位シグナル伝達ドメインは、ＩＬ１８Ｒ１の細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含む、キメラシグナル伝達受容体。
【請求項３】
細胞内のＩＬ３６Ｒシグナル伝達を制御するためのキメラシグナル伝達受容体であって、前記キメラシグナル伝達受容体は、第１のポリペプチド及び第２のポリペプチドを含み、
前記第１のポリペプチドは、第１の細胞外ドメイン、第１の膜貫通ドメイン、及び第１の膜近位シグナル伝達ドメインを含み、
前記第２のポリペプチドは、第２の細胞外ドメイン、第２の膜貫通ドメイン、及び第２の膜近位シグナル伝達ドメインを含み、
前記第１の細胞外ドメインは、ＦＫ結合タンパク質１２（ＦＫＢＰ）のラパマイシン結合ドメイン又はその機能的フラグメントを含み、
前記第２の細胞外ドメインは、ＦＫＢＰ１２のラパマイシン結合ドメイン－ｍＴＯＲのラパマイシン結合ドメイン（ＦＲＢ）又はその機能的フラグメントを含み、
（ｉ）前記第１の膜近位シグナル伝達ドメインは、ＩＬ３６Ｒの細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含み、前記第２の膜近位シグナル伝達ドメインは、ＩＬ

１ＲＡＰの細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含むか、又は
（ｉｉ）前記第１の膜近位シグナル伝達ドメインは、ＩＬ１ＲＡＰの細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含み、前記第２の膜近位シグナル伝達ドメインは、ＩＬ３６Ｒの細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含む、キメラシグナル伝達受容体。
【請求項４】
細胞内のＩＬ１０Ｒシグナル伝達を制御するためのキメラシグナル伝達受容体であって、前記キメラシグナル伝達受容体は、第１のポリペプチド及び第２のポリペプチドを含み、
前記第１のポリペプチドは、第１の細胞外ドメイン、第１の膜貫通ドメイン、及び第１の膜近位シグナル伝達ドメインを含み、
前記第２のポリペプチドは、第２の細胞外ドメイン、第２の膜貫通ドメイン、及び第２の膜近位シグナル伝達ドメインを含み、
前記第１の細胞外ドメインは、ＦＫ結合タンパク質１２（ＦＫＢＰ）のラパマイシン結合ドメイン又はその機能的フラグメントを含み、
前記第２の細胞外ドメインは、ＦＫＢＰ１２のラパマイシン結合ドメイン－ｍＴＯＲのラパマイシン結合ドメイン（ＦＲＢ）又はその機能的フラグメントを含み、
（ｉ）前記第１の膜近位シグナル伝達ドメインは、ＩＬ１０Ｒ１の細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含み、前記第２の膜近位シグナル伝達ドメインは、ＩＬ１０Ｒ２の細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含むか、又は
（ｉｉ）前記第１の膜近位シグナル伝達ドメインは、ＩＬ１０Ｒ２の細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含み、前記第２の膜近位シグナル伝達ドメインは、ＩＬ１０Ｒ１の細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含む、キメラシグナル伝達受容体。
【請求項５】
細胞内のＬＩＦＲシグナル伝達を制御するためのキメラシグナル伝達受容体であって、前記キメラシグナル伝達受容体は、第１のポリペプチド及び第２のポリペプチドを含み、
前記第１のポリペプチドは、第１の細胞外ドメイン、第１の膜貫通ドメイン、及び第１の膜近位シグナル伝達ドメインを含み、
前記第２のポリペプチドは、第２の細胞外ドメイン、第２の膜貫通ドメイン、及び第２の膜近位シグナル伝達ドメインを含み、
前記第１の細胞外ドメインは、ＦＫ結合タンパク質１２（ＦＫＢＰ）のラパマイシン結合ドメイン又はその機能的フラグメントを含み、前記第２の細胞外ドメインは、ＦＫＢＰ１２のラパマイシン結合ドメイン－ｍＴＯＲのラパマイシン結合ドメイン（ＦＲＢ）又はその機能的フラグメントを含み、
（ｉ）前記第１の膜近位シグナル伝達ドメインは、ｇｐ１３０の細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含み、前記第２の膜近位シグナル伝達ドメインは、ＬＩＦｒβの細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含むか、又は
（ｉｉ）前記第１の膜近位シグナル伝達ドメインは、ＬＩＦｒβの細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含み、前記第２の膜近位シグナル伝達ドメインは、ｇｐ１３０の細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含む、キメラシグナル伝達受容体。
【請求項６】
第１のポリペプチド及び第２のポリペプチドを含むキメラシグナル伝達受容体であって、
前記第１のポリペプチドは、第１の細胞外ドメイン、第１の膜貫通ドメイン、第１の膜近位シグナル伝達ドメイン、及び第１の膜遠位シグナル伝達ドメインを含み、
前記第２のポリペプチドは、第２の細胞外ドメイン、第２の膜貫通ドメイン、第２の膜近位シグナル伝達ドメイン、及び第２の膜遠位シグナル伝達ドメインを含む、キメラシグナル伝達受容体。
【請求項７】
前記第１の膜近位シグナル伝達ドメインは、ＳＴ２の細胞内シグナル伝達ドメイン又は

機能的フラグメントを含み、
前記第２の膜近位シグナル伝達ドメインは、ＩＬ１ＲＡＰの細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含み、
前記第１の膜遠位シグナル伝達ドメインは、ＩＬ２Ｒγの細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含み、
前記第２の膜遠位シグナル伝達ドメインは、ＩＬ２Ｒβの細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含む、請求項６に記載のキメラシグナル伝達受容体。
【請求項８】
細胞外リンカーをさらに含む、請求項１～７のいずれか一項に記載のキメラシグナル伝達受容体。
【請求項９】
前記細胞外リンカーは、（Ｇ４Ｓ）×Ｎペプチドリンカー、又はＩＬ１ＲＩ、ＩＬ１ＲＩＩ、ＩＬ１ＲＡＰ、ＩＬ２Ｒβ、ＩＬ２Ｒγ、ＩＬ１０Ｒ１、ＩＬ１０Ｒ２、ＩＬ１８Ｒ１、ＩＬ１８ＲＡＰ、ＳＴ２、ＩＬ３６Ｒ、ＬＩＦｒβ、又はｇｐ１３０の細胞外ヒンジを含む、請求項８に記載のキメラシグナル伝達受容体。
【請求項１０】
第１のポリペプチド及び第２のポリペプチドを含むキメラシグナル伝達受容体であって、
前記第１のポリペプチド及び前記第２のポリペプチドはそれぞれ、配列番号１～１９から選択される配列に対して少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％の同一性を有する配列を含む、キメラシグナル伝達受容体。
【請求項１１】
前記第１のポリペプチド及び前記第２のポリペプチドはそれぞれ、配列番号１～１９から選択される配列と同一である、請求項１０に記載のキメラシグナル伝達受容体。
【請求項１２】
請求項１～１１のいずれか一項に記載のキメラシグナル伝達受容体の前記第１のポリペプチド又は前記第２のポリペプチドをコードする核酸。
【請求項１３】
前記核酸は前記第１のポリペプチド及び前記第２のポリペプチドをコードする、請求項１２に記載の核酸。
【請求項１４】
前記第１のポリペプチド及び／又は前記第２のポリペプチドをコードするコード配列に作動可能に連結されたプロモーターをさらに含む、請求項１２又は１３に記載の核酸。
【請求項１５】
前記プロモーターは構成的プロモーターである、請求項１４に記載の核酸。
【請求項１６】
前記構成的プロモーターは、ＥＦ－１α、ＰＧＫプロモーター、又はＭＮＤプロモーターである、請求項１５に記載の核酸。
【請求項１７】
前記プロモーターはＭＮＤプロモーターである、請求項１６に記載の核酸。
【請求項１８】
前記プロモーターは誘導性プロモーターである、請求項１５～１７のいずれか一項に記載の核酸。
【請求項１９】
前記誘導性プロモーターは薬物又はステロイドによって誘導可能である、請求項１８に記載の核酸。
【請求項２０】
請求項１２～１９のいずれか一項に記載の核酸を含むベクター。
【請求項２１】
前記ベクターはウイルスベクターである、請求項２０に記載のベクター。

【請求項２２】
前記ベクターはアデノウイルス随伴ウイルス（ＡＡＶ）ベクターである、請求項２０又は２１に記載のベクター。
【請求項２３】
前記ＡＡＶベクターは、血清型ＡＡＶ１、ＡＡＶ２、ＡＡＶ３、ＡＡＶ４、ＡＡＶ５、ＡＡＶ６、ＡＡＶ７、ＡＡＶ８、ＡＡＶ９、ＡＡＶ１０、又はＡＡＶ１１のＡＡＶに由来する、請求項２２に記載のベクター。
【請求項２４】
前記ウイルスベクターはレンチウイルスベクターである、請求項２１に記載のベクター。
【請求項２５】
前記ベクターはプラスミドである、請求項２０に記載のベクター。
【請求項２６】
前記ベクターは細菌人工染色体である、請求項２０に記載のベクター。
【請求項２７】
前記ベクターはヒト人工染色体である、請求項２０に記載のベクター。
【請求項２８】
請求項１２～１９のいずれか一項に記載の核酸又は請求項２０～２７のいずれか一項に記載のベクターを含む脂質ナノ粒子。
【請求項２９】
請求項１～７のいずれか一項に記載のキメラシグナル伝達受容体又は請求項１２～１９のいずれか一項に記載の核酸を含む細胞。
【請求項３０】
前記細胞は幹細胞又はＴ細胞である、請求項２９に記載の細胞。
【請求項３１】
前記細胞はＣＤ３＋、ＣＤ４＋、又はＣＤ８＋Ｔ細胞である、請求項２９又は３０に記載の細胞。
【請求項３２】
前記細胞はＴｒｅｇ細胞である、請求項２９～３１のいずれか一項に記載の細胞。
【請求項３３】
前記細胞はＦｏｘＰ３＋Ｔｒｅｇ細胞である、請求項２９～３２のいずれか一項に記載の細胞。
【請求項３４】
前記細胞は、ＣＴＬＡ－４＋、ＬＡＧ－３＋、ＣＤ２５＋、ＣＤ３９＋、ＣＤ２７＋、ＣＤ７０＋、ＧＩＴＲ＋、ニューロピリン－１＋、ガレクチン－１＋、及び／又はＩＬ－２Ｒα＋である、請求項２９～３３のいずれか一項に記載の細胞。
【請求項３５】
前記細胞はＴｒｅｇの増殖を促進する、請求項２９～３４のいずれか一項に記載の細胞。
【請求項３６】
前記細胞はＳＴ２表現型を有する、請求項２９～３４のいずれか一項に記載の細胞。
【請求項３７】
前記細胞はＴｒ１表現型を有する、請求項２９～３４のいずれか一項に記載の細胞。
【請求項３８】
請求項２９～３７のいずれか一項に記載の細胞とラパマイシン又はラパログとを含む医薬組成物。
【請求項３９】
請求項３８に記載の医薬組成物又は請求項２９～３７のいずれか一項に記載の細胞を対象に投与することを含む方法。
【請求項４０】
前記対象は、炎症性疾患、自己免疫疾患、アレルギー疾患、又は固形臓器移植に関連する症状を発症しているか、又は発症するリスクを有する、請求項３９に記載の方法。

【請求項４１】
前記炎症性疾患は、膵島細胞移植、喘息、肝炎、外傷性脳損傷、原発性硬化性胆管炎、原発性胆汁性胆管炎、多発性筋炎、脳卒中、スチル病、急性呼吸窮迫症候群（ＡＲＤＳ）、ぶどう膜炎、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、潰瘍性大腸炎、移植片対宿主病（ＧｖＨＤ）、移植に対する耐性誘導、移植拒絶反応、又は敗血症から選択される、請求項４０に記載の方法。
【請求項４２】
前記自己免疫疾患は、１型糖尿病、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、重症筋無力症、関節リウマチ、早期発症型関節リウマチ、強直性脊椎炎、免疫介在性流産、免疫介在性反復流産、皮膚筋炎、乾癬性関節炎、クローン病、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、潰瘍性大腸炎、水疱性類天疱瘡、尋常性天疱瘡、自己免疫性肝炎、乾癬、シェーグレン症候群、又はセリアック病である、請求項４０に記載の方法。
【請求項４３】
前記アレルギー疾患は、アレルギー性喘息、ステロイド抵抗性喘息、アトピー性皮膚炎、セリアック病、花粉アレルギー、食物アレルギー、薬物過敏症、又は接触性皮膚炎である、請求項４０に記載の方法。
【請求項４４】
前記固形臓器移植に関連する症状は、移植片対宿主病である、請求項４０に記載の方法。
【請求項４５】
前記細胞は前記対象にとって自己由来のものである、請求項３９～４４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４６】
前記細胞は同種異系細胞である、請求項３９～４４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４７】
請求項１２～１９のいずれか一項に記載の核酸を細胞に導入することを含む、改変細胞を作製する方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
電子配列表への参照
電子配列表（Ｇ０９７１７００２２ＷＯ００－ＳＥＱ－ＪＸＶ．ｘｍｌ；サイズ：３０，３８８バイト；作成日：２０２２年１１月２９日）の内容は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。
【背景技術】
【０００２】
特定の細胞機能を達成するために細胞シグナル伝達を開始又は維持することは、例えば治療細胞における特定の細胞機能又は表現型を開始又は維持するなど、多くの治療目的に役立つ。
【発明の概要】
【０００３】
本開示は、いくつかの態様において、細胞内のＳＴ２シグナル伝達を制御するためのキメラシグナル伝達受容体を提供し、前記キメラシグナル伝達受容体は、第１のポリペプチド及び第２のポリペプチドを含み、前記第１のポリペプチドは、第１の細胞外ドメイン、第１の膜貫通ドメイン、及び第１の膜近位シグナル伝達ドメインを含み、前記第２のポリペプチドは、第２の細胞外ドメイン、第２の膜貫通ドメイン、及び第２の膜近位シグナル伝達ドメインを含み、前記第１の細胞外ドメインは、ＦＫ結合タンパク質１２（ＦＫＢＰ）のラパマイシン結合ドメイン又はその機能的フラグメントを含み、前記第２の細胞外ドメインは、ＦＫＢＰ１２のラパマイシン結合ドメイン－ｍＴＯＲのラパマイシン結合ドメイン（ＦＲＢ）又はその機能的フラグメントを含み、（ｉ）前記第１の膜近位シグナル伝達ドメインは、ＳＴ２の細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含み、前

記第２の膜近位シグナル伝達ドメインは、ＩＬ１ＲＡＰの細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含むか、又は（ｉｉ）前記第１の膜近位シグナル伝達ドメインは、ＩＬ１ＲＡＰの細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含み、前記第２の膜近位シグナル伝達ドメインは、ＳＴ２の細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含む。

【０００４】

本開示は、いくつかの態様において、細胞内のＩＬ１８Ｒシグナル伝達を制御するためのキメラシグナル伝達受容体を提供し、前記キメラシグナル伝達受容体は、第１のポリペプチド及び第２のポリペプチドを含み、前記第１のポリペプチドは、第１の細胞外ドメイン、第１の膜貫通ドメイン、及び第１の膜近位シグナル伝達ドメインを含み、前記第２のポリペプチドは、第２の細胞外ドメイン、第２の膜貫通ドメイン、及び第２の膜近位シグナル伝達ドメインを含み、第１の細胞外ドメインは、ＦＫ結合タンパク質１２（ＦＫＢＰ）のラパマイシン結合ドメイン又はその機能的フラグメントを含み、前記第２の細胞外ドメインは、ＦＫＢＰ１２のラパマイシン結合ドメイン－ｍＴＯＲのラパマイシン結合ドメイン（ＦＲＢ）又はその機能的フラグメントを含み、（ｉ）前記第１の膜近位シグナル伝達ドメインは、ＩＬ１８Ｒ１の細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含み、前記第２の膜近位シグナル伝達ドメインは、ＩＬ１８ＲＡＰの細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含むか、又は（ｉｉ）前記第１の膜近位シグナル伝達ドメインは、ＩＬ１８ＲＡＰの細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含み、前記第２の膜近位シグナル伝達ドメインは、ＩＬ１８Ｒ１の細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含む。

【０００５】

本開示は、いくつかの態様において、細胞内のＩＬ３６Ｒシグナル伝達を制御するためのキメラシグナル伝達受容体を提供し、前記キメラシグナル伝達受容体は、第１のポリペプチド及び第２のポリペプチドを含み、前記第１のポリペプチドは、第１の細胞外ドメイン、第１の膜貫通ドメイン、及び第１の膜近位シグナル伝達ドメインを含み、前記第２のポリペプチドは、第２の細胞外ドメイン、第２の膜貫通ドメイン、及び第２の膜近位シグナル伝達ドメインを含み、前記第１の細胞外ドメインは、ＦＫ結合タンパク質１２（ＦＫＢＰ）のラパマイシン結合ドメイン又はその機能的フラグメントを含み、前記第２の細胞外ドメインは、ＦＫＢＰ１２のラパマイシン結合ドメイン－ｍＴＯＲのラパマイシン結合ドメイン（ＦＲＢ）又はその機能的フラグメントを含み、（ｉ）前記第１の膜近位シグナル伝達ドメインは、ＩＬ３６Ｒの細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含み、前記第２の膜近位シグナル伝達ドメインは、ＩＬ１ＲＡＰの細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含むか、又は（ｉｉ）前記第１の膜近位シグナル伝達ドメインは、ＩＬ１ＲＡＰの細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含み、前記第２の膜近位シグナル伝達ドメインは、ＩＬ３６Ｒの細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含む。

【０００６】

本開示は、いくつかの態様において、細胞内のＩＬ１０Ｒシグナル伝達を制御するためのキメラシグナル伝達受容体を提供し、前記キメラシグナル伝達受容体は、第１のポリペプチド及び第２のポリペプチドを含み、前記第１のポリペプチドは、第１の細胞外ドメイン、第１の膜貫通ドメイン、及び第１の膜近位シグナル伝達ドメインを含み、前記第２のポリペプチドは、第２の細胞外ドメイン、第２の膜貫通ドメイン、及び第２の膜近位シグナル伝達ドメインを含み、前記第１の細胞外ドメインは、ＦＫ結合タンパク質１２（ＦＫＢＰ）のラパマイシン結合ドメイン又はその機能的フラグメントを含み、前記第２の細胞外ドメインは、ＦＫＢＰ１２のラパマイシン結合ドメイン－ｍＴＯＲのラパマイシン結合ドメイン（ＦＲＢ）又はその機能的フラグメントを含み、（ｉ）前記第１の膜近位シグナル伝達ドメインは、ＩＬ１０Ｒ１の細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含み、前記第２の膜近位シグナル伝達ドメインは、ＩＬ１０Ｒ２の細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含むか、又は（ｉｉ）前記第１の膜近位シグナル伝達

ドメインは、ＩＬ１０Ｒ２の細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含み、前記第２の膜近位シグナル伝達ドメインは、ＩＬ１０Ｒ１の細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含む。

【０００７】

本開示は、いくつかの態様において、細胞内のＬＩＦＲシグナル伝達を制御するためのキメラシグナル伝達受容体を提供し、前記キメラシグナル伝達受容体は、第１のポリペプチド及び第２のポリペプチドを含み、前記第１のポリペプチドは、第１の細胞外ドメイン、第１の膜貫通ドメイン、及び第１の膜近位シグナル伝達ドメインを含み、前記第２のポリペプチドは、第２の細胞外ドメイン、第２の膜貫通ドメイン、及び第２の膜近位シグナル伝達ドメインを含み、前記第１の細胞外ドメインは、ＦＫ結合タンパク質１２（ＦＫＢＰ）のラパマイシン結合ドメイン又はその機能的フラグメントを含み、前記第２の細胞外ドメインは、ＦＫＢＰ１２のラパマイシン結合ドメイン－ｍＴＯＲのラパマイシン結合ドメイン（ＦＲＢ）又はその機能的フラグメントを含み、（ｉ）前記第１の膜近位シグナル伝達ドメインは、ｇｐ１３０の細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含み、前記第２の膜近位シグナル伝達ドメインは、ＬＩＦｒβの細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含むか、又は

（ｉｉ）前記第１の膜近位シグナル伝達ドメインは、ＬＩＦｒβの細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含み、前記第２の膜近位シグナル伝達ドメインは、ｇｐ１３０の細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含む。

【０００８】

本開示は、いくつかの態様において、第１のポリペプチド及び第２のポリペプチドを含むキメラシグナル伝達受容体を提供し、前記第１のポリペプチドは、第１の細胞外ドメイン、第１の膜貫通ドメイン、第１の膜近位シグナル伝達ドメイン、及び第１の膜遠位シグナル伝達ドメインを含み、前記第２のポリペプチドは、第２の細胞外ドメイン、第２の膜貫通ドメイン、第２の膜近位シグナル伝達ドメイン、及び第２の膜遠位シグナル伝達ドメインを含む。

【０００９】

いくつかの実施形態では、前記第１の膜近位シグナル伝達ドメインは、ＳＴ２の細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含み、前記第２の膜近位シグナル伝達ドメインは、ＩＬ１ＲＡＰの細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含み、

前記第１の膜遠位シグナル伝達ドメインは、ＩＬ２Ｒγの細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含み、前記第２の膜遠位シグナル伝達ドメインは、ＩＬ２Ｒβの細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含む。

【００１０】

いくつかの実施形態では、キメラシグナル伝達受容体は細胞外リンカーをさらに含む。いくつかの態様では、細胞外リンカーは、（Ｇ４Ｓ）×Ｎペプチドリンカー、又はＩＬ１ＲＩ、ＩＬ１ＲＩＩ、ＩＬ１ＲＡＰ、ＩＬ２Ｒβ、ＩＬ２Ｒγ、ＩＬ１０Ｒ１、ＩＬ１０Ｒ２、ＩＬ１８Ｒ１、ＩＬ１８ＲＡＰ、ＳＴ２、ＩＬ３６Ｒ、ＬＩＦｒβ、又はｇｐ１３０の細胞外ヒンジを含む。

【００１１】

本開示は、いくつかの態様において、第１のポリペプチド及び第２のポリペプチドを含むキメラシグナル伝達受容体を提供し、前記第１のポリペプチド及び前記第２のポリペプチドはそれぞれ、配列番号１～１９から選択される配列に対して少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％の同一性を有する配列を含む。

【００１２】

いくつかの実施形態では、前記第１のポリペプチド及び前記第２のポリペプチドはそれぞれ、配列番号１～１９から選択される配列と同一である。

いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書に記載のキメラシグナル伝達受容体の前記第１のポリペプチド又は前記第２のポリペプチドをコードする核酸を提供する。いくつ

かの実施形態では、前記核酸は前記第１のポリペプチド及び前記第２のポリペプチドをコードする。いくつかの実施形態では、前記核酸は、前記第１のポリペプチド及び／又は前記第２のポリペプチドをコードするコード配列に作動可能に連結されたプロモーターをさらに含む。いくつかの実施形態では、前記プロモーターは構成的プロモーターである。いくつかの実施形態では、前記構成的プロモーターは、ＥＦ－１α、ＰＧＫプロモーター、又はＭＮＤプロモーターである。いくつかの実施形態では、前記プロモーターはＭＮＤプロモーターである。いくつかの実施形態では、前記プロモーターは誘導性プロモーターである。いくつかの実施形態では、前記誘導性プロモーターは薬物又はステロイドによって誘導可能である。

【００１３】

いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書に記載の核酸のいずれか１つを含むベクターを提供する。いくつかの実施形態では、前記ベクターはウイルスベクターである。いくつかの実施形態では、前記ベクターはアデノウイルス随伴ウイルス（ＡＡＶ）ベクターである。いくつかの実施形態では、前記ＡＡＶベクターは、血清型ＡＡＶ１、ＡＡＶ２、ＡＡＶ３、ＡＡＶ４、ＡＡＶ５、ＡＡＶ６、ＡＡＶ７、ＡＡＶ８、ＡＡＶ９、ＡＡＶ１０、又はＡＡＶ１１のＡＡＶに由来する。いくつかの実施形態では、前記ウイルスベクターはレンチウイルスベクターである。いくつかの実施形態では、前記ベクターはプラスミドである。いくつかの実施形態では、前記ベクターは細菌人工染色体である。いくつかの実施形態では、前記ベクターはヒト人工染色体である。

【００１４】

いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書に記載の核酸のいずれか１つ、又は本明細書に記載のベクターのいずれか１つを含む脂質ナノ粒子を提供する。

いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書に記載のキメラシグナル伝達受容体のいずれか１つ、又は本明細書に記載の核酸のいずれか１つを含む細胞を提供する。いくつかの実施形態では、前記細胞は幹細胞又はＴ細胞である。いくつかの実施形態では、前記細胞はＣＤ３＋、ＣＤ４＋、又はＣＤ８＋Ｔ細胞である。いくつかの実施形態では、前記細胞はＴｒｅｇ細胞である。いくつかの実施形態では、前記細胞はＦｏｘＰ３＋Ｔｒｅｇ細胞である。いくつかの実施形態では、前記細胞は、ＣＴＬＡ－４＋、ＬＡＧ－３＋、ＣＤ２５＋、ＣＤ３９＋、ＣＤ２７＋、ＣＤ７０＋、ＧＩＴＲ＋、ニューロピリン－１＋、ガレクチン－１＋、及び／又はＩＬ－２Ｒα＋である。いくつかの実施形態では、前記細胞はＴｒｅｇの増殖を促進する。いくつかの実施形態では、前記細胞はＳＴ２表現型を有する。いくつかの実施形態では、前記細胞はＴｒ１表現型を有する。

【００１５】

いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書に記載の細胞のいずれか１つとラパマイシン又はラパログとを含む医薬組成物を提供する。

いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書に記載の医薬組成物のいずれか１つ、又は本明細書に記載の細胞のいずれか１つを対象に投与することを含む方法を提供する。

【００１６】

いくつかの実施形態では、前記対象は、炎症性疾患、自己免疫疾患、アレルギー疾患、又は固形臓器移植に関連する症状を発症しているか、又は発症するリスクを有する。いくつかの実施形態では、炎症性疾患は、膵島細胞移植、喘息、肝炎、外傷性脳損傷、原発性硬化性胆管炎、原発性胆汁性胆管炎、多発性筋炎、脳卒中、スチル病、急性呼吸窮迫症候群（ＡＲＤＳ）、ぶどう膜炎、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、潰瘍性大腸炎、移植片対宿主病（ＧｖＨＤ）、移植に対する耐性誘導、移植拒絶反応、又は敗血症から選択される。

【００１７】

いくつかの実施形態では、自己免疫疾患は、１型糖尿病、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、重症筋無力症、関節リウマチ、早期発症型関節リウマチ、強直性脊椎炎、免疫介在性流産、免疫介在性反復流産、皮膚筋炎、乾癬性関節炎、クローン病、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、潰瘍性大腸炎、水疱性類天疱瘡、尋常性天疱瘡、自己免疫性肝炎、乾癬、シェーグレン症候群、又はセリアック病である。

【００１８】
いくつかの実施形態では、アレルギー疾患は、アレルギー性喘息、ステロイド抵抗性喘息、アトピー性皮膚炎、セリアック病、花粉アレルギー、食物アレルギー、薬物過敏症、又は接触性皮膚炎である。
【００１９】
いくつかの実施形態では、固形臓器移植に関連する症状は、移植片対宿主病である。
いくつかの実施形態では、前記細胞は前記対象にとって自己由来のものである。いくつかの実施形態では、前記細胞は同種異系細胞である。
【００２０】
いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書に記載の核酸のいずれか１つを細胞に導入することを含む、改変細胞を作製する方法を提供する。
【図面の簡単な説明】
【００２１】
以下の図面は本明細書の一部を構成し、本開示の特定の態様をさらに実証するために含まれており、本明細書に提示される特定の実施形態の詳細な説明と合わせてこれらの図面の１つ以上を参照することにより、よりよく理解できる。図面に示されるデータは、本開示の範囲を決して制限するものではないことを理解されたい。
【図１Ａ】第１のポリペプチド及び第２のポリペプチドを含むキメラシグナル伝達受容体を示しており、第１のポリペプチドは、第１の細胞外ドメイン、第１の膜貫通ドメイン、及び第１の膜近位シグナル伝達ドメインを含み、第２のポリペプチドは、第２の細胞外ドメイン、第２の膜貫通ドメイン、及び第２の膜近位シグナル伝達ドメインを含む。
【図１Ｂ】第１のポリペプチド及び第２のポリペプチドを含むキメラシグナル伝達受容体を示しており、第１のポリペプチドは、第１の細胞外ドメイン、第１の膜貫通ドメイン、第１の膜近位シグナル伝達ドメイン、及び第１の膜遠位ドメインを含み、第２のポリペプチドは、第２の細胞外ドメイン、第２の膜貫通ドメイン、第２の膜近位シグナル伝達ドメイン、及び第２の膜遠位シグナル伝達ドメインを含む。各ポリペプチドに２つのシグナル伝達ドメインを有するキメラシグナル伝達受容体は、細胞内の２つの細胞シグナル伝達経路の開始及び／又は維持を可能にする。
【図２】シグナル伝達ドメインの異なる構成を有するキメラシグナル伝達受容体の例を示す。ＣＩＳＣ＝化学物質誘導性シグナル伝達複合体。
【図３－１】図２に示したキメラシグナル伝達ＳＴ２．２受容体を形成するポリペプチドの例を示す。各ポリペプチドは、ＦＲＢ又はＦＫＢＰを含む細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン（「ＴＭＤ」）、膜近位シグナル伝達ドメイン、膜遠位リンカー、及び膜遠位シグナル伝達ドメインを含む。
【図３－２】同上。
【図４Ａ】シグナル伝達ドメイン及び膜貫通ドメインの異なる構成を有するキメラシグナル伝達受容体の例を示す。
【図４Ｂ】分泌型胚性アルカリホスファターゼ（ＳＥＡＰ）比色アッセイの結果を示しており、マウス化ＣＩＳＣ２がＩＬ２：ＳＴＡＴ５シグナル伝達軸を介してシグナル伝達することを示している。図４Ａに示す様々なＣＩＳＣ受容体を含む細胞を、ラパマイシンの存在下及び非存在下でＩＬ２で刺激した。
【図５】図２に示すように、キメラシグナル伝達ＲＩＳＥ３３（ＲＩＳＥ　ＳＴ２）受容体を形成し得るポリペプチドの例を示す。各ポリペプチドは、ＦＲＢ又はＦＫＢＰを含む細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン（「ＴＭＤ」）、膜近位シグナル伝達ドメイン、膜遠位リンカー、及び膜遠位シグナル伝達ドメインを含む。
【図６Ａ】ＩＬ３３シグナル伝達経路を介したヒト化ＣＩＳＣ３３（ＲＩＳＥ　ＳＴ２）シグナル伝達を示すＳＥＡＰ比色アッセイの結果を示している。細胞は、示されている用量のＩＬ３３又はラパマイシンで処理された。
【図６Ｂ】ＩＬ３３シグナル伝達経路を介したマウス化ＣＩＳＣ３３（ＲＩＳＥ　ＳＴ２）シグナル伝達を示すＳＥＡＰ比色アッセイの結果を示している。細胞は、様々な用量の

組換えＩＬ３３又はラパマイシンで処理された。
【図７】図２に示したキメラシグナル伝達ＲＩＳＥ１０受容体を形成し得るポリペプチドの例を示す。各ポリペプチドは、ＦＲＢ又はＦＫＢＰを含む細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン（「ＴＭＤ」）、膜近位シグナル伝達ドメイン、膜遠位リンカー、及び膜遠位シグナル伝達ドメインを含む。
【図８】ＩＬ１０シグナル伝達経路を介したＣＩＳＣシグナル伝達の例を示す。細胞は様々な用量のＩＬ１０又はラパマイシンで処理された。
【図９Ａ】図９Ａ～９ＨはＣＩＳＣポリペプチドのアミノ酸配列の例を示す。
【図９Ｂ】同上。
【図９Ｃ】同上。
【図９Ｄ】同上。
【図９Ｅ】同上。
【図９Ｆ】同上。
【図９Ｇ】同上。
【図９Ｈ】同上。
【図１０】ＲＩＳＥ３３構築物をトランスフェクトしたＴ細胞（ＨＥＫ２９３、ヒトＣＤ４、及びｈＥｎｇＴｒｅｇ）の例示的なフローサイトメトリー結果を示す。
【図１１－１】ＲＩＳＥ３３をトランスフェクト（又は模擬トランスフェクション）し、異なる条件下で刺激したＣＤ４Ｔ細胞及びＪｕｒｋａｔ細胞の例示的なフローサイトメトリー結果を示す。ＣＤ６９はＴ細胞活性化のマーカーである。
【図１１－２】同上。
【発明を実施するための形態】
【００２２】
詳細な説明
ｉｎ　ｖｉｖｏで他の細胞に影響を与えずに標的細胞において特定の細胞機能又は表現型を達成するために細胞シグナル伝達を開始又は維持することは困難である。その理由は、少なくとも細胞シグナル伝達を開始又は維持するために使用され得るリガンドの目的地を制御することが困難なためである。例えば、特定の標的細胞における細胞シグナル伝達を制御するためにリガンドを投与すると、標的内では顕著な効果が得られるものの、組織外又は細胞外の効果が得られず、望ましくない場合がある。本開示は、細胞シグナル伝達を制御しようとする対象に標的細胞（例えば、ＣＡＲ－Ｔ細胞などのＴ細胞）を投与する場合のこの困難を克服するための解決策を提供する。
【００２３】
本明細書では、対象に投与するための標的細胞で発現されるキメラシグナル伝達受容体を利用する組成物及び方法が提供され、この組成物及び方法では、対象にリガンドを投与することにより、標的細胞における特定の細胞シグナル伝達が開始又は維持される。特定の細胞シグナル伝達は、キメラシグナル伝達受容体を発現する細胞を、細胞外ドメインに結合してキメラ受容体を活性化するリガンドと接触させることによって制御される。いくつかの実施形態では、リガンドの結合は、第１のポリペプチドの第１の細胞外ドメインと第２のポリペプチドの第２の細胞外ドメインの二量体化を介して、キメラ受容体の第１のポリペプチドとキメラ受容体の第２のポリペプチドの二量体化を促進する。第１のポリペプチド及び第２のポリペプチドを含む複合体は、本明細書では化学物質誘導性シグナル伝達複合体（ＣＩＳＣ）と呼ばれ、いくつかの実施形態ではラパマイシン誘導性シグナル増強（ＲＩＳＥ）複合体と呼ばれる。制御される特定の細胞シグナル伝達は、キメラ受容体の細胞内シグナル伝達ドメインによって制御され、受容体の細胞外ドメインに結合するリガンドによって活性化されると、特定の細胞シグナル伝達がトリガーされる。特定の細胞シグナル伝達は、増殖、細胞分裂及び複製、ＤＮＡ複製、タンパク質合成、サイトカイン産生、細胞傷害性表現型の維持（例えば、細胞傷害性Ｔ細胞で観察されるもの）、細胞ホーミング、制御性表現型の維持（例えば、制御性Ｔ細胞で観察されるもの）、抗原認識及び活性化、又は組織修復などの任意の細胞機能に関与するシグナル伝達であり得る。

【００２４】
キメラシグナル伝達受容体
いくつかの態様では、本明細書では、第１のポリペプチド及び第２のポリペプチドを含むキメラシグナル伝達受容体が提供され、第１のポリペプチドは、第１の細胞外ドメイン、第１の膜貫通ドメイン、及び第１の膜近位シグナル伝達ドメインを含み、第２のポリペプチドは、第２の細胞外ドメイン、第２の膜貫通ドメイン、及び第２の膜近位シグナル伝達ドメインを含むことにより、第１及び第２の細胞外結合ドメインは、リガンド（例えば、ラパマイシン又はそのアナログなどの小分子）を結合することができる。この受容体の非限定的な概略図を図１Ａに示す。
【００２５】
いくつかの実施形態では、キメラシグナル伝達受容体の第１のポリペプチドは、第１の膜遠位シグナル伝達ドメインをさらに含み、キメラシグナル伝達受容体の第２のポリペプチドは、第２の遠位シグナル伝達ドメインをさらに含む。この受容体の非限定的な概略図を図１Ｂに示す。
【００２６】
図２は、ラパマイシン又はラパログによって活性化可能な、本明細書で提供されるキメラシグナル伝達受容体の例を示しており、以下でさらに詳しく説明する。
いくつかの実施形態では、キメラシグナル伝達受容体のポリペプチド（例えば、第１のポリペプチド又は第２のポリペプチド）は、細胞外ドメインと膜貫通ドメインとの間に細胞外リンカーをさらに含む。いくつかの実施形態では、キメラシグナル伝達受容体のポリペプチド（例えば、第１のポリペプチド又は第２のポリペプチド）は、膜貫通ドメインと膜近位シグナル伝達ドメインとの間に膜近位リンカーをさらに含む。いくつかの実施形態では、キメラシグナル伝達受容体のポリペプチド（例えば、第１のポリペプチド又は第２のポリペプチド）は、膜近位シグナル伝達ドメインと膜遠位シグナル伝達ドメインとの間に膜遠位リンカーをさらに含む。いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるキメラシグナル伝達受容体は、複数のリンカーを含む。いくつかの実施形態では、キメラシグナル伝達受容体のポリペプチドは、シグナルペプチドをさらに含む。
【００２７】
いくつかの実施形態では、第１の細胞外ドメイン及び第２の細胞外ドメインは、リガンドの存在下で二量体化する二量体化ドメインである。いくつかの実施形態では、第１の細胞外ドメインは第２の細胞外ドメインと同じであり、第１及び第２の細胞外ドメインはリガンドに結合するとホモ二量体化する。いくつかの実施形態では、第１の細胞外ドメインは第２の細胞外ドメインとは異なり、第１及び第２の細胞外ドメインはリガンドに結合するとヘテロ二量体化する。リガンドは、小分子、ペプチド、タンパク質、又はその他の生物学的物質（例えば、塩基対を含むもの）であり得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のキメラシグナル伝達受容体を活性化するリガンドは、ラパマイシン又はラパログである。大環状トリエン化合物であるラパマイシンはシロリムスとしても知られており、市販されている（例えば、ＲＡＰＡＭＵＮＥ（登録商標））。いくつかの実施形態では、キメラシグナル伝達受容体を活性化するリガンドは、野生型ラパマイシン（例えば、ＲＡＰＡＭＵＮＥ（登録商標）などの市販のラパマイシン）である。いくつかの実施形態では、キメラシグナル伝達受容体を活性化するリガンドは、野生型ラパマイシンに対して１、２、３、４、５個、又はそれ以上の修飾を有するラパマイシンを含む。例えば、いくつかの実施形態では、ラパマイシンのメチル側鎖は修飾（例えば、延長）されてもよい。いくつかの実施形態では、ラパログは、エベロリムス、ＣＣＩ－７７９、Ｃ２０－メタリルラパマイシン、Ｃ１６－（Ｓ）－３－メチルインドレラパマイシン、Ｃ１６－ｉＲａｐ、Ｃ１６－（Ｓ）－７－メチルインドレラパマイシン、ＡＰ２１９６７、Ｃ１６－（Ｓ）ブチルスルホンアミドラパマイシン、ＡＰ２３０５０、ミコフェノール酸ナトリウム、塩酸ベニジピン、ＡＰ１９０３、ＡＰ２３５７３、又はそれらの代謝物もしくは誘導体である。
【００２８】

いくつかの実施形態では、第１の細胞外ドメインはＦＫ結合タンパク質１２（ＦＫＢＰ）のラパマイシン結合ドメインを含み、第２の細胞外ドメインはＦＫＢＰ１２のラパマイシン結合ドメイン－ｍＴＯＲのラパマイシン結合ドメイン（ＦＲＢ）を含む。いくつかの実施形態では、ＦＫＢＰドメインの配列は、

ＧＶＱＶＥＴＩＳＰＧＤＧＲＴＦＰＫＲＧＱＴＣＶＶＨＹＴＧＭＬＥＤＧＫＫＦＤＳＳＲＤＲＮＫＰＦＫＦＭＬＧＫＱＥＶＩＲＧＷＥＥＧＶＡＱＭＳＶＧＱＲＡＫＬＴＩＳＰＤＹＡＹＧＡＴＧＨＰＧＩＩＰＰＨＡＴＬＶＦＤＶＥＬＬＫＬＥ（配列番号２３）である。いくつかの実施形態では、ＦＫＢＰドメインは、配列番号２３に対して少なくとも５０％の同一性（例えば、少なくとも５０、少なくとも６０、少なくとも７０、少なくとも８０、少なくとも９０、少なくとも９５、少なくとも９８、少なくとも９９、又は少なくとも９９．５％の同一性）を有するポリペプチドを含み得る。いくつかの実施形態では、ＦＫＢＰドメインは、最大２０個のアミノ酸置換、最大１５個のアミノ酸配列置換、最大１０個のアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、ＦＫＢＰドメインは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０個、又はそれ以上のアミノ酸配列置換を含む。

【００２９】

いくつかの実施形態では、ＦＲＢドメインの配列は

ＥＭＷＨＥＧＬＥＥＡＳＲＬＹＦＧＥＲＮＶＫＧＭＦＥＶＬＥＰＬＨＡＭＭＥＲＧＰＱＴＬＫＥＴＳＦＮＱＡＹＧＲＤＬＭＥＡＱＥＷＣＲＫＹＭＫＳＧＮＶＫＤＬＴＱＡＷＤＬＹＹＨＶＦＲＲＩＳＫ（配列番号２４）である。いくつかの実施形態では、ＦＲＢドメインは、配列番号２４に対して少なくとも５０％の同一性（例えば、少なくとも５０、少なくとも６０、少なくとも７０、少なくとも８０、少なくとも９０、少なくとも９５、少なくとも９８、少なくとも９９、又は少なくとも９９．５％の同一性）を有するポリペプチドを含み得る。いくつかの実施形態では、ＦＲＢドメインは、最大２０個のアミノ酸置換、最大１５個のアミノ酸配列置換、最大１０個のアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、ＦＲＢドメインは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０個、又はそれ以上のアミノ酸配列置換を含む。

【００３０】

一実施形態では、ＦＲＢドメインはＴ７４Ｌ変異を含む。いくつかの実施形態では、キメラシグナル伝達受容体の第１の細胞外ドメインは、ＦＫ結合タンパク質１２のラパマイシン結合ドメインであるＦＫＢＰの機能的フラグメントを含む。いくつかの実施形態では、キメラシグナル伝達受容体の第２の細胞外ドメインは、ＦＲＢの機能的フラグメント、すなわちＦＫＢＰ１２のラパマイシン結合ドメイン－ｍＴＯＲのラパマイシン結合ドメインを含む。ＦＫＢＰ又はＦＲＢの機能的フラグメントは、リガンド（例えば、ラパマイシン又はラパログ）に結合すると、対応するフラグメントと二量体化するフラグメントである。

【００３１】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるキメラシグナル伝達受容体は、インターロイキン（ＩＬ）によって誘発、伝播、又は維持されるシグナル伝達を制御する。いくつかの実施形態では、ＩＬはＩＬ１スーパーファミリーのメンバーである。ＩＬ１スーパーファミリーのＩＬは、任意のサブファミリーのＩＬ、例えば、二次受容体としてＩＬ－１ＲＡＰを共有するＩＬ（例えば、ＩＬ１、ＩＬ３３、又はＩＬ３６）、又はＩＬ１８を含み得る。いくつかの実施形態では、キメラシグナル伝達受容体のシグナル伝達ドメイン（例えば、第１の膜近位シグナル伝達ドメイン、第２の膜近位シグナル伝達ドメイン、第１の膜遠位シグナル伝達ドメイン、又は第２の膜遠位シグナル伝達ドメイン）は、ＩＬ１スーパーファミリーメンバー（例えば、ＩＬ１、ＩＬ１８、ＩＬ３３、ＩＬ３６、ＩＬ３７、又はＩＬ３８）の受容体の細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含む。Ｆｉｅｌｄｓら（Ｆｒｏｎｔ　Ｉｍｍｕｎｏｌ，２０１９年６月２０日；１０：１４１２）は、ＩＬ１スーパーファミリーシグナル伝達とその受容体についての説明を提供している。この文献の全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【００３２】

いくつかの実施形態では、第１の膜近位シグナル伝達ドメインは、ＩＬ１Ｒ（例えば、ＩＬ１ＲＩ、ＩＬ１ＲＩＩ、又はＩＬ１ＲＡＰ）、ＩＬ２Ｒβ、ＩＬ２Ｒγ、ＩＬ１０Ｒ１、ＩＬ１０Ｒ２、ＩＬ１８Ｒ１、ＩＬ１８ＲＡＰ、ＳＴ２、ＩＬ３６Ｒ、ＬＩＦＲ、又はｇｐ１３０の細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含む。いくつかの実施形態では、第２の膜近位シグナル伝達ドメインは、ＩＬ１Ｒ（例えば、ＩＬ１ＲＩ、ＩＬ１ＲＩＩ、又はＩＬ１ＲＡＰ）、ＩＬ２Ｒβ、ＩＬ２Ｒγ、ＩＬ１０Ｒ１、ＩＬ１０Ｒ２、ＩＬ１８Ｒ１、ＩＬ１８ＲＡＰ、ＳＴ２、ＩＬ３６Ｒ、ＬＩＦＲ、又はｇｐ１３０の細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含む。

【００３３】

いくつかの実施形態では、第１の膜近位シグナル伝達ドメインは、ＩＬ２Ｒβの細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメント（例えば、配列番号５、７）を含み、第２の膜近位シグナル伝達ドメインは、ＩＬ２Ｒγの細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメント（例えば、配列番号８、１０）を含む。いくつかの実施形態では、第１の膜近位シグナル伝達ドメインは、ＩＬ２Ｒγの細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメント（例えば、配列番号４、６）を含み、第２の膜近位シグナル伝達ドメインは、ＩＬ２Ｒβの細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメント（例えば、配列番号９、１１）を含む。いくつかの実施形態では、第１の膜貫通ドメインはＩＬ２Ｒβの膜貫通ドメインを含み、第２の膜貫通ドメインはＩＬ２Ｒγの膜貫通ドメインを含む。いくつかの実施形態では、第１の膜貫通ドメイン及び第２の膜貫通ドメインはそれぞれＩＬ２Ｒβの膜貫通ドメインを含む。いくつかの実施形態では、第１の膜貫通ドメイン及び第２の膜貫通ドメインはそれぞれＩＬ２Ｒγの膜貫通ドメインを含む。

【００３４】

いくつかの実施形態では、第１の膜近位シグナル伝達ドメインは、ＳＴ２の細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメント（例えば、配列番号９、１０）を含み、第２の膜近位シグナル伝達ドメインは、ＩＬ１ＲＡＰの細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメント（例えば、配列番号４、７）を含む。いくつかの実施形態では、第１の膜近位シグナル伝達ドメインは、ＩＬ１ＲＡＰの細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメント（例えば、配列番号８、１１）を含み、第２の膜近位シグナル伝達ドメインは、ＳＴ２の細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメント（例えば、配列番号５、６）を含む。いくつかの実施形態では、第１の膜遠位シグナル伝達ドメインは、ＩＬ２Ｒβの細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメント（例えば、配列番号９、１１）を含み、第２の膜遠位シグナル伝達ドメインは、ＩＬ２Ｒγの細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメント（例えば、配列番号８、１０）を含む。いくつかの実施形態では、第１の膜遠位シグナル伝達ドメインは、ＩＬ２Ｒγの細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメント（例えば、配列番号８、１０）を含み、第２の膜遠位シグナル伝達ドメインは、ＩＬ２Ｒβの細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメント（例えば、配列番号９、１１）を含む。

【００３５】

いくつかの実施形態では、第１の膜近位シグナル伝達ドメインは、ＩＬ３６Ｒの細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含み、第２の膜近位シグナル伝達ドメインは、ＩＬ１ＲＡＰ（例えば、配列番号４）の細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含む。いくつかの実施形態では、第１の膜近位シグナル伝達ドメインは、ＩＬ１ＲＡＰ（例えば、配列番号４）の細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含み、第２の膜近位シグナル伝達ドメインは、ＩＬ３６Ｒの細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含む。

【００３６】

いくつかの実施形態では、第１の膜近位シグナル伝達ドメインは、ＩＬ１８Ｒ１の細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含み、第２の膜近位シグナル伝達ドメインは、ＩＬ１８ＲＡＰの細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含む。いくつかの実施形態では、第１の膜近位シグナル伝達ドメインは、ＩＬ１８ＲＡＰの細胞

内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含み、第２の膜近位シグナル伝達ドメインは、ＩＬ１８Ｒ１の細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含む。

【００３７】

いくつかの実施形態では、第１の膜近位シグナル伝達ドメインは、ＩＬ１０Ｒ１の細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメント（例えば、配列番号１３、１５）を含み、第２の膜近位シグナル伝達ドメインは、ＩＬ１０Ｒ２の細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメント（例えば、配列番号１２、１４）を含む。いくつかの実施形態では、第１の膜近位シグナル伝達ドメインは、ＩＬ１０Ｒ２の細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含み、第２の膜近位シグナル伝達ドメインは、ＩＬ１０Ｒ１の細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含む。

【００３８】

いくつかの実施形態では、第１の膜近位シグナル伝達ドメインは、ｇｐ１３０の細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含み、第２の膜近位シグナル伝達ドメインは、ＬＩＦｒβの細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含む。いくつかの実施形態では、第１の膜近位シグナル伝達ドメインは、ＬＩＦｒβの細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含み、第２の膜近位シグナル伝達ドメインは、ｇｐ１３０の細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含む。

【００３９】

いくつかの実施形態では、第１の膜遠位シグナル伝達ドメインは、ＩＬ１Ｒ（例えば、ＩＬ１ＲＩ、ＩＬ１ＲＩＩ、又はＩＬ１ＲＡＰ）、ＩＬ２Ｒβ、ＩＬ２Ｒγ、ＩＬ１０Ｒ１、ＩＬ１０Ｒ２、ＩＬ１８Ｒ１、ＩＬ１８ＲＡＰ、ＳＴ２、ＩＬ３６Ｒ、ＬＩＦＲ、又はｇｐ１３０の細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含む。いくつかの実施形態では、第２の膜遠位シグナル伝達ドメインは、ＩＬ１Ｒ（例えば、ＩＬ１ＲＩ、ＩＬ１ＲＩＩ、又はＩＬ１ＲＡＰ）、ＩＬ２Ｒβ、ＩＬ２Ｒγ、ＩＬ１０Ｒ１、ＩＬ１０Ｒ２、ＩＬ１８Ｒ１、ＩＬ１８ＲＡＰ、ＳＴ２、ＩＬ３６Ｒ、ＬＩＦＲ、又はｇｐ１３０の細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含む。

【００４０】

いくつかの実施形態では、第１の膜近位シグナル伝達ドメイン及び第２の膜近位離隔ドメインは、それぞれ第１の細胞外ドメイン及び第２の細胞外ドメインに（例えば、同等のサイズの細胞外リンカー及び／又は膜近位リンカーを使用して）連結されることで、これらのシグナル伝達ドメインが下流のシグナル伝達（例えば、ＩＬ２Ｒシグナル伝達の場合はＪａｋ１及びＪａｋ３のリン酸化）を実行できるようにする。いくつかの実施形態では、第１の膜遠位シグナル伝達ドメイン及び第２の膜遠位離間ドメインは、それぞれ第１の細胞外ドメイン（及び第１の膜近位ドメイン）及び第２の細胞外ドメイン（及び第２の膜近位ドメイン）に（例えば、同等のサイズの膜遠位リンカーを使用して）さらに連結されることで、４つのシグナル伝達ドメインすべてが下流のシグナル伝達（例えば、ＩＬ２Ｒシグナル伝達の場合はＪａｋ１及びＪａｋ３のリン酸化、及びＭｙＤ８８の活性化）を実行できるようにする。

【００４１】

本開示のキメラシグナル伝達受容体は、第１及び第２の膜近位シグナル伝達ドメインと、第１及び第２の膜近位シグナル伝達ドメインとの任意の構成を有し得る。例えば、第１及び第２の膜近位シグナル伝達ドメインはＩＬ２Ｒシグナル伝達を提供し得、第１及び第２の膜遠位シグナル伝達ドメインはＳＴ２シグナル伝達を提供し得る。別の非限定的な例として、第１及び第２の膜近位シグナル伝達ドメインはＳＴ２シグナル伝達を提供し得、第１及び第２の膜遠位シグナル伝達ドメインはＩＬ２シグナル伝達を提供し得る。さらに、膜近位結合ドメイン及び膜遠位結合ドメインは、任意の細胞外ドメインと連結することができる。例えば、ＩＬ２Ｒβシグナル伝達ドメイン及びＳＴ２シグナル伝達ドメインを含む第１のポリペプチドは、さらにＦＫＢＰを含み得、ＩＬ２Ｒγシグナル伝達ドメイン及びＩＬ１ＲＡＰシグナル伝達ドメインを含む第２のポリペプチドは、さらにＦＲＢを含み得る。あるいは、ＩＬ２Ｒβ及びＳＴ２シグナル伝達ドメインを含む第１のポリペプチ

ドは、さらにＦＲＢを含み得、ＩＬ２Ｒγ及びＩＬ１ＲＡＰシグナル伝達ドメインを含む第２のポリペプチドは、さらにＦＫＢＰを含み得る。

【００４２】

いくつかの実施形態では、第１の膜遠位シグナル伝達ドメインは、ＩＬ２Ｒβの細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含み、第２の膜遠位シグナル伝達ドメインは、ＩＬ２Ｒγの細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含む。いくつかの実施形態では、第１の膜遠位シグナル伝達ドメインは、ＩＬ２Ｒγの細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含み、第２の膜遠位シグナル伝達ドメインは、ＩＬ２Ｒβの細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含む。

【００４３】

いくつかの実施形態では、第１の膜遠位シグナル伝達ドメインは、ＳＴ２の細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含み、第２の膜遠位シグナル伝達ドメインは、ＩＬ１ＲＡＰの細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含む。いくつかの実施形態では、第１の膜遠位シグナル伝達ドメインは、ＩＬ１ＲＡＰの細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含み、第２の膜遠位シグナル伝達ドメインは、ＳＴ２の細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含む。

【００４４】

いくつかの実施形態では、第１の膜遠位シグナル伝達ドメインは、ＩＬ３６Ｒの細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含み、第２の膜遠位シグナル伝達ドメインは、ＩＬ１ＲＡＰの細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含む。いくつかの実施形態では、第１の膜遠位シグナル伝達ドメインは、ＩＬ１ＲＡＰの細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含み、第２の膜遠位シグナル伝達ドメインは、ＩＬ３６Ｒの細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含む。

【００４５】

いくつかの実施形態では、第１の膜遠位シグナル伝達ドメインは、ＩＬ１８Ｒ１の細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含み、第２の膜遠位シグナル伝達ドメインは、ＩＬ１８ＲＡＰの細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含む。いくつかの実施形態では、第１の膜遠位シグナル伝達ドメインは、ＩＬ１８ＲＡＰの細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含み、第２の膜遠位シグナル伝達ドメインは、ＩＬ１８Ｒ１の細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含む。

【００４６】

いくつかの実施形態では、第１の膜遠位シグナル伝達ドメインは、ＩＬ１０Ｒ１の細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含み、第２の膜遠位シグナル伝達ドメインは、ＩＬ１０Ｒ２の細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含む。いくつかの実施形態では、第１の膜遠位シグナル伝達ドメインは、ＩＬ１０Ｒ２の細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含み、第２の膜遠位シグナル伝達ドメインは、ＩＬ１０Ｒ１の細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含む。

【００４７】

いくつかの実施形態では、第１の膜遠位シグナル伝達ドメインは、ｇｐ１３０の細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含み、第２の膜遠位シグナル伝達ドメインは、ＬＩＦｒβの細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含む。いくつかの実施形態では、第１の膜遠位シグナル伝達ドメインは、ＬＩＦｒβの細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含み、第２の膜遠位シグナル伝達ドメインは、ｇｐ１３０の細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含む。

【００４８】

いくつかの実施形態では、膜貫通ドメイン（例えば、第１の膜貫通ドメイン又は第２の膜貫通ドメイン）は、ＩＬ１Ｒ（例えば、ＩＬ１ＲＩ、ＩＬ１ＲＩＩ、又はＩＬ１ＲＡＰ）、ＩＬ２Ｒβ、ＩＬ２Ｒγ、ＩＬ１０Ｒ１、ＩＬ１０Ｒ２、ＩＬ１８Ｒ１、ＩＬ１８ＲＡＰ、ＳＴ２、ＩＬ３６Ｒ、ＬＩＦＲ、又はｇｐ１３０の膜貫通ドメイン又は膜貫通ドメインのフラグメントを含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ２Ｒβ、ＩＬ２Ｒγ、ＩＬ１

０Ｒ１、ＩＬ１０Ｒ２、ＩＬ１８Ｒ１、ＩＬ１８ＲＡＰ、ＳＴ２、ＩＬ１ＲＡＰ、ＬＩＦＲ、又はｇｐｌ３０の膜貫通ドメインは、それが発現される天然細胞の細胞質内に延びる部分、及び／又はそれが発現される天然細胞に対して細胞外空間内に延びる部分を含む。いくつかの実施形態では、キメラシグナル伝達受容体のポリペプチド（例えば、第１又は第２のポリペプチド）は、同じ受容体ポリペプチドの膜貫通ドメイン又はそのフラグメントと、細胞内シグナル伝達ドメイン又はその機能的フラグメントとを（例えば、ＳＴ２の膜貫通ドメイン及び細胞内シグナル伝達ドメインを）含む。いくつかの実施形態では、キメラシグナル伝達受容体のポリペプチド（例えば、第１又は第２のポリペプチド）は、異なる受容体ポリペプチドの膜貫通ドメイン又はそのフラグメントと、細胞内シグナル伝達ドメイン又はその機能的フラグメントとを（例えば、ＩＬ１ＲＡＰの膜貫通ドメイン及びＳＴ２の細胞内シグナル伝達ドメインを）含む。

【００４９】

いくつかの実施形態では、細胞外ドメインと膜貫通ドメインを連結する細胞外リンカー（例えば、第１又は第２の細胞外リンカー）は、ペプチド（例えば、ヒトペプチド又は人工ペプチド）を含む。いくつかの実施形態では、細胞外ドメインと膜貫通ドメインとを連結する細胞外リンカー（例えば、第１又は第２の細胞外リンカー）は、合成リンカー（例えば、フレキシブルリンカー）又は細胞外ヒンジドメインを含む。いくつかの実施形態では、リンカーはフレキシブルリンカー又はリジッドリンカーである。いくつかの実施形態では、リンカーはフレキシブルリンカーである。いくつかの実施形態では、リンカーは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個のアミノ酸（例えば、グリシン）を含むか、又は前述の数字の任意の２つによって定義される範囲内の数のアミノ酸（例えば、グリシン）を含む。いくつかの実施形態では、Ｇｌｙスペーサーは少なくとも３個のＧｌｙを含む。いくつかの実施形態では、Ｇｌｙスペーサーは、ＧＧＧＳ（配列番号２０）、ＧＧＧＳＧＧＧ（配列番号２１）、又はＧＧＧとして示される配列を含む。原則として、柔軟性を提供するために、フレキシブルリンカーは通常、小さい非極性の（例えば、Ｇｌｙ）又は極性の（例えば、Ｓｅｒ又はＴｈｒ）アミノ酸を含み、例えば、Ｇｌｙ残基とＳｅｒ残基が交互に並ぶ基本配列を含む。リンカー及び関連するキメラシグナル伝達受容体の溶解性は、荷電した残基（例えば、２つの正に荷電した残基（Ｌｙｓ）と１つの負に荷電した残基（Ｇｌｕ））を含めることによって向上し得る。リンカーは２から３１個のアミノ酸まで変化し、各条件に合わせて最適化されるため、リンカーは、１２から１８個の残基などの長さで、連結されるパートナーの構造や相互作用にいかなる制約も課さない。

【００５０】

いくつかの実施形態では、細胞外結合ドメインは、ヒンジドメイン（「ヒンジ」）を介して膜貫通ドメインに結合され得る。ヒンジとは、細胞外結合ドメインを膜貫通ドメインに連結し、細胞外結合ドメインに柔軟性を付与し得るドメインを指す。いくつかの実施形態では、ヒンジドメインは細胞外ドメインを原形質膜の近くに配置することで、抗体又はその結合フラグメントによる認識の可能性を最小限に抑える。いくつかの実施形態では、ヒンジドメインは天然のものでも合成のものでもよい。

【００５１】

いくつかの実施形態では、細胞外ドメインと膜貫通ドメインとを連結する細胞外リンカー（例えば、第１又は第２の細胞外リンカー）は、（Ｇ４Ｓ）×Ｎ（配列番号２２）ペプチドリンカー（ここで、Ｎは１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０、又はそれ以上であり得る）又はＩＬ１Ｒ（例えば、ＩＬ１ＲＩ、ＩＬ１ＲＩＩ、又はＩＬ１ＲＡＰ）、ＩＬ２Ｒβ、ＩＬ２Ｒγ、ＩＬ１０Ｒ１、ＩＬ１０Ｒ２、ＩＬ１８Ｒ１、ＩＬ１８ＲＡＰ、ＳＴ２、ＩＬ３８Ｒ、ＬＩＦｒβ、又はｇｐ１３０の細胞外ヒンジを含む。いくつかの実施形態では、第１の細胞外ヒンジドメインはＩＬ１０Ｒ１からのものであり、第２の細胞外ヒンジドメインはＩＬ１０Ｒ２からのものである。

【００５２】

いくつかの実施形態では、膜貫通ドメインと膜近位シグナル伝達ドメインとを連結する膜近位リンカー（例えば、第１又は第２の細胞外リンカー）は、ペプチド（例えば、ヒト

ペプチド又は人工ペプチド）を含む。いくつかの実施形態では、膜貫通ドメインと膜近位シグナル伝達ドメインとを連結する膜近位リンカー（例えば、第１又は第２の細胞外リンカー）は、（Ｇ４Ｓ）×Ｎ（配列番号２２）ペプチドリンカー（ここで、Ｎは１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０、又はそれ以上であり得る）又はＩＬ１Ｒ（例えば、ＩＬ１ＲＩ、ＩＬ１ＲＩＩ、又はＩＬ１ＲＡＰ）、ＩＬ２Ｒβ、ＩＬ２Ｒγ、ＩＬ１０Ｒ１、ＩＬ１０Ｒ２、ＩＬ１８Ｒ１、ＩＬ１８ＲＡＰ、ＳＴ２、ＩＬ３６Ｒ、ＬＩＦｒβ、又はｇｐ１３０の細胞内ヒンジ／ドメインを含む。

【００５３】

いくつかの実施形態では、膜近位シグナル伝達ドメインと膜遠位シグナル伝達ドメインとを連結する膜遠位リンカー（例えば、第１又は第２の細胞外リンカー）は、ペプチド（例えば、ヒトペプチド又は人工ペプチド）を含む。いくつかの実施形態では、膜近位シグナル伝達ドメインと膜遠位シグナル伝達ドメインとを連結する膜遠位リンカー（例えば、第１又は第２の細胞外リンカー）は、（Ｇ４Ｓ）×Ｎ（配列番号２２）ペプチドリンカー（ここで、Ｎは１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０、又はそれ以上であり得る）又はＩＬ１Ｒ（例えば、ＩＬ１ＲＩ、ＩＬ１ＲＩＩ、又はＩＬ１ＲＡＰ）、ＩＬ２Ｒβ、ＩＬ２Ｒγ、ＩＬ１０Ｒ１、ＩＬ１０Ｒ２、ＩＬ１８Ｒ１、ＩＬ１８ＲＡＰ、ＳＴ２、ＩＬ３６Ｒ、ＬＩＦｒβ、又はｇｐ１３０の細胞内ヒンジ／ドメインを含む。

【００５４】

いくつかの実施形態では、キメラシグナル伝達受容体のポリペプチドの細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、膜近位シグナル伝達ドメイン、膜遠位シグナル伝達ドメイン、細胞外リンカー、膜近位リンカー、及び膜遠位リンカーのいずれかはヒトタンパク質に由来する。いくつかの実施形態では、キメラシグナル伝達受容体のポリペプチドの細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、膜近位シグナル伝達ドメイン、膜遠位シグナル伝達ドメイン、細胞外リンカー、膜近位リンカー、及び膜遠位リンカーのいずれかは、非ヒト源、例えばマウスタンパク質に由来する。いくつかの実施形態では、キメラシグナル伝達受容体のポリペプチドの細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、膜近位シグナル伝達ドメイン、膜遠位シグナル伝達ドメイン、細胞外リンカー、膜近位リンカー、及び膜遠位リンカーのいずれかは、同じ天然受容体ポリペプチドに由来する。

【００５５】

いくつかの態様において、本明細書では、増殖、細胞分裂及び複製、ＤＮＡ複製、タンパク質合成、サイトカイン産生、細胞傷害性表現型の維持（例えば、細胞傷害性Ｔ細胞で観察されるもの）、制御性表現型の維持（例えば、制御性Ｔ細胞で観察されるもの）、細胞ホーミング、抗原認識及び活性化、又は修復制御性Ｔ（Ｔｒｅｇ）細胞などの組織修復に関与する細胞シグナル伝達を制御するためのキメラシグナル伝達受容体が提供される。いくつかの実施形態では、キメラシグナル伝達受容体は、ＩＬ１のＩＬ１Ｒへの受容体結合後又はＩＬ１Ｒ受容体の活性化後のシグナル伝達、ＩＬ３３のＳＴ２への受容体結合後又はＳＴ２受容体の活性化後のシグナル伝達、ＩＬ１８のＩＬ１８受容体への受容体結合後又はＩＬ１８受容体の活性化後のシグナル伝達、ＩＬ３６のＩＬ３６Ｒへの受容体結合後又はＩＬ３６Ｒ受容体の活性化後のシグナル伝達、ＩＬ２のＩＬ２受容体への受容体結合後又はＩＬ２受容体の活性化後のシグナル伝達、ＩＬ１０のＩＬ１０受容体への受容体結合後又はＩＬ１０受容体の活性化後のシグナル伝達、ＬＩＦのＬＩＦ受容体への受容体結合後又はＬＩＦ受容体の活性化後のシグナル伝達に関与するシグナル伝達ドメインを含む。

【００５６】

いくつかの実施形態では、ＩＬ２受容体が活性化され、ＩＬ２シグナル伝達が生じ、ＳＴＡＴ５のリン酸化及びＴｒｅｇの増殖がもたらされる。さらに、ＩＬ２シグナル伝達は免疫恒常性維持の役割を果たしており、ＩＬ２シグナル伝達の調節異常は自己免疫疾患や免疫不全の要因として特定されている。いくつかの実施形態では、ＩＬ２シグナル伝達を制御するためのキメラシグナル伝達受容体は、第１のポリペプチド及び第２のポリペプチドを含み、第１のポリペプチドは、第１の細胞外ドメイン、第１の膜貫通ドメイン、及び

第１の膜近位シグナル伝達ドメインを含み、第２のポリペプチドは、第２の細胞外ドメイン、第２の膜貫通ドメイン、及び第２膜近位シグナル伝達ドメインを含む。

【００５７】

いくつかの実施形態では、第１の細胞外ドメインはＦＫＢＰ又はその機能的フラグメントを含み、第２の細胞外ドメインはＦＲＢ又はその機能的フラグメントを含む。いくつかの実施形態では、第１の膜近位シグナル伝達ドメインは、ＩＬ２Ｒβの細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含み、第２の膜近位シグナル伝達ドメインは、ＩＬ２Ｒγの細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含む。いくつかの実施形態では、第１の膜近位シグナル伝達ドメインは、ＩＬ２Ｒγの細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含み、第２の膜近位シグナル伝達ドメインは、ＩＬ２Ｒβの細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含む。

【００５８】

いくつかの実施形態では、ＩＬ３３又はＳＴ２シグナル伝達を制御するためのキメラシグナル伝達受容体が本明細書で提供される。ＩＬ３３はＳＴ２に結合すると、ＭｙＤ８８、ＩＲＡＫ１、及びＴＲＡＦ６経路を活性化し、その結果、下流のＮＦ－κＢ、ＪＮＫ、ｐ３８、及びＥＲＫシグナル伝達経路が活性化される。この活性化により、Ｆｏｘｐ３及びＧＡＴＡの発現、Ｔｒｅｇ機能、ＳＴ２＋Ｔｒｅｇの増殖、及び２型サイトカイン（例えば、ＩＬ５及びＩＬ１３）の産生が強化される。ＩＬ３３又はＳＴ２＋Ｔｒｅｇは、組織（例えば、肺組織）の修復、炎症の軽減に関与しており、（例えば、ＩＬ３３による）活性化に応じて移動及び増殖することができる。したがって、いくつかの態様において、本明細書では、ＩＬ３３又はＳＴ２シグナル伝達を制御するためのキメラシグナル伝達受容体が提供される。

【００５９】

いくつかの実施形態では、ＳＴ２シグナル伝達を制御するためのキメラシグナル伝達受容体は、第１のポリペプチド及び第２のポリペプチドを含み、第１のポリペプチドは、第１の細胞外ドメイン、第１の膜貫通ドメイン、及び第１の膜近位シグナル伝達ドメインを含み、第２のポリペプチドは、第２の細胞外ドメイン、第２の膜貫通ドメイン、及び第２の膜近位シグナル伝達ドメインを含む。

【００６０】

いくつかの実施形態では、第１の細胞外ドメインはＦＫＢＰ又はその機能的フラグメントを含み、第２の細胞外ドメインはＦＲＢ又はその機能的フラグメントを含む。

いくつかの実施形態では、ＳＴ２シグナル伝達を制御するためのキメラシグナル伝達受容体の第１の膜近位ドメインは、ＳＴ２の細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含み、ＳＴ２シグナル伝達を制御するためのキメラシグナル伝達受容体の第２の膜近位ドメインは、ＩＬ１ＲＡＰの細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含む。いくつかの実施形態では、ＳＴ２シグナル伝達を制御するためのキメラシグナル伝達受容体の第１の膜近位ドメインは、ＩＬ１ＲＡＰの細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含み、ＳＴ２シグナル伝達を制御するためのキメラシグナル伝達受容体の第２の膜近位ドメインは、ＳＴ２の細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含む。

【００６１】

キメラシグナル伝達受容体の第１及び第２のポリペプチドの膜近位ドメイン及び膜遠位ドメインを含む細胞外ドメイン及びシグナル伝達ドメインの任意の構成が本明細書で想定されることが理解されよう。いくつかの実施形態では、キメラシグナル伝達受容体は、各ポリペプチドに２つのシグナル伝達ドメインを含む。例えば、第１及び第２の膜近位シグナル伝達ドメインは、ＳＴ２の細胞内受容体ドメインを含み得、第１及び第２の膜遠位シグナル伝達ドメインは、ＩＬ２Ｒの細胞内受容体ドメインを含み得る。あるいは、キメラシグナル伝達受容体は、ＩＬ２Ｒの細胞内受容体ドメインを含む第１及び第２の膜近位シグナル伝達ドメインと、ＳＴ２の細胞内受容体ドメインを含む第１及び第２の膜遠位シグナル伝達ドメインとを含み得る。

【００６２】
いくつかの実施形態では、ＳＴ２シグナル伝達を制御するためのキメラシグナル伝達受容体は、ＳＴ２の細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含む第１の膜近位シグナル伝達ドメイン、ＩＬ１ＲＡＰの細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含む第２の膜近位シグナル伝達ドメイン、ＩＬ２Ｒβの細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含む第１の膜遠位シグナル伝達ドメイン、及びＩＬ２Ｒγの細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含む第２の膜遠位シグナル伝達ドメインを含む。
【００６３】
いくつかの実施形態では、ＳＴ２シグナル伝達を制御するためのキメラシグナル伝達受容体は、ＩＬ１ＲＡＰの細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含む第１の膜近位シグナル伝達ドメイン、ＳＴ２の細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含む第２の膜近位シグナル伝達ドメイン、ＩＬ２Ｒβの細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含む第１の膜遠位シグナル伝達ドメイン、及びＩＬ２Ｒγの細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含む第２の膜遠位シグナル伝達ドメインを含む。
【００６４】
いくつかの実施形態では、ＳＴ２シグナル伝達を制御するためのキメラシグナル伝達受容体は、ＳＴ２の細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含む第１の膜近位シグナル伝達ドメイン、ＩＬ１ＲＡＰの細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含む第２の膜近位シグナル伝達ドメイン、ＩＬ２Ｒγの細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含む第１の膜遠位シグナル伝達ドメイン、及びＩＬ２Ｒβの細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含む第２の膜遠位シグナル伝達ドメインを含む。
【００６５】
いくつかの実施形態では、ＳＴ２シグナル伝達を制御するためのキメラシグナル伝達受容体は、ＩＬ１ＲＡＰの細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含む第１の膜近位シグナル伝達ドメイン、ＳＴ２の細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含む第２の膜近位シグナル伝達ドメイン、ＩＬ２Ｒγの細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含む第１の膜遠位シグナル伝達ドメイン、及びＩＬ２Ｒβの細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含む第２の膜遠位シグナル伝達ドメインを含む。
【００６６】
いくつかの実施形態では、ＩＬ１８シグナル伝達を制御するためのキメラシグナル伝達受容体が提供される。ＩＬ１８はその受容体に結合すると、ＭｙＤ８８／ＮＦ－κＢシグナル伝達経路を介してシグナル伝達する。ＩＬ１８又はＩＬ１８受容体（ＩＬ１８Ｒ）シグナル伝達は、（例えば、肺及び腸における）組織の修復と炎症の軽減に関与している。それは腸の炎症の抑制にも関与している。したがって、いくつかの態様において、本明細書では、ＩＬ１８又はＩＬ１８Ｒシグナル伝達を制御するためのキメラシグナル伝達受容体が提供される。
【００６７】
いくつかの実施形態では、ＩＬ１８Ｒシグナル伝達を制御するためのキメラシグナル伝達受容体は、第１のポリペプチド及び第２のポリペプチドを含み、第１のポリペプチドは、第１の細胞外ドメイン、第１の膜貫通ドメイン、及び第１の膜近位シグナル伝達ドメインを含み、第２のポリペプチドは、第２の細胞外ドメイン、第２の膜貫通ドメイン、及び第２の膜近位シグナル伝達ドメインを含む。いくつかの実施形態では、第１のポリペプチドは第１の膜遠位シグナル伝達ドメインをさらに含み、第２のポリペプチドは第２の膜遠位シグナル伝達ドメインをさらに含む。ＩＬ１８Ｒドメインは、受容体ポリペプチドの膜近位シグナル伝達ドメイン、又は受容体ポリペプチドの膜遠位シグナル伝達ドメインのいずれかに含まれ得る。

【００６８】
いくつかの実施形態では、第１の細胞外ドメインはＦＫＢＰ又はその機能的フラグメントを含み、第２の細胞外ドメインはＦＲＢ又はその機能的フラグメントを含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１８Ｒシグナル伝達を制御するためのキメラシグナル伝達受容体の第１の膜近位ドメインは、ＩＬ１８Ｒ１の細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含み、ＩＬ１８Ｒシグナル伝達を制御するためのキメラシグナル伝達受容体の第２の膜近位ドメインは、ＩＬ１８ＲＡＰの細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１８Ｒシグナル伝達を制御するためのキメラシグナル伝達受容体の第１の膜近位ドメインは、ＩＬ１８ＲＡＰの細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含み、ＩＬ１８Ｒシグナル伝達を制御するためのキメラシグナル伝達受容体の第２の膜近位ドメインは、ＩＬ１８Ｒ１の細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含む。

【００６９】
いくつかの実施形態では、白血病阻害因子（ＬＩＦ）シグナル伝達を制御するためのキメラシグナル伝達受容体が提供される。ＬＩＦはＬＩＦ受容体（ＬＩＦＲ）に結合し、ｇｐｌ３０をリクルートすることで、ＪＡＫ／ＳＴＡＴ３、ＰＩ３Ｋ／ＡＫＴ、ＥＲＫ１／２、及びｍＴＯＲ下流シグナル伝達経路を活性化する。これらの経路は免疫寛容をサポートし、組織の修復を促進し、Ｆｏｘｐ３の発現を誘導し、同種寛容を促進しする。したがって、いくつかの態様において、本明細書では、ＬＩＦ又はＬＩＦＲシグナル伝達を制御するためのキメラシグナル伝達受容体が提供される。

【００７０】
いくつかの実施形態では、ＬＩＦＲシグナル伝達を制御するためのキメラシグナル伝達受容体は、第１のポリペプチド及び第２のポリペプチドを含み、第１のポリペプチドは、第１の細胞外ドメイン、第１の膜貫通ドメイン、及び第１の膜近位シグナル伝達ドメインを含み、第２のポリペプチドは、第２の細胞外ドメイン、第２の膜貫通ドメイン、及び第２の膜近位シグナル伝達ドメインを含む。いくつかの実施形態では、第１のポリペプチドは、第１の膜遠位シグナル伝達ドメインをさらに含み、第２のポリペプチドは、第２の膜遠位シグナル伝達ドメインをさらに含む。ＬＩＦＲドメインは、受容体ポリペプチドの膜近位シグナル伝達ドメイン、又は受容体ポリペプチドの膜遠位シグナル伝達ドメインのいずれかに含まれ得る。

【００７１】
いくつかの実施形態では、第１の細胞外ドメインはＦＫＢＰ又はその機能的フラグメントを含み、第２の細胞外ドメインはＦＲＢ又はその機能的フラグメントを含む。
いくつかの実施形態では、ＬＩＦＲシグナル伝達を制御するためのキメラシグナル伝達受容体の第１の膜近位ドメインは、ｇｌ３０の細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含み、ＬＩＦＲシグナル伝達を制御するためのキメラシグナル伝達受容体の第２の膜近位ドメインは、ＬＩＦｒβの細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含む。いくつかの実施形態では、ＬＩＦＲシグナル伝達を制御するためのキメラシグナル伝達受容体の第１の膜近位ドメインは、ＬＩＦｒβの細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含み、ＬＩＦＲシグナル伝達を制御するためのキメラシグナル伝達受容体の第２の膜近位ドメインは、ｇｐｌ３０の細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含む。

【００７２】
いくつかの実施形態では、ＩＬ１０又はＩＬ１０Ｒシグナル伝達を制御するためのキメラシグナル伝達受容体が提供される。ＩＬ１０又はＩＬ１０Ｒシグナル伝達は、Ｔｒ１細胞の抑制表現型に関与しており、過敏性腸疾患（ＩＢＤ）やクローン病などの炎症性疾患における耐性誘導に幅広い影響を与える。したがって、いくつかの態様において、本明細書では、ＩＬ１０又はＩＬ１０Ｒシグナル伝達を制御するためのキメラシグナル伝達受容体が提供される。

【００７３】

いくつかの実施形態では、ＩＬ１０Ｒシグナル伝達を制御するためのキメラシグナル伝達受容体は、第１のポリペプチド及び第２のポリペプチドを含み、第１のポリペプチドは、第１の細胞外ドメイン、第１の膜貫通ドメイン、及び第１の膜近位シグナル伝達ドメインを含み、第２のポリペプチドは、第２の細胞外ドメイン、第２の膜貫通ドメイン、及び第２の膜近位シグナル伝達ドメインを含む。いくつかの実施形態では、第１のポリペプチドは第１の膜遠位シグナル伝達ドメインをさらに含み、第２のポリペプチドは第２の膜遠位シグナル伝達ドメインをさらに含む。ＩＬ１０Ｒドメインは、受容体ポリペプチドの膜近位シグナル伝達ドメイン、又は受容体ポリペプチドの膜遠位シグナル伝達ドメインのいずれかに含まれ得る。

【００７４】

いくつかの実施形態では、第１の細胞外ドメインはＦＫＢＰ又はその機能的フラグメントを含み、第２の細胞外ドメインはＦＲＢ又はその機能的フラグメントを含む。

いくつかの実施形態では、ＩＬ１０Ｒシグナル伝達を制御するためのキメラシグナル伝達受容体の第１の膜近位ドメインは、ＩＬ１０Ｒ１の細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含み、ＩＬ１０Ｒシグナル伝達を制御するためのキメラシグナル伝達受容体の第２の膜近位ドメインは、ＩＬ１０Ｒ２の細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１０Ｒシグナル伝達を制御するためのキメラシグナル伝達受容体の第１の膜近位ドメインは、ＩＬ１０Ｒ２の細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含み、ＩＬ１０Ｒシグナル伝達を制御するためのキメラシグナル伝達受容体の第２の膜近位ドメインは、ＩＬ１０Ｒ１の細胞内シグナル伝達ドメイン又は機能的フラグメントを含む。

【００７５】

図９Ａ～９Ｈは、本明細書で提供されるキメラシグナル伝達受容体のアミノ酸配列の例を示す。キメラシグナル伝達受容体、又はそのドメイン（例えば、第１のポリペプチド、第１の細胞外ドメイン、第１の膜貫通ドメイン、第１の膜近位シグナル伝達ドメイン、第１の膜遠位シグナル伝達ドメイン、第１の細胞外リンカー、第１の膜近位リンカー、第１の膜遠位リンカー、第１のシグナルペプチド、第２のポリペプチド、第２の細胞外ドメイン、第２の膜貫通ドメイン、第２の膜近位シグナル伝達ドメイン、第２の膜遠位シグナル伝達ドメイン、第２の細胞外リンカー、第２の膜近位リンカー、第２の膜遠位リンカー、又は第２のシグナルペプチド）は、図９Ａ～９Ｈに示されるアミノ酸配列のいずれかと少なくとも５０％の同一性（例えば、少なくとも５０、少なくとも６０、少なくとも７０、少なくとも８０、少なくとも９０、少なくとも９５、少なくとも９８、少なくとも９９、又は少なくとも９９．５％の同一性）を有するポリペプチドを含み得る。

【００７６】

遺伝子操作された細胞を製造するための組成物

いくつかの態様において、本明細書では、ｉｎ ｖｉｔｒｏ、ｉｎ ｖｉｖｏ、又はｅｘ ｖｉｖｏのいずれかで、本明細書に記載のキメラシグナル伝達受容体のいずれか１つを用いて細胞を遺伝子操作するための組成物が提供される。

【００７７】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるキメラシグナル伝達受容体ポリペプチドのいずれか１つをコードするポリヌクレオチドを含む核酸が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される核酸は、本明細書で提供されるキメラシグナル伝達受容体のいずれか１つの第１のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される核酸は、本明細書で提供されるキメラシグナル伝達受容体のいずれか１つの第２のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される核酸は、本明細書で提供されるキメラシグナル伝達受容体のいずれか１つの第１のポリペプチドをコードする第１のポリヌクレオチドと、本明細書で提供されるキメラシグナル伝達受容体のいずれか１つの第２のポリペプチドをコードする第２のポリヌクレオチドとを含む。

【００７８】

いくつかの実施形態では、キメラシグナル伝達受容体ポリペプチドのいずれか１つをコードするポリヌクレオチドを含む核酸は、１つ以上の制御要素、例えば、１つ以上のポリヌクレオチドに作動可能に連結されたプロモーターをさらに含む。プロモーターは構成的プロモーター又は誘導性プロモーターであり得る。

【００７９】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示された方法に従って細胞を遺伝子操作するための組成物は、特定の細胞を標的とするか、抑制機能を強化するか、又はその両方を行うために、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）をコードする１つ以上の核酸をさらに含む。いくつかの実施形態では、組成物はＩＬ－２をコードする核酸を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に開示された方法に従って遺伝子操作された細胞を作製するための組成物は、恒常的に活性なＩＬ－１０（例えば、国際公開第２０１９／１８０７２４号を参照。この文献は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる）、ＣＩＳＣコンポーネント、及び／又はｍＴＯＲから切り離された可溶性ＦＲＢタンパク質（例えば、国際公開第２０１８／１１１８３４号、国際公開第２０１９／２１００５７号、及び国際公開第２０２０／２６４０３９号を参照。これらの文献は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる）をコードする核酸を含む。

【００８０】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の核酸（例えば、細胞への導入又は対象への投与用）はベクターに含まれる。「ベクター」という用語は、コーディング情報を宿主細胞に送るために使用される任意の分子（例えば、核酸、プラスミド）又は分子の取り合わせ（ウイルスなど）を指すために使用される。「発現ベクター」という用語は、宿主細胞への導入に適しており、導入された異種核酸配列の発現を誘導及び／又は制御する核酸配列を含むベクターを指す。発現には、転写、翻訳、イントロンが存在する場合のＲＮＡスプライシングなどのプロセスが含まれるが、これらに限定されない。ベクターの非限定的な例としては、人工染色体、ミニ遺伝子、コスミド、プラスミド、ファージミド、及びウイルスベクターが挙げられる。ウイルスベクターの非限定的な例としては、レンチウイルスベクター、レトロウイルスベクター、ヘルペスウイルスベクター、アデノウイルスベクター、及びアデノ随伴ウイルスベクターが挙げられる。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される方法で使用される核酸を含む１つ以上のベクターは、レンチウイルスベクターである。いくつかの実施形態では、１つ以上のベクターはアデノウイルスベクターである。いくつかの実施形態では、１つ以上のベクターはアデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）ベクターである。いくつかの実施形態では、１つ以上のＡＡＶベクターは、ＡＡＶ１、ＡＡＶ２、ＡＡＶ３、ＡＡＶ４、ＡＡＶ５、ＡＡＶ６、ＡＡＶ７、ＡＡＶ８、ＡＡＶ９、ＡＡＶ１０、又はＡＡＶ１１ベクターである。いくつかの実施形態では、１つ以上のＡＡＶベクターはＡＡＶ５ベクターである。いくつかの実施形態では、１つ以上のＡＡＶベクターはＡＡＶ６ベクターである。

【００８１】

当業者には理解されるように、核酸は、ゲノム配列、ゲノム外配列及びプラスミドにコードされた配列、ならびにタンパク質、ポリペプチド、ペプチドなどを発現する、又は発現するように適合され得るより小さい人工遺伝子セグメントを含み得る。そのようなセグメントは、自然に単離されるか、又は当業者によって合成的に改変され得る。

【００８２】

当業者によっても認識されるように、ポリヌクレオチドは一本鎖（コーディング又はアンチセンス）又は二本鎖であり得、また、ＤＮＡ（ゲノム、ｃＤＮＡ又は合成）又はＲＮＡ分子であり得る。ＲＮＡ分子には、イントロンを含みＤＮＡ分子と１対１で対応するＨｎＲＮＡ分子と、イントロンを含まないｍＲＮＡ分子が含まれ得る。追加のコード配列又は非コード配列は、本開示に従ってポリヌクレオチド内に存在する場合があるが、必ずしも存在する必要はなく、ポリヌクレオチドは他の分子及び／又は支持材料に連結される場合があるが、必ずしも連結される必要はない。ポリヌクレオチドは、天然配列を含んでもよく、又はそのような配列のバリアント又は誘導体をコードする配列を含んでもよい。

【００８３】
いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドバリアントは、本明細書に記載の免疫調節ポリペプチドをコードする参照ポリヌクレオチド配列と実質的な同一性を有し得る。例えば、ポリヌクレオチドは、本明細書に記載の方法（例えば、以下に記載する標準パラメータを使用したＢＬＡＳＴ分析）を使用して、本明細書に記載する抗体をコードする配列などの参照ポリヌクレオチド配列と比較して、少なくとも７０％の配列同一性、好ましくは少なくとも７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％、又はそれ以上の配列同一性、又は前述のパーセンテージのいずれか２つによって定義される範囲内の配列同一性を含むポリヌクレオチドであり得る。当業者であれば、コドンの縮重、アミノ酸の類似性、リーディングフレームの位置などを考慮して、これらの値を適切に調整することで、２つのヌクレオチド配列によってコードされるタンパク質の対応する同一性を決定できることを認識するであろう。
【００８４】
通常、ポリヌクレオチドバリアントは、１つ以上の置換、付加、欠失及び／又は挿入を含み、好ましくは、別の分子との特異的結合相互作用が可能であり、バリアントポリヌクレオチドによってコードされる所与のポリペプチドのポリペプチドバリアントの結合親和性が、本明細書に具体的に記載されているポリヌクレオチド配列によってコードされるポリペプチドと比較して実質的に低下しないようなものとなる。
【００８５】
本明細書に記載の核酸配列のいくつかの実施形態（例えば、核酸の、ベクターの、又は細胞内の配列）は、細胞内での発現のためにコドン最適化されている。宿主細胞内に存在するか、又は宿主細胞に導入された遺伝子又はコード配列に関する「コドン最適化」という用語は、遺伝子又はコード配列によってコードされるアミノ酸配列を変更することなく、宿主細胞の一般的なコドン使用法を反映するように遺伝子又はコード配列内のコドンを変更することを指す。そのような最適化には、少なくとも１つ、又は複数、あるいは相当数のコドンを、その生物の遺伝子でより頻繁に使用される１つ以上のコドンに置き換えることが含まれる。コドン使用頻度表は、例えばｗｗｗ．ｋａｚｕｓａ．ｏｒ．ｊｐにある「コドン使用頻度データベース（Ｃｏｄｏｎ　Ｕｓａｇｅ　Ｄａｔａｂａｓｅ）」で簡単に入手できる。各生物におけるコドン使用頻度又はコドン選好度に関する知識を利用することにより、当業者は、所与のアミノ酸配列を有する任意のポリペプチドに頻度を適用し、同じアミノ酸配列を有する同じポリペプチドをコードするが、所与の種（例えば、ヒト）に最適なコドンを使用するコドン最適化コード配列を作成することができる。コドン最適化されたコード領域は、当業者に知られている様々な方法によって設計することができる。
【００８６】
本明細書に記載のポリヌクレオチド又はそのフラグメントは、コード配列自体の長さに関係なく、プロモーター、ポリアデニル化シグナル、追加の制限酵素部位、多重クローニング部位、他のコードセグメントなどの他のＤＮＡ配列と組み合わせることができ、その結果、全体の長さが大幅に変化し得る。したがって、どのような長さの核酸フラグメントでもほぼ使用できると考えられるが、全長は、意図する組換えＤＮＡプロトコルにおける調製及び使用の容易さによって制限されることが好ましい。例えば、全長が約１０，０００、５０００、３０００、２，０００、１，０００、５００、２００、１００、又は５０塩基対など（すべての中間の長さを含む）である例示的なポリヌクレオチドセグメントが有用であると考えられる。
【００８７】
ポリヌクレオチド又は核酸の配列を比較する場合、以下で説明するように、２つの配列のヌクレオチドの配列が最大限に対応するように整列させたときに同じである場合、２つの配列が「同一」であると言う。２つの配列の比較は通常、比較ウィンドウ上で配列を比較し、配列の類似性のローカル領域を識別して比較することによって実行される。本明細書で使用される「比較ウィンドウ」とは、少なくとも約２０の連続した位置、通常は３０

～７５、又は４０～５０の連続した位置のセグメントを指し、このセグメントでは、２つの配列を最適に整列させた後、配列を同じ数の連続した位置を有する参照配列と比較することができる。

【００８８】

比較のための配列の最適なアライメントは、バイオインフォマティクスソフトウェアのレーザージーン（Ｌａｓｅｒｇｅｎｅ）スイート（ＤＮＡＳＴＡＲ，Ｉｎｃ．、ウィスコンシン州マディソン）のＭｅｇａｌｉｇｎプログラムを使用して、デフォルトのパラメータを使用して行われ得る。このプログラムには、次の参考文献に記載されているいくつかのアライメントスキームが組み込まれている：Ｄａｙｈｏｆｆ，Ｍ．Ｏ．（１９７８）Ａｍｏｄｅｌ ｏｆ ｅｖｏｌｕｔｉｏｎａｒｙ ｃｈａｎｇｅ ｉｎ ｐｒｏｔｅｉｎｓ－Ｍａｔｒｉｃｅｓ ｆｏｒ ｄｅｔｅｃｔｉｎｇ ｄｉｓｔａｎｃｅ ｒｅｌａｔｉｏｎｓｈｉｐｓ。Ｄａｙｈｏｆｆ，Ｍ．Ｏ．（ｅｄ．）Ａｔｌａｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｓｅｑｕｅｎｃｅ ａｎｄ Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ，Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｂｉｏｍｅｄｉｃａｌ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｆｏｕｎｄａｔｉｏｎ，Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ ＤＣ Ｖｏｌ．５，Ｓｕｐｐｌ．３，ｐｐ．３４５－３５８；Ｈｅｉｎ Ｊ．，Ｕｎｉｆｉｅｄ Ａｐｐｒｏａｃｈ ｔｏ Ａｌｉｇｎｍｅｎｔ ａｎｄ Ｐｈｙｌｏｇｅｎｅｓ，ｐｐ．６２６－６４５（１９９０）；Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ ｖｏｌ．１８３，Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，Ｉｎｃ．，Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ，ＣＡ；Ｈｉｇｇｉｎｓ，Ｄ．Ｇ．ａｎｄ Ｓｈａｒｐ，Ｐ．Ｍ．，ＣＡＢＩＯＳ ５：１５１－１５３（１９８９）；Ｍｙｅｒｓ，Ｅ．Ｗ．ａｎｄ Ｍｕｌｌｅｒ Ｗ．，ＣＡＢＩＯＳ ４：１１－１７（１９８８）；Ｒｏｂｉｎｓｏｎ，Ｅ．Ｄ．，Ｃｏｍｂ．Ｔｈｅｏｒ １１：１０５（１９７１）；Ｓａｎｔｏｕ，Ｎ．Ｎｅｓ，Ｍ．，Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．Ｅｖｏｌ．４：４０６－４２５（１９８７）；Ｓｎｅａｔｈ，Ｐ．Ｈ．Ａ．ａｎｄ Ｓｏｋａｌ，Ｒ．Ｒ．，Ｎｕｍｅｒｉｃａｌ Ｔａｘｏｎｏｍｙ－ｔｈｅ Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｎｕｍｅｒｉｃａｌ Ｔａｘｏｎｏｍｙ，Ｆｒｅｅｍａｎ Ｐｒｅｓｓ，Ｓａｎ Ｆｒａｎｃｉｓｃｏ，ＣＡ（１９７３）；Ｗｉｌｂｕｒ，Ｗ．Ｊ．ａｎｄ Ｌｉｐｍａｎ，Ｄ．Ｊ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．，Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８０：７２６－７３０（１９８３）。

【００８９】

あるいは、比較のための配列の最適なアライメントは、Ｓｍｉｔｈ ａｎｄ Ｗａｔｅｒｍａｎ，Ａｄｄ．ＡＰＬ．Ｍａｔｈ ２：４８２（１９８１）のローカルアイデンティティアルゴリズムによって、Ｎｅｅｄｌｅｍａｎ ａｎｄ Ｗｕｎｓｃｈ，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．４８：４４３（１９７０）のアイデンティティアライメントアルゴリズムによって、Ｐｅａｒｓｏｎ ａｎｄ Ｌｉｐｍａｎ，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８５：２４４４（１９８８）の類似性検索法によって、これらのアルゴリズムのコンピュータ実装（Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ Ｓｏｆｔｗａｒｅ Ｐａｃｋａｇｅ、Ｇｅｎｅｔｉｃｓ Ｃｏｍｐｕｔｅｒ Ｇｒｏｕｐ（ＧＣＧ）、５７５ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｄｒ．，Ｍａｄｉｓｏｎ，ＷＩのＧＡＰ、ＢＥＳＴＦＩＴ、ＢＬＡＳＴ、ＦＡＳＴＡ、及びＴＦＡＳＴＡ）によって、又は検査によって実行することもできる。

【００９０】

配列同一性及び配列類似性のパーセントを決定するのに適したアルゴリズムの好ましい例の１つは、Ａｌｔｓｃｈｕｌ ｅｔ ａｌ．，Ｎｕｃｌ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．１９７７．２５：３３８９－３４０２、及びＡｌｔｓｃｈｕｌ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ．１９９０．２１５：４０３－４１０にそれぞれ記載されているＢＬＡＳＴ及びＢＬＡＳＴ２．０アルゴリズムである。ＢＬＡＳＴ及びＢＬＡＳＴ２．０は、例えば、本明細書に記載のパラメータを使用して、２つ以上のポリヌクレオチド間の配列同一性のパーセントを決定するために使用することができる。ＢＬＡＳＴ解析を実行するためのソフトウェアは、国立バイオテクノロジー情報センター（ＮＣＢＩ）を通じて公開されている。一例として、ヌクレオチド配列について、パラメータＭ（一致する残基のペアに対する報酬スコア、常に＞０）とＮ（不一致残基に対するペナルティスコア、常に＜０）を使用し

て累積スコアを計算することができる。各方向の単語ヒットの拡張は、累積アライメントスコアが最大達成値から量Ｘだけ減少した場合、１つ以上の負のスコアの残基アライメントの蓄積により累積スコアが０以下になった場合、又はいずれかのシーケンスの終わりに達した場合に停止される。ＢＬＡＳＴアルゴリズムパラメータＷ、Ｔ、及びＸによって、アライメントの感度と速度が決まる。ＢＬＡＳＴＮプログラム（ヌクレオチド配列用）は、ワード長（Ｗ）１１、期待値（Ｅ）１０、ＢＬＯＳＵＭ６２スコアリングマトリックス（Ｈｅｎｉｋｏｆｆ　ａｎｄ　Ｈｅｎｉｋｏｆｆ，Ｐｒｏｃ　Ｎａｔｌ　Ａｃａｄ　Ｓｃｉ　ＵＳＡ．１９８９．８９：１０９１５を参照）アラインメント、（Ｂ）５０、期待値（Ｅ）１０、Ｍ＝５、Ｎ＝－４、及び両方の鎖の比較をデフォルトとして使用する。

【００９１】

特定の実施形態では、「配列同一性のパーセンテージ」は、少なくとも２０の位置の比較ウィンドウにわたって２つの最適に整列させた配列を比較することによって決定され、比較ウィンドウ内のポリヌクレオチド配列の部分は、２つの配列の最適アライメントについて参照配列（付加又は欠失を含まない）と比較して、２０パーセント以下、通常は５～１５パーセント、又は１０～１２パーセントの付加又は欠失（つまり、ギャップ）を含むことができる。このパーセンテージは、一致した位置の数を得るために、両方の配列で同一の核酸塩基が見られる位置の数を決定し、一致した位置の数を参照配列内の位置の総数（つまり、ウィンドウサイズ）で割り、その結果に１００を掛けることで、配列同一性のパーセンテージを算出することによって計算される。

【００９２】

組換えＤＮＡ、オリゴヌクレオチド合成、組織培養及び形質転換（例えば、エレクトロポレーション、リポフェクション）には標準的な技術を使用できる。酵素反応及び精製技術は、製造元の仕様に従って、又は当技術分野で一般的に行われている方法、あるいは本明細書に記載されている方法に従って実行することができる。これら及び関連する技術及び手順は、通常、当技術分野で周知の従来の方法、ならびに本明細書全体にわたって引用及び説明されている様々な一般的な参考文献及びより具体的な参考文献に記載されている方法に従って実行することができる。特定の定義が提供されていない限り、本明細書に記載の分子生物学、分析化学、有機合成化学、医薬及び製薬化学に関連して使用される命名法、ならびにそれらの実験手順及び技術は、当技術分野でよく知られており、一般的に使用されているものである。標準的な技術は、組換え技術、分子生物学、微生物学、化学合成、化学分析、医薬品の調製、処方、送達、及び患者の治療に使用できる。

【００９３】

細胞の種類

いくつかの態様において、本明細書では、本明細書に記載の核酸分子のいずれか１つ、本明細書に記載のウイルスベクターのいずれか１つ、又は本明細書に記載のポリペプチドのいずれか１つを含む細胞が提供される。いくつかの態様において、本明細書では、本明細書で提供されるキメラシグナル伝達受容体のポリペプチドのいずれか１つ、及び／又は本明細書で提供されるキメラシグナル伝達受容体の１つ以上のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含む１つ以上の核酸を含む細胞が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される細胞は治療用細胞、例えば、対象（例えば、ヒト対象）への投与のために調製された細胞である。細胞は、特定の条件下で培養された多数の細胞のうちの１つである場合もあれば、採取された器官の一部、オルガノイドの一部、又は生物である場合もある。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される細胞は、真核細胞（真核生物に由来するもの）である。

【００９４】

遺伝子的に改変された細胞を製造する方法（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ又はｅｘ　ｖｉｖｏ遺伝子編集、及び／又はｉｎ　ｖｉｖｏ編集のための対象への組成物、ベクター、又は核酸の投与による）の実施形態は、例えば核酸、ベクター、及び／又は組成物の導入のための材料として、当技術分野で知られている任意の細胞種を使用することができる。本明細書に記載されたＣＤ４＋細胞の操作を含む方法は、他の種類の細胞（例えば、ＣＤ２

５＋、ＣＤ３＋、ＣＤ８＋、Ｆｏｘｐ３＋、及び／又はＩＬ１０／ＩＬ１０Ｒ＋細胞）にも適用できることが理解される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、免疫細胞を編集することを含む。免疫細胞の非限定的な例としては、Ｂ細胞、Ｔ細胞、及びＮＫ細胞が挙げられる。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される方法は、ＣＤ３＋細胞を編集し、それによってＣＤ４＋及びＣＤ８＋Ｔｒｅｇ細胞を含む編集されたＣＤ３＋細胞を製造することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、ＣＤ４＋Ｔ細胞を編集し、それによってＣＤ４＋Ｔｒｅｇ細胞を製造することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、ＣＤ８＋Ｔ細胞を編集し、それによってＣＤ８＋Ｔｒｅｇ細胞を製造することを含む。

【００９５】

いくつかの実施形態では、方法は幹細胞を編集することを含む。いくつかの実施形態では、方法は多能性幹細胞を編集することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、ＣＤ３４＋造血幹細胞（ＨＳＣ）を編集することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、人工多能性幹細胞（ｉＰＳＣ）を編集することを含む。編集された幹細胞は、体外で成熟させることでＴｒｅｇ細胞を生成するか、又は対象に投与することで体内でＴｒｅｇ細胞へと発達させることができる。編集された幹細胞は、ＣＤ３＋Ｔｒｅｇ細胞、ＣＤ４＋Ｔｒｅｇ細胞、ＣＤ８＋Ｔｒｅｇ細胞、又はそれらの組み合わせへと成熟させることができる。

【００９６】

いくつかの実施形態では、方法は、Ｔ細胞を編集することを含む。Ｔ細胞又はＴリンパ球は、胸腺で成熟し、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）、例えば、通常α－βヘテロ二量体又はγ－δヘテロ二量体で構成される抗原特異的ヘテロ二量体細胞表面受容体を生成する免疫系細胞である。所与のクローン性のＴ細胞は通常、主要組織適合遺伝子複合体によってコード化された決定因子の状況において同系抗原提示細胞によって提示される特定の抗原エピトープを認識する単一のＴＣＲクローン型のみを発現する。Ｔ細胞は、ナイーブ（「ＴＮ」、抗原に曝露されていない；ＴＣＭ（本明細書で説明）と比較したＣＤ６２Ｌ、ＣＣＲ７、ＣＤ２８、ＣＤ３、ＣＤ１２７、及びＣＤ４５ＲＡの発現の増加、ＣＤ４５ＲＯの発現の減少又は無発現）、幹細胞メモリーＴ細胞を含むメモリーＴ細胞（ＴＭ）（抗原経験済みかつ長寿命）、及びエフェクター細胞（抗原経験済み、細胞傷害性）であり得る。ＴＭはさらに、セントラルメモリーＴ細胞（ＴＣＭ、ＣＤ６２Ｌ、ＣＣＲ７、ＣＤ２８、ＣＤ９５、ＣＤ４５ＲＯ、及びＣＤ１２７を発現する）とエフェクターメモリーＴ細胞（ＴＥＭ、ＣＤ４５ＲＯを発現し、ＣＤ６２Ｌ、ＣＣＲ７、ＣＤ２８、及びＣＤ４５ＲＡの発現が減少）のサブセットに分類できる。エフェクターＴ細胞（ＴＥ）とは、抗原を経験したＣＤ８＋細胞傷害性Ｔリンパ球であって、ＣＤ４５ＲＡを発現し、ＴＣＭと比較してＣＤ６２Ｌ、ＣＣＲ７、及びＣＤ２８の発現が減少しており、グランザイム及びパーフォリンが陽性であるＣＤ８＋細胞傷害性Ｔリンパ球を指す。ヘルパーＴ細胞（ＴＨ）は、サイトカインを放出することにより他の免疫細胞の活動に影響を与えるＣＤ４＋細胞である。ＣＤ４＋Ｔ細胞は適応免疫応答を活性化及び抑制することができ、これら２つの機能のどちらが誘導されるかは他の細胞やシグナルの存在によって決まる。Ｔ細胞は既知の技術を使用して収集することができ、様々な亜集団又はその組み合わせは、例えば、１つ以上のＴ細胞表面表現型マーカーを特異的に認識する抗体を使用して、既知の技術によって、抗体への親和性結合、フローサイトメトリー、蛍光活性化細胞選別（ＦＡＣＳ）、又は免疫磁気ビーズ選択によって濃縮又は枯渇させることができる。他の例示的なＴ細胞には、ＣＤ４＋　ＣＤ２５＋（ＦｏｘＰ３＋）制御性Ｔ細胞及びＴｒｅｇｌ７細胞などの制御性Ｔ細胞（Ｔｒｅｇ、抑制性Ｔ細胞とも呼ばれる）、ならびにＴｒ１、Ｔｈ３、ＣＤ８＋ＣＤ２８－、又はＱａ－１制限Ｔ細胞が含まれる。いくつかの実施形態では、細胞はＣＤ３＋、ＣＤ４＋、及び／又はＣＤ８＋Ｔ細胞である。いくつかの実施形態では、細胞はＣＤ３＋Ｔ細胞である。いくつかの実施形態では、細胞は$CD4^{+}CD8^{-}$Ｔ細胞である。いくつかの実施形態では、細胞は$CD4^{-}CD8^{+}$Ｔ細胞である。いくつかの実施形態では、細胞は制御性Ｔ細胞（Ｔｒｅｇ）である。Ｔｒｅｇ細胞の非限定的な例は、Ｔｒ１、Ｔｈ

３、ＣＤ８＋ＣＤ２８－、及びＱａ－１制限Ｔ細胞である。いくつかの実施形態では、Ｔｒｅｇ細胞はＦｏｘＰ３＋Ｔｒｅｇ細胞である。いくつかの実施形態では、Ｔｒｅｇ細胞は、その表面上にＣＴＬＡ－４、ＬＡＧ－３、ＣＤ２５、ＣＤ３９、ＣＤ２７、ＣＤ７０、ＣＤ３５７（ＧＩＴＲ）、ニューロピリン－１、ガレクチン－１、及び／又はＩＬ－２Ｒαを発現する。

【００９７】

いくつかの実施形態では、細胞はヒト細胞である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の細胞は生物学的サンプルから単離される。生物学的サンプルは、対象（例えば、ヒト対象）からのサンプル、又は研究室で生成された組成物（例えば、細胞培養物）であり得る。対象から得られる生物学的サンプルは、液体サンプル（例えば、血液又はその一部、気管支洗浄液、脳脊髄液、又は尿）、又は固体サンプル（例えば、組織片）であり得る。いくつかの実施形態では、細胞は末梢血から得られる。いくつかの実施形態では、細胞は臍帯血から得られる。いくつかの実施形態では、細胞は、末梢血の細胞を分類して所望の細胞集団（例えば、ＣＤ３＋細胞）を得ることによって得られ、分類された集団の１つ以上の細胞が、本明細書に記載の方法によって改変される。また、本明細書に記載の方法によって生成された細胞も本明細書で想定される。

【００９８】

本明細書に記載の遺伝子組換え細胞の実施形態は、当技術分野で知られている任意の細胞種であり得る。いくつかの実施形態では、細胞は、Ｔ細胞、前駆Ｔ細胞、又は造血幹細胞である。いくつかの実施形態では、細胞はＮＫ－Ｔ細胞（例えば、ＦｏｘＰ３－ＮＫ－Ｔ細胞又はＦｏｘＰ３＋ＮＫ－Ｔ細胞）である。いくつかの実施形態では、細胞は制御性Ｂ（Ｂｒｅｇ）細胞（例えば、ＦｏｘＰ３－Ｂ細胞又はＦｏｘＰ３＋Ｂ細胞）である。いくつかの実施形態では、細胞は、ＣＤ４＋Ｔ細胞（例えば、ＦｏｘＰ３－ＣＤ４＋Ｔ細胞又はＦｏｘＰ３＋ＣＤ４＋Ｔ細胞）又はＣＤ８＋Ｔ細胞（例えば、ＦｏｘＰ３－ＣＤ８＋Ｔ細胞又はＦｏｘＰ３＋ＣＤ８＋Ｔ細胞）である。いくつかの実施形態では、細胞はＣＤ２５－Ｔ細胞である。いくつかの実施形態では、細胞は制御性Ｔ（Ｔｒｅｇ）細胞である。Ｔｒｅｇ細胞の非限定的な例は、Ｔｒ１、Ｔｈ３、ＣＤ８＋ＣＤ２８－、及びＱａ－１制限Ｔ細胞である。いくつかの実施形態では、Ｔｒｅｇ細胞はＦｏｘＰ３＋Ｔｒｅｇ細胞である。いくつかの実施形態では、Ｔｒｅｇ細胞は、その表面上にＣＴＬＡ－４、ＬＡＧ－３、ＣＤ２５、ＣＤ３９、ＣＤ２７、ＣＤ７０、ＣＤ３５７（ＧＩＴＲ）、ニューロピリン－１、ガレクチン－１、及び／又はＩＬ－２Ｒαを発現する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の細胞シグナル伝達受容体のいずれか１つを含むか、又は含むように操作されている細胞は、ＦｏｘＰ３（ＷＯ１８０８０５４１に記載されているように）、膜結合型ＩＬ１０（例えば、ＷＯ２０１９１８０７２４に記載されているように）、又はＣＡＲ又はＴＣＲを安定的に発現又は過剰発現するようにさらに操作される。ＷＯ１８０８０５４１及びＷＯ２０１９１８０７２４は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【００９９】

いくつかの実施形態では、細胞は自己細胞である。いくつかの実施形態では、細胞は同種異系細胞である。

いくつかの実施形態では、キメラシグナル伝達受容体又はキメラシグナル伝達受容体をコードする核酸を含む細胞は、さらに、ＴＣＲ又はＣＡＲを含むか、又は発現する。

【０１００】

安定化されたＦｏｘＰ３発現

本明細書に記載の細胞を改変する方法のいくつかの実施形態は、ＦｏｘＰ３の発現を安定化させる遺伝子改変を細胞に導入することを含む。同様に、本明細書に記載の細胞のいくつかの実施形態は、改変されていない細胞と比較して、ＦｏｘＰ３発現を安定化又は増加させる遺伝子改変を含む。さらに、本明細書に記載の核酸及びベクターのいくつかの実施形態は、細胞内のＦｏｘＰ３発現を安定化する。

【０１０１】

いくつかの実施形態では、細胞内の内因性ＦＯＸＰ３遺伝子座が改変され、安定した発現が得られる。例えば、いくつかの実施形態では、異種プロモーターが、ゲノム内のＴｒｅｇ特異的脱メチル化領域（ＴＳＤＲ）内又はその下流に、かつ内因性ＦＯＸＰ３コード配列の最初のコーディングエクソンの上流に挿入される。いくつかの実施形態では、プロモーターは、ＴＳＤＲの下流、かつＦＯＸＰ３の最初のコーディングエクソン内又はその上流に挿入される。この方法で異種プロモーターを挿入すると、ＴＳＤＲによるＦＯＸＰ３の内因性制御が回避される。ＴＳＤＲは炎症状態でメチル化される場合があり、ＴＳＤＲの上流にある内因性ＦＯＸＰ３プロモーターからの内因性ＦＯＸＰ３コード配列の転写を阻害する。したがって、異種プロモーター挿入によるそのような安定したＦｏｘＰ３発現により、炎症状態であっても安定したＦｏｘＰ３発現が可能になり、Ｔエフェクター細胞への分化転換が防止される。

【０１０２】

異種プロモーターは、内因性プロモーターとＦＯＸＰ３コード配列の最初のコーディングエクソンとの間の任意の位置に挿入できる。いくつかの実施形態では、異種プロモーターは、ＦＯＸＰ３のＴＳＤＲから１～１０，０００、１０～１，０００、１０～１００、１０～５，０００、２０～４，０００、３０～３，０００、４０～２，０００、５０～１，０００、６０～７５０、７０～５００、８０～４００、９０～３００、１００～２００、１～１，０００、１，０００～２，０００、２，０００～３，０００、３，０００～４，０００、４，０００～５，０００、５，０００～６，０００、６，０００～７，０００、７，０００～８，０００、８，０００～９，０００、又は９，０００～１０，０００ヌクレオチド下流に挿入される。いくつかの実施形態では、異種プロモーターは、ＦＯＸＰ３コード配列の最初のコーディングエクソンから１～１０，０００、１０～１，０００、１０～１００、１０～５，０００、２０～４，０００、３０～３，０００、４０～２，０００、５０～１，０００、６０～７５０、７０～５００、８０～４００、９０～３００、１００～２００、１～１，０００、１，０００～２，０００、２，０００～３，０００、３，０００～４，０００、４，０００～５，０００、５，０００～６，０００、６，０００～７，０００、７，０００～８，０００、８，０００～９，０００、又は、９，０００～１０，０００ヌクレオチド上流に挿入される。いくつかの実施形態では、異種プロモーターは第１のコーディングエクソンに挿入され、合成の第１のコーディングエクソンが作成される。合成の第１のコーディングエクソンは、内因性の第１のコーディングエクソンとは異なるが、下流のＦＯＸＰ３エクソンのＦＯＸＰ３コード配列とインフレームである開始コドンを依然として含む。いくつかの実施形態では、異種プロモーターはＴＳＤＲに挿入され、その結果、ＴＳＤＲが改変され、炎症状態における内因性ＦＯＸＰ３コード配列の転写を阻害しない。

【０１０３】

いくつかの実施形態では、異種プロモーターを含む核酸はベクターに含まれる。いくつかの実施形態では、ベクターはウイルスベクターである。いくつかの実施形態では、ウイルスベクターはアデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）ベクターである。いくつかの実施形態では、ＡＡＶベクターは、ＡＡＶ１、ＡＡＶ２、ＡＡＶ３、ＡＡＶ４、ＡＡＶ５、ＡＡＶ６、ＡＡＶ７、ＡＡＶ８、ＡＡＶ９、ＡＡＶ１０、又はＡＡＶ１１ベクターである。いくつかの実施形態では、ＡＡＶベクターはＡＡＶ５ベクターである。いくつかの実施形態では、ＡＡＶベクターはＡＡＶ６ベクターである。

【０１０４】

いくつかの実施形態では、ＦｏｘＰ３又はその機能的誘導体をコードする核酸配列に作動可能に連結されたプロモーターを含む核酸が細胞に導入される。異種プロモーター及びＦｏｘＰ３をコードする配列の発現は、例えば、ＦＯＸＰ３コード配列にゲノム変異を含む細胞（例えば、ＩＰＥＸ症候群を有する対象の細胞）で機能的ＦｏｘＰ３を発現するのに有用である。さらに、追加のコード配列（例えば、本明細書に記載のキメラシグナル伝達受容体をコードするもの）が核酸に含まれていてもよく、その結果、異種プロモーターは、ＦｏｘＰ３配列及び１つ以上の他のタンパク質（例えば、キメラシグナル伝達受容体

）をコードするＲＮＡの転写を制御する。いくつかの実施形態では、ＦｏｘＰ３をコードする配列はイントロンを含まないｃＤＮＡ配列である。

【０１０５】

導入された核酸は、標的遺伝子座のゲノムに組み込まれる場合（例えば、相同組換えによって）と、非標的方式で組み込まれる場合（例えば、レンチウイルスベクターでの送達によって）と、組み込まれない場合とがある。いくつかの実施形態では、核酸は、プロモーターから上流にある５’相同性アームと、ＦｏｘＰ３をコードする核酸配列から下流にある３’相同性アームとを含み、両方の相同性アームはゲノム内の標的遺伝子座と相同性を有する。そのような相同性アームは、相同組換えによって標的遺伝子座のゲノムへの核酸の挿入を促進する。相同性アームは同じ長さでもよく、類似した長さ（互いに１００ｂｐ以内）を有してもよく、又は長さが異なっていてもよい。いくつかの実施形態では、一方又は両方の相同性アームは、２００～２，０００ｂｐ、４００～１，５００ｂｐ、５００～１，０００ｂｐの長さを有する。いくつかの実施形態では、一方又は両方の相同性アームは、約１００ｂｐ、約２００ｂｐ、約３００ｂｐ、約４００ｂｐ、約５００ｂｐ、約６００ｂｐ、約７００ｂｐ、約８００ｂｐ、約９００ｂｐ、約１，０００ｂｐ、約１，１００ｂｐ、約１，２００ｂｐ、約１，３００ｂｐ、約１，４００ｂｐ、約１，５００ｂｐ、約１，６００ｂｐ、約１，７００ｂｐ、約１，８００ｂｐ、約１，９００ｂｐ、又は約２，０００ｂｐである。

【０１０６】

いくつかの実施形態では、核酸はゲノム内のＦＯＸＰ３遺伝子座に組み込まれる。いくつかの実施形態では、核酸は非ＦＯＸＰ３遺伝子座に組み込まれる。いくつかの実施形態では、標的遺伝子座はセーフハーバー遺伝子座である。いくつかの実施形態では、セーフハーバー遺伝子座は、ＡＡＶＳ１遺伝子座、ＨＩＰＰ１１遺伝子座、又はＲＯＳＡ２６遺伝子座である。いくつかの実施形態では、核酸はＴＣＲα（ＴＲＡＣ）遺伝子座に組み込まれる。いくつかの実施形態では、核酸はＴＣＲβ（ＴＲＢＣ）遺伝子座に組み込まれる。

【０１０７】

いくつかの実施形態では、標的遺伝子座でゲノムを切断することができるヌクレアーゼ、又はヌクレアーゼをコードする核酸（例えば、ｍＲＮＡ）が細胞に導入される。ヌクレアーゼの送達又は細胞内でのヌクレアーゼの転写に続いて、ヌクレアーゼは標的遺伝子座で二本鎖切断を導入し、それによってドナーテンプレート（例えば、プロモーター及びＦｏｘＰ３をコードする配列を含む核酸、又は内因性ＦＯＸＰ３コード配列の転写を促進するための異種プロモーターを含む核酸）の標的遺伝子座でのゲノムへの組み込みを相同組換え修復によって促進する。ヌクレアーゼは、メガヌクレアーゼ、ジンクフィンガーヌクレアーゼ、ＴＡＬＥＮ、又はＲＮＡ誘導型ヌクレアーゼを含む、当技術分野で知られている任意のヌクレアーゼであり得る。ＲＮＡ誘導型ヌクレアーゼ（又はＲＮＡ誘導型ヌクレアーゼをコードする核酸）が送達される実施形態では、標的遺伝子座のゲノム配列に相補的なスペーサー配列を含むガイドＲＮＡ（又はガイドＲＮＡをコードする核酸）が細胞に導入される。ｇＲＮＡ又はｇＲＮＡをコードする核酸は、ヌクレアーゼ又はヌクレアーゼをコードする核酸とともに細胞に導入されてもよいし、又は別々に（例えば、別々のベクター又は送達媒体で）導入されてもよい。ＲＮＡ誘導型ヌクレアーゼは、当技術分野で知られている、又は本明細書に記載されている任意のＲＮＡ誘導型ヌクレアーゼであり得る。

【０１０８】

いくつかの実施形態では、ＦｏｘＰ３又はその機能的誘導体をコードする配列に作動可能に連結された異種プロモーターを含む核酸がベクターに存在する。いくつかの実施形態では、ベクターはウイルスベクターである。いくつかの実施形態では、ベクターはレンチウイルスベクターである。いくつかの実施形態では、ベクターはアデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）ベクターである。いくつかの実施形態では、ＡＡＶベクターはＡＡＶ１、ＡＡＶ２、ＡＡＶ３、ＡＡＶ４、ＡＡＶ５、ＡＡＶ６、ＡＡＶ７、ＡＡＶ８、ＡＡＶ９、ＡＡＶ１

０、又はＡＡＶ１１ベクターである。いくつかの実施形態では、ＡＡＶベクターはＡＡＶ５ベクターである。いくつかの実施形態では、ＡＡＶベクターはＡＡＶ６ベクターである。いくつかの実施形態では、ベクターはプラスミドである。いくつかの実施形態では、ベクターは細菌人工染色体である。いくつかの実施形態では、ベクターはヒト人工染色体である。いくつかの実施形態では、ベクターはゲノムの染色体に組み込まれ、ＦｏｘＰ３をコードするＲＮＡが細胞のゲノムから転写される。他の実施形態では、ベクターは染色体に組み込まれず、ＦｏｘＰ３をコードする配列はエピソームにより発現される。

【０１０９】

ＦＯＸＰ３遺伝子座に挿入されるか、又はＦＯＸＰ３コード配列に作動可能に連結される異種プロモーターは、当技術分野で知られている任意のプロモーターであり得る。いくつかの実施形態では、プロモーターは構成的プロモーターである。いくつかの実施形態では、プロモーターは、ＭＮＤ、ＰＧＫ、又はＥＦ－１αプロモーターである。いくつかの実施形態では、プロモーターはＭＮＤプロモーターである。いくつかの実施形態では、プロモーターは誘導性プロモーターである。いくつかの実施形態では、プロモーターは薬物又はステロイドによって誘導可能である。

【０１１０】

抗原特異的受容体ポリペプチド

本明細書に記載の遺伝子操作された細胞の製造方法のいくつかの実施形態は、抗原特異的受容体（例えば、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）又はキメラ抗原受容体（ＣＡＲ））ポリペプチド、又はそれらの一部（例えば、ＴＣＲα鎖又はＴＣＲβ鎖）をコードする核酸を細胞に導入することを含む。同様に、本明細書に記載の細胞のいくつかの実施形態は、抗原特異的受容体をコードする核酸を含む。さらに、本明細書に記載の核酸及びベクターのいくつかの実施形態（例えば、生体内投与用）は、ＴＣＲ又はＣＡＲ又はそれらの一部をコードする。いくつかの実施形態では、核酸は、ＴＲＡＣ遺伝子座又はＴＲＢＣ遺伝子座に挿入されるか、又は、ＴＲＡＣ遺伝子座又はＴＲＢＣ遺伝子座への挿入を誘導するための相同性アームを含む。

【０１１１】

いくつかの実施形態では、内因性プロモーターを捕捉するために、核酸がＴＲＡＣ又はＴＲＢＣ遺伝子座に挿入されるか、又は挿入されるように設計される。プロモーターキャプチャーには、遺伝子座に外因性配列を導入して、その発現が内因性プロモーターによって駆動されるようにすることが含まれる。例えば、細胞は、外因性ＴＣＲ又はＣＡＲ又はそれらの一部をコードする核酸を含む核酸分子をＴＲＡＣ又はＴＲＢＣ遺伝子座に挿入することによって（体外又は体内で）編集され得る。この場合、ＴＣＲ又はＣＡＲをコードする核酸は、内因性ＴＲＡＣ又はＴＲＢＣプロモーターの下流（例えば、１１～１０，０００ｂｐ下流）に挿入され、その結果、内因性ＴＲＡＣ又はＴＲＢＣプロモーターは挿入された核酸に作動可能に連結され、外因性ＴＣＲ又はＣＡＲの発現を促進する。

【０１１２】

いくつかの実施形態では、核酸は、ＴＲＡＣ又はＴＲＢＣ遺伝子座に挿入されるか、又は挿入されるように設計され、その結果、挿入によって内因性ＴＣＲα又はＴＣＲβ鎖の発現が阻害される。いくつかの実施形態では、内因性ＴＣＲα又はＴＣＲβ鎖のコード配列、又はコード配列の一部が遺伝子座から除去され、その結果、内因性ＴＣＲα又はＴＣＲβが細胞内で発現されなくなる。いくつかの実施形態では、挿入された核酸は、挿入されたＴＣＲ又はＣＡＲの発現を促進する異種プロモーターを含む。

【０１１３】

いくつかの実施形態では、核酸は、異種プロモーターによって内因性ＴＲＡＣ又はＴＲＢＣ遺伝子をハイジャックするために、ＴＲＡＣ又はＴＲＢＣ遺伝子座に挿入されるか、又は挿入するように設計される。例えば、細胞は、（ａ）全長ＴＣＲβタンパク質をコードする核酸、ならびにＴＣＲα可変（ＴＲＡＶ）領域及びＴＣＲ結合（ＴＲＡＪ）領域をコードする核酸に作動可能に連結されたプロモーターを含むポリヌクレオチド分子を挿入することによって編集され得る。ここで、ＴＲＡＶ及びＴＲＡＪ領域のコード配列は、Ｔ

ＣＲα定常領域をコードするコード配列とインフレームで挿入され、その結果、挿入された異種プロモーターは、異種ＴＣＲβタンパク質の転写、ならびに異種ＴＲＡＶ／ＴＲＡＪアミノ酸配列及び内因性ＴＣＲα定常領域アミノ酸配列を含むＴＣＲαタンパク質の転写を制御する。この実施形態は、内因性ＴＲＡＣ遺伝子からの内因性３’調節領域を利用する。同様のアプローチを使用して、内因性ＴＲＢＣ遺伝子座をハイジャックすることもできる。この場合、コードされた全長タンパク質はＴＣＲα鎖であり、核酸はさらにＴＣＲβ定常領域とインフレームでＴＣＲβ可変領域及びＴＣＲβ結合領域をコードする。

【０１１４】

いくつかの実施形態では、抗原特異的受容体は細胞内でエピソームにより発現される。エピソーム発現は、抗原特異的受容体をコードするＲＮＡ（例えば、ｍＲＮＡ又は自己増幅ＲＮＡ）又はＤＮＡ（例えば、プラスミド又は人工染色体）の送達など、当技術分野で知られている任意の方法によって達成することができる。

【０１１５】

ＴＣＲ、ＣＡＲ、又はそれらの一部を発現するために異種プロモーターを使用する実施形態では、異種プロモーターは、当技術分野で知られている任意のプロモーターであり得る。いくつかの実施形態では、異種プロモーターは構成的プロモーターである。いくつかの実施形態では、プロモーターはＭＮＤプロモーターである。

【０１１６】

医薬組成物

本開示のいくつかの態様は、本明細書に記載の細胞、ベクター、又は核酸、及び薬学的に許容される賦形剤又は担体を含む医薬組成物に関する。そのような医薬組成物は、例えば、全身投与用、又は標的組織への投与用に製剤化される。「許容される」とは、賦形剤（担体）が組成物の有効成分と適合性があり（そして、好ましくは有効成分を安定化することができ）、治療対象に有害でないことを意味する。薬学的に許容される賦形剤、担体、緩衝剤、安定剤、等張化剤、防腐剤、抗酸化剤、又は当業者に周知の他の物質。そのような物質は無毒であり、有効成分の効能を妨げないものでなければならない。担体又はその他の物質の厳密な性質は、投与経路（例えば、非経口、筋肉内、皮内、舌下、頬内、眼、鼻腔内、皮下、髄腔内、腫瘍内、経口、膣内、又は直腸内）によって異なり得る。例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ ２０ｔｈ Ｅｄ．（２０００）Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ Ｗｉｌｌｉａｍｓ ａｎｄ Ｗｉｌｋｉｎｓ，Ｅｄ．Ｋ．Ｅ．Ｈｏｏｖｅｒを参照されたい。生体内投与に使用される医薬組成物は、生物学的効果（免疫抑制など）を達成するために使用される細胞、ウイルス、及び／又はウイルスベクターを除き、無菌である必要がある。これは、例えば滅菌濾過膜を通した濾過によって容易に達成される。本明細書に記載の医薬組成物は、滅菌アクセスポートを有する容器、例えば、皮下注射針で突き刺すことができるストッパーを有する静脈内溶液バッグ又はバイアルに入れられてもよい。

【０１１７】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の医薬組成物は、筋肉内注射、静脈内注射、皮内注射、又は皮下注射用に製剤化することができる。

本発明の方法で使用される本明細書に記載の医薬組成物は、凍結乾燥製剤又は水溶液の形態で、薬学的に許容される担体、緩衝剤、賦形剤、塩、又は安定剤を含むことができる。例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ ２０ｔｈ Ｅｄ．（２０００）Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ Ｗｉｌｌｉａｍｓ ａｎｄ Ｗｉｌｋｉｎｓ，Ｅｄ．Ｋ．Ｅ．Ｈｏｏｖｅｒを参照されたい。許容される担体、賦形剤、又は安定剤は、使用される用量及び濃度で受容者に対して無毒であり、リン酸、クエン酸、及びその他の有機酸などの緩衝剤；アスコルビン酸及びメチオニンを含む抗酸化剤；防腐剤（オクタデシルジメチルベンジルアンモニウムクロリド；ヘキサメトニウムクロリド；ベンザルコニウムクロリド、ベンゼトニウムクロリド；フェノール、ブチル又はベンジルアルコール；メチル又はプロピルパラベンなどのアルキルパラベン；カテコール；レゾルシノール；シクロヘキサノール；３－ペンタノール；及びｍ－

クレゾールなど）；低分子量（約１０残基未満）ポリペプチド；血清アルブミン、ゼラチン、又は免疫グロブリンなどのタンパク質；ポリビニルピロリドンなどの親水性ポリマー；グリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニン、又はリジンなどのアミノ酸；グルコース、マンノース、又はデキストランを含む単糖類、二糖類、及びその他の炭水化物；ＥＤＴＡなどのキレート剤；スクロース、マンニトール、トレハロース、又はソルビトールなどの糖；ナトリウムなどの塩形成対イオン；金属錯体（例えば、亜鉛タンパク質錯体）；及び／又はＴＷＥＥＮ（登録商標）、ＰＬＵＲＯＮＩＣ（登録商標）、又はポリエチレングリコール（ＰＥＧ）などの非イオン性界面活性剤を含むことができる。

【０１１８】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の医薬組成物は、Ｅｐｓｔｅｉｎ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ．１９８５．８２：３６８８；Ｈｗａｎｇ ｅｔ ａｌ．Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ．１９８０．７７：４０３０；及び米国特許第４，４８５，０４５号及び第４，５４４，５４５号に記載されているような、当技術分野で既知の方法によって調製することができる脂質ナノ粒子を含む。循環時間が延長されたリポソームは、米国特許第５，０１３，５５６号に開示されている。特に有用なリポソームは、ホスファチジルコリン、コレステロール、及びＰＥＧ誘導体化ホスファチジルエタノールアミン（ＰＥＧ－ＰＥ）を含む脂質組成物を用いて逆相蒸発法によって生成することができる。リポソームは、所望の直径のリポソームを生成するために規定の孔径のフィルターを通して押し出される。核酸を送達するための脂質ナノ粒子の製剤に使用される脂質は、当技術分野で広く知られており、イオン化可能なアミノ脂質、非カチオン性脂質、ステロール、及びポリエチレングリコール修飾脂質を含む。例えば、Ｂｕｓｃｈｍａｎｎ ｅｔ ａｌ．，Ｖａｃｃｉｎｅｓ．２０２１．９（１）：６５を参照されたい。いくつかの実施形態では、核酸は脂質ナノ粒子の脂質に囲まれており、脂質ナノ粒子の内部に存在する。いくつかの実施形態では、核酸は脂質ナノ粒子の脂質全体に分散されている。いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子は、イオン化可能なアミノ脂質、非カチオン性脂質、ステロール、及び／又はポリエチレングリコール（ＰＥＧ）修飾脂質を含む。

【０１１９】

本明細書に記載の医薬組成物は、経口、非経口、又は直腸投与、あるいは吸入又はインサフレーションによる投与のための、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、溶液又は懸濁液、又は坐剤などの単位投与形態であり得る。

【０１２０】

錠剤などの固体組成物を調製するために、主有効成分を、製薬担体、例えば、トウモロコシデンプン、ラクトース、スクロース、ソルビトール、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、リン酸二カルシウム又はガムなどの従来の錠剤化成分、及び水などの他の製薬希釈剤と混合して、本発明の化合物、又は非毒性の薬学的に許容されるその塩の均質な混合物を含む固体の製剤化前組成物を形成することができる。これらの製剤化前組成物を均質であると言及する場合、これは、有効成分が組成物全体に均一に分散され、組成物が錠剤、丸剤、カプセルなどの同等に有効な単位投与形態に容易に細分化できることを意味する。この固体の製剤化前組成物は、次に、本発明の有効成分を０．１～約５００ｍｇ含む上記の種類の単位投与形態に分割される。新規組成物の錠剤又は丸剤は、コーティングするか、又は他の方法で配合して、作用が持続するという利点をもたらす剤形を提供することができる。例えば、錠剤又は丸剤は、内側の投与成分と外側の投与成分とを含み、後者は、前者を覆うエンベロープの形態をとることができる。２つの成分は腸溶性層によって分離されることで、胃の中での崩壊を防ぎ、内側の成分がそのまま十二指腸を通過するか、放出が遅れるようになる。そのような腸溶性層又はコーティングには、様々な材料を使用することができ、そのような材料には、多数のポリマー酸、及びポリマー酸とシェラック、セチルアルコール、酢酸セルロースなどの材料との混合物が含まれる。

【０１２１】

吸入又はインサフレーション用の医薬組成物には、薬学的に許容される水性又は有機溶媒、又はそれらの混合物中の溶液及び懸濁液、ならびに粉末が含まれる。液体又は固体組成物は、上記のような適切な薬学的に許容される賦形剤を含み得る。いくつかの実施形態では、組成物は、局所的又は全身的効果を得るために経口又は経鼻呼吸経路によって投与される。

【０１２２】

好ましくは滅菌状態の薬学的に許容される溶媒中の組成物は、ガスの使用によって噴霧化され得る。噴霧溶液を噴霧装置から直接吸入させてもよいし、噴霧装置をフェイスマスク、テント（ｔｅｎｔ）又は間欠陽圧呼吸器に取り付けてもよい。溶液、懸濁液又は粉末組成物は、適切な方法で製剤を送達する装置から、好ましくは経口又は経鼻で投与することができる。

【０１２３】

本明細書に記載の医薬組成物は、炎症性、自己免疫性、又はアレルギー性の症状又は疾患を有する、又は発症するリスクがある対象を治療するのに有用であり得る。炎症性、自己免疫性、又はアレルギー性の症状又は疾患を有する、又は発症するリスクがある対象は、１つ以上のリスク要因、診断指標、又は予後指標の有無を確認することによって特定できる。この判定は、当技術分野で知られているフローサイトメトリー、血清学、及び／又はＤＮＡ解析を含む臨床的、細胞的、又は血清学的所見に基づいて行うことができる。

【０１２４】

本明細書に記載の医薬組成物は、治療有効量の本明細書に記載の任意の細胞、ベクター、及び／又は核酸を含むことができる。例えば、いくつかの実施形態では、医薬組成物は、本明細書に記載のいずれかの用量の細胞、ベクター、又は核酸を含む。

【０１２５】

「治療有効量」とは、望ましい治療結果を達成するために必要な投与量及び期間で有効な量を指す。治療有効量は、個人の年齢、性別、体重などの要因、及び細胞、核酸、又はベクターが対象において望ましい反応をもたらす能力に応じて異なり得る。

【０１２６】

医薬組成物は既知の技術に従って調製することができる。例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ，Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ（２１ｓｔ ｅｄ．，Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ、Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ、Ｗｉｌｌｉａｍｓ＆Ｗｉｌｋｉｎｓ、２００５）を参照されたい。例えば、本明細書に記載の細胞、ベクター、又は核酸は、薬学的に許容される賦形剤と混合され、得られた組成物が対象に投与される。担体は、製剤中の他の成分と適合するという意味で許容可能でなければならず、対象に対して有害であってはならない。担体は固体、液体、又はそれらの両方であり、化合物とともに単位用量製剤として配合することができる。

【０１２７】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約10^4～約10^{10}細胞／ｋｇの用量の細胞を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約10^4～10^5、10^5～10^6、10^6～10^7、10^7～10^8、10^8～10^9、又は10^9～10^{10}細胞／ｋｇの用量の細胞を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約0.1×10^6、0.2×10^6、0.3×10^6、0.4×10^6、0.5×10^6、0.6×10^6、0.7×10^6、0.8×10^6、0.9×10^6、1.0×10^6、1.1×10^6、1.2×10^6、1.3×10^6、1.4×10^6、1.5×10^6、1.6×10^6、1.7×10^6、1.8×10^6、1.9×10^6、2.0×10^6、2.1×10^6、2.2×10^6、2.3×10^6、2.4×10^6、2.5×10^6、2.6×10^6、2.7×10^6、2.8×10^6、2.9×10^6、3.0×10^6、3.1×10^6、3.2×10^6、3.3×10^6、3.4×10^6、3.5×10^6、3.6×10^6、3.7×10^6、3.8×10^6、3.9×10^6、4.0×10^6、4.1×10^6、4.2×10^6、4.3×10^6、4.4×10^6、4.5×10^6、4.6×10^6、4.7×10^6、4.8×10^6、4.9×10^6、5.0×10^6、5.1×10^6、5.2

×１０^{6}、５．３×１０^{6}、５．４×１０^{6}、５．５×１０^{6}、５．６×１０^{6}、５．７×１０^{6}、５．８×１０^{6}、５．９×１０^{6}、６．０×１０^{6}、６．１×１０^{6}、６．２×１０^{6}、６．３×１０^{6}、６．４×１０^{6}、６．５×１０^{6}、６．６×１０^{6}、６．７×１０^{6}、６．８×１０^{6}、６．９×１０^{6}、７．０×１０^{6}、７．１×１０^{6}、７．２×１０^{6}、７．３×１０^{6}、７．４×１０^{6}、７．５×１０^{6}、７．６×１０^{6}、７．７×１０^{6}、７．８×１０^{6}、７．９×１０^{6}、８．０×１０^{6}、８．１×１０^{6}、８．２×１０^{6}、８．３×１０^{6}、８．４×１０^{6}、８．５×１０^{6}、８．６×１０^{6}、８．７×１０^{6}、８．８×１０^{6}、８．９×１０^{6}、９．０×１０^{6}、９．１×１０^{6}、９．２×１０^{6}、９．３×１０^{6}、９．４×１０^{6}、９．５×１０^{6}、９．６×１０^{6}、９．７×１０^{6}、９．８×１０^{6}、９．９×１０^{6}、１．０×１０^{7}、１．１×１０^{7}、１．２×１０^{7}、１．３×１０^{7}、１．４×１０^{7}、１．５×１０^{7}、１．６×１０^{7}、１．７×１０^{7}、１．８×１０^{7}、１．９×１０^{7}、２．０×１０^{7}、２．１×１０^{7}、２．２×１０^{7}、２．３×１０^{7}、２．４×１０^{7}、２．５×１０^{7}、２．６×１０^{7}、２．７×１０^{7}、２．８×１０^{7}、２．９×１０^{7}、３．０×１０^{7}、３．１×１０^{7}、３．２×１０^{7}、３．３×１０^{7}、３．４×１０^{7}、３．５×１０^{7}、３．６×１０^{7}、３．７×１０^{7}、３．８×１０^{7}、３．９×１０^{7}、４．０×１０^{7}、４．１×１０^{7}、４．２×１０^{7}、４．３×１０^{7}、４．４×１０^{7}、４．５×１０^{7}、４．６×１０^{7}、４．７×１０^{7}、４．８×１０^{7}、４．９×１０^{7}、５．０×１０^{7}、５．１×１０^{7}、５．２×１０^{7}、５．３×１０^{7}、５．４×１０^{7}、５．５×１０^{7}、５．６×１０^{7}、５．７×１０^{7}、５．８×１０^{7}、５．９×１０^{7}、６．０×１０^{7}、６．１×１０^{7}、６．２×１０^{7}、６．３×１０^{7}、６．４×１０^{7}、６．５×１０^{7}、６．６×１０^{7}、６．７×１０^{7}、６．８×１０^{7}、６．９×１０^{7}、７．０×１０^{7}、７．１×１０^{7}、７．２×１０^{7}、７．３×１０^{7}、７．４×１０^{7}、７．５×１０^{7}、７．６×１０^{7}、７．７×１０^{7}、７．８×１０^{7}、７．９×１０^{7}、８．０×１０^{7}、８．１×１０^{7}、８．２×１０^{7}、８．３×１０^{7}、８．４×１０^{7}、８．５×１０^{7}、８．６×１０^{7}、８．７×１０^{7}、８．８×１０^{7}、８．９×１０^{7}、９．０×１０^{7}、９．１×１０^{7}、９．２×１０^{7}、９．３×１０^{7}、９．４×１０^{7}、９．５×１０^{7}、９．６×１０^{7}、９．７×１０^{7}、９．８×１０^{7}、９．９×１０^{7}、又は１．０×１０^{8}細胞／ｋｇの用量の細胞を含む。

【０１２８】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、有効量の本明細書に記載のベクター又は核酸を含む。いくつかの例では、医薬組成物は、約０．１ｍｇ／ｋｇ～約３ｍｇ／ｋｇのベクター又は核酸を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約０．１ｍｇ／ｋｇ、約０．２５ｍｇ／ｋｇ、約０．５ｍｇ／ｋｇ、約０．７５ｍｇ／ｋｇ、約１．０ｍｇ／ｋｇ、約１．５ｍｇ／ｋｇ、約２．０ｍｇ／ｋｇ、約２．５ｍｇ／ｋｇ、又は約３．０ｍｇ／ｋｇのベクター又は核酸を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約０．１ｍｇ／ｋｇ～約０．２５ｍｇ／ｋｇ、約０．２５ｍｇ／ｋｇ～約０．５ｍｇ／ｋｇ、約０．５ｍｇ／ｋｇ～約０．７５ｍｇ／ｋｇ、約０．７５ｍｇ／ｋｇ～約１．０ｍｇ／ｋｇ、約１．０ｍｇ／ｋｇ～約１．５ｍｇ／ｋｇ、約１．５ｍｇ／ｋｇ～約２．０ｍｇ／ｋｇ、約２．０ｍｇ／ｋｇ～約２．５ｍｇ／ｋｇ、又は約２．５ｍｇ／ｋｇ～約３．０ｍｇ／ｋｇのベクター又は核酸を含む。

【０１２９】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、脂質ナノ粒子内に封入されたベクター又は核酸を含む。

脂質ナノ粒子のいくつかの実施形態は、少なくとも１つのカチオン性脂質、少なくとも１つの非カチオン性脂質、及び少なくとも１つの結合体脂質を含む。より具体的な例では、脂質ナノ粒子は、約５０モル％～約８５モル％のカチオン性脂質、約１３モル％～約４９．５モル％の非カチオン性脂質、及び約０．５モル％～約１０モル％の脂質複合体を含み、非ラメラ（すなわち、非二重層）形態を有するように生成される。他の特定の例では、脂質ナノ粒子は、約４０モル％～約８５モル％のカチオン性脂質、約１３モル％～約４

９．５モル％の非カチオン性脂質、及び約０．５モル％～約１０モル％の脂質複合体を含み、非ラメラ（すなわち、非二重層）形態を有するように生成される。

【０１３０】

カチオン性脂質には、例えば、以下の１つ以上が含まれる：パルミトイルオレオイルノルアルギニン（ＰＯＮＡ）、ＭＰＤＡＣＡ、ＧＵＡＤＡＣＡ、（（６Ｚ，９Ｚ，２８Ｚ，３１Ｚ）－ヘプタトリアコンター６，９，２８，３１－テトラエン－１９－イル４－（ジメチルアミノ）ブタノアート）（ＭＣ３）、ＬｅｎＭＣ３、ＣＰ－ＬｅｎＭＣ３、γ－ＬｅｎＭＣ３、ＣＰ－γ－ＬｅｎＭＣ３、ＭＣ３ＭＣ、ＭＣ２ＭＣ、ＭＣ３エーテル、ＭＣ４エーテル、ＭＣ３アミド、Ｐａｎ－ＭＣ３、Ｐａｎ－ＭＣ４及びＰａｎ－ＭＣ５、１，２－ジリノレイオキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノプロパン（ＤＬｉｎＤＭＡ）、１，２－ジリノレニルオキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノプロパン（ＤＬｅｎＤＭＡ）、２，２－ジリノレイル－４－（２－ジメチルアミノエチル）－［１，３］－ジオキソラン（ＤＬｉｎ－Ｋ－Ｃ２－ＤＭＡ；「ＸＴＣ２」）、２，２－ジリノレイル－４－（３－ジメチルアミノプロピル）－［１，３］－ジオキソラン（ＤＬｉｎ－Ｋ－Ｃ３－ＤＭＡ）、２，２－ジリノレイル－４－（４－ジメチルアミノブチル）－［１，３］－ジオキソラン（ＤＬｉｎ－Ｋ－Ｃ４－ＤＭＡ）、２，２－ジリノレイル－５－ジメチルアミノメチル－［１，３］－ジオキサン（ＤＬｉｎ－Ｋ６－ＤＭＡ）、２，２－ジリノレイル－４－Ｎ－メチルペピアジノ－［１，３］－ジオキソラン（ＤＬｉｎ－Ｋ－ＭＰＺ）、２，２－ジリノレイル－４－ジメチルアミノメチル－［１，３］－ジオキソラン（ＤＬｉｎ－Ｋ－ＤＭＡ）、１，２－ジリノレイルカルバモイルオキシ－３－ジメチルアミノプロパン（ＤＬｉｎ－Ｃ－ＤＡＰ）、１，２－ジリノレイオキシ－３－（ジメチルアミノ）アセトキシプロパン（ＤＬｉｎ－ＤＡＣ）、１，２－ジリノレイオキシ－３－モルホリノプロパン（ＤＬｉｎ－ＭＡ）、１，２－ジリノレオイル－３－ジメチルアミノプロパン（ＤＬｉｎＤＡＰ）、１，２－ジリノレイルチオ－３－ジメチルアミノプロパン（ＤＬｉｎ－Ｓ－ＤＭＡ）、１－リノレオイル－２－リノレイルオキシ－３－ジメチルアミノプロパン（ＤＬｉｎ－２－ＤＭＡＰ）、１，２－ジリノレイルオキシ－３－トリメチルアミノプロパン塩化物塩（ＤＬｉｎ－ＴＭＡ．Ｃｌ）、１，２－ジリノレオイル－３－トリメチルアミノプロパン塩化物塩（ＤＬｉｎ－ＴＡＰ．Ｃｌ）、１，２－ジリノレイルオキシ－３－（Ｎ－メチルピペラジノ）プロパン（ＤＬｉｎ－ＭＰＺ）、３－（Ｎ，Ｎ－ジリノレイルアミノ）－１，２－プロパンジオール（ＤＬｉｎＡＰ）、３－（Ｎ，Ｎ－ジオレイルアミノ）－１，２－プロパンジオ（ＤＯＡＰ）、１，２－ジリノレイルオキソ－３－（２－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エトキシプロパン（ＤＬｉｎ－ＥＧ－ＤＭＡ）、Ｎ，Ｎ－ジオレイル－Ｎ，Ｎ－ジメチルアンモニウム塩化物（ＤＯＤＡＣ）、１，２－ジオレイルオキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノプロパン（ＤＯＤＭＡ）、１，２－ジステアリルオキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノプロパン（ＤＳＤＭＡ）、Ｎ－（１－（２，３－ジオレイルオキシ）プロピル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリメチルアンモニウムクロリド（ＤＯＴＭＡ）、Ｎ，Ｎ－ジステアリル－Ｎ，Ｎ－ジメチルアンモニウムブロミド（ＤＤＡＢ）、Ｎ－（１－（２，３－ジオレイルオキシ）プロピル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリメチルアンモニウムクロリド（ＤＯＴＡＰ）、３－（Ｎ－（Ｎ’，Ｎ’－ジメチルアミノエタン）－カルバモイル）コレステロール（ＤＣ－Ｃｈｏｌ）、Ｎ－（１，２－ジミリスチルオキシプロプ－３－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－Ｎ－ヒドロキシエチルアンモニウムブロミド（ＤＭＲＩＥ）、２，３－ジオレイルオキシ－Ｎ－［２（スペルミン－カルボキサミド）エチル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－プロパンアミニウムトリフルオロアセタート（ＤＯＳＰＡ）、ジオクタデシルアミドグリシルスペルミン（ＤＯＧＳ）、３－ジメチルアミノ－２－（コレスト－５－エン－３－ベーター－オキシブタン－４－オキシ）－１－（シス，シス－９，１２－オクタデカジエノキシ）プロパン（ＣＬｉｎＤＭＡ）、２－［５’－（コレスト－５－エン－３－ベーター－オキシ）－３’－オキサペントキシ）－３－ジメチル－１－（シス，シス－９’，１－２’－オクタデカジエノキシ）プロパン（ＣｐＬｉｎＤＭＡ）、Ｎ，Ｎ－ジメチル－３，４－ジオレイルオキシベンジルアミン（ＤＭＯＢＡ）、１，２－Ｎ，Ｎ’－ジオレイルカルバミル－３－ジメチルアミノプロパン（ＤＯｃａｒｂＤＡＰ）、１，２－Ｎ，Ｎ’－ジリノレイルカルバミル－３

－ジメチルアミノプロパン（ＤＬｉｎｃａｒｂＤＡＰ）、又はそれらの混合物。カチオン性脂質は、ＤＬｉｎＤＭＡ、ＤＬｉｎ－Ｋ－Ｃ２－ＤＭＡ（「ＸＴＣ２」）、ＭＣ３、ＬｅｎＭＣ３、ＣＰ－ＬｅｎＭＣ３、γ－ＬｅｎＭＣ３、ＣＰ－γ－ＬｅｎＭＣ３、ＭＣ３ＭＣ、ＭＣ２ＭＣ、ＭＣ３エーテル、ＭＣ４エーテル、ＭＣ３アミド、Ｐａｎ－ＭＣ３、Ｐａｎ－ＭＣ４、ＰａｎＭＣ５、又はそれらの混合物であってもよい。

【０１３１】

様々な実施形態において、カチオン性脂質は、粒子中に存在する総脂質の約５０モル％～約９０モル％、約５０モル％～約８５モル％、約５０モル％～約８０モル％、約５０モル％～約７５モル％、約５０モル％～約７０モル％、約５０モル％～約６５モル％、又は約５０モル％～約６０モル％を占め得る。

【０１３２】

他の実施形態では、カチオン性脂質は、粒子中に存在する総脂質の約４０モル％～約９０モル％、約４０モル％～約８５モル％、約４０モル％～約８０モル％、約４０モル％～約７５モル％、約４０モル％～約７０モル％、約４０モル％～約６５モル％、又は約４０モル％～約６０モル％を占め得る。

【０１３３】

非カチオン性脂質は、例えば、１つ以上のアニオン性脂質及び／又は中性脂質を含み得る。特定の実施形態では、非カチオン性脂質は、以下の中性脂質成分のうちの１つを含む：（１）コレステロール又はその誘導体、（２）リン脂質、又は（３）リン脂質とコレステロール又はその誘導体との混合物。コレステロール誘導体の例には、コレスタノール、コレスタノン、コレステノン、コプロスタノール、コレステリル－２’－ヒドロキシエチルエーテル、コレステリル－４’－ヒドロキシブチルエーテル、及びそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。リン脂質は、ジパルミトイルホスファチジルコリン（ＤＰＰＣ）、ジステアロイルホスファチジルコリン（ＤＳＰＣ）、ジオレオイルホスファチジルエタノールアミン（ＤＯＰＥ）、パルミトイルオレオイルホスファチジルコリン（ＰＯＰＣ）、パルミトイルオレオイルホスファチジルエタノールアミン（ＰＯＰＥ）、パルミトイルオレオイルホスファチジルグリセロール（ＰＯＰＧ）、ジパルミトイルホスファチジルエタノールアミン（ＤＰＰＥ）、ジミリストイルホスファチジルエタノールアミン（ＤＭＰＥ）、ジステアロイルホスファチジルエタノールアミン（ＤＳＰＥ）、モノメチルホスファチジルエタノールアミン、ジメチルホスファチジルエタノールアミン、ジエライドイルホスファチジルエタノールアミン（ＤＥＰＥ）、ステアロイルオレオイルホスファチジルエタノールアミン（ＳＯＰＥ）、エッグホスファチジルコリン（ＥＰＣ）、及びそれらの混合物を含むがこれらに限定されない中性脂質であり得る。特定の実施形態では、リン脂質は、ＤＰＰＣ、ＤＳＰＣ、又はそれらの混合物である。

【０１３４】

いくつかの実施形態では、非カチオン性脂質（例えば、１つ以上のリン脂質及び／又はコレステロール）は、粒子中に存在する総脂質の約１０モル％～約６０モル％、約１５モル％～約６０モル％、約２０モル％～約６０モル％、約２５モル％～約６０モル％、約３０モル％～約６０モル％、約１０モル％～約５５モル％、約１５モル％～約５５モル％、約２０モル％～約５５モル％、約２５モル％～約５５モル％、約３０モル％～約５５モル％、約１３モル％～約５０モル％、約１５モル％～約５０モル％、又は約２０モル％～約５０モル％を占め得る。非カチオン性脂質がリン脂質とコレステロール又はコレステロール誘導体の混合物である場合、混合物は粒子中に存在する総脂質の最大約４０、５０、又は６０モル％を占めることができる。

【０１３５】

粒子の凝集を阻害する結合体脂質は、例えば、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）－脂質結合体、ポリアミド（ＡＴＴＡ）－脂質結合体、カチオン性ポリマー－脂質結合体（ＣＰＬ）、又はそれらの混合物のうちの１つ以上を含み得る。ある特定の実施形態では、核酸－脂質粒子は、ＰＥＧ－脂質結合体又はＡＴＴＡ－脂質結合体のいずれかを含む。特定の実施形態では、ＰＥＧ－脂質結合体又はＡＴＴＡ－脂質結合体はＣＰＬと一緒に使用さ

れる。粒子の凝集を阻害する結合体脂質は、例えば、ＰＥＧ－ジアシルグリセロール（ＤＡＧ）、ＰＥＧジアルキルオキシプロピル（ＤＡＡ）、ＰＥＧ－リン脂質、ＰＥＧ－セラミド（Ｃｅｒ）、又はそれらの混合物を含むＰＥＧ－脂質を含み得る。ＰＥＧ－ＤＡＡ結合体は、ＰＥＧ－ジラウリルオキシプロピル（Ｃ１２）、ＰＥＧ－ジミリスチルオキシプロピル（Ｃ１４）、ＰＥＧ－ジパルミチルオキシプロピル（Ｃ１６）、ＰＥＧ－ジステアリルオキシプロピル（Ｃ１８）、又はそれらの混合物であり得る。

【０１３６】

本発明で使用するのに適した追加のＰＥＧ－脂質結合体は、ｍＰＥＧ２０００－１，２－ジ－Ｏ－アルキル－ｓｎ３－カルボモイルグリセリド（ＰＥＧ－Ｃ－ＤＯＭＧ）を含むが、これに限定されない。ＰＥＧ－Ｃ－ＤＯＭＧの合成については、ＰＣＴ出願番号ＰＣＴ／ＵＳ０８／８８６７６に記載されている。本発明で使用するのに適したさらなるＰＥＧ－脂質結合体としては、１－［８’－（１，２－ジミリストイル－３－プロパノキシ）－カルボキサミド－３’，６’－ジオキサオクタニル］カルバモイル－ω－メチル－ポリ（エチレングリコール）（２ＫＰＥＧ－ＤＭＧ）が挙げられるがこれに限定されない。２ＫＰＥＧ－ＤＭＧの合成については米国特許第７，４０４，９６９号に記載されている。

【０１３７】

場合によっては、粒子の凝集を阻害する結合体脂質（例えば、ＰＥＧ脂質結合体）は、粒子中に存在する総脂質の約０．１モル％～約２モル％、約０．５モル％～約２モル％、約１モル％～約２モル％、約０．６モル％～約１．９モル％、約０．７モル％～約１．８モル％、約０．８モル％～約１．７モル％、約１モル％～約１．８モル％、約１．２モル％～約１．８モル％、約１．２モル％～約１．７モル％、約１．３モル％～約１．６モル％、約１．４モル％～約１．５モル％、又は約１、１．１、１．２、１．３、１．４、１．５、１．６、１．７、１．８、１．９、もしくは２モル％（又はその任意の割合もしくはそのうちの範囲）を占め得る。通常、このような場合、ＰＥＧ部分の平均分子量は約２，０００ダルトンである。他の場合には、粒子の凝集を阻害する結合体脂質（例えば、ＰＥＧ－脂質結合体）は、粒子中に存在する総脂質の約５．０モル％～約１０モル％、約５モル％～約９モル％、約５モル％～約８モル％、約６モル％～約９モル％、約６モル％～約８モル％、又は約５モル％、６モル％、７モル％、８モル％、９モル％、もしくは１０モル％（又はその任意の割合もしくはそのうちの範囲）を占め得る。通常、このような場合、ＰＥＧ部分の平均分子量は約７５０ダルトンである。

【０１３８】

他の実施形態では、組成物は、少なくとも１つの正電荷キャリアと、正電荷キャリアとは異なる少なくとも１つの負電荷キャリアとを含む両性リポソームを含んでもよく、リポソームの等電点は４～８である。この目的は、リポソームがｐＨ依存的に変化する電荷で調製されるという事実によって達成される。

【０１３９】

望ましい特性を持つリポソーム構造は、例えば、低ｐＨで膜形成性又は膜ベースの陽イオン電荷キャリアの量が陰イオン電荷キャリアの量を上回り、高ｐＨでその比率が逆転する場合に形成される。イオン化可能な成分のｐＫａ値が４～９の場合、常にこのようになる。媒体のｐＨが低下すると、すべての陽イオン電荷キャリアはより荷電され、すべての陰イオン電荷キャリアはその電荷を失う。

【０１４０】

両性リポソームに有用なカチオン性化合物としては、本明細書において上記で説明したカチオン性化合物が挙げられる。限定するものではないが、強カチオン性化合物としては、例えば、ＤＣ－Ｃｈｏｌ３－β－［Ｎ－（Ｎ’，Ｎ’－ジメチルメタン）カルバモイル］コレステロール、ＴＣ－Ｃｈｏｌ３－β－［Ｎ－（Ｎ’，Ｎ’，Ｎ’－トリメチルアミノエタン）カルバモイルコレステロール、ＢＧＳＣビスグアニジニウムスペルミジンコレステロール、ＢＧＴＣビスグアジニウム－ｔｒｅｎ－コレステロール、ＤＯＴＡＰ（１，２－ジオレオイルオキシプロピル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリメチルアンモニウムクロリド、ＤＯＳＰＥＲ（１，３－ジオレオイルオキシ－２－（６－カルボキシ－スペルミル）－プロピル

アミド、ＤＯＴＭＡ（１，２－ジオレオイルオキシプロピル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリメチルアンモニウムクロリド）（Ｌｉｐｏｆｅｃｔｉｎ（商標））、ＤＯＲＩＥ　１，２－ジオレオイルオキシプロピル）－３－ジメチルヒドロキシエチルアンモニウムブロミド、ＤＯＳＣ（ｌ，２－ジオレオイル－３－スクシニル－ｓｎ－グリセリルコリンエステル）、ＤＯＧＳＤＳＯ（ｌ，２－ジオレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－スクシニル－２－ヒドロキシエチルジスルフィドオルニチン）、ＤＤＡＢ　ジメチルジオクタデシルアンモニウムブロミド、ＤＯＧＳ（（Ｃ１８）２ＧｌｙＳｐｅｒ３＋）Ｎ，Ｎ－ジオクタデシルアミド－グリコール－スペルミン（Ｔｒａｎｓｆｅｃｔａｍ（商標））（Ｃ１８）２Ｇｌｙ＋Ｎ，Ｎ－ジオクタデシルアミド－グリシン、ＣＴＡＢセチルトリメチルアンモニウムブロミド、ＣｐｙＣセチルピリジニウムクロリド、ＤＯＥＰＣ　１，２－ジオレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－エチルホスホコリン又はその他のＯ－アルキル－ホスファチジルコリン又はエタノールアミン、リジン、アルギニン又はオルニチンからのアミド、及びホスファチジルエタノールアミンが挙げられる。

【０１４１】

弱カチオン性化合物の例としては、Ｈｉｓ－Ｃｈｏｌ（ヒスタミニルコレステロールヘミコハク酸）、Ｍｏ－Ｃｈｏｌ（モルホリン－Ｎ－エチルアミノコレステロールヘミコハク酸）、又はヒスチジニル－ＰＥが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１４２】

中性化合物の例としては、コレステロール、セラミド、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、テトラエーテル脂質、又はジアシルグリセロールが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１４３】

両性リポソームに有用なアニオン性化合物には、本明細書で前述した非カチオン性化合物が含まれる。限定するものではないが、弱アニオン性化合物の例としては、ＣＨＥＭＳ（コレステロールヘミコハク酸）、８～２５個の炭素原子を含むアルキルカルボン酸、又はジアシルグリセロールヘミコハク酸が挙げられる。さらなる弱アニオン性化合物としては、アスパラギン酸又はグルタミン酸とＰＥのアミド、及びＰＳとそのグリシン、アラニン、グルタミン、アスパラギン、セリン、システイン、トレオニン、チロシン、グルタミン酸、アスパラギン酸、又はその他のアミノ酸又はアミノジカルボン酸とのアミドが挙げられる。同じ原理に従って、ヒドロキシカルボン酸又はヒドロキシジカルボン酸とＰＳとのエステルも弱アニオン性化合物である。

【０１４４】

いくつかの実施形態では、両性リポソームは、本明細書において上記で説明したものなどの結合体脂質を含み得る。有用な結合体脂質の特定の例としては、限定するものではないが、ＰＥＧ修飾ホスファチジルエタノールアミン及びホスファチジン酸、ＰＥＧ－セラミド結合体（例えば、ＰＥＧ－ＣｅｒＣ１４又はＰＥＧ－ＣｅｒＣ２０）、ＰＥＧ修飾ジアルキルアミン、及びＰＥＧ修飾１，２－ジアシルオキシプロパン－３－アミンが挙げられる。具体的な例は、ＰＥＧ修飾ジアシルグリセロール及びジアルキルグリセロールである。

【０１４５】

いくつかの実施形態では、中性脂質は、粒子中に存在する総脂質の約１０モル％～約６０モル％、約１５モル％～約６０モル％、約２０モル％～約６０モル％、約２５モル％～約６０モル％、約３０モル％～約６０モル％、約１０モル％～約５５モル％、約１５モル％～約５５モル％、約２０モル％～約５５モル％、約２５モル％～約５５モル％、約３０モル％～約５５モル％、約１３モル％～約５０モル％、約１５モル％～約５０モル％、又は約２０モル％～約５０モル％を占め得る。

【０１４６】

場合によっては、粒子の凝集を阻害する結合体脂質（例えば、ＰＥＧ脂質結合体）は、粒子中に存在する総脂質の約０．１モル％～約２モル％、約０．５モル％～約２モル％、約１モル％～約２モル％、約０．６モル％～約１．９モル％、約０．７モル％～約１．８

モル％、約０．８モル％～約１．７モル％、約１モル％～約１．８モル％、約１．２モル％～約１．８モル％、約１．２モル％～約１．７モル％、約１．３モル％～約１．６モル％、約１．４モル％～約１．５モル％、又は約１、１．１、１．２、１．３、１．４、１．５、１．６、１．７、１．８、１．９、もしくは２モル％（又はその任意の割合もしくはそのうちの範囲）を占め得る。通常、このような場合、ＰＥＧ部分の平均分子量は約２，０００ダルトンである。他の場合には、粒子の凝集を阻害する結合体脂質（例えば、ＰＥＧ－脂質結合体）は、粒子中に存在する総脂質の約５．０モル％～約１０モル％、約５モル％～約９モル％、約５モル％～約８モル％、約６モル％～約９モル％、約６モル％～約８モル％、又は約５モル％、６モル％、７モル％、８モル％、９モル％、もしくは１０モル％（又はその任意の割合もしくはそのうちの範囲）を占め得る。通常、このような場合、ＰＥＧ部分の平均分子量は約７５０ダルトンである。

【０１４７】

中性脂質と結合体脂質の総量を考慮すると、両性リポソームの残りのバランスは、様々な比率で配合されたカチオン性化合物とアニオン性化合物の混合物で構成することができる。カチオン性脂質とアニオン性脂質の比率は、核酸の封入、ゼータ電位、ｐＫａ、又は少なくとも部分的には荷電脂質成分の存在に依存するその他の物理化学的特性の所望の特性を達成するために選択することができる。

【０１４８】

いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子は、幹細胞、造血細胞、又はＴ細胞への送達及び取り込みを特に強化する組成を有する。

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、有効量の脂質ナノ粒子製剤を含み、脂質ナノ粒子製剤は、本明細書に記載のベクター又は核酸を含む。いくつかの例では、脂質ナノ粒子製剤は、約０．１ｍｇ／ｋｇ～約３ｍｇ／ｋｇのベクター又は核酸を含む。いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子製剤は、約０．１ｍｇ／ｋｇ、約０．２５ｍｇ／ｋｇ、約０．５ｍｇ／ｋｇ、約０．７５ｍｇ／ｋｇ、約１．０ｍｇ／ｋｇ、約１．５ｍｇ／ｋｇ、約２．０ｍｇ／ｋｇ、約２．５ｍｇ／ｋｇ、又は約３．０ｍｇ／ｋｇのベクター又は核酸を含む。いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子製剤は、約０．１ｍｇ／ｋｇ～約０．２５ｍｇ／ｋｇ、約０．２５ｍｇ／ｋｇ～約０．５ｍｇ／ｋｇ、約０．５ｍｇ／ｋｇ～約０．７５ｍｇ／ｋｇ、約０．７５ｍｇ／ｋｇ～約１．０ｍｇ／ｋｇ、約１．０ｍｇ／ｋｇ～約１．５ｍｇ／ｋｇ、約１．５ｍｇ／ｋｇ～約２．０ｍｇ／ｋｇ、約２．０ｍｇ／ｋｇ～約２．５ｍｇ／ｋｇ、又は約２．５ｍｇ／ｋｇ～約３．０ｍｇ／ｋｇのベクター又は核酸を含む。

【０１４９】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、有効量の本明細書に記載のテンプレート核酸を含むドナーテンプレートを含む脂質ナノ粒子製剤を含み、脂質ナノ粒子製剤は、約０．１ｍｇ／ｋｇ～約３ｍｇ／ｋｇのドナーポリヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子製剤は、約０．１ｍｇ／ｋｇ、約０．２５ｍｇ／ｋｇ、約０．５ｍｇ／ｋｇ、約０．７５ｍｇ／ｋｇ、約１．０ｍｇ／ｋｇ、約１．５ｍｇ／ｋｇ、約２．０ｍｇ／ｋｇ、約２．５ｍｇ／ｋｇ、又は約３．０ｍｇ／ｋｇのドナーポリヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子製剤は、約０．１ｍｇ／ｋｇ～約０．２５ｍｇ／ｋｇ、約０．２５ｍｇ／ｋｇ～約０．５ｍｇ／ｋｇ、約０．５ｍｇ／ｋｇ～約０．７５ｍｇ／ｋｇ、約０．７５ｍｇ／ｋｇ～約１．０ｍｇ／ｋｇ、約１．０ｍｇ／ｋｇ～約１．５ｍｇ／ｋｇ、約１．５ｍｇ／ｋｇ～約２．０ｍｇ／ｋｇ、約２．０ｍｇ／ｋｇ～約２．５ｍｇ／ｋｇ、又は約２．５ｍｇ／ｋｇ～約３．０ｍｇ／ｋｇのドナーポリヌクレオチドを含む。

【０１５０】

いくつかの実施形態では、本発明の医薬組成物は、対象における炎症性、自己免疫性、又はアレルギー性の状態又は疾患の治療に有用な１つ以上の追加の薬剤をさらに含み得る。

【０１５１】

使用方法

本開示のいくつかの態様は、本明細書に記載の細胞、ベクター、核酸、又は脂質ナノ粒子を対象に投与する方法に関する。いくつかの実施形態では、方法は、本明細書に記載の細胞のいずれか１つを対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、投与される前に対象から事前に取得した細胞（すなわち、細胞は自己細胞である）を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、（ｉ）対象から細胞を単離すること、（ｉｉ）本明細書に記載の任意の方法（例えば、遺伝子編集又はベクターの導入）によって細胞を処理すること、及び（ｉｉｉ）処理した細胞を同じ対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、細胞が投与される対象とは異なる対象から事前に得られた細胞（すなわち、細胞は同種異系細胞である）を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、（ｉ）第１の対象から細胞を単離すること、（ｉｉ）本明細書に記載の任意の方法（例えば、遺伝子編集又はベクターの導入）によって細胞を処理すること、及び（ｉｉｉ）処理した細胞を第２の対象に投与することを含む。

【０１５２】

本明細書に記載の方法、細胞、システム、及び組成物のいくつかの実施形態には、医薬品として使用するための、本明細書に記載の細胞、ベクター、核酸、又は脂質ナノ粒子のいずれかが含まれる。いくつかの実施形態では、細胞、ベクター、核酸、又は脂質ナノ粒子は、対象における炎症性、自己免疫性、又はアレルギー性の状態又は疾患を予防、治療、阻害、又は改善する方法に使用される。

【０１５３】

いくつかの実施形態では、対象における炎症性、自己免疫性、又はアレルギー性の状態又は疾患を予防、治療、阻害、又は改善する方法に使用するための細胞が本明細書に記載されている。いくつかの実施形態では、細胞は対象者にとって自己由来である（すなわち、対象者に由来する）。他の実施形態では、細胞は対象者に対して同種異系である（すなわち、異なる対象者に由来する）。

【０１５４】

炎症性疾患

いくつかの実施形態では、細胞、ベクター、核酸、又は脂質ナノ粒子は、対象における炎症状態又は炎症性疾患を治療、予防、治療、阻害、又は改善するために使用される。いくつかの実施形態では、対象は炎症状態又は炎症性疾患を患っているか、又は発症するリスクがある。いくつかの実施形態では、炎症状態又は炎症性疾患は、膵島細胞移植、喘息、肝炎、外傷性脳損傷、原発性硬化性胆管炎、原発性胆汁性胆管炎、多発性筋炎、脳卒中、スチル病、急性呼吸窮迫症候群（ＡＲＤＳ）、ぶどう膜炎、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、潰瘍性大腸炎、移植片対宿主病（ＧｖＨＤ）、移植に対する耐性誘導、移植拒絶反応、及び敗血症から選択される。

【０１５５】

いくつかの実施形態では、炎症状態は膵島細胞移植に関連する。いくつかの実施形態では、炎症性疾患は喘息である。いくつかの実施形態では、炎症性疾患は肝炎である。いくつかの実施形態では、炎症状態は外傷性脳損傷である。いくつかの実施形態では、炎症性疾患は原発性硬化性胆管炎である。いくつかの実施形態では、炎症性疾患は原発性胆汁性胆管炎である。いくつかの実施形態では、炎症性疾患は多発性筋炎である。いくつかの実施形態では、炎症状態は脳卒中である。いくつかの実施形態では、炎症性疾患はスチル病である。いくつかの実施形態では、炎症性疾患は急性呼吸窮迫症候群（ＡＲＤＳ）である。いくつかの実施形態では、炎症性疾患はぶどう膜炎である。いくつかの実施形態では、炎症性疾患は炎症性腸疾患（ＩＢＤ）である。いくつかの実施形態では、炎症性疾患は移植片対宿主病（ＧｖＨＤ）である。いくつかの実施形態では、炎症状態は移植に対する耐性誘導である。いくつかの実施形態では、炎症状態は移植拒絶反応である。いくつかの実施形態では、炎症性疾患は敗血症である。

【０１５６】

いくつかの実施形態では、細胞は、炎症状態又は炎症性疾患に関連する抗原に特異的な

抗原特異的受容体（例えば、Ｔ細胞受容体又はキメラ抗原受容体）を発現する。

自己免疫疾患

いくつかの実施形態では、細胞、ベクター、核酸、又は脂質ナノ粒子は、対象における自己免疫状態又は疾患を治療、予防、治療、阻害、又は改善するために使用される。いくつかの実施形態では、対象は自己免疫状態又は疾患を患っているか、又は発症するリスクがある。いくつかの実施形態では、自己免疫状態又は疾患は、１型糖尿病、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、重症筋無力症、関節リウマチ、早期発症型関節リウマチ、強直性脊椎炎、免疫介在性妊娠喪失、免疫介在性反復妊娠喪失、皮膚筋炎、乾癬性関節炎、クローン病、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、潰瘍性大腸炎、水疱性類天疱瘡、尋常性天疱瘡、自己免疫性肝炎、乾癬、シェーグレン症候群、及びセリアック病から選択される。

【０１５７】

いくつかの実施形態では、自己免疫疾患は１型糖尿病である。いくつかの実施形態では、自己免疫疾患は多発性硬化症である。いくつかの実施形態では、自己免疫疾患は全身性エリテマトーデスである。いくつかの実施形態では、自己免疫疾患は重症筋無力症である。いくつかの実施形態では、自己免疫疾患は関節リウマチである。いくつかの実施形態では、自己免疫疾患は早期発症型関節リウマチである。いくつかの実施形態では、自己免疫疾患は強直性脊椎炎である。いくつかの実施形態では、自己免疫疾患は免疫介在性妊娠喪失である。いくつかの実施形態では、自己免疫疾患は免疫介在性反復妊娠喪失である。いくつかの実施形態では、自己免疫疾患は皮膚筋炎である。いくつかの実施形態では、自己免疫疾患は乾癬性関節炎である。いくつかの実施形態では、自己免疫疾患はクローン病である。いくつかの実施形態では、自己免疫疾患は炎症性腸疾患（ＩＢＤ）である。いくつかの実施形態では、自己免疫疾患は潰瘍性大腸炎である。いくつかの実施形態では、自己免疫疾患は水疱性類天疱瘡である。いくつかの実施形態では、自己免疫疾患は尋常性天疱瘡である。いくつかの実施形態では、自己免疫疾患は自己免疫性肝炎である。いくつかの実施形態では、自己免疫疾患は乾癬である。いくつかの実施形態では、自己免疫疾患はシェーグレン症候群である。いくつかの実施形態では、自己免疫疾患はセリアック病である。

【０１５８】

いくつかの実施形態では、細胞は、自己免疫疾患に関連する抗原に特異的な抗原特異的受容体（例えば、Ｔ細胞受容体又はキメラ抗原受容体）を発現する。

アレルギー疾患

いくつかの実施形態では、細胞、ベクター、核酸、又は脂質ナノ粒子は、対象におけるアレルギー状態又は疾患を治療、予防、治療、阻害、又は改善するために使用される。いくつかの実施形態では、対象はアレルギー状態又は疾患を患っているか、又は発症するリスクがある。いくつかの実施形態では、アレルギー状態又は疾患は、アレルギー性喘息、ステロイド抵抗性喘息、アトピー性皮膚炎、セリアック病、花粉アレルギー、食物アレルギー、薬物過敏症、及び接触性皮膚炎から選択される。いくつかの実施形態では、アレルギー疾患はアレルギー性喘息である。いくつかの実施形態では、アレルギー疾患はステロイド抵抗性喘息である。いくつかの実施形態では、アレルギー疾患はアトピー性皮膚炎である。いくつかの実施形態では、アレルギー疾患はセリアック病である。いくつかの実施形態では、アレルギー疾患は花粉アレルギーである。いくつかの実施形態では、アレルギー疾患は食物アレルギーである。いくつかの実施形態では、アレルギー疾患は薬物過敏症である。いくつかの実施形態では、アレルギー疾患は接触性皮膚炎である。

【０１５９】

いくつかの実施形態では、細胞は、アレルギー疾患に関連する抗原に特異的な抗原特異的受容体（例えば、Ｔ細胞受容体又はキメラ抗原受容体）を発現する。

投与

いくつかの実施形態では、細胞、ベクター、核酸、又は脂質ナノ粒子は、３０日の期間にわたって１～１４日間投与され得る。いくつかの実施形態では、投与量は、６０日の期間にわたって１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、又は１４

日間提供され得る。個々の対象には代替プロトコルが適切な場合がある。適切な投与量とは、上記のように投与された場合、症状を検出可能に変化又は改善することができるか、又は自己免疫、アレルギー、又はその他の炎症性免疫活動の少なくとも１つの指標を、統計的に有意な方法で、基礎レベル（例えば、未治療レベル）と比較して少なくとも１０～５０％減少させることができる化合物の量であり、これは、血液成分の特定のレベル、例えば、循環免疫細胞及び／又はその他の炎症細胞及び／又は炎症誘発性サイトカインを含む可溶性炎症メディエーターの検出可能なレベルを測定することによってモニタリングできる。

【０１６０】

いくつかの実施形態では、ラパマイシン又はラパログは、細胞を投与する前、細胞と一緒に、及び／又は細胞を投与した後に対象に投与される。細胞表面のＣＩＳＣ成分の二量体化を誘導できるラパマイシン又はラパログを投与すると、体内でＩＬ２シグナル伝達が継続され、他のＴ細胞の活性化など、ＩＬ２投与によって引き起こされる望ましくない影響なしに、ＣＩＳＣ発現細胞の生存と増殖が促進される。いくつかの実施形態では、投与されるラパマイシン又はラパログは、エベロリムス、ＣＣＩ－７７９、Ｃ２０－メタリルラパマイシン、Ｃ１６－（Ｓ）－３－メチルインドレラパマイシン、Ｃ１６－ｉＲａｐ、Ｃ１６－（Ｓ）－７－メチルインドレラパマイシン、ＡＰ２１９６７、Ｃ１６－（Ｓ）ブチルスルホンアミドラパマイシン、ＡＰ２３０５０、ミコフェノール酸ナトリウム、塩酸ベニジピン、ＡＰ１９０３、及びＡＰ２３５７３、又はそれらの代謝物もしくは誘導体である。いくつかの実施形態では、ラパマイシン又はラパログは、対象の体重１ｋｇあたり０．００１ｍｇ～１０ｍｇ、すなわち０．００１ｍｇ／ｋｇ～１０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態では、ラパマイシン又はラパログは、０．００１ｍｇ／ｋｇ～０．０１ｍｇ／ｋｇ、０．０１ｍｇ／ｋｇ～０．１ｍｇ／ｋｇ、０．１ｍｇ／ｋｇ～１ｍｇ／ｋｇ、又は１ｍｇ／ｋｇ～１０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態では、ラパマイシン又はラパログは細胞とは別の組成物として投与される。いくつかの実施形態では、ラパマイシン又はラパログは複数回投与される。いくつかの実施形態では、ラパマイシン又はラパログは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、又は１４日間以上投与される。いくつかの実施形態では、ラパマイシン又はラパログは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０週間以上投与される。いくつかの実施形態では、対象はヒトである。いくつかの実施形態では、ラパマイシン又はラパログの投与は、ラパマイシン又はラパログを投与されていない対象と比較して、投与された細胞の生存期間の延長をもたらす。いくつかの実施形態では、ラパマイシン又はラパログの投与により、ラパマイシン又はラパログを投与されていない対象と比較して、対象の末梢血中を循環する細胞の頻度が増加する。

【０１６１】

通常、適切な投与量及び治療計画により、治療効果及び／又は予防効果をもたらすのに十分な量の細胞、ベクター、核酸、又は脂質ナノ粒子が提供される。そのような反応は、治療を受けた対象が治療を受けなかった対象と比較して改善された臨床転帰（例えば、寛解の頻度の増加、完全又は部分的な寛解、又は無病生存期間の延長）を確立することによってモニタリングできる。本明細書に記載されている自己免疫性、アレルギー性、又はその他の炎症性疾患に関連する抗原に対する既存の免疫応答の減少（例えば、関連する対照と比較した場合に統計的に有意な減少）は、通常、臨床結果の改善と相関している。そのような免疫応答は、通常、標準的な白血球及び／又はリンパ球細胞表面マーカー、又はサイトカイン発現、増殖、細胞毒性、又は放出されたサイトカインアッセイを使用して評価することができ、これらは当技術分野で日常的に行われ、治療の前後に対象から得られたサンプルを使用して実行することができる。

【０１６２】

いくつかの実施形態では、対象はヒトである。いくつかの実施形態では、対象は動物である。いくつかの実施形態では、動物は研究動物である。いくつかの実施形態では、動物

は家畜である。いくつかの実施形態では、動物はげっ歯類である。いくつかの実施形態では、げっ歯類は、マウス、ラット、モルモット、チンチラ、又はハムスターである。いくつかの実施形態では、動物は、イヌ、ネコ、ウサギ、モルモット、ハムスター、又はフェレットである。いくつかの実施形態では、動物は、ウシ、ブタ、ラマ、アルパカ、ヒツジ、又はヤギである。

【０１６３】

実施例

実施例１：キメラシグナル伝達受容体によって制御される細胞シグナル伝達の活性の評価

図９Ａ～９Ｈは、本明細書に記載のキメラシグナル伝達受容体の非限定的な例を示す。

【０１６４】

第１及び第２のポリペプチドの組み合わせを含むキメラシグナル伝達受容体を細胞内で発現させ、その活性を評価した。［ｍｍ］ＣＩＳＣ２ＲｓＬ　ＦＲＢ及び［ｍｍ］ＣＩＳＣ２ＲｅＬ　ＦＫＢＰポリペプチド、ＲＩＳＥ１０ＲｈＬ　ＦＲＢ及びＲＩＳＥ１０ＲｈＬ　ＦＫＢＰポリペプチド、及びＲＩＳＥ３３ＲｈＬ　ＦＲＢ及びＲＩＳＥ３３ＲｈＬ　ＦＫＢＰポリペプチドを有するキメラシグナル伝達受容体を発現する細胞は、ラパマイシン処理後にシグナル伝達活性を示した。

【０１６５】

実施例２：ＣＩＳＣ２構築物によるＳＴＡＴ５のｉｎ　ｖｉｔｒｏ活性化の評価

図４Ａに示すキメラシグナル伝達受容体のシグナル伝達活性を調べた。ＳＴＡＴ５の産生により分泌型胚性アルカリホスファターゼ（ＳＥＡＰ）が放出されるＩｎｖｉｖｏＧｅｎ　ＨＥＫ－ＢＬＵＥ（商標）ＩＬ２レポーター細胞を使用した。レポーター細胞に、図４Ａに示すキメラシグナル伝達受容体をトランスフェクトした。インキュベーション後、レポーター細胞を刺激なし（陰性対照）、ＩＬ２（陽性対照）、ＩＬ２、又はＩＬ２とラパマイシンに曝露した。比色酵素アッセイを実施して、分泌型胚性アルカリホスファターゼを定量し、その結果を図４Ｂに示す。ラパマイシンは、細胞外ＦＫＢＰ及びＦＲＢドメイン（ＣＩＳＣ１ａ、キメラ２、キメラ３、及びｈｓＣＩＳＣ）を含むすべての構築物でＩＬ２／ＳＴＡＴ５経路の活性化を誘導した。

【０１６６】

実施例３：ＲＩＳＥ３３構築物によるＳＴ２経路のｉｎ　ｖｉｔｒｏ活性化の用量評価

ＲＩＳＥ３３構築物のシグナル伝達活性を調べた。ＡＰ１及びＮＦ－ｋＢの産生によって分泌型胚性アルカリホスファターゼ（ＳＥＡＰ）が放出されるＩｎｖｉｖｏＧｅｎ　ＨＥＫ－ＢＬＵＥ（商標）ＩＬ２レポーター細胞を使用した。レポーター細胞に、図２及び５に示すＲＩＳＥ３３構築物（ヒト及びマウス）をトランスフェクトした。インキュベーション後、レポーター細胞を様々なレベルのラパマイシン又はＩＬ３３に曝露した。分泌型胚性アルカリホスファターゼを定量するために比色酵素アッセイを実施し、その結果を図６Ａ（ヒト）及び図６Ｂ（マウス）に示す。ＣＩＳＣ３３は刺激によって活性化され、刺激に対する用量反応が観察された。

【０１６７】

実施例４：ＲＩＳＥ１０構築物によるＩＬ１０のｉｎ　ｖｉｔｒｏ活性化の評価

ＲＩＳＥ１０構築物のシグナル伝達活性（図２及び７）を調べた。（ＩＬ１０シグナル伝達からの）ＳＴＡＴ３の産生によって分泌型胚性アルカリホスファターゼ（ＳＥＡＰ）が放出されるＩｎｖｉｖｏＧｅｎ　ＨＥＫ－ＢＬＵＥ（商標）ＩＬ２レポーター細胞を使用した。レポーター細胞に、様々なレベルのＩＬ１０、ラパマイシン、及び合成リンカー（G_4S）×３を含むＲＩＳＥ１０構築物（「ＣＩＳＣ１０ＲａＬ」）、又は、ラパマイシン及びＩＬ１０ヒンジドメインを含むＲＩＳＥ１０構築物（「ＣＩＳＣ１０ＲｈＬ」）をトランスフェクトした。比色酵素アッセイを実施して分泌型胚性アルカリホスファターゼを定量し、その結果を図８に示す。ＣＩＳＣ１０ＲａＬ細胞は０．１ｎＭの用量でピークプラトーに達することが観察されたが、ＣＩＳＣ１０ＲｈＬ細胞は０．０１ｎＭの用量でピークプラトーに達することが観察された。これは、ＩＬ１０の用量１０ｎｇ／ｍｌに

相当する。これらの結果は、ラパマイシンによる刺激がＣＩＳＣ１０を介してＩＬ１０シグナル伝達経路を活性化し、特定の低用量ではＣＩＳＣ１０ＲｈＬ細胞がＣＩＳＣ１０ＲａＬ細胞よりもラパマイシン活性化に対して敏感であることを示している。

【０１６８】

実施例５：ＲＩＳＥ３３構築物のｉｎ　ｖｉｔｒｏ発現及び関連する活性化の評価

ヒトＣＤ４Ｔ細胞におけるＲＩＳＥ３３のｉｎ　ｖｉｔｒｏ発現を調べた。ヒトＣＤ４Ｔ細胞に、Ｖ５タグ（フローサイトメトリー用）を含むＲＩＳＥ３３構築物をトランスフェクトした。簡単に説明すると、ヒトＣＤ４Ｔ細胞を解凍し、ビーズ（３：１比率）で刺激した（０日目）。１日後、2×10^5個の細胞に、ＲＩＳＥ３３構築物を含むレンチウイルスベクターを導入した（１日目）。翌日、細胞にＩＬ－２を添加した（２日目）。細胞をビーズから外し、２４時間後（３日目）に増殖させた。６日目に細胞の表現型を調べた。結果は図１０に示されており、ＲＩＳＥ３３構築物がＴ細胞で正常に発現されたことを示している。

【０１６９】

さらなる実験では、ＲＩＳＥ３３構築物をトランスフェクトしたＣＤ４Ｔ細胞及びＪｕｒｋａｔ細胞におけるＴ細胞活性化を調べた（対照は、模擬トランスフェクションしたＴＣＤ４Ｔ細胞及び模擬トランスフェクションしたＪｕｒｋａｔ細胞であった）。この実験では、ＩＬ－３３シグナル伝達後に上方制御されるＣＤ６９について細胞を染色した（Ｔｈｉｅｒｒｙ　ｅｔ　ａｌ．，２０１４；Ｐｏｌｏ　ｅｔ　ａｌ．，２０１９）。図１１からわかるように、ＲＩＳＥ３３を導入した細胞では、ラパマイシンの存在下でＴ細胞の活性化がより顕著であった。さらに、ラパマイシン（１００ｎＭ）で１０分間刺激した細胞では、Ｐ６５－ＮＦκＢシグナル伝達の増加が観察された（模擬細胞の０．４９％に対し、ＲＩＳＥ３３導入細胞の１．３２％。データ未掲載）。これは、ラパマイシンに対するＲＩＳＥ３３導入Ｔ細胞の活性化の増加を示している。

【０１７０】

その他の実施形態

本明細書に開示されているすべての特徴は、任意の組み合わせで組み合わせることができる。本明細書に開示されている各特徴は、同じ、同等の、又は類似の目的を果たす代替の特徴によって置き換えられてもよい。したがって、そうでないことが明示的に記載されていない限り、開示された各特徴は、包括的な一連の同等又は類似の特徴の一例にすぎない。

【０１７１】

上記の説明から、当業者は本開示の本質的な特徴を容易に把握することができ、その趣旨及び範囲から逸脱することなく、本開示の様々な変更及び修正を行うことで、様々な使用法及び条件に適合させることができる。したがって、他の実施形態も特許請求の範囲内にある。

【０１７２】

均等物

本明細書ではいくつかの発明の実施形態が説明され、例示されたが、当業者は、その機能を実行し、及び／又は本明細書に記載の結果及び／又は利点のうちの１つ以上を得るための様々な他の手段及び／又は構造に容易に想到するであろう。そのような変形及び／又は修正の各々は、本明細書に記載の発明の実施形態の範囲内にあるとみなされる。より全体的には、当業者は、本明細書に記載のすべてのパラメータ、寸法、材料、及び構成が例示的であることを意味し、実際のパラメータ、寸法、材料、及び／又は構成は、本発明の教示が使用される特定の用途に依存することを容易に理解するであろう。当業者であれば、本明細書に記載の特定の発明の実施形態に対する多くの均等物を認識し、又は日常的な実験のみを用いて確認することができるであろう。したがって、前述の実施形態は例としてのみ提示され、添付の特許請求の範囲及びその均等物の範囲内で、発明の実施形態は具体的に記載され及び特許請求されるもの以外の方法で実施され得ることを理解されたい。本開示の発明の実施形態は、本明細書に記載の個々の特徴、システム、物品、材料、キッ

ト、及び／又は方法に向けられている。さらに、そのような特徴、システム、物品、材料、キット、及び／又は方法が互いに矛盾しない場合、そのような特徴、システム、物品、材料、キット、及び／又は方法の２つ以上の任意の組み合わせも本開示の発明の範囲に含まれる。

【０１７３】

本明細書で定義され及び使用されるすべての定義は、辞書の定義、参照により組み込まれる文書中の定義、及び／又は定義された用語の通常の意味よりも優先されるものと理解されるべきである。

【０１７４】

本明細書に開示されているすべての参考文献、特許及び特許出願は、それぞれが引用されている発明特定事項に関して参照により組み込まれ、場合によっては文書の全体を包含し得る。

【０１７５】

本明細書及び特許請求の範囲で使用される不定冠詞「１つ」は、そうでないことが明確に示されていない限り、「少なくとも１つ」を意味すると理解されるべきである。

本明細書及び特許請求の範囲で使用される「及び／又は」という語句は、その語句で結合された要素、すなわち場合によっては結合的に存在し、他の場合には分離的に存在する要素の「いずれか又は両方」を意味すると理解されるべきである。「及び／又は」とともに列挙された複数の要素は、同じように、すなわち、そのように結合された要素の「１つ以上」であるものと解釈されるべきである。具体的に特定された要素に関連しているかどうかにかかわらず、「及び／又は」の節によって具体的に特定された要素以外の他の要素が任意に存在してもよい。よって、非限定的な例として、「含む」などのオープンエンドの文言と共に使用されるときの「Ａ及び／又はＢ」への言及は、一実施形態において、Ａのみ（任意にＢ以外の要素を含む）を指すことができ、別の実施形態では、Ｂのみ（任意にＡ以外の要素を含む）を指すことができ、さらに別の実施形態では、ＡとＢの両方（任意に他の要素を含む）等を指し得る。

【０１７６】

本明細書及び特許請求の範囲で使用される場合、「又は」は、上記で定義された「及び／又は」と同じ意味を有すると理解されるべきである。例えば、リスト内の項目を分離するとき、「又は」又は「及び／又は」は包括的、すなわち、少なくとも１つを含むが、２つ以上の数又はリストの要素も含み、任意選択で、リストに含まれていない追加の項目も含むものとして解釈されるものとする。「のうちの１つのみ」又は「のうちの正確に１つ」、又は、特許請求の範囲で使用される場合、「からなる」など、そうでないことが明確に示された用語のみが、正確に１つの数の要素又は要素のリストの包含を指すであろう。通常、本明細書で使用される「又は」という用語は、「どちらか」、「のうちの１つ」、「のうちの１つのみ」、又は「のうちの正確に１つ」などの排他性の用語が先行するときに排他的な選択肢（すなわち、「一方又は他方であるが両方ではない」）を示すと解釈されるに過ぎない。「から本質的になる」は、特許請求の範囲において使用されるとき、特許法の分野において使用されるその通常の意味を有するものとする。

【０１７７】

本明細書及び特許請求の範囲で使用される場合、１つ以上の要素のリストに関する「少なくとも１つ」という語句は、要素のリストにおける任意の１つ以上の要素から選択される少なくとも１つの要素を意味すると理解されるべきであるが、必ずしも要素のリスト内に具体的に列挙された各要素の少なくとも１つ及びすべての要素を含むわけではなく、要素のリストにおける要素の任意の組み合わせを除外しない。この定義はまた、「少なくとも１つ」という語句が指す要素のリスト内で具体的に特定された要素以外の要素が、具体的に特定されたそれらの要素に関係するか関係しないかに関わらず、任意に存在し得ることを可能にする。したがって、非限定的な例として、「Ａ及びＢのうちの少なくとも１つ」（又は同等に「Ａ又はＢの少なくとも１つ」、又は同等に「Ａ及び／又はＢの少なくとも１つ」）は、一実施形態では、少なくとも１つ（任意に２つ以上を含む）のＡかつＢは

存在しない（そして、任意にＢ以外の要素を含む）を指すことができ、別の実施形態では、少なくとも１つ（任意に２つ以上を含む）のＢかつＡは存在しない（そして、任意にＡ以外の要素を含む）を指すことができ、さらに別の実施形態では、少なくとも１つ（任意に２つ以上を含む）のＡ、及び、少なくとも１つ（任意に２つ以上を含む）のＢ（そして、任意に他の要素を含む）等を指すことができる。

【０１７８】

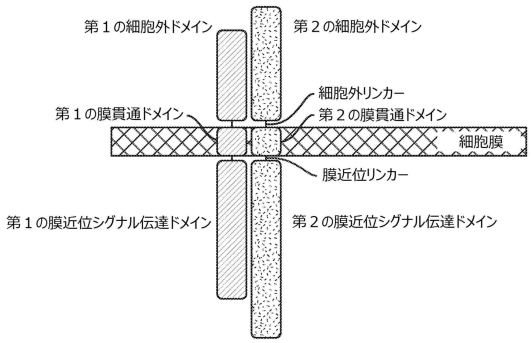
そうでないことが明確に示されていない限り、２つ以上のステップ又は行為を含む、本願で特許請求される任意の方法において、方法のステップ又は行為の順序は、必ずしも記載されている方法のステップ又は行為の順序に限定されるものではないことも理解されるべきである。

【０１７９】

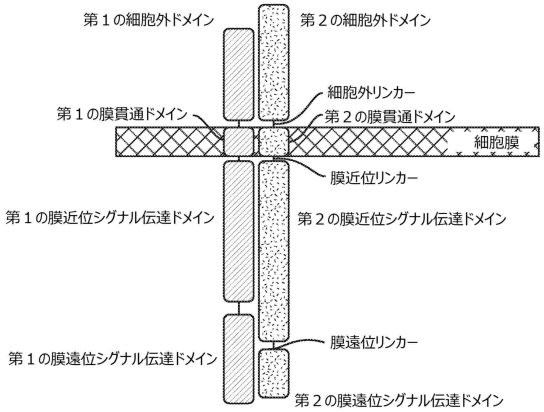
特許請求の範囲ならびに上記の明細書において、「含む」、「運ぶ」、「有する」、「含有する」、「担持する」、「構成される」などのすべての移行句は、オープンエンドである、すなわち、含むが限定するものではないことを意味すると理解されるべきである。「からなる」及び「から本質的になる」という移行句のみが、それぞれ、米国特許庁の特許審査便覧第２１１１．０３節に記載されているように、クローズ又はセミクローズの移行句であるものとする。オープンエンドの移行句（例えば、「含む」）を使用してこの文書に記載されている実施形態もまた、代替の実施形態において、オープンエンドの移行句によって記述された特徴「からなる」及び「から本質的になる」ものとして企図されることが理解されるべきである。例えば、本開示が「Ａ及びＢを含む組成物」と記載する場合、本開示はまた、代替の実施形態として「Ａ及びＢからなる組成物」及び「Ａ及びＢから本質的になる組成物」も企図する。

【図面】

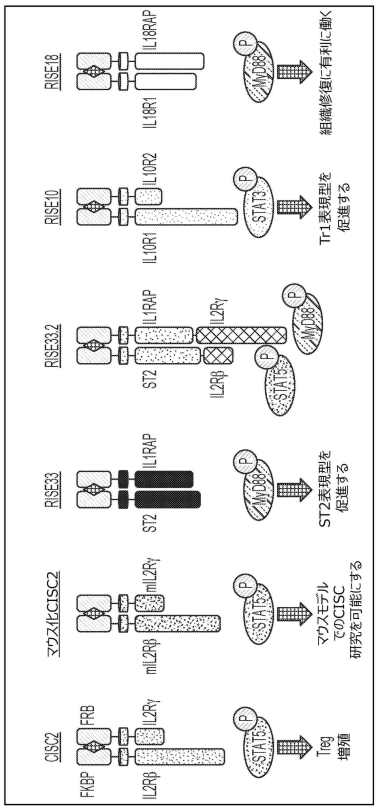
【図１Ａ】



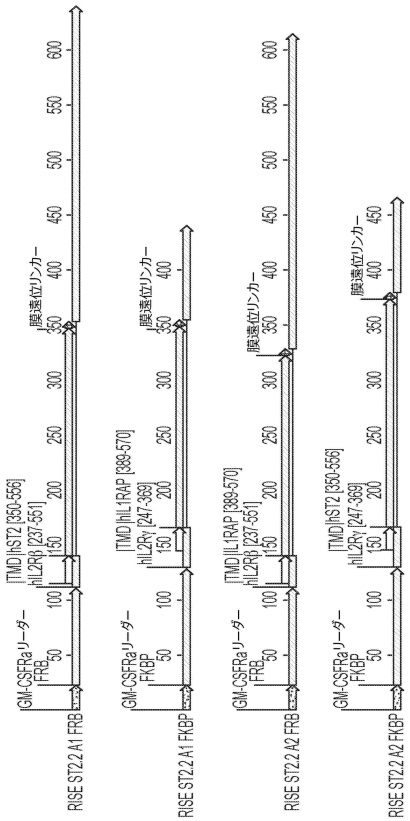
【図１Ｂ】



【図２】

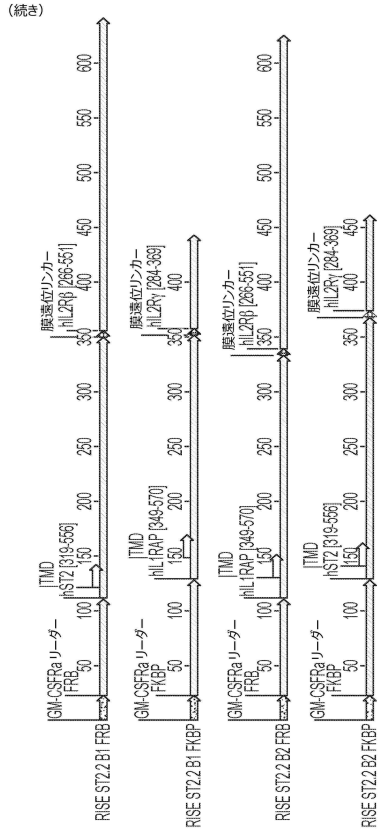


【図３－１】

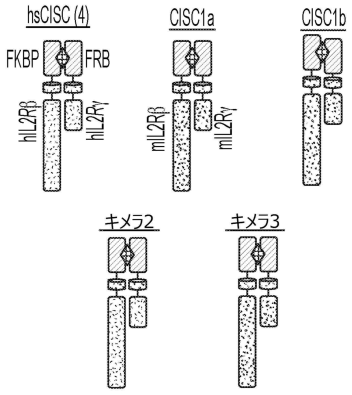


【図３－２】

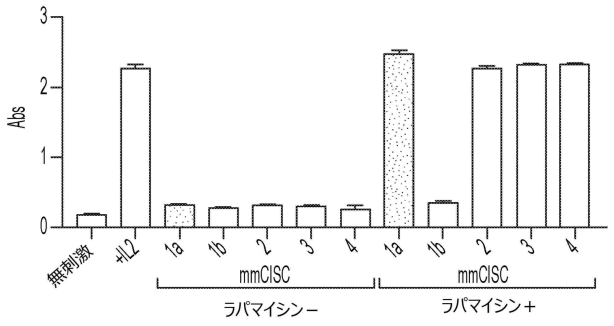
（続き）



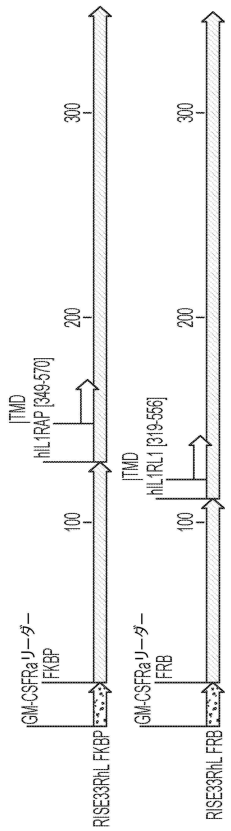
【図４Ａ】



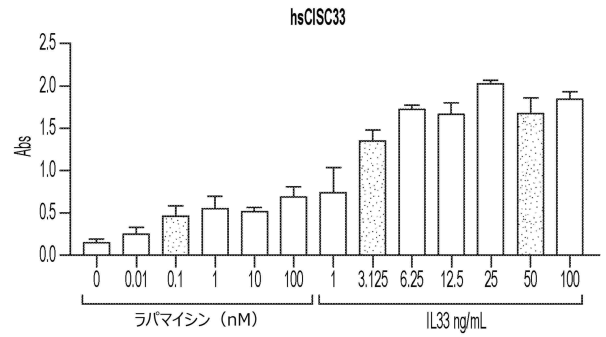
【図４Ｂ】



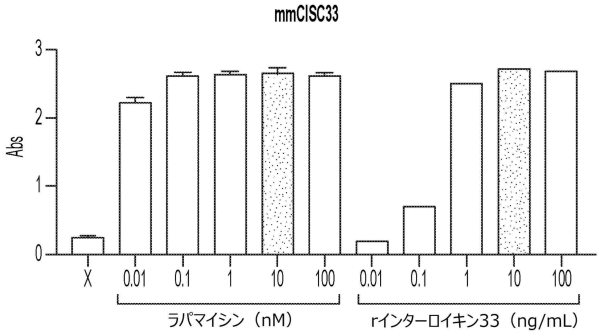
【図５】



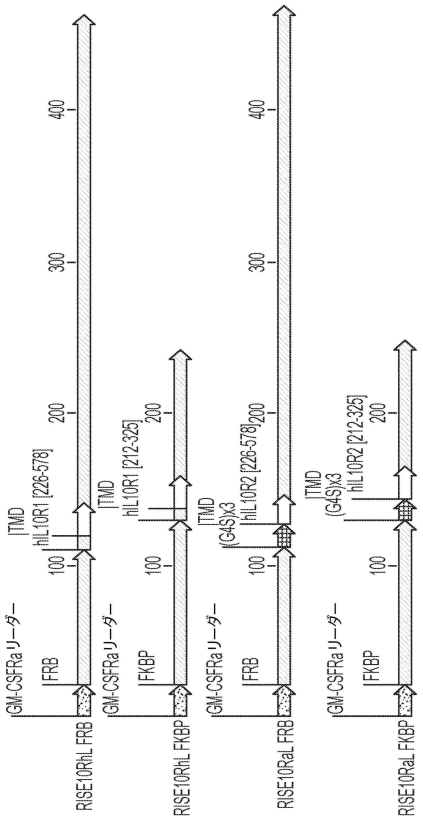
【図６Ａ】



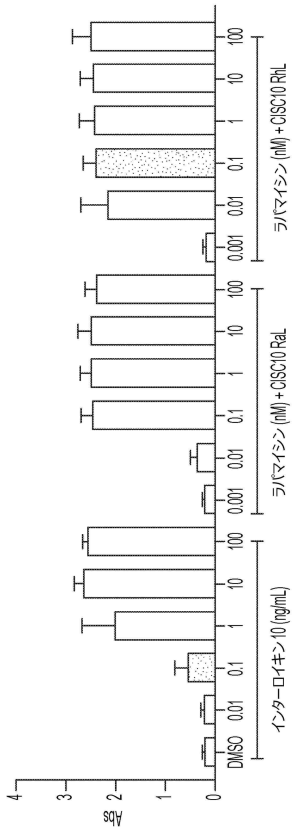
【図６Ｂ】



【図７】



【図８】



【図９Ａ】

配列番号	ポリペプチド参照	アミノ酸配列
1	[mm]CISC2ReL FKBP 1..29 シグナルペプチド (mGM-CSFRa) 30..136 FKBP 137..258 **Mus Musculus mIL2Rγ [248-369]** 153..173 膜貫通ドメイン	MTSSHAMNITPLAQLALLFSTLLLPGTQAGVQVE TISPGDGRTFPKRGQTCVVHYTGMLEDGKKFDSS RDRNKPFKFMLGKQEVIRGWEEGVAQMSVGQRAK LTISPDYAYGATGHPGIIPPHATLVFDVELLKLE **GSHTVEENPSLFALEAVLIPVGTMGLIITLIFVY CWLERMPPIPPIKNLEDLVTEYQGNFSAWSGVSK GLTESLQPDYSERFCHVSEIPPKGGALGEGPGGS PCSLHSPYWPPPCYSLKPEA**
2	[mm]CISC2RsL FKBP 1..29 シグナルペプチド (mGM-CSFRa) 30..136 FKBP 138..245 **Mus Musculus mIL2Rγ [262-369]** 140..160 膜貫通ドメイン	MTSSHAMNITPLAQLALLFSTLLLPGTQAGVQV ETISPGDGRTFPKRGQTCVVHYTGMLEDGKKFD SSRDRNKPFKFMLGKQEVIRGWEEGVAQMSVGQ RAKLTISPDYAYGATGHPGIIPPHATLVFDVEL LKLEG**EAVLIPVGTMGLIITLIFVYCWLERMPP IPPIKNLEDLVTEYQGNFSAWSGVSKGLTESLQ PDYSERFCHVSEIPPKGGALGEGPGGSPCSLHS PYWPPPCYSLKPEA**
3	[mm]CISC2RsL FRB 1..29 シグナルペプチド (mGM-CSFRa) 30..118 FRB 120..420 **Mus Musculus mIL2Rβ [239-539]** 122..149 膜貫通ドメイン	MTSSHAMNITPLAQLALLFSTLLLPGTQAEMWHEGLEEASRLY FGERNVKGMFEVLEPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEA QEWCRKYMKSGNVKDLTQAWDLYYHVFRRISKG**KEILPMSWLR YLLLVLGCFSGFFSCVYILVK**CRYLGPWLKTVLKCHIPDPSEF FSQLSSQHGGDLQKWLSSPVPLSFFSPSGPAPEISPLEVLDGD SKAVQLLLLQKDSAPLPSPSGHSQASCFTNQGYFFFHLPNALE IESCQVYFTYDPCVEEEVEEDGSRLPEGSPHPPLLPLAGEQDD YCAFPPRDDLLLFSPSLSTPNTAYGGSRAPEERSPLSLHEGLP SLASRDLMGLQRPLERMPEGDGEGLSANSSGEQASVPEGNLHG QDQDRGQGPILTLNTDAYLSLQELQAQDSVHLI

【図９Ｂ】

4	RISE ST2.2 A1 FKBP 1..22 シグナルペプチド (GM-CSFRaリーダー) 23..129 FKBP 130..166 & 355..440 **hIL2Rγ [247-369]** 146..166 膜貫通ドメイン 167..348 hIL1RAP [389-570] 349..354 膜遠位リンカー	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPGVQVETISPGD GRTFPKRGQTCVVHYTGMLEDGKKFDSSRDRNK PFKFMLGKQEVIRGWEEGVAQMSVGQRAKLTIS PDYAYGATGHPGIIPPHATLVFDVELLKLE**GSN TSKENPFLFALEAVVISVGSMGLIISLLCVYFW L**YRAHFGTDETILDGKEYDIYVSYARNAEEEEF VLLTLRGVLENEFGYKLCIFDRDSLPGGIVTDE TLSFIQKSRRLLVVLSPNYVLQGTQALLELKAG LENMASRGNINVILVQYKAVKETKVKELKRAKT VLTVIKWKGEKSKYPQGRFWKQLQVAMPVKKSP RRSSSDEQGLSYSSLKNVXXXXXXERTMPRIPT **LKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDY SERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYW APPCYTLKPET**
5	RISE ST2.2 A1 FRB 1..22 シグナルペプチド (GM-CSFRaリーダー) 23..111 FRB 112..140 & 354..639 **hIL2Rβ [237-551]** 116..140 膜貫通ドメイン 141..347 hST2 348..353 膜遠位リンカー	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPEMWHEGLEEASR LYFGERNVKGMFEVLEPLHAMMERGPQTLKETS FNQAYGRDLMEAQEWCRKYMKSGNVKDLTQA WDLYYHVFRRISK**GKDTIPWLGHLLVGLSGAFG FIILVYLLI**LKMFWIEATLLWRDIAKPYKTRNDG KLYDAYVVYPRNYKSSTDGASRVEHFVHQILPD VLENKCGYTLCIYGRDMLPGEDVVTAVETNIRK SRRHIFILTPQITHNKEFAYEQEVALHCALIQNDA KVILIEMEALSELDMLQAEALQDSLQHLMKVQG TIKWREDHIANKRSLNSKFWKHVRYQMPVPSKI PRKASSLTPLAAQKQXXXXXXXNCRNTGPWLKK **VLKCNTPDPSKFFSQLSSEHGGDVQKWLSSPF PSSSFSPGGLAPEISPLEVLERDKVTQLLLQQD KVPEPASLSSNHSLTSCFTNQGYFFFHLPDALE IEACQVYFTYDPYSEEDPDEGVAGAPTGSSPQP LQPLSGEDDAYCTFPSRDDLLLFSPSLLGGPSP PSTAPGGSGAGEERMPPSLQERVPRDWDPQP LGPPTPGVPDLVDFQPPPELVLREAGEEVPDA GPREGVSFPWSRPPGQGEFRALNARLPLNTDA YLSLQELQGQDPTHLV**

【図９Ｃ】



【図９Ｄ】



【図９Ｅ】



【図９Ｆ】



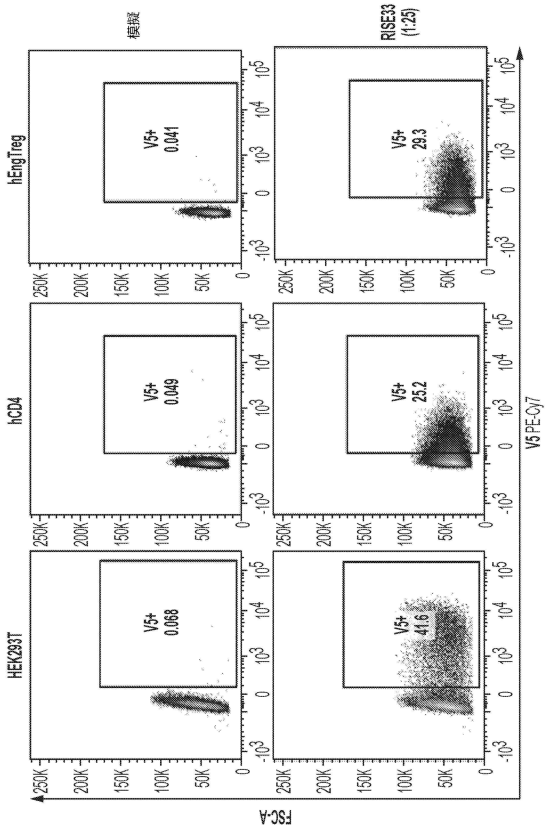
【図９Ｇ】

15	RISE10RhL FRB 1..22 シグナルペプチド (GM-CSFRaリーダー) 23..111 FRB 112..464 hIL10R1 [226-578] 112..121 リンカー 122..142 膜貫通ドメイン	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPEMWHEGLEEASR LYFGERNVKGMFEVLEPLHAMMERGPQTLKETS FNQAYGRDLMEAQEWCRKYMKSGNVKDLTQA WDLYYHVFRRISKLTRQIFTVTNVIIFFAFVLLL SGALAYCLALQLYVRRRKKLPSVLLFKKPSPFI FISQRPSPETQDTIHPLDEEAFLKVSPELKNLD LHGSTDSGFGSTKPSLQTEEPQFLLPDPHPQA DRTLGNREPPVLGDSCSSGSSNSTDSGICLQEP SLSPSTGPTWEQQVGSNSRGQDDSGIDLVQNS EGRAGDTQGGSALGHHSPPEPEVPGEEDPAA VAFQGYLRQTRCAEEKATKTGCLEEESPLTD GLGPKFGRCLVDEAGLHPPALAKGYLKQDPL EMTLASSGAPTGQWNQPTEEWSLLALSSCSDL GISDWSFAHDLAPLGCVAAPGGLLGSFNSDLV TLPLISSLQSSE
16	RISE33RaL FKBP 1..22 シグナルペプチド (GM-CSFRaリーダー) 23..138 FKBP 139..153 リンカー 154..356 hIL1RAP [368-570] 154..174 膜貫通ドメイン	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPYDVDPDYAGVQ VETISPGDGRTFPKRGQTCVVHYTGMLEDGKKF DSSRDRNKPFKFMLGKQEVIRGWEEGVAQMSV GQRAKLTISPDYAYGATGHPGIIPPHATLVFDVEL LKLEGGGGSGGGGSGGGGSVLLVVILIVVVHVV WLEMVLFYRAHFGTDETILDGKEYDIYVSYAR NAEEEEFVLLTLRGVLENEFGYKLCIFDRDSL PGGIVTDETLSFIQKSRRLLVVLSPNYVLQGTQ ALLELKAGLENMASRGNINVILVQYKAVKET KVKELKRAKTVLTVIKWKGEKSKYPQGRFW KQLQVAMPVKKSPRRSSSDEQGLSYSSLKNV
17	RISE33RaL FRB 1..22 シグナルペプチド (GM-CSFRaリーダー) 23..111 FRB 112..126 リンカー 127..354 hIL1RL1 [329-556] 127..147 膜貫通ドメイン	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPEMWHEGLEEASR LYFGERNVKGMFEVLEPLHAMMERGPQTLKETS FNQAYGRDLMEAQEWCRKYMKSGNVKDLTQA WDLYYHVFRRISKGGGGSGGGGSGGGGSIYCIIA VCSVFLMLINVLVIILKMFWIEATLLWRDIAKP YKTRNDGKLYDAYVVYPRNYKSSTDGASRVE HFVHQILPDVLENKCGYTLCIYGRDMLPGED VVTAVETNIRKSRRHIFILTPQITHNKEFAYEQ EVALHCALIQNDAKVILIEMEALSELDMLQAE ALQDSLQHLMKVQGTIKWREDHIANKRSLNS KFWKHVRYQMPVPSKIPRKASSLTPLAAQKQ

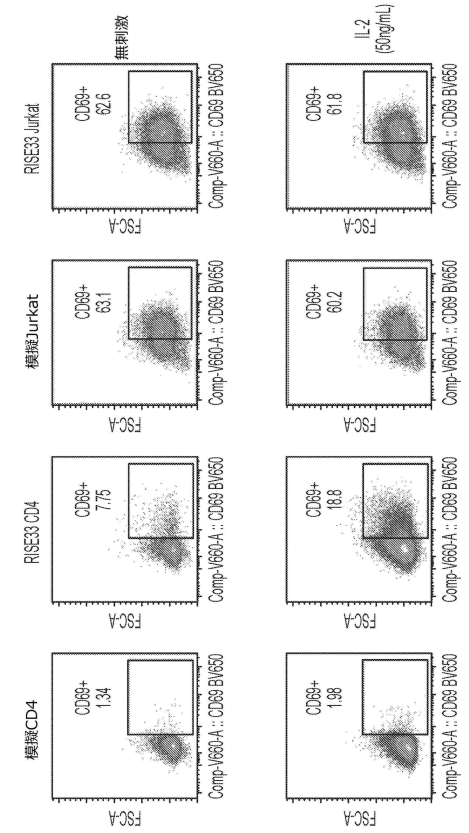
【図９Ｈ】

18	RISE33RhL FKBP 1..22 シグナルペプチド (GM-CSFRaリーダー) 23..129 FKBP 130..351 hIL1RAP [349-570] 130..148 リンカー 149..169 膜貫通ドメイン	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPGVQVETISPGDGR TFPKRGQTCVVHYTGMLEDGKKFDSSRDRNKPF KFMLGKQEVIRGWEEGVAQMSVGQRAKLTISPD YAYGATGHPGIIPPHATLVFDVELLKLEQKVPAP RYTVELACGFGATVLLVVILIVVYHVYWLEMVL FYRAHFGTDETILDGKEYDIYVSYARNAEEEE FVLLTLRGVLENEFGYKLCIFDRDSLPGGIVTD ETLSFIQKSRRLLVVLSPNYVLQGTQALLELK AGLENMASRGNINVILVQYKAVKETKVKELK RAKTVLTVIKWKGEKSKYPQGRFWKQLQVA MPVKKSPRRSSSDEQGLSYSSLKNV
19	RISE33RhL FRB 1..22 シグナルペプチド (GM-CSFRaリーダー) 23..111 FRB 112..349 hIL1RL1 [319-556] 112..121 リンカー 122..142 膜貫通ドメイン	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPEMWHEGLEEASR LYFGERNVKGMFEVLEPLHAMMERGPQTLKETS FNQAYGRDLMEAQEWCRKYMKSGNVKDLTQA WDLYYHVFRRISKSRKNPIDHHSIYCIIAVCSVFL MLINVLVIILKMFWIEATLLWRDIAKPYKTRN DGKLYDAYVVYPRNYKSSTDGASRVEHFVHQI LPDVLENKCGYTLCIYGRDMLPGEDVVTAVE TNIRKSRRHIFILTPQITHNKEFAYEQEVALHC ALIQNDAKVILIEMEALSELDMLQAEALQDSL QHLMKVQGTIKWREDHIANKRSLNSKFWKH VRYQMPVPSKIPRKASSLTPLAAQKQ

【図１０】

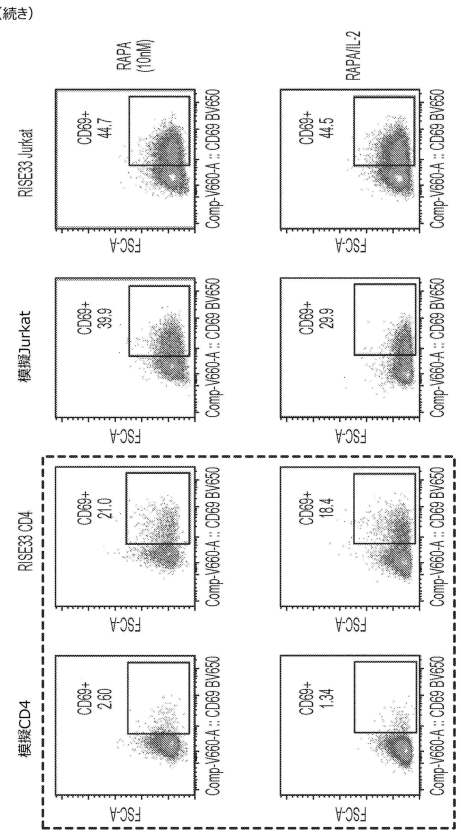


【図１１－１】



【図１１－２】

（続き）



【配列表】

<u>2024541588000001.xml</u>

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/80582

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - INV. C07K 14/715, C07K 14/705, C07K 19/00 (2023.01)
ADD. A61K 38/00, C07K 16/24 (2023.01)
CPC - INV. C07K 14/7155, C07K 14/715
ADD. C07K 14/54, C07K 2319/74, C07K 2319/02, C07K 2319/03
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)
See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2020/0397821 A1 (EXUMA BIOTECH CORP) 24 December 2020 (24.12.2020) para [0151]; [0165]; [0179]; [0220]; [0223]; [0232]-[0234]; [0284]; [0358]; [0364]-[0366]; [0455]	1, 8, 9
A	WO 2021/207709 A1 (SEATTLE CHILDREN'S HOSPITAL (DBA SEATTLE CHILDREN'S RESEARCH INSTITUTE)) 14 October 2021 (14.10.2021) full document	1, 8, 9

☐ 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
"D" document cited by the applicant in the international application
"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	Date of mailing of the international search report
05 April 2023	MAY 02 2023
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Karl Rodriquez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/80582

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
   a. ☒ forming part of the international application as fi led.
   b. ☐ furnished subsequent to the international fi ling date for the purposes of international search (Rule 13ter.1(a)),
      ☐ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.
2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.
3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/80582

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 12-47
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

--continued on extra sheet--

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1, 8-9(in part), limited to ST2 and IL1RAP membrane proximal signaling domains

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/80582

--continued from Box III: Unity of invention lacking--

Group I+, claims 1-5, 8-9(in part), directed to a chimeric signaling receptor for controlling signaling of a gene in a cell. The chimeric signaling receptor will be searched to the extent that the first and second membrane proximal signaling domains encompass an intracellular signaling domain or functional fragment of ST2 and IL1RAP. The first named invention was determined based on these being the first listed membrane proximal signaling domains (claim 1). This first named invention has been selected based on the guidance set forth in section 10.54 of the PCT International Search and Preliminary Examination Guidelines. It is believed that claims 1, 8-9(in part) encompass this first named invention, and thus these claims will be searched without fee to the extent that the first and second membrane proximal signaling domains comprise an intracellular signaling domain or functional fragment of ST2 and IL1RAP. Additional membrane proximal signaling domain(s) will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected membrane proximal signaling domain(s). Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched. An exemplary election would be where the first and second membrane proximal signaling domain comprises an intracellular signaling domain or functional fragment of IL18R1 and IL18RAP, (claims 2, 8-9(in part)).

Group II+, claims 6-7, 8-9(in part), 10-11, directed to a chimeric signaling receptor comprising a first polypeptide and a second polypeptide, each comprising a membrane distal signaling domain. Group II+ will be searched upon payment of additional fees. The method may be searched, for example, to encompass first and second polypeptide sequences SEQ ID NO: 1 and 2, respectively, for an additional fee and election as such. It is believed that claims 6-7, 8-9(in part), 10-11 read on this exemplary invention. Additional first and second polypeptide sequence(s) will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected first and second polypeptide sequence(s). Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the"+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched. Another exemplary election would be first and second polypeptide sequences SEQ ID NO: 1 and 3, respectively, (claims 6-7, 8-9(in part), 10-11).

The inventions listed as Groups I+ and II+ do not relate to a single special technical feature under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special technical features

Group I+ has the special technical feature of a receptor for controlling signaling of ST2, IL18R1, IL36R, IL10R, or LIFR in a cell, where the first or second membrane proximal signaling domain comprises an intracellular signaling domain or functional fragment of a gene selected from ST2, IL18R1, IL36R, IL10R, or LIFR, that is not required by Group II+ or III.

Group II+ has the special technical feature of a first polypeptide comprising a membrane distal signaling domain and a second polypeptide comprising a membrane distal signaling domain, that is not required by Group I+ or III.

The inventions of Group I+ each include the special technical feature of a chimeric signaling receptor with a different first and/or second membrane proximal signaling domain(s), and is considered a distinct technical feature.

The inventions of Group II+ each include the special technical feature of a different first and/or second polypeptide sequence(s), and is considered a distinct technical feature.

No technical features are shared between the peptide amino acid sequences of Group II+ and accordingly these groups lack unity a priori.

Common technical features

The inventions of Groups I+ and II+ share the common technical feature of a chimeric signaling receptor comprising a first polypeptide and a second polypeptide, wherein: the first polypeptide comprises a first extracellular domain, a first transmembrane domain, a first membrane proximal signaling domain, and a first membrane distal signaling domain, and the second polypeptide comprises a second extracellular domain, a second transmembrane domain, and a second membrane proximal signaling domain.

The inventions of Groups I+ further share the common technical feature of a chimeric signaling receptor for controlling ST2 or IL18R signaling in a cell, the chimeric signaling receptor comprising a first polypeptide and a second polypeptide, wherein:
the first polypeptide comprises a first extracellular domain, a first transmembrane domain, and a first membrane proximal signaling domain,
the second polypeptide comprises a second extracellular domain, a second transmembrane domain, and a second membrane proximal signaling domain,
the first extracellular domain comprises the rapamycin binding domain of FK-binding protein 12 (FKBP) or a functional fragment thereof, the second extracellular domain comprises the rapamycin binding domain of FKBP12-Rapamycin Binding domain of mTOR (FRB) or functional fragment thereof; and wherein
(I) the first membrane proximal signaling domain comprises an intracellular signaling domain or functional fragment of ST2 or IL18R, and the second membrane proximal signaling domain comprises an intracellular signaling domain or functional fragment of IL1RAP or IL18RAP; or
(II) the first membrane proximal signaling domain comprises an intracellular signaling domain or functional fragment of IL1RAP or IL18RAP, and the second membrane proximal signaling domain comprises an intracellular signaling domain or functional fragment of ST2 or IL18R.

Even if the inventions listed as Group II+ were considered to share the technical features of including: the first and second polypeptides further comprising a first and second membrane distal signaling domains, these shared technical features are previously disclosed by the prior art, as further discussed below.

--continued on next sheet--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/80582

--continued from previous sheet--

The feature shared by Groups I+ and II+ and the feature shared by the inventions listed as Group I+ and II+ are taught by US 2020/0397821 A1 to EXUMA BIOTECH CORP, (hereinafter "Exuma").

Exuma teaches a chimeric signaling receptor for controlling IL1R or IL18R signaling in a cell (abstract "engineered signaling polypeptides that can include a lymphoproliferative element, and/or a chimeric antigen receptor (CAR)"; para [0366] "first intracellular (P3) domains from IL17RD, IL17RE, IL1RAP, IL23R, and MPL, or mutants thereof that are known to promote signaling activity in certain cell types, when found at the first intracellular domain (P3) of candidate chimeric polypeptides elements herein, promoted proliferation of PBMCs...first intracellular domains from IL21R, MPL, and OSMR, or mutants thereof that are known to promote signaling activity in certain cell types, were the best performers when analyzed in this way"), the chimeric signaling receptor comprising a first polypeptide and a second polypeptide (para [0151] "a polynucleotide having one or more transcriptional units encoding one or more engineered signaling polypeptides...when two signaling polypeptides are utilized"; [0165]; [0232]; [0455] "either or both transactivators can be split into two or more polypeptides"), wherein:
the first polypeptide comprises a first extracellular domain, a first transmembrane domain, and a first membrane proximal signaling domain,
the second polypeptide comprises a second extracellular domain, a second transmembrane domain, and a second membrane proximal signaling domain (para [0165] "In some embodiments, an engineered signaling polypeptide includes any combination of an extracellular domain (e.g. an antigen-specific targeting region or ASTR), an optional a stalk and a transmembrane domain, combined with one or more intracellular activating domains, one or more modulatory domains (such as a co-stimulatory domain), and one or more T cell survival motifs. In illustrative embodiments, at least one, two, or all of the engineered signaling polypeptides is a chimeric antigen receptor (CAR) or a lymphoproliferative element including a chimeric lymphoproliferative element (CLE)"; [0234] "the first engineered signaling polypeptide includes a first extracellular antigen binding domain that binds a first antigen, and a first intracellular signaling domain; and a second engineered signaling polypeptide includes a second extracellular antigen binding domain that binds a second antigen, or a receptor that binds the second antigen; and a second intracellular signaling domain...the first engineered signaling polypeptide and/or the second engineered signaling polypeptide additionally comprises a transmembrane domain"),
the first extracellular domain comprises the rapamycin binding domain of FK-binding protein 12 (FKBP) or a functional fragment thereof (para [0167] "the extracellular domain comprises a dimerizing motif"; [0336]; [0455] "In some embodiments, one polypeptide can be a fusion with FKBP, or functional mutants and/or fragments thereof, or multiple FKBPs and another polypeptide can be a fusion with the FRB domain of mTOR, or functional mutants and/or fragments thereof"),
the second extracellular domain comprises the rapamycin binding domain of FKBP12-Rapamycin Binding domain of mTOR (FRB) or functional fragment thereof (para [0167] "the extracellular domain comprises a dimerizing motif"; [0336]; [0455] "In some embodiments, one polypeptide can be a fusion with FKBP, or functional mutants and/or fragments thereof, or multiple FKBPs and another polypeptide can be a fusion with the FRB domain of mTOR, or functional mutants and/or fragments thereof"); and wherein
(i) the first membrane proximal signaling domain comprises an intracellular signaling domain or functional fragment of IL1R or IL18R, and the second membrane proximal signaling domain comprises an intracellular signaling domain or functional fragment of IL1RAP (para [0355] "intracellular domains from genes having matched domains (e.g. transmembrane gene and first intracellular gene and optionally second intracellular gene)"; [0358] "Constructs with intracellular domains from...IL18RAP...IL1RL1...when present at the first intracellular domain (P3)"; [0364]-[0366] "For Library 3A, first intracellular (P3) domains from ...IL1RAP...IL18R1...as either the second intracellular domain, or in illustrative embodiments, the first intracellular domain").

As the technical features were known in the art at the time of the invention, they cannot be considered special technical features that would otherwise unify the groups.

Therefore, Groups I+ and II+ inventions lack unity under PCT Rule 13 because they do not share the same or corresponding special technical feature.

**continuation of number 4 above: claims 12-47 are held unsearchable because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C12N 15/61	*(2006.01)*	C12N	15/61		
C12N 15/12	*(2006.01)*	C12N	15/12		
C12N 15/63	*(2006.01)*	C12N	15/63	Z	
C12N 15/864	*(2006.01)*	C12N	15/864	１００Ｚ	
C12N 15/867	*(2006.01)*	C12N	15/867	Z	
C12N 15/85	*(2006.01)*	C12N	15/85	Z	
C12N 15/88	*(2006.01)*	C12N	15/88	Z	
C12N 5/10	*(2006.01)*	C12N	5/10		
C12N 5/0783	*(2010.01)*	C12N	5/0783		
A61K 35/12	*(2015.01)*	A61K	35/12		
A61K 35/17	*(2015.01)*	A61K	35/17		
A61K 35/28	*(2015.01)*	A61K	35/28		
A61K 31/436	*(2006.01)*	A61K	31/436		
A61P 29/00	*(2006.01)*	A61P	29/00		
A61P 37/06	*(2006.01)*	A61P	37/06		
A61P 37/02	*(2006.01)*	A61P	37/02		
A61P 37/08	*(2006.01)*	A61P	37/08		
A61P 11/06	*(2006.01)*	A61P	11/06		
A61P 1/16	*(2006.01)*	A61P	1/16		
A61P 25/28	*(2006.01)*	A61P	25/28		
A61P 9/10	*(2006.01)*	A61P	9/10		
A61P 11/00	*(2006.01)*	A61P	11/00		
A61P 27/02	*(2006.01)*	A61P	27/02		
A61P 1/04	*(2006.01)*	A61P	1/04		
A61P 31/04	*(2006.01)*	A61P	31/04		
A61P 25/00	*(2006.01)*	A61P	25/00		
A61P 21/04	*(2006.01)*	A61P	21/04		
A61P 19/02	*(2006.01)*	A61P	19/02		
A61P 17/00	*(2006.01)*	A61P	29/00	１０１	
A61P 17/06	*(2006.01)*	A61P	17/00		
		A61P	17/06		

,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,CV,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,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,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

アメリカ合衆国 ０２０６６ マサチューセッツ州 シチュエート クレセント アベニュー ４５

(72)発明者 キーファー－クォン、フィリップ

アメリカ合衆国 ０２４２１ マサチューセッツ州 レキシントン ワチューセット ドライブ ３１

(72)発明者 ザリン、パヤム

アメリカ合衆国 ０２１３５ マサチューセッツ州 ボストン キルシス ロード ８４ アパートメント ２

Ｆターム（参考） 4B065 AA93Y AA94X AA94Y AB01 AC14 BA02 CA24 CA27 CA44

4C086 AA01 AA02 CB22 MA02 MA04 NA05 ZA01 ZA15 ZA33 ZA36 ZA59 ZA62 ZA68 ZA75 ZA89 ZA94 ZA96 ZB07 ZB08 ZB11 ZB13 ZB15 ZB26 ZB35 ZC35

4C087 AA01 AA02 BB37 BB44 BB64 BB65 CA12 MA02 NA14 ZA01 ZA15 ZA33 ZA36 ZA59 ZA62 ZA68 ZA75 ZA89 ZA94 ZA96 ZB07 ZB08 ZB11 ZB13 ZB15 ZB26 ZB35 ZC35

4H045 AA10 AA20 AA30 BA10 BA41 CA40 DA50 DA51 DA89 EA28

Fターム（参考） 28 FA74