

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和4年3月22日(2022.3.22)

【国際公開番号】WO2019/178005

【公表番号】特表2021-517895(P2021-517895A)

【公表日】令和3年7月29日(2021.7.29)

【出願番号】特願2020-548799(P2020-548799)

【国際特許分類】

- A 6 1 K 39/12(2006.01) 10
- A 6 1 P 31/20(2006.01)
- A 6 1 P 37/02(2006.01)
- A 6 1 P 37/04(2006.01)
- A 6 1 P 43/00(2006.01)
- A 6 1 P 35/00(2006.01)
- A 6 1 P 31/00(2006.01)
- A 6 1 P 31/12(2006.01)
- A 6 1 P 31/18(2006.01)
- A 6 1 P 31/14(2006.01)
- A 6 1 P 31/22(2006.01) 20
- A 6 1 K 39/39(2006.01)
- A 6 1 K 45/00(2006.01)
- A 6 1 K 33/243(2019.01)
- C 1 2 N 15/09(2006.01)
- C 1 2 N 15/113(2010.01)
- C 1 2 N 15/55(2006.01)
- C 1 2 N 15/12(2006.01)
- C 1 2 N 5/10(2006.01)
- C 1 2 N 5/0783(2010.01)
- C 1 2 N 15/37(2006.01) 30
- A 6 1 K 35/17(2015.01)
- C 0 7 K 14/025(2006.01)

【F I】

- A 6 1 K 39/12
- A 6 1 P 31/20 Z N A
- A 6 1 P 37/02
- A 6 1 P 37/04
- A 6 1 P 43/00 1 2 1
- A 6 1 P 35/00
- A 6 1 P 31/00 40
- A 6 1 P 31/12
- A 6 1 P 31/18
- A 6 1 P 31/14
- A 6 1 P 31/22
- A 6 1 K 39/39
- A 6 1 K 45/00
- A 6 1 K 33/243
- C 1 2 N 15/09 1 1 0
- C 1 2 N 15/09 1 0 0
- C 1 2 N 15/113 Z 50

C 1 2 N 15 / 55
 C 1 2 N 15 / 12
 C 1 2 N 5 / 10
 C 1 2 N 5 / 0783
 C 1 2 N 15 / 37
 A 6 1 K 35 / 17 Z
 C 0 7 K 14 / 025

【手続補正書】

【提出日】令和4年3月11日(2022.3.11)

10

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

改変免疫細胞を含む組成物であって、前記改変免疫細胞は、配列番号18～25のいずれか1つと少なくとも90%の類似性を有するアミノ酸配列を含むヒトパピローマウイルス（HPV）抗原を細胞内に含む、組成物。

20

【請求項2】

前記改変免疫細胞が、アジュバントを細胞内に含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

個体におけるHPV関連疾患の処置もしくは予防、またはHPV関連疾患を有する個体における免疫応答をモジュレートすることにおける使用のための組成物であって、前記組成物は、改変免疫細胞を含み、前記改変免疫細胞は、HPV抗原およびアジュバントを含み、前記アジュバントは細胞内に供給されている、組成物。

【請求項4】

前記改変免疫細胞は、

a) インプット細胞を含む細胞懸濁液を細胞変形狭窄に通すステップであって、前記狭窄の直径は、前記懸濁液中の前記インプット細胞の直径の関数であり、それによって、前記抗原、または前記抗原および前記アジュバントが通過するのに十分に大きな前記インプット細胞の擾動を引き起こして擾動インプット細胞を形成するステップ；ならびに

30

b) 前記抗原または前記抗原および前記アジュバントが前記擾動インプット細胞に入るのを可能にするのに十分な時間、前記擾動インプット細胞と前記抗原または前記抗原および前記アジュバントとをインキュベートし、それによって、前記抗原または前記抗原および前記アジュバントを含む前記改変免疫細胞を作出するステップを含むプロセスによって調製される、請求項1～3のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項5】

改変免疫細胞を含む組成物であって、前記改変免疫細胞は、アジュバントおよびHPV抗原を細胞内に含み、

40

前記改変免疫細胞は、

a) インプット細胞を含む細胞懸濁液を細胞変形狭窄に通すステップであって、前記狭窄の直径は、前記懸濁液中の前記インプット細胞の直径の関数であり、それによって、前記抗原および前記アジュバントが通過するのに十分に大きな前記インプット細胞の擾動を引き起こして擾動インプット細胞を形成するステップ；ならびに

b) 前記HPV抗原および前記アジュバントが前記擾動インプット細胞に入るのを可能にするのに十分な時間、前記擾動インプット細胞と前記HPV抗原および前記アジュバントとをインキュベートし、それによって、前記改変免疫細胞を作出するステップを含むプロセスによって調製される、組成物。

50

【請求項 6】

前記組成物が、

- (a) 個体における H P V 関連疾患の処置もしくは予防；および / または
(b) H P V 関連疾患を有する個体における免疫応答をモジュレートすること
における使用のためのものである、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 7】

個体における H P V 関連疾患の処置もしくは予防、または H P V 関連疾患を有する個体
における免疫応答をモジュレートすることにおける使用のための組成物であって、前記組
成物は、改変免疫細胞を含み、前記改変免疫細胞は、H P V 抗原およびアジュバントを含
み、前記アジュバントは細胞内に供給されており、

10

前記改変免疫細胞は、

a) インプット細胞を含む細胞懸濁液を細胞変形狭窄に通すステップであって、前記狭
窄の直径は、前記懸濁液中の前記インプット細胞の直径の関数であり、それによって、前
記抗原および前記アジュバントが通過するのに十分に大きな前記インプット細胞の摂動を
引き起こして摂動インプット細胞を形成するステップ；ならびに

b) 前記 H P V 抗原および前記アジュバントが前記摂動インプット細胞に入るのを可能
にするのに十分な時間、前記摂動インプット細胞と前記 H P V 抗原および前記アジュバ
ントとをインキュベートし、それによって、前記改変免疫細胞を作出するステップ
を含むプロセスによって調製される、組成物。

【請求項 8】

20

個体における H P V 関連疾患の処置もしくは予防、または H P V 関連疾患を有する個体
における免疫応答をモジュレートすることにおける使用のための組成物であって、前記組
成物は、改変免疫細胞を含み、前記改変免疫細胞は、H P V 抗原およびアジュバントを含
み、前記アジュバントは細胞内に供給されており、

前記改変免疫細胞は、

a) 前記 H P V 抗原を含むインプット細胞を含む細胞懸濁液を細胞変形狭窄に通すス
テップであって、前記狭窄の直径は、前記懸濁液中の前記インプット細胞の直径の関数で
あり、それによって、前記アジュバントが通過するのに十分に大きな前記インプット細胞の
摂動を引き起こして摂動インプット細胞を形成するステップ；ならびに

b) 前記アジュバントが前記摂動インプット細胞に入るのを可能にするのに十分な時間
、前記摂動インプット細胞と前記アジュバントとをインキュベートし、それによって、前
記 H P V 抗原および前記アジュバントを含む前記改変免疫細胞を作出するステップ
を含むプロセスによって調製される、組成物。

30

【請求項 9】

個体における H P V 関連疾患の処置もしくは予防、または H P V 関連疾患を有する個体
における免疫応答をモジュレートすることにおける使用のための組成物であって、前記組
成物は、改変免疫細胞を含み、前記改変免疫細胞は、H P V 抗原およびアジュバントを含
み、前記アジュバントは細胞内に供給されており、

前記改変免疫細胞は、

a) 前記アジュバントを含むインプット細胞を含む細胞懸濁液を細胞変形狭窄に通すス
テップであって、前記狭窄の直径は、前記懸濁液中の前記インプット細胞の直径の関数で
あり、それによって、前記 H P V 抗原が通過するのに十分に大きな前記インプット細胞の
摂動を引き起こして摂動インプット細胞を形成するステップ；ならびに

b) 前記 H P V 抗原が前記摂動インプット細胞に入るのを可能にするのに十分な時間、
前記摂動インプット細胞と前記 H P V 抗原とをインキュベートし、それによって、前記 H
P V 抗原および前記アジュバントを含む前記改変免疫細胞を作出するステップ
を含むプロセスによって調製される、組成物。

40

【請求項 10】

(a) 前記狭窄の前記直径は、前記細胞の前記直径未満である；および / または

(b) 前記狭窄は、チャネル中にある；および / または

50

(c) 前記インプット細胞に、それが前記狭窄を通過するときに変形力が印加される；および/または

(d) 前記改変免疫細胞は、アジュバントを含み、前記摂動インプット細胞とインキュベートされる前記アジュバントの濃度は、約 0.1 μ M ~ 約 1 mM である；および/または

(e) 前記摂動インプット細胞とインキュベートされる前記 HPV 抗原の濃度は、約 0.1 μ M ~ 約 1 mM である；および/または

(f) 前記改変免疫細胞は、アジュバントを含み、前記摂動インプット細胞とインキュベートされる HPV 抗原のアジュバントに対する比は、約 10000 : 1 ~ 約 1 : 10000 である、請求項 4 ~ 9 のいずれか一項に記載の組成物。

10

【請求項 11】

前記狭窄の前記直径は、前記細胞の前記直径の約 20% ~ 99% または前記細胞の前記直径の約 20% ~ 約 60% 未満である、請求項 4 ~ 10 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 12】

(a) 前記 HPV 抗原および/または前記アジュバントは、細胞質基質および/またはエンドソームに存在する；ならびに/あるいは

(b) 前記抗原および/またはアジュバントは、前記細胞の多数の区画に存在する；ならびに/あるいは

(c) 前記改変免疫細胞は、前記細胞の外側に、HPV 抗原および/またはアジュバントをさらに含む；ならびに/あるいは

20

(d) 前記改変免疫細胞は、アジュバントを含み、前記改変免疫細胞は、約 0.1 μ M ~ 約 1 mM の濃度で前記アジュバントを含む；ならびに/あるいは

(e) 前記改変免疫細胞は、約 0.1 μ M ~ 約 1 mM の濃度で前記 HPV 抗原を含む；ならびに/あるいは

(f) 前記改変免疫細胞は、アジュバントを含み、前記改変免疫細胞中に含まれる前記 HPV 抗原の前記アジュバントに対する比は、約 10000 : 1 ~ 約 1 : 10000 である、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

(a) 前記改変免疫細胞は、アジュバントを含み、前記アジュバントは、CpG ODN、IFN-、STING アゴニスト、RIG-I アゴニスト、またはポリ I : C である；ならびに/あるいは

30

(b) 前記改変免疫細胞は、アジュバントを含み、前記改変免疫細胞は 1 つよりも多いアジュバントを含む；ならびに/あるいは

(c) 前記 HPV 抗原は、同じおよび/または異なる HPV 抗原に対する応答を誘発する多数のポリペプチドのプールである；ならびに/あるいは

(d) 前記 HPV 抗原は、抗原性 HPV エピトープおよび 1 つまたは複数の異種ペプチド配列を含むポリペプチドである；ならびに/あるいは

(e) 前記 HPV 抗原は、それ自体と、他の抗原と、または前記アジュバントと複合体を形成する；ならびに/あるいは

(f) 前記 HPV は細胞溶解物に由来する抗原である；ならびに/あるいは

40

(g) 前記 HPV 抗原は、HPV-16 または HPV-18 抗原である、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 14】

(a) 前記改変免疫細胞は、アジュバントを含み、前記アジュバントは、CpG ODN である；ならびに/あるいは

(b) 前記 HPV 抗原は、HLA-A2 特異的エピトープで構成される；ならびに/あるいは

(c) 前記 HPV 抗原は、HPV E6 抗原または HPV E7 抗原である；ならびに/あるいは

(d) 前記改変免疫細胞は、HPV E6 抗原および HPV E7 抗原を含む；ならび

50

に / あるいは

(e) 前記 H P V 抗原は、1 つまたは複数の異種ペプチド配列がその N 末端および / またはその C 末端で隣接している抗原性エピトープを含むポリペプチドである ; ならびに / あるいは

(f) 前記 H P V 抗原は、配列番号 1 8 ~ 2 5 のいずれか 1 つと少なくとも 9 0 % の類似性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 5】

(a) 前記改変免疫細胞は、アジュバントを含み、前記アジュバントは、C p G O D N 1 0 1 8、C p G O D N 1 8 2 6、または C p G O D N 2 0 0 6 である ; ならびに / あるいは

(b) 前記 H P V 抗原は、同じおよび / または異なる H P V 抗原に対する応答を誘発する多数のポリペプチドのプールであり、多数の抗原の前記プール中の抗原は、多数の抗原の前記プール中の他の抗原に向けられた前記免疫応答を減少させない ; ならびに / あるいは

(c) 前記 H P V 抗原は、配列番号 2 3 と少なくとも 9 0 % の類似性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 1 4 に記載の組成物。

【請求項 1 6】

(a) 前記 H P V 抗原は、M H C クラス I 拘束性ペプチドにプロセッシングされ得る ; ならびに / あるいは

(b) 前記 H P V 抗原は、M H C クラス I I 拘束性ペプチドにプロセッシングされ得る ; ならびに / あるいは

(c) 前記 H P V 抗原は、配列番号 1 8 ~ 2 5 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 7】

(a) 前記改変免疫細胞は、作用物質をさらに含み、前記作用物質は、前記作用物質を含まない対応する改変免疫細胞と比較して前記改変免疫細胞の生存能力および / または機能を増強する ; ならびに / あるいは

(b) 前記改変免疫細胞は、共刺激分子のうちの 1 つまたは複数の発現を増加させるようにさらに改変されている ; ならびに / あるいは

(c) 前記改変免疫細胞は、T 細胞を含み、前記 T 細胞は、M H C クラス I 発現をモジュレートするさらなる改変および / または M H C クラス I I 発現をモジュレートするさらなる改変を含む、請求項 1 ~ 1 6 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 8】

前記改変免疫細胞は、作用物質をさらに含み、前記作用物質は、前記作用物質を含まない対応する改変免疫細胞と比較して前記改変免疫細胞の生存能力および / または機能を増強し、ここで :

(a) 前記作用物質は、エンドサイトーシスを増強する化合物、安定剤、または補因子である ; あるいは

(b) 前記作用物質は、アルブミンである ; あるいは

(c) 前記作用物質は、二価金属カチオン、グルコース、A T P、カリウム、グリセロール、トレハロース、D - スクロース、P E G 1 5 0 0、L - アルギニン、L - グルタミン、または E D T A である、請求項 1 7 に記載の組成物。

【請求項 1 9】

(a) 前記改変免疫細胞は、作用物質をさらに含み、前記作用物質は、前記作用物質を含まない対応する改変免疫細胞と比較して前記改変免疫細胞の生存能力および / または機能を増強し、前記作用物質は、マウスアルブミン、ウシアルブミン、またはヒトアルブミンである ; ならびに / あるいは

(b) 前記改変免疫細胞は、共刺激分子のうちの 1 つまたは複数の発現を増加させるようにさらに改変されており、前記共刺激分子は、B 7 - H 2、B 7 - 1、B 7 - 2、C D 7 0、L I G H T、H V E M、C D 4 0、4 - 1 B B L、O X 4 0 L、T L 1 A、G I T

10

20

30

40

50

R L、C D 3 0 L、T I M 4、S L A M、C D 4 8、C D 5 8、C D 1 5 5、またはC D 1 1 2である；ならびに／あるいは

(c) 前記改変免疫細胞は、T 細胞を含み、前記T 細胞は、M H C クラスI および／またはM H C クラスI I 発現を低下させる改変を含む、あるいは前記T 細胞は、M H C クラスI および／またはM H C クラスI I 発現を増加させる改変を含む、請求項 1 7 に記載の組成物。

【請求項 2 0】

(a) 前記改変免疫細胞は、作用物質をさらに含み、前記作用物質は、前記作用物質を含まない対応する改変免疫細胞と比較して前記改変免疫細胞の生存能力および／または機能を増強し、前記作用物質は、マウス血清アルブミン (M S A) である；ならびに／あるいは

(b) 前記改変免疫細胞は、共刺激分子のうちの一つまたは複数の発現を増加させるようにさらに改変されており、前記細胞は、前記一つまたは複数の共刺激分子の増加した発現をもたらす核酸を含む；ならびに／あるいは

(c) 前記改変免疫細胞は、T 細胞を含み、前記T 細胞は、s i R N A、s h R N A、C R I S P R / C a s 9、Z F N、T A L E N、C r e リコンビナーゼ、またはメガヌクレアーゼを使用して、M H C クラスI および／またはM H C クラスI I 発現を低下させる改変を含む、あるいは前記T 細胞は、R N A またはプラスミドD N A を使用して、M H C クラスI および／またはM H C クラスI I 発現を増加させる改変を含む、請求項 1 7 または 1 9 に記載の組成物。

【請求項 2 1】

(a) 前記免疫細胞は、T 細胞、樹状細胞、単球、マクロファージ、骨髄性細胞、顆粒球、好中球、マスト細胞、ナチュラルキラー細胞、自然リンパ球、好塩基球、または造血系前駆細胞である；ならびに／あるいは

(b) 前記免疫細胞は混合細胞集団である、請求項 1 ~ 2 0 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 2】

(a) 前記免疫細胞はB 細胞またはT 細胞である；ならびに／あるいは

(b) 前記免疫細胞は複数のP B M C である、請求項 1 ~ 2 1 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 3】

前記組成物は、個体におけるヒトパピローマウイルス (H P V) 関連疾患の処置もしくは予防、またはH P V 関連疾患を有する個体における免疫応答をモジュレートすることにおける使用のためのものであり、前記免疫細胞は、T 細胞を含み、

(a) 前記さらなる改変T 細胞の同種異系の状況における投与に应答した個体において開始された自然免疫応答は、前記さらなる改変を含まない対応する改変T 細胞の同種異系の状況における投与に应答した個体において開始された自然免疫応答と比較して低下している；ならびに／あるいは

(b) 前記さらなる改変T 細胞の、それらが投与された個体における循環半減期は、前記さらなる改変を含まない対応する改変T 細胞の、それらが投与された個体における循環半減期と比較してモジュレートされる、請求項 1 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 4】

前記免疫細胞はT 細胞を含み、前記T 細胞は、

(a) ヘルパーT 細胞、細胞傷害性T 細胞、メモリーT 細胞、C I K 細胞、およびナチュラルキラーT 細胞のうちの一つまたは複数；あるいは

(b) C D 3 + T 細胞、C D 4 + T 細胞、C D 8 + T 細胞、C D 4 5 R A + T 細胞、C D 4 5 R O + T 細胞、および - T 細胞のうちの一つまたは複数を含む、請求項 1 ~ 2 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 5】

前記組成物は、個体におけるヒトパピローマウイルス (H P V) 関連疾患の処置もしくは

10

20

30

40

50

は予防、またはHPV関連疾患を有する個体における免疫応答をモジュレートすることにおける使用のためのものであり、

(a) 前記組成物は、HPV関連疾患を有する個体における免疫応答をモジュレートすることにおける使用のためのものであり、前記免疫応答は増強される；ならびに/あるいは

(b) 前記改変免疫細胞は、前記個体に対して同種異系または自家である；ならびに/あるいは

(c) 前記個体は、モジュレートされた炎症および/またはモジュレートされた免疫応答を有するよう事前調整されている；ならびに/あるいは

(d) 前記改変免疫細胞は、さらなるアジュバントと組み合わせた投与のために製剤化される；ならびに/あるいは

(e) 前記改変免疫細胞は、免疫チェックポイント阻害剤の投与と組み合わせた投与のために製剤化される；ならびに/あるいは

(f) 前記改変免疫細胞は、化学療法と組み合わせた投与のために製剤化される；ならびに/あるいは

(g) 使用のための前記組成物の有効量は、約 1×10^6 ~ 約 1×10^{12} 個の改変免疫細胞を含む；ならびに/あるいは

(h) 前記改変免疫細胞は、複数回投与のために製剤化される、請求項 1 ~ 24 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 26】

前記組成物は、個体におけるヒトパピローマウイルス (HPV) 関連疾患の処置もしくは予防、またはHPV関連疾患を有する個体における免疫応答をモジュレートすることにおける使用のためのものであり、

(a) 前記組成物は、HPV関連疾患を有する個体における免疫応答をモジュレートすることにおける使用のためのものであり、前記HPV抗原に対する前記免疫応答は増強される；ならびに/あるいは

(b) 前記改変免疫細胞は、さらなるアジュバントと組み合わせた投与のために製剤化され、前記さらなるアジュバントは、IFN または CpG ODN である；ならびに/あるいは

(c) 前記改変免疫細胞は、免疫チェックポイント阻害剤の投与と組み合わせた投与のために製剤化され、前記免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1、PD-L1、CTLA-4、LAG3、TIM-3、TIGIT、VISTA、TIM1、B7-H4 (VT CN1)、またはBTLAのうちの1つまたは複数を標的にする；ならびに/あるいは

(d) 前記改変免疫細胞は、化学療法と組み合わせた投与のために製剤化され、前記化学療法は、白金系作用物質を含む；ならびに/あるいは

(e) 前記改変免疫細胞は、複数回投与のために製剤化され、前記改変されたT細胞の2回の連続投与の間の時間間隔は、約1日~約150日である、請求項 25 に記載の組成物。

【請求項 27】

前記組成物は、個体におけるヒトパピローマウイルス (HPV) 関連疾患の処置もしくは予防、またはHPV関連疾患を有する個体における免疫応答をモジュレートすることにおける使用のためのものであり、

(a) 前記改変免疫細胞は、さらなるアジュバントの投与前、投与と同時にまたは投与後の投与のために製剤化される；ならびに/あるいは

(b) 前記改変免疫細胞は、免疫チェックポイント阻害剤の投与前、投与と同時にまたは投与後の投与のために製剤化される；ならびに/あるいは

(c) 前記改変免疫細胞は、化学療法の投与前、投与と同時にまたは投与後の投与のために製剤化される；ならびに/あるいは

(d) 前記改変免疫細胞は、化学療法と組み合わせた投与のために製剤化され、前記化学療法は、シスプラチンを含む；ならびに/あるいは

10

20

30

40

50

(e) 前記改変免疫細胞は、複数回投与のために製剤化され、前記改変された T 細胞の 2 回の連続投与の間の時間間隔は、約 1 日～約 30 日である、請求項 25 または 26 に記載の組成物。

【請求項 28】

前記組成物は、個体におけるヒトパピローマウイルス (HPV) 関連疾患の処置もしくは予防、または HPV 関連疾患を有する個体における免疫応答をモジュレートすることにおける使用のためのものであり、

(a) 前記個体への前記改変免疫細胞を含む前記組成物の投与は、前記 HPV 抗原に特異的な細胞傷害性 T リンパ球 (CTL) の活性化および / または増殖をもたらす ; ならびに / あるいは

(b) 前記個体への前記改変免疫細胞を含む前記組成物の投与は、前記抗原に特異的なヘルパー T (T_h) 細胞の活性化および / または増殖をもたらす、請求項 1 ~ 27 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 29】

前記 HPV 関連疾患は、HPV 関連がんまたは HPV 関連感染性疾患である、請求項 3 および 6 ~ 28 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 30】

前記 HPV 関連疾患は、HPV 関連がんであり、前記 HPV 関連がんは、子宮頸がん、肛門がん、中咽頭がん、膈がん、外陰がん、陰茎がん、皮膚がん、または頭頸部がんである、請求項 3 および 6 ~ 29 のいずれか一項に記載の組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0064

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【0064】

一部の態様では、本発明は、個体における HPV 関連疾患を処置または予防するための方法であって、HPV 抗原と会合した改変免疫細胞を個体に投与するステップを含み、改変免疫細胞は、a) HPV 抗原がインプット細胞と会合するのを可能にするのに十分な時間、インプット細胞と HPV 抗原および / またはアジュバントとをインキュベートし、それによって、抗原と会合した改変免疫細胞を作出するステップを含むプロセスによって調製される、方法を提供する。一部の実施形態では、HPV 抗原は、配列番号 18 ~ 25 のいずれか 1 つと少なくとも 90% の類似性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、HPV 抗原は配列番号 23 のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、アジュバントは CpG ODN である。一部の実施形態では、CpG ODN は、CpG ODN 1018、CpG ODN 1826、または CpG ODN 2006 である。

特定の実施形態では、例えば、以下が提供される：

(項目 1)

個体におけるヒトパピローマウイルス (HPV) 関連疾患を処置するための方法であって、前記方法は、改変免疫細胞を含む有効量の組成物を前記個体に投与するステップを含み、前記改変免疫細胞は、HPV 抗原およびアジュバントを含み、前記アジュバントは細胞内に供給されている、方法。

(項目 2)

個体における HPV 関連疾患を予防するための方法であって、前記方法は、改変免疫細胞を含む有効量の組成物を前記個体に投与するステップを含み、前記改変免疫細胞は、HPV 抗原およびアジュバントを含み、前記アジュバントは細胞内に供給されている、方法。

(項目 3)

HPV 関連疾患を有する個体における免疫応答をモジュレートするための方法であって、前記方法は、改変免疫細胞を含む有効量の組成物を前記個体に投与するステップを含み

10

20

30

40

50

前記改変免疫細胞は、HPV抗原およびアジュバントを含み、前記アジュバントは細胞内に供給されている、方法。

(項目4)

個体におけるHPV関連疾患を処置するための方法であって、前記方法は、改変免疫細胞を含む有効量の組成物を前記個体に投与するステップを含み、前記改変免疫細胞は、HPV抗原およびアジュバントを含み、前記アジュバントは細胞内に供給されており、前記改変免疫細胞は、

a) インプット細胞を含む細胞懸濁液を細胞変形狭窄に通すステップであって、前記狭窄の直径は、前記懸濁液中の前記インプット細胞の直径の関数であり、それによって、前記抗原および前記アジュバントが通過するのに十分に大きな前記インプット細胞の摂動を引き起こして摂動インプット細胞を形成するステップ；ならびに

b) 前記HPV抗原および前記アジュバントが前記摂動インプット細胞に入るのを可能にするのに十分な時間、前記摂動インプット細胞と前記HPV抗原および前記アジュバントとをインキュベートし、それによって、前記改変免疫細胞を作出するステップ

によって調製される、方法。

(項目5)

個体におけるHPV関連疾患を予防するための方法であって、前記方法は、改変免疫細胞を含む有効量の組成物を前記個体に投与するステップを含み、前記改変免疫細胞は、HPV抗原およびアジュバントを含み、前記アジュバントは細胞内に供給されており、前記改変免疫細胞は、

a) インプット細胞を含む細胞懸濁液を細胞変形狭窄に通すステップであって、前記狭窄の直径は、前記懸濁液中の前記インプット細胞の直径の関数であり、それによって、前記HPV抗原および前記アジュバントが通過するのに十分に大きな前記インプット細胞の摂動を引き起こして摂動インプット細胞を形成するステップ；ならびに

b) 前記HPV抗原および前記アジュバントが前記摂動インプット細胞に入るのを可能にするのに十分な時間、前記摂動インプット細胞と前記HPV抗原および前記アジュバントとをインキュベートし、それによって、前記改変免疫細胞を作出するステップ

によって調製される、方法。

(項目6)

HPV関連疾患を有する個体における免疫応答をモジュレートするための方法であって、前記方法は、改変免疫細胞を含む有効量の組成物を前記個体に投与するステップを含み、前記改変免疫細胞は、HPV抗原およびアジュバントを含み、前記アジュバントは細胞内に供給されており、前記改変免疫細胞は、

a) HPV抗原を含むインプット細胞を含む細胞懸濁液を細胞変形狭窄に通すステップであって、前記狭窄の直径は、前記懸濁液中の前記インプット細胞の直径の関数であり、それによって、前記HPV抗原および前記アジュバントが通過するのに十分に大きな前記インプット細胞の摂動を引き起こして摂動インプット細胞を形成するステップ；ならびに

b) 前記HPV抗原および前記アジュバントが前記摂動インプット細胞に入るのを可能にするのに十分な時間、前記摂動インプット細胞と前記抗原および前記アジュバントとをインキュベートし、それによって、前記改変免疫細胞を作出するステップ

によって調製される、方法。

(項目7)

前記狭窄の前記直径は、前記細胞の前記直径未満である、項目4～6のいずれか一項に記載の方法。

(項目8)

前記狭窄の前記直径は、前記細胞の前記直径の約20%～99%である、項目4～7のいずれか一項に記載の方法。

(項目9)

前記狭窄の前記直径は、前記細胞の前記直径の約20%～約60%未満である、項目4

10

20

30

40

50

～ 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 0)

前記狭窄は、チャンネル中にある、項目 4 ～ 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 1)

前記インプット細胞に、それが前記狭窄を通過するときに変形力が印加される、項目 4 ～ 1 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 2)

前記 H P V 抗原および / または前記アジュバントは、細胞質基質および / またはエンドソームに存在する、項目 1 ～ 1 1 のいずれかに記載の方法。

(項目 1 3)

前記抗原および / またはアジュバントは、前記細胞の多数の区画に存在する、項目 1 ～ 1 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 4)

前記改変免疫細胞は、前記細胞の外側に、H P V 抗原および / またはアジュバントをさらに含む、項目 1 ～ 1 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 5)

前記摂動インプット細胞とインキュベートされるアジュバントの濃度は、約 0 . 1 μ M ～ 約 1 m M である、項目 1 ～ 1 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 6)

前記摂動インプット細胞とインキュベートされる H P V 抗原の濃度は、約 0 . 1 μ M ～ 約 1 m M である、項目 1 ～ 1 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 7)

前記摂動インプット細胞とインキュベートされる H P V 抗原のアジュバントに対する比は、約 1 0 0 0 0 : 1 ～ 約 1 : 1 0 0 0 0 である、項目 4 ～ 1 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 8)

前記免疫応答は増強される、項目 3 または 6 に記載の方法。

(項目 1 9)

前記 H P V 抗原に対する前記免疫応答は増強される、項目 1 8 に記載の方法。

(項目 2 0)

前記アジュバントは、C p G O D N、I F N - 、S T I N G アゴニスト、R I G - I アゴニスト、またはポリ I : C である、項目 1 ～ 1 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 1)

前記アジュバントは C p G O D N である、項目 2 0 に記載の方法。

(項目 2 2)

前記 C p G O D N は、C p G O D N 1 0 1 8、C p G O D N 1 8 2 6、または C p G O D N 2 0 0 6 である、項目 2 1 に記載の方法。

(項目 2 3)

前記改変免疫細胞は 1 つよりも多いアジュバントを含む、項目 1 ～ 2 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 4)

前記 H P V 抗原は、同じおよび / または異なる H P V 抗原に対する応答を誘発する多数のポリペプチドのプールである、項目 1 ～ 2 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 5)

多数の抗原の前記プール中の抗原は、多数の抗原の前記プール中の他の抗原に向けられた前記免疫応答を減少させない、項目 2 4 に記載の方法。

(項目 2 6)

前記 H P V 抗原は、抗原性 H P V エピトープおよび 1 つまたは複数の異種ペプチド配列を含むポリペプチドである、項目 1 ～ 2 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 7)

10

20

30

40

50

前記HPV抗原は、それ自体と、他の抗原と、または前記アジュバントと複合体を形成する、項目1～26のいずれか一項に記載の方法。

(項目28)

前記HPVは細胞溶解物に由来する抗原である、項目1～27のいずれか一項に記載の方法。

(項目29)

前記HPV抗原は、HPV-16またはHPV-18抗原である、項目1～28のいずれか一項に記載の方法。

(項目30)

前記HPV抗原は、HLA-A2特異的エピトープで構成される、項目29に記載の方法。

(項目31)

前記HPV抗原は、HPV E6抗原またはHPV E7抗原である、項目1～30のいずれか一項に記載の方法。

(項目32)

前記改変免疫細胞は、HPV E6抗原およびHPV E7抗原を含む、項目1～31のいずれか一項に記載の方法。

(項目33)

前記HPV抗原は、1つまたは複数の異種ペプチド配列がそのN末端および/またはそのC末端で隣接している抗原性エピトープを含むポリペプチドである、項目1～32のいずれか一項に記載の方法。

(項目34)

前記HPV抗原は、配列番号18～26のいずれか1つと少なくとも90%の類似性を有するアミノ酸配列を含む、項目33に記載の方法。

(項目35)

前記HPV抗原は、配列番号23と少なくとも90%の類似性を有するアミノ酸配列を含む、項目34に記載の方法。

(項目36)

前記HPV抗原は、MHCクラスI拘束性ペプチドにプロセッシングされ得る、項目1～35のいずれか一項に記載の方法。

(項目37)

前記HPV抗原は、MHCクラスII拘束性ペプチドにプロセッシングされ得る、項目1～36のいずれか一項に記載の方法。

(項目38)

前記改変免疫細胞は、約0.1 μM～約1 mMの濃度で前記アジュバントを含む、項目1～37のいずれか一項に記載の方法。

(項目39)

前記改変免疫細胞は、約0.1 μM～約1 mMの濃度で前記HPV抗原を含む、項目1～38のいずれか一項に記載の方法。

(項目40)

前記HPV抗原の前記アジュバントに対する比は、約10000:1～約1:10000である、項目1～39のいずれか一項に記載の方法。

(項目41)

前記改変免疫細胞は、作用物質をさらに含み、前記作用物質は、前記作用物質を含まない対応する改変免疫細胞と比較して前記改変免疫細胞の生存能力および/または機能を増強する、項目1～40のいずれか一項に記載の方法。

(項目42)

前記作用物質は、エンドサイトーシスを増強する化合物、安定剤、または補因子である、項目41に記載の方法。

(項目43)

10

20

30

40

50

前記作用物質はアルブミンである、項目 4 1 に記載の方法。

(項目 4 4)

前記アルブミンは、マウス、ウシ、またはヒトアルブミンである、項目 4 3 に記載の方法。

(項目 4 5)

前記作用物質は、二価金属カチオン、グルコース、A T P、カリウム、グリセロール、トレハロース、D - スクロース、P E G 1 5 0 0、L - アルギニン、L - グルタミン、または E D T A である、項目 4 1 に記載の方法。

(項目 4 6)

前記作用物質はマウス血清アルブミン (M S A) を含む、項目 4 1 に記載の方法。

10

(項目 4 7)

前記改変免疫細胞は、共刺激分子のうちの 1 つまたは複数の発現を増加させるようにさらに改変されている、項目 1 ~ 4 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 8)

前記共刺激分子は、B 7 - H 2、B 7 - 1、B 7 - 2、C D 7 0、L I G H T、H V E M、C D 4 0、4 - 1 B B L、O X 4 0 L、T L 1 A、G I T R L、C D 3 0 L、T I M 4、S L A M、C D 4 8、C D 5 8、C D 1 5 5、または C D 1 1 2 である、項目 4 7 に記載の方法。

(項目 4 9)

前記細胞は、前記 1 つまたは複数の共刺激分子の増加した発現をもたらす核酸を含む、項目 4 7 または 4 8 に記載の方法。

20

(項目 5 0)

前記免疫細胞は、T 細胞、樹状細胞、単球、マクロファージ、骨髄性細胞、顆粒球、好中球、マスト細胞、ナチュラルキラー細胞、自然リンパ球、好塩基球、または造血系前駆細胞である、項目 1 ~ 4 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 1)

前記免疫細胞は B 細胞ではない、項目 1 ~ 5 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 2)

前記免疫細胞は B 細胞である、項目 1 ~ 5 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 3)

前記免疫細胞は T 細胞である、項目 1 ~ 5 1 のいずれか一項に記載の方法。

30

(項目 5 4)

前記免疫細胞は混合細胞集団である、項目 1 ~ 4 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 5)

前記免疫細胞は複数の P B M C である、項目 5 4 に記載の方法。

(項目 5 6)

前記 T 細胞は、M H C クラス I 発現をモジュレートするさらなる改変を含む、項目 5 3 に記載の方法。

(項目 5 7)

前記 T 細胞は、M H C クラス I I 発現をモジュレートするさらなる改変を含む、項目 5 3 に記載の方法。

40

(項目 5 8)

前記 T 細胞は、M H C クラス I および / または M H C クラス I I 発現を低下させるさらなる改変を含む、項目 5 6 または 5 7 に記載の方法。

(項目 5 9)

前記さらなる改変は、s i R N A、s h R N A、C R I S P R / C a s 9、Z F N、T A L E N、C r e リコンピナーゼ、またはメガヌクレアーゼを使用して、M H C クラス I および / または M H C クラス I I 発現を低下させることを含む、項目 5 6 または 5 7 に記載の方法。

(項目 6 0)

50

前記T細胞は、MHCクラスIおよび/またはMHCクラスII発現を増加させるさらなる改変を含む、項目56または57に記載の方法。

(項目61)

前記さらなる改変は、RNAまたはプラスミドDNAを使用して、MHCクラスIおよび/またはMHCクラスII発現を増加させることを含む、項目56または57に記載の方法。

(項目62)

前記さらなる改変T細胞の同種異系の状況における投与に应答した個体において開始された自然免疫应答は、前記さらなる改変を含まない対応する改変T細胞の同種異系の状況における投与に应答した個体において開始された自然免疫应答と比較して低下している、項目53および56～59のいずれか一項に記載の方法。

10

(項目63)

前記さらなる改変T細胞の、それらが投与された個体における循環半減期は、前記さらなる改変を含まない対応する改変T細胞の、それらが投与された個体における循環半減期と比較してモジュレートされる、項目53および56～59のいずれか一項に記載の方法。

(項目64)

前記T細胞は、ヘルパーT細胞、細胞傷害性T細胞、メモリーT細胞、CIK細胞、およびナチュラルキラーT細胞のうちの1つまたは複数を含む、項目53および56～63のいずれか一項に記載の方法。

20

(項目65)

前記T細胞は、CD3+ T細胞、CD4+ T細胞、CD8+ T細胞、CD45RA+ T細胞、CD45RO+ T細胞、および - T細胞のうちの1つまたは複数を含む、項目53および56～63のいずれか一項に記載の方法。

(項目66)

前記改変細胞は前記個体に対して同種異系である、項目1～65のいずれか一項に記載の方法。

(項目67)

前記改変細胞は前記個体に対して自家である、項目1～65のいずれか一項に記載の方法。

30

(項目68)

前記個体は、モジュレートされた炎症および/またはモジュレートされた免疫应答を有するよう事前調整されている、項目1～67のいずれか一項に記載の方法。

(項目69)

アジュバントを前記個体に投与するステップをさらに含む、項目1～68のいずれか一項に記載の方法。

(項目70)

前記アジュバントは、IFN または CpG ODNである、項目69に記載の方法。

(項目71)

前記改変免疫細胞を含む前記組成物および前記アジュバントは同時に投与される、項目69または70に記載の方法。

40

(項目72)

前記改変免疫細胞を含む前記組成物および前記アジュバントは逐次的に投与される、項目69または70に記載の方法。

(項目73)

前記改変免疫細胞を含む前記組成物は、前記アジュバントを投与する前に投与される、項目72に記載の方法。

(項目74)

前記改変免疫細胞を含む前記組成物は、前記アジュバントの投与後に投与される、項目72に記載の方法。

50

(項目 75)

前記改変免疫細胞を含む前記組成物は、免疫チェックポイント阻害剤の投与と組み合わせて投与される、項目 1 ~ 74 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 76)

前記改変免疫細胞を含む前記組成物および前記免疫チェックポイント阻害剤は同時に投与される、項目 75 に記載の方法。

(項目 77)

前記改変免疫細胞を含む前記組成物および前記免疫チェックポイント阻害剤は逐次的に投与される、項目 75 に記載の方法。

(項目 78)

前記改変免疫細胞を含む前記組成物は、前記免疫チェックポイント阻害剤を投与する前に投与される、項目 77 に記載の方法。

(項目 79)

前記改変免疫細胞を含む前記組成物は、前記免疫チェックポイント阻害剤の投与後に投与される、項目 77 に記載の方法。

(項目 80)

前記免疫チェックポイント阻害剤は、PD - 1、PD - L1、CTLA - 4、LAG3、TIM - 3、TIGIT、VISTA、TIM1、B7 - H4 (VTCN1)、またはBTLAのうちの1つまたは複数を標的にする、項目 75 ~ 79 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 81)

前記改変免疫細胞を含む前記組成物は、化学療法の投与と組み合わせて投与される、項目 1 ~ 80 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 82)

前記改変免疫細胞を含む前記組成物および前記化学療法は同時に投与される、項目 81 に記載の方法。

(項目 83)

前記改変免疫細胞を含む前記組成物および前記化学療法は逐次的に投与される、項目 81 に記載の方法。

(項目 84)

前記改変免疫細胞を含む前記組成物は、前記化学療法を投与する前に投与される、項目 83 に記載の方法。

(項目 85)

前記改変免疫細胞を含む前記組成物は、前記化学療法の投与後に投与される、項目 83 に記載の方法。

(項目 86)

前記化学療法は白金系作用物質を含む、項目 81 ~ 85 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 87)

前記化学療法はシスプラチンを含む、項目 81 ~ 86 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 88)

前記個体への前記改変免疫細胞を含む前記組成物の投与は、前記HPV抗原に特異的な細胞傷害性Tリンパ球(CTL)の活性化および/または増殖をもたらす、項目 1 ~ 87 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 89)

前記個体への前記改変免疫細胞を含む前記組成物の投与は、前記抗原に特異的なヘルパーT (T_h)細胞の活性化および/または増殖をもたらす、項目 1 ~ 87 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 90)

前記有効量の前記組成物は、約 1×10^6 ~ 約 1×10^{12} 個の改変免疫細胞を含む、項目 1 ~ 89 のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50

(項目 9 1)

前記改変免疫細胞を含む前記組成物の複数回投与を含む、項目 1 ~ 9 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 9 2)

前記改変免疫細胞を含む前記組成物の第 1 の投与、続いて、前記改変免疫細胞を含む前記組成物の第 2 の投与を含む、項目 9 1 に記載の方法。

(項目 9 3)

前記第 2 の投与は、前記第 1 の投与の約 1 か月後である、項目 9 2 に記載の方法。

(項目 9 4)

前記 H P V 関連疾患は H P V 関連がんである、項目 1 ~ 9 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 9 5)

前記 H P V 関連がんは、子宮頸がん、肛門がん、中咽頭がん、膣がん、外陰がん、陰茎がん、皮膚がん、または頭頸部がんである、項目 9 4 に記載の方法。

(項目 9 6)

前記 H P V 関連疾患は、H P V 関連感染性疾患である、項目 1 ~ 9 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 9 7)

個体におけるヒトパピローマウイルス (H P V) 関係疾患を処置するための方法であって、前記方法は、改変免疫細胞を含む有効量の組成物を前記個体に投与するステップを含み、前記改変免疫細胞は、配列番号 1 8 ~ 2 5 のいずれか 1 つと少なくとも 9 0 % の類似性を有するアミノ酸を含む H P V 抗原を含む、方法。

(項目 9 8)

個体における H P V 関連疾患を予防するための方法であって、前記方法は、改変免疫細胞を含む有効量の組成物を前記個体に投与するステップを含み、前記改変免疫細胞は、配列番号 1 8 ~ 2 5 のいずれか 1 つと少なくとも 9 0 % の類似性を有するアミノ酸配列を含む H P V 抗原を含む、方法。

(項目 9 9)

H P V 関連疾患を有する個体における免疫応答をモジュレートするための方法であって、前記方法は、改変免疫細胞を含む有効量の組成物を前記個体に投与するステップを含み、前記改変免疫細胞は、配列番号 1 8 ~ 2 5 のいずれか 1 つと少なくとも 9 0 % の類似性を有するアミノ酸配列を含む H P V 抗原を含む、方法。

(項目 1 0 0)

個体における H P V 関連疾患を処置するための方法であって、前記方法は、改変免疫細胞を含む有効量の組成物を前記個体に投与するステップを含み、前記改変免疫細胞は、配列番号 1 8 ~ 2 5 のいずれか 1 つと少なくとも 9 0 % の類似性を有するアミノ酸配列を含む H P V 抗原を含み、

前記改変免疫細胞は、

a) インプット細胞を含む細胞懸濁液を細胞変形狭窄に通すステップであって、前記狭窄の直径は、前記懸濁液中の前記インプット細胞の直径の関数であり、それによって、前記抗原が通過するのに十分に大きな前記インプット細胞の摂動を引き起こして摂動インプット細胞を形成するステップ；および

b) 前記 H P V 抗原が前記摂動インプット細胞に入るのを可能にするのに十分な時間、前記摂動インプット細胞と前記 H P V 抗原とをインキュベートし、それによって、前記改変免疫細胞を作出するステップ

によって調製される、方法。

(項目 1 0 1)

個体における H P V 関連疾患を予防するための方法であって、前記方法は、改変免疫細胞を含む有効量の組成物を前記個体に投与するステップを含み、前記改変免疫細胞は、H P V 抗原を含み、前記改変免疫細胞は、配列番号 1 8 ~ 2 5 のいずれか 1 つと少なくとも

10

20

30

40

50

90%の類似性を有するアミノ酸配列を含むHPV抗原を含み、
前記改変免疫細胞は、

a) インプット細胞を含む細胞懸濁液を細胞変形狭窄に通すステップであって、前記狭窄の直径は、前記懸濁液中の前記インプット細胞の直径の関数であり、それによって、前記HPV抗原が通過するのに十分に大きな前記インプット細胞の摂動を引き起こして摂動インプット細胞を形成するステップ；および

b) 前記HPV抗原が前記摂動インプット細胞に入るのを可能にするのに十分な時間、前記摂動インプット細胞と前記HPV抗原とをインキュベートし、それによって、前記改変免疫細胞を作出するステップ

によって調製される、方法。

(項目102)

HPV関連疾患を有する個体における免疫応答をモジュレートするための方法であって、前記方法は、改変免疫細胞を含む有効量の組成物を前記個体に投与するステップを含み、前記改変免疫細胞は、配列番号18~25のいずれか1つと少なくとも90%の類似性を有するアミノ酸配列を含むHPV抗原を含み、

前記改変免疫細胞は、

a) インプット細胞を含む細胞懸濁液を細胞変形狭窄に通すステップであって、前記狭窄の直径は、前記懸濁液中の前記インプット細胞の直径の関数であり、それによって、前記HPV抗原が通過するのに十分に大きな前記インプット細胞の摂動を引き起こして摂動インプット細胞を形成するステップ；および

b) 前記HPV抗原が前記摂動インプット細胞に入るのを可能にするのに十分な時間、前記摂動インプット細胞と前記HPV抗原とをインキュベートし、それによって、前記改変免疫細胞を作出するステップ

によって調製される、方法。

(項目103)

前記狭窄の前記直径は、前記細胞の前記直径未満である、項目100~102のいずれか一項に記載の方法。

(項目104)

前記狭窄の前記直径は、前記細胞の前記直径の約20%~99%である、項目100~103のいずれか一項に記載の方法。

(項目105)

前記狭窄の前記直径は、前記細胞の前記直径の約20%~約60%未満である、項目100~104のいずれか一項に記載の方法。

(項目106)

前記狭窄は、チャネル中にある、項目100~105のいずれか一項に記載の方法。

(項目107)

前記インプット細胞に、それが前記狭窄を通過するときに変形力が印加される、項目100~106のいずれか一項に記載の方法。

(項目108)

アジュバントを前記個体に投与するステップをさらに含む、項目86~107のいずれか一項に記載の方法。

(項目109)

前記アジュバントは、IFN または CpG ODNである、項目108に記載の方法。

(項目110)

前記改変免疫細胞を含む前記組成物および前記アジュバントは同時に投与される、項目108または109に記載の方法。

(項目111)

前記改変免疫細胞を含む前記組成物および前記アジュバントは逐次的に投与される、項目108または109に記載の方法。

(項目112)

10

20

30

40

50

前記改変免疫細胞を含む前記組成物は、前記アジュバントを投与する前に投与される、項目 1 1 1 に記載の方法。

(項目 1 1 3)

前記改変免疫細胞を含む前記組成物は、前記アジュバントの投与後に投与される、項目 1 1 1 に記載の方法。

(項目 1 1 4)

前記改変免疫細胞はアジュバントをさらに含む、項目 9 7 ~ 1 1 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 1 5)

ステップ b の前記摂動免疫細胞は、前記 H P V 抗原およびアジュバントとインキュベートされる、項目 1 0 0 ~ 1 1 3 のいずれか一項に記載の方法。

10

(項目 1 1 6)

前記 H P V 抗原および / または前記アジュバントは、細胞質基質および / またはエンドソームに存在する、項目 1 1 4 または 1 1 5 に記載の方法。

(項目 1 1 7)

前記抗原および / またはアジュバントは、前記細胞の多数の区画に存在する、項目 1 1 4 ~ 1 1 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 1 8)

前記改変免疫細胞は、前記細胞の外側に、H P V 抗原および / またはアジュバントをさらに含む、項目 1 1 4 ~ 1 1 7 のいずれか一項に記載の方法。

20

(項目 1 1 9)

前記摂動インプット細胞とインキュベートされるアジュバントの濃度は、約 0 . 1 μ M ~ 約 1 m M である、項目 1 1 5 ~ 1 1 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 2 0)

前記摂動インプット細胞とインキュベートされる H P V 抗原の濃度は、約 0 . 1 μ M ~ 約 1 m M である、項目 1 1 5 ~ 1 1 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 2 1)

前記摂動インプット細胞とインキュベートされる H P V 抗原のアジュバントに対する比は、約 1 0 0 0 0 : 1 ~ 約 1 : 1 0 0 0 0 である、項目 1 1 5 ~ 1 2 0 のいずれか一項に記載の方法。

30

(項目 1 2 2)

前記免疫応答は増強される、項目 9 9 または 1 0 2 に記載の方法。

(項目 1 2 3)

前記 H P V 抗原に対する前記免疫応答は増強される、項目 1 2 2 に記載の方法。

(項目 1 2 4)

前記アジュバントは、C p G O D N、I F N - 、S T I N G アゴニスト、R I G - I アゴニスト、またはポリ I : C である、項目 1 1 4 ~ 1 2 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 2 5)

前記アジュバントは C p G O D N である、項目 1 2 4 に記載の方法。

40

(項目 1 2 6)

前記 C p G O D N は、C p G O D N 1 0 1 8、C p G O D N 1 8 2 6、または C p G O D N 2 0 0 6 である、項目 1 2 5 に記載の方法。

(項目 1 2 7)

前記改変免疫細胞は 1 つよりも多いアジュバントを含む、項目 1 1 4 ~ 1 2 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 2 8)

前記 H P V 抗原は、同じおよび / または異なる H P V 抗原に対する応答を誘発する多数のポリペプチドのプールである、項目 9 7 ~ 1 2 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 2 9)

50

多数の抗原の前記プール中の抗原は、多数の抗原の前記プール中の他の抗原に向けられた前記免疫応答を減少させない、項目128に記載の方法。

(項目130)

前記HPV抗原は、抗原性HPVエピトープおよび1つまたは複数の異種ペプチド配列を含むポリペプチドである、項目97~129のいずれか一項に記載の方法。

(項目131)

前記HPV抗原は、それ自体と、他の抗原と、または前記アジュバントと複合体を形成する、項目97~130のいずれか一項に記載の方法。

(項目132)

前記HPV抗原は、HLA-A2特異的エピトープで構成される、項目97~131の 10
いずれか一項に記載の方法。

(項目133)

前記HPV抗原は、MHCクラスI拘束性ペプチドにプロセッシングされ得る、項目97
~132のいずれか一項に記載の方法。

(項目134)

前記HPV抗原は、MHCクラスII拘束性ペプチドにプロセッシングされ得る、項目9
7~133のいずれか一項に記載の方法。

(項目135)

前記改変免疫細胞は、約0.1μM~約1mMの濃度で前記アジュバントを含む、項目 20
114~134のいずれか一項に記載の方法。

(項目136)

前記改変免疫細胞は、約0.1μM~約1mMの濃度で前記HPV抗原を含む、項目9
7~135のいずれか一項に記載の方法。

(項目137)

前記HPV抗原の前記アジュバントに対する比は、約10000:1~約1:1000
0である、項目114~136のいずれか一項に記載の方法。

(項目138)

前記改変免疫細胞は、作用物質をさらに含み、前記作用物質は、前記作用物質を含まな
い対応する改変免疫細胞と比較して前記改変免疫細胞の生存能力および/または機能を増 30
強する、項目97~137のいずれか一項に記載の方法。

(項目139)

前記作用物質は、エンドサイトーシスを増強する化合物、安定剤、または補因子である
、項目138に記載の方法。

(項目140)

前記作用物質はアルブミンである、項目138に記載の方法。

(項目141)

前記アルブミンは、マウス、ウシ、またはヒトアルブミンである、項目140に記載の
方法。

(項目142)

前記作用物質は、二価金属カチオン、グルコース、ATP、カリウム、グリセロール、 40
トレハロース、D-スクロース、PEG1500、L-アルギニン、L-グルタミン、ま
たはEDTAである、項目138に記載の方法。

(項目143)

前記作用物質はMSAを含む、項目138に記載の方法。

(項目144)

共刺激分子のうちの一つまたは複数の発現を増加させるようにさらに改変されている、
項目97~143のいずれか一項に記載の改変T細胞。

(項目145)

前記共刺激分子は、B7-H2(ICOSL)、B7-1(CD80)、B7-2(C 50
D86)、CD70、LIGHT、HVEM、CD40、4-1BBL、OX40L、T

L 1 A、G I T R L、C D 3 0 L、T I M 4、S L A M、C D 4 8、C D 5 8、C D 1 5 5、またはC D 1 1 2である、項目 1 4 4 に記載の改変 T 細胞。

(項目 1 4 6)

前記 1 つまたは複数の共刺激分子の増加した発現をもたらす核酸を含む、項目 1 4 4 または 1 4 5 に記載の改変 T 細胞。

(項目 1 4 7)

前記免疫細胞は、T 細胞、樹状細胞、単球、マクロファージ、骨髄性細胞、顆粒球、好中球、マスト細胞、ナチュラルキラー細胞、自然リンパ球、好塩基球、または造血系前駆細胞である、項目 9 7 ~ 1 4 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 4 8)

前記免疫細胞は B 細胞ではない、項目 9 7 ~ 1 4 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 4 9)

前記免疫細胞は B 細胞である、項目 9 7 ~ 1 4 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 5 0)

前記免疫細胞は T 細胞である、項目 9 7 ~ 1 4 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 5 1)

前記免疫細胞は混合細胞集団である、項目 9 7 ~ 1 4 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 5 2)

前記免疫細胞は複数の P B M C である、項目 1 5 1 に記載の方法。

(項目 1 5 3)

前記 T 細胞は、M H C クラス I 発現をモジュレートするさらなる改変を含む、項目 1 5 0 に記載の方法。

(項目 1 5 4)

前記 T 細胞は、M H C クラス I I 発現をモジュレートするさらなる改変を含む、項目 1 5 0 に記載の方法。

(項目 1 5 5)

前記 T 細胞は、M H C クラス I および / または M H C クラス I I 発現を低下させるさらなる改変を含む、項目 1 5 3 または 1 5 4 に記載の方法。

(項目 1 5 6)

前記さらなる改変は、s i R N A、s h R N A、C R I S P R / C a s 9、Z F N、T A L E N、C r e リコンビナーゼ、またはメガヌクレアーゼを使用して、M H C クラス I および / または M H C クラス I I 発現を低下させることを含む、項目 1 5 3 または 1 5 4 に記載の方法。

(項目 1 5 7)

前記 T 細胞は、M H C クラス I および / または M H C クラス I I 発現を増加させるさらなる改変を含む、項目 1 5 3 または 1 5 4 に記載の方法。

(項目 1 5 8)

前記さらなる改変は、R N A またはプラスミド D N A を使用して、M H C クラス I および / または M H C クラス I I 発現を増加させることを含む、項目 1 5 3 または 1 5 4 に記載の方法。

(項目 1 5 9)

前記さらなる改変 T 細胞の同種異系の状況における投与に応答した個体において開始された自然免疫応答は、前記さらなる改変を含まない対応する改変 T 細胞の同種異系の状況における投与に応答した個体において開始された自然免疫応答と比較して低下している、項目 1 5 0 および 1 5 3 ~ 1 5 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 6 0)

前記さらなる改変 T 細胞の、それらが投与された個体における循環半減期は、前記さらなる改変を含まない対応する改変 T 細胞の、それらが投与された個体における循環半減期と比較してモジュレートされる、項目 1 5 0 および 1 5 3 ~ 1 5 6 のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50

(項目 1 6 1)

前記 T 細胞は、ヘルパー T 細胞、細胞傷害性 T 細胞、メモリー T 細胞、C I K 細胞、およびナチュラルキラー T 細胞のうちの 1 つまたは複数を含む、項目 1 5 0 および 1 5 3 ~ 1 6 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 6 2)

前記 T 細胞は、C D 3 + T 細胞、C D 4 + T 細胞、C D 8 + T 細胞、C D 4 5 R A + T 細胞、C D 4 5 R O + T 細胞、および - T 細胞のうちの 1 つまたは複数を含む、項目 1 5 0 および 1 5 3 ~ 1 6 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 6 3)

前記改変細胞は前記個体に対して同種異系である、項目 9 7 ~ 1 6 2 のいずれか一項に記載の方法。

10

(項目 1 6 4)

前記改変細胞は前記個体に対して自家である、項目 9 7 ~ 1 6 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 6 5)

前記個体は、モジュレートされた炎症および / またはモジュレートされた免疫応答を有するよう事前調整されている、項目 9 7 ~ 1 6 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 6 6)

前記改変免疫細胞を含む前記組成物は、免疫チェックポイント阻害剤の投与と組み合わせて投与される、項目 9 7 ~ 1 6 5 のいずれか一項に記載の方法。

20

(項目 1 6 7)

前記改変免疫細胞を含む前記組成物および前記免疫チェックポイント阻害剤は同時に投与される、項目 1 6 6 に記載の方法。

(項目 1 6 8)

前記改変免疫細胞を含む前記組成物および前記免疫チェックポイント阻害剤は逐次的に投与される、項目 1 6 6 に記載の方法。

(項目 1 6 9)

前記改変免疫細胞を含む前記組成物は、前記免疫チェックポイント阻害剤を投与する前に投与される、項目 1 6 8 に記載の方法。

(項目 1 7 0)

前記改変免疫細胞を含む前記組成物は、前記免疫チェックポイント阻害剤の投与後に投与される、項目 1 6 8 に記載の方法。

30

(項目 1 7 1)

前記免疫チェックポイント阻害剤は、P D - 1、P D - L 1、C T L A - 4、L A G 3、T I M - 3、T I G I T、V I S T A、T I M 1、B 7 - H 4 (V T C N 1)、または B T L A のうちの 1 つまたは複数を選択的にする、項目 1 5 2 ~ 1 5 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 7 2)

前記改変免疫細胞を含む前記組成物は、化学療法との投与と組み合わせて投与される、項目 9 7 ~ 1 7 1 のいずれか一項に記載の方法。

40

(項目 1 7 3)

前記改変免疫細胞を含む前記組成物および前記化学療法は同時に投与される、項目 1 7 2 に記載の方法。

(項目 1 7 4)

前記改変免疫細胞を含む前記組成物および前記化学療法は逐次的に投与される、項目 1 7 2 に記載の方法。

(項目 1 7 5)

前記改変免疫細胞を含む前記組成物は、前記化学療法を投与する前に投与される、項目 1 7 4 に記載の方法。

(項目 1 7 6)

50

前記改変免疫細胞を含む前記組成物は、前記化学療法の前記投与後に投与される、項目 1 7 4 に記載の方法。

(項目 1 7 7)

前記化学療法はシスプラチンを含む、項目 1 7 2 ~ 1 7 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 7 8)

前記個体への前記改変免疫細胞を含む前記組成物の投与は、前記 H P V 抗原に特異的な細胞傷害性 T リンパ球 (C T L) の活性化および / または増殖をもたらす、項目 9 7 ~ 1 7 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 7 9)

前記個体への前記改変免疫細胞を含む前記組成物の投与は、前記 H P V 抗原に特異的なヘルパー T (T_h) 細胞の活性化および / または増殖をもたらす、項目 9 7 ~ 1 7 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 8 0)

前記有効量の前記組成物は、約 1×10^6 ~ 約 1×10^{12} 個の改変免疫細胞を含む、項目 9 7 ~ 1 7 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 8 1)

前記改変免疫細胞を含む前記組成物の複数回投与を含む、項目 9 7 ~ 1 8 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 8 2)

前記改変免疫細胞を含む前記組成物の第 1 の投与、続いて、前記改変免疫細胞を含む前記組成物の第 2 の投与を含む、項目 1 8 1 に記載の方法。

(項目 1 8 3)

前記第 2 の投与は、前記第 1 の投与の約 1 か月後である、項目 1 8 2 に記載の方法。

(項目 1 8 4)

前記 H P V 関連疾患は H P V 関連がんである、項目 9 7 ~ 1 8 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 8 5)

前記 H P V 関連がんは、子宮頸がん、肛門がん、中咽頭がん、膈がん、外陰がん、陰茎がん、皮膚がん、または頭頸部がんである、項目 1 8 4 に記載の方法。

(項目 1 8 6)

改変免疫細胞を含む組成物であって、前記改変免疫細胞は、C p G O D N、および配列番号 1 8 ~ 2 5 のいずれか 1 つと少なくとも 9 0 % の類似性を有する H P V 抗原を細胞内に含む、組成物。

(項目 1 8 7)

前記 H P V 抗原は、配列番号 2 3 と少なくとも 9 0 % の類似性を有するアミノ酸配列を含む、項目 1 6 6 に記載の組成物。

(項目 1 8 8)

前記改変免疫細胞は、

a) インプット細胞を含む細胞懸濁液を細胞変形狭窄に通すステップであって、前記狭窄の直径は、前記懸濁液中の前記インプット細胞の直径の関数であり、それによって、前記 H P V 抗原および前記 C p G O D N が通過するのに十分に大きな前記インプット細胞の摂動を引き起こして摂動インプット細胞を形成するステップ；ならびに

b) 前記 H P V 抗原および前記 C p G O D N が前記摂動インプット細胞に入るのを可能にするのに十分な時間、前記摂動インプット細胞と前記 H P V 抗原および前記 C p G O D N とをインキュベートし、それによって、前記改変免疫細胞を作出するステップによって調製される、項目 1 8 6 または 1 8 7 に記載の組成物。

(項目 1 8 9)

前記狭窄の前記直径は、前記細胞の前記直径未満である、項目 1 8 8 に記載の組成物。

(項目 1 9 0)

前記狭窄の前記直径は、前記細胞の前記直径の約 2 0 % ~ 約 9 9 % である、項目 1 8 8

10

20

30

40

50

または 189 に記載の組成物。

(項目 191)

前記狭窄の前記直径は、前記細胞の前記直径の約 20% ~ 約 60% 未満である、項目 188 ~ 190 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 192)

前記狭窄は、チャンネル中にある、項目 188 ~ 191 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 193)

前記インプット細胞に、それが前記狭窄を通過するときに変形力が印加される、項目 188 ~ 192 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 194)

アジュバントをさらに含む、項目 186 ~ 193 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 195)

前記 HPV 抗原および / または前記 CpG ODN は、細胞質基質および / またはエンドソームに存在する、項目 186 ~ 194 のいずれかに記載の組成物。

(項目 196)

前記抗原および / または前記 CpG ODN は、前記細胞の多数の区画に存在する、項目 186 ~ 195 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 197)

前記改変免疫細胞は、前記細胞の表面に、HPV 抗原および / または CpG ODN をさらに含む、項目 186 ~ 196 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 198)

前記摂動インプット細胞とインキュベートされる CpG ODN の濃度は、約 0.1 μ M ~ 約 1 mM である、項目 188 ~ 197 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 199)

前記摂動インプット細胞とインキュベートされる HPV 抗原の濃度は、約 0.1 μ M ~ 約 1 mM である、項目 188 ~ 198 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 200)

前記摂動インプット細胞とインキュベートされる HPV 抗原の CpG ODN に対する比は、約 10000 : 1 ~ 約 1 : 10000 である、項目 188 ~ 199 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 201)

前記 CpG ODN は、CpG ODN 1018、CpG ODN 1826、または CpG ODN 2006 である、項目 186 ~ 200 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 202)

前記改変免疫細胞は 1 つよりも多いアジュバントを含む、項目 186 ~ 201 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 203)

前記アジュバントは、CpG ODN、IFN- γ 、STING アゴニスト、RIG-I アゴニスト、またはポリ I : C を含む、項目 202 に記載の組成物。

(項目 204)

前記 HPV 抗原は、同じおよび / または異なる HPV 抗原に対する応答を誘発する多数のポリペプチドのプールである、項目 186 ~ 203 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 205)

多数の抗原の前記プール中の抗原は、多数の抗原の前記プール中の他の抗原に向けられた前記免疫応答を減少させない、項目 204 に記載の組成物。

(項目 206)

前記 HPV 抗原は、抗原性 HPV エピトープおよび 1 つまたは複数の異種ペプチド配列を含むポリペプチドである、項目 186 ~ 205 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 207)

前記 HPV 抗原は、それ自体と、他の抗原と、アジュバントと、または前記 CpG O

10

20

30

40

50

D N と複合体を形成する、項目 1 8 6 ~ 2 0 6 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 2 0 8)

前記 H P V 抗原は、H L A - A 2 特異的エピトープで構成される、項目 1 8 6 ~ 2 0 7 に記載の組成物。

(項目 2 0 9)

前記 H P V 抗原は、1 つまたは複数の異種ペプチド配列がその N 末端および / またはその C 末端で隣接している抗原性エピトープを含むポリペプチドである、項目 1 8 6 ~ 2 0 8 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 2 1 0)

前記改変免疫細胞は、約 0 . 1 μ M ~ 約 1 m M の濃度で前記 C p G O D N を含む、項目 1 8 6 ~ 2 0 9 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 2 1 1)

前記改変免疫細胞は、約 0 . 1 μ M ~ 約 1 m M の濃度で前記 H P V 抗原を含む、項目 1 8 6 ~ 2 1 0 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 2 1 2)

前記 H P V 抗原の前記 C p G O D N に対する比は、約 1 0 0 0 0 : 1 ~ 約 1 : 1 0 0 0 0 である、項目 1 8 6 ~ 2 1 1 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 2 1 3)

改変免疫細胞を含む組成物であって、前記改変免疫細胞は、H P V 抗原を含み、前記 H P V 抗原は、配列番号 1 8 ~ 2 5 のいずれか 1 つと少なくとも 9 0 % の類似性を有するアミノ酸配列を含む、組成物。

(項目 2 1 4)

前記 H P V 抗原は、配列番号 2 3 と少なくとも 9 0 % の類似性を有するアミノ酸配列を含む、項目 2 1 3 に記載の組成物。

(項目 2 1 5)

前記改変免疫細胞は、

a) インプット細胞を含む細胞懸濁液を細胞変形狭窄に通すステップであって、前記狭窄の直径は、前記懸濁液中の前記インプット細胞の直径の関数であり、それによって、前記 H P V 抗原が通過するのに十分に大きな前記インプット細胞の摂動を引き起こして摂動インプット細胞を形成するステップ ; および

b) 前記 H P V 抗原が前記摂動インプット細胞に入るのを可能にするのに十分な時間、前記摂動インプット細胞と前記 H P V 抗原とをインキュベートし、それによって、前記改変免疫細胞を作出するステップ

によって調製される、項目 2 1 3 または 2 1 4 に記載の組成物。

(項目 2 1 6)

前記狭窄の前記直径は、前記細胞の前記直径未満である、項目 2 1 5 に記載の組成物。

(項目 2 1 7)

前記狭窄の前記直径は、前記細胞の前記直径の約 2 0 % ~ 約 9 9 % である、項目 2 1 5 ~ 2 1 6 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 2 1 8)

前記狭窄の前記直径は、前記細胞の前記直径の約 2 0 % ~ 約 6 0 % 未満である、項目 2 1 5 ~ 2 1 7 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 2 1 9)

前記狭窄は、チャンネル中にある、項目 2 1 5 ~ 2 1 8 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 2 2 0)

前記インプット細胞に、それが前記狭窄を通過するときに変形力が印加される、項目 2 1 5 ~ 2 1 9 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 2 2 1)

アジュバントをさらに含む、項目 2 1 3 ~ 2 2 0 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 2 2 2)

10

20

30

40

50

前記HPV抗原および/または前記アジュバントは、細胞質基質および/またはエンドソームに存在する、項目213~221のいずれかに記載の組成物。

(項目223)

前記抗原および/またはアジュバントは、前記細胞の多数の区画に存在する、項目213~222のいずれか一項に記載の組成物。

(項目224)

前記改変免疫細胞は、前記細胞の表面に、HPV抗原および/またはアジュバントをさらに含む、項目213~223のいずれか一項に記載の組成物。

(項目225)

前記摂動インプット細胞とインキュベートされるアジュバントの濃度は、約0.1μM~約1mMである、項目215~224のいずれか一項に記載の組成物。 10

(項目226)

前記摂動インプット細胞とインキュベートされるHPV抗原の濃度は、約0.1μM~約1mMである、項目215~225のいずれか一項に記載の組成物。

(項目227)

前記摂動インプット細胞とインキュベートされるHPV抗原のアジュバントに対する比は、約10000:1~約1:10000である、項目215~226のいずれか一項に記載の組成物。

(項目228)

前記アジュバントは、CpG ODN、IFN-、STINGアゴニスト、RIG-Iアゴニスト、またはポリI:Cである、項目213~227のいずれか一項に記載の組成物。 20

(項目229)

前記アジュバントはCpG ODNである、項目228に記載の組成物。

(項目230)

前記CpG ODNは、CpG ODN1018、CpG ODN1826、またはCpG ODN2006である、項目229に記載の組成物。

(項目231)

前記改変免疫細胞は1つよりも多いアジュバントを含む、項目213~230のいずれか一項に記載の組成物。 30

(項目232)

前記HPV抗原は、同じおよび/または異なるHPV抗原に対する応答を誘発する多数のポリペプチドのプールである、項目213~231のいずれか一項に記載の組成物。

(項目233)

多数の抗原の前記プール中の抗原は、多数の抗原の前記プール中の他の抗原に向けられた前記免疫応答を減少させない、項目232に記載の組成物。

(項目234)

前記HPV抗原は、抗原性HPVエピトープおよび1つまたは複数の異種ペプチド配列を含むポリペプチドである、項目213~233のいずれか一項に記載の組成物。

(項目235) 40

前記HPV抗原は、それ自体と、他の抗原と、または前記アジュバントと複合体を形成する、項目213~234のいずれか一項に記載の組成物。

(項目236)

前記HPV抗原は、HLA-A2特異的エピトープで構成される、項目213~235に記載の組成物。

(項目237)

前記改変免疫細胞は、約0.1μM~約1mMの濃度で前記アジュバントを含む、項目213~236のいずれか一項に記載の組成物。

(項目238)

前記改変免疫細胞は、約0.1μM~約1mMの濃度で前記HPV抗原を含む、項目2 50

13 ~ 237のいずれか一項に記載の組成物。

(項目239)

前記HPV抗原の前記アジュバントに対する比は、約10000 : 1 ~ 約1 : 10000である、項目213 ~ 238のいずれか一項に記載の組成物。

(項目240)

前記HPV抗原は、MHCクラスI拘束性ペプチドにプロセッシングされ得る、項目186 ~ 239のいずれか一項に記載の組成物。

(項目241)

前記HPV抗原は、MHCクラスII拘束性ペプチドにプロセッシングされ得る、項目186 ~ 240のいずれか一項に記載の組成物。

(項目242)

前記改変免疫細胞は、作用物質をさらに含み、前記作用物質は、前記作用物質を含まない対応する改変免疫細胞と比較して前記改変免疫細胞の生存能力および/または機能を増強する、項目186 ~ 241のいずれか一項に記載の組成物。

(項目243)

前記作用物質は、エンドサイトーシスを増強する化合物、安定剤、または補因子である、項目242に記載の組成物。

(項目244)

前記作用物質はアルブミンである、項目242に記載の組成物。

(項目245)

前記アルブミンは、マウス、ウシ、またはヒトアルブミンである、項目244に記載の組成物。

(項目246)

前記作用物質は、二価金属カチオン、グルコース、ATP、カリウム、グリセロール、トレハロース、D-スクロース、PEG1500、L-アルギニン、L-グルタミン、またはEDTAである、項目242に記載の組成物。

(項目247)

前記作用物質はMSAを含む、項目242に記載の組成物。

(項目248)

前記細胞は、共刺激分子のうちの1つまたは複数の発現を増加させるようにさらに改変されている、項目186 ~ 247のいずれか一項に記載の組成物。

(項目249)

前記共刺激分子は、B7-H2(ICOSL)、B7-1(CD80)、B7-2(CD86)、CD70、LIGHT、HVEM、CD40、4-1BBL、OX40L、TL1A、GITRL、CD30L、TIM4、SLAM、CD48、CD58、CD155、またはCD112である、項目248に記載の組成物。

(項目250)

前記細胞は、前記1つまたは複数の共刺激分子の増加した発現をもたらす核酸を含む、項目248または249に記載の組成物。

(項目251)

前記免疫細胞は、T細胞、樹状細胞、単球、マクロファージ、骨髄性細胞、顆粒球、好中球、マスト細胞、ナチュラルキラー細胞、自然リンパ球、好塩基球、または造血系前駆細胞である、項目186 ~ 250のいずれか一項に記載の組成物。

(項目252)

前記免疫細胞はB細胞ではない、項目186 ~ 251のいずれか一項に記載の組成物。

(項目253)

前記免疫細胞はT細胞である、項目186 ~ 252のいずれか一項に記載の組成物。

(項目254)

前記T細胞は、MHCクラスI発現をモジュレートするさらなる改変を含む、項目253に記載の組成物。

10

20

30

40

50

(項目 255)

前記T細胞は、MHCクラスII発現をモジュレートするさらなる改変を含む、項目253に記載の組成物。

(項目 256)

前記T細胞は、MHCクラスIおよび/またはMHCクラスII発現を低下させるさらなる改変を含む、項目254または255に記載の組成物。

(項目 257)

前記さらなる改変は、siRNA、shRNA、CRISPR/Cas9、ZFN、TALEN、Creリコンビナーゼ、またはメガヌクレアーゼを使用して、MHCクラスIおよび/またはMHCクラスII発現を低下させることを含む、項目254または255に記載の組成物。

10

(項目 258)

前記T細胞は、MHCクラスIおよび/またはMHCクラスII発現を増加させるさらなる改変を含む、項目254または255に記載の組成物。

(項目 259)

前記さらなる改変は、RNAまたはプラスミドDNAを使用して、MHCクラスIおよび/またはMHCクラスII発現を増加させることを含む、項目254または255に記載の組成物。

(項目 260)

前記さらなる改変T細胞の同種異系の状況における投与に応答した個体において開始された自然免疫応答は、前記さらなる改変を含まない対応する改変T細胞の同種異系の状況における投与に応答した個体において開始された自然免疫応答と比較して低下している、項目253～257のいずれか一項に記載の組成物。

20

(項目 261)

前記さらなる改変T細胞の、それらが投与された個体における循環半減期は、前記さらなる改変を含まない対応する改変T細胞の、それらが投与された個体における循環半減期と比較してモジュレートされる、項目253～257のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 262)

前記T細胞は、ヘルパーT細胞、細胞傷害性T細胞、メモリーT細胞、CIK細胞、およびナチュラルキラーT細胞のうちの1つまたは複数を含む、項目253～261のいずれか一項に記載の組成物。

30

(項目 263)

前記T細胞は、CD3+ T細胞、CD4+ T細胞、CD8+ T細胞、CD45RA+ T細胞、CD45RO+ T細胞、および - T細胞のうちの1つまたは複数を含む、項目253～261のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 264)

前記改変細胞は個体に対して同種異系である、項目186～263のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 265)

前記改変細胞は個体に対して自家である、項目186～263のいずれか一項に記載の組成物。

40

(項目 266)

個体は、モジュレートされた炎症および/またはモジュレートされた免疫応答を有するよう事前調整されている、項目186～265のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 267)

免疫チェックポイント阻害剤をさらに含む、項目186～266のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 268)

前記免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1、PD-L1、CTLA-4、LAG3、TIM-3、TIGIT、VISTA、TIM1、B7-H4(VTCN1)、または

50

B T L A のうちの 1 つまたは複数を標的にする、項目 2 6 7 に記載の組成物。

(項目 2 6 9)

個体への前記改変免疫細胞を含む前記組成物の投与は、前記 H P V 抗原に特異的な細胞傷害性 T リンパ球 (C T L) の活性化および / または増殖をもたらす、項目 1 8 6 ~ 2 6 8 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 2 7 0)

個体への前記改変免疫細胞を含む前記組成物の投与は、前記抗原に特異的なヘルパー T (T_h) 細胞の活性化および / または増殖をもたらす、項目 1 8 6 ~ 2 6 8 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 2 7 1)

前記有効量の前記組成物は、約 1×10^6 ~ 約 1×10^{12} 個の改変免疫細胞を含む、項目 1 8 6 ~ 2 7 0 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 2 7 2)

抗原を含む組成物であって、前記抗原は、配列番号 2 3 と少なくとも 9 0 % の類似性を有するアミノ酸配列を含む、組成物。

(項目 2 7 3)

前記抗原は配列番号 2 3 のアミノ酸配列を含む、項目 2 7 2 に記載の組成物。

(項目 2 7 4)

個体における H P V 関連疾患を処置または予防するための方法であって、前記方法は、改変免疫細胞を含む有効量の組成物を前記個体に投与するステップを含み、前記改変免疫細胞は、H P V 抗原およびアジュバントを含み、前記アジュバントは細胞内に供給されており、

前記改変免疫細胞は、

a) H P V 抗原を含むインプット細胞を含む細胞懸濁液を細胞変形狭窄に通すステップであって、前記狭窄の直径は、前記懸濁液中の前記インプット細胞の直径の関数であり、それによって、前記抗原および前記アジュバントが通過するのに十分に大きな前記インプット細胞の摂動を引き起こして摂動インプット細胞を形成するステップ；ならびに

b) 前記アジュバントが前記摂動インプット細胞に入るのを可能にするのに十分な時間、前記摂動インプット細胞と前記アジュバントとをインキュベートし、それによって、前記改変免疫細胞を作出するステップ

によって調製される、方法。

(項目 2 7 5)

個体における H P V 関連疾患を処置または予防するための方法であって、前記方法は、改変免疫細胞を含む有効量の組成物を前記個体に投与するステップを含み、前記改変免疫細胞は、H P V 抗原およびアジュバントを含み、前記アジュバントは細胞内に供給されており、

前記改変免疫細胞は、

a) 前記アジュバントを含むインプット細胞を含む細胞懸濁液を細胞変形狭窄に通すステップであって、前記狭窄の直径は、前記懸濁液中の前記インプット細胞の直径の関数であり、それによって、前記 H P V 抗原が通過するのに十分に大きな前記インプット細胞の摂動を引き起こして摂動インプット細胞を形成するステップ；および

b) 前記 H P V 抗原が前記摂動インプット細胞に入るのを可能にするのに十分な時間、前記摂動インプット細胞と前記 H P V 抗原とをインキュベートし、それによって、前記改変免疫細胞を作出するステップ

によって調製される、方法。

(項目 2 7 6)

前記狭窄の前記直径は、前記細胞の前記直径未満である、項目 2 7 4 または 2 7 5 に記載の方法。

(項目 2 7 7)

前記狭窄の前記直径は、前記細胞の前記直径の約 2 0 % ~ 9 9 % である、項目 2 7 4 ~

10

20

30

40

50

276のいずれか一項に記載の方法。

(項目278)

前記狭窄の前記直径は、前記細胞の前記直径の約20%～約60%未満である、項目274～277のいずれか一項に記載の方法。

(項目279)

前記狭窄は、チャンネル中にある、項目274～278のいずれか一項に記載の方法。

(項目280)

前記インプット細胞に、それが前記狭窄を通過するときに変形力が印加される、項目274～279のいずれか一項に記載の方法。

(項目281)

前記HPV抗原および/または前記アジュバントは、細胞質基質および/またはエンドソームに存在する、項目274～280のいずれかに記載の方法。

(項目282)

前記抗原および/またはアジュバントは、前記細胞の多数の区画に存在する、項目274～281のいずれか一項に記載の方法。

(項目283)

前記摂動インプット細胞とインキュベートされるアジュバントの濃度は、約0.1μM～約1mMである、項目274に記載の方法。

(項目284)

前記摂動インプット細胞とインキュベートされるHPV抗原の濃度は、約0.1μM～約1mMである、項目275に記載の方法。

(項目285)

前記アジュバントは、CpG ODN、IFN-、STINGアゴニスト、RIG-Iアゴニスト、またはポリI:Cである、項目274～285のいずれか一項に記載の方法。

(項目286)

前記アジュバントはCpG ODNである、項目285に記載の方法。

(項目287)

前記CpG ODNは、CpG ODN1018、CpG ODN1826、またはCpG ODN2006である、項目286に記載の方法。

(項目288)

前記HPV抗原は細胞溶解物に由来する、項目274～287のいずれか一項に記載の方法。

(項目289)

前記HPV抗原は、HPV-16またはHPV-18抗原である、項目274～288のいずれか一項に記載の方法。

(項目290)

前記HPV抗原は、HPV E6抗原またはHPV E7抗原である、項目274～289のいずれか一項に記載の方法。

(項目291)

前記HPV抗原は、配列番号18～25のいずれか1つと少なくとも90%の類似性を有するアミノ酸配列を含む、項目290に記載の方法。

(項目292)

前記HPV抗原は、配列番号18～25のいずれか1つのアミノ酸配列を含む、項目289に記載の方法。

(項目293)

前記HPV抗原は、配列番号23と少なくとも90%の類似性を有するアミノ酸配列を含む、項目290に記載の方法。

(項目294)

前記HPV抗原は配列番号23のアミノ酸配列を含む、項目290に記載の方法。

10

20

30

40

50

(項目 295)

個体におけるHPV関連疾患を処置または予防するための方法であって、HPV抗原と会合した改変免疫細胞を前記個体に投与するステップを含み、前記改変免疫細胞は、
a) 前記HPV抗原がインプット細胞と会合するのを可能にするのに十分な時間、前記インプット細胞と前記HPV抗原および/またはアジュバントとをインキュベートし、それによって、前記抗原と会合した前記改変免疫細胞を作出するステップ
を含むプロセスによって調製される、方法。

(項目 296)

前記HPV抗原は、配列番号18~25のいずれか1つと少なくとも90%の類似性を有するアミノ酸配列を含む、項目295に記載の方法。

(項目 297)

前記HPV抗原は配列番号23のアミノ酸配列を含む、項目296に記載の方法。

(項目 298)

前記アジュバントはCpG ODNである、項目295~297のいずれか一項に記載の方法。

(項目 299)

前記CpG ODNは、CpG ODN1018、CpG ODN1826、またはCpG ODN2006である、項目298に記載の方法。

(項目 300)

医薬としての使用のための、項目186~273のいずれか一項に記載の改変免疫細胞を含む組成物。

(項目 301)

手術、治療、または診断による、ヒトまたは動物身体の処置の方法における使用のための、項目186~273のいずれか一項に記載の改変免疫細胞を含む組成物。

(項目 302)

がん、感染性疾患、またはウイルス関連疾患の処置における使用のための、項目186~273のいずれか一項に記載の改変免疫細胞を含む組成物。

(項目 303)

前記がんは、頭頸部がん、子宮頸がん、外陰がん、膣がん、陰茎がん、肛門がん、肛門周囲がん、肛門性器がん、口腔がん、または唾液腺がんである、項目186~273のいずれか一項に記載の改変免疫細胞を含む組成物。

(項目 304)

前記改変PBMCは、免疫チェックポイント阻害剤の投与前、それと並行して、または後に投与される、項目300~303のいずれか一項に記載の改変免疫細胞を含む組成物。

(項目 305)

前記免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1、PD-L1、CTLA-4、LAG3、VISTA、およびTIM-3のいずれか1つを標的にする、項目304に記載の組成物。

(項目 306)

前記免疫チェックポイント阻害剤はPD-1を標的にする、項目305に記載の組成物。

(項目 307)

前記免疫チェックポイント阻害剤はPD-L1を標的にする、項目305に記載の組成物。

(項目 308)

前記改変PBMCは、治療剤の投与前、それと並行して、または後に投与される、項目300~307のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 309)

前記治療剤は化学療法剤である、項目308に記載の組成物。

(項目 310)

前記治療剤は化学療法剤である、項目308に記載の組成物。

10

20

30

40

50

前記感染性疾患は、H I V、H P V、E B V、M C V、H B V、またはH C Vと関連する、項目 3 0 9 に記載の組成物。

10

20

30

40

50