

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第1区分

【発行日】令和1年12月5日(2019.12.5)

【公表番号】特表2019-500012(P2019-500012A)

【公表日】平成31年1月10日(2019.1.10)

【年通号数】公開・登録公報2019-001

【出願番号】特願2018-522004(P2018-522004)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/62	(2006.01)
C 1 2 N	15/13	(2006.01)
C 0 7 K	19/00	(2006.01)
C 0 7 K	16/28	(2006.01)
C 0 7 K	14/705	(2006.01)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)
C 1 2 N	5/0783	(2010.01)
C 1 2 N	1/00	(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	17/02	(2006.01)
A 6 1 P	17/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/06	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 K	35/12	(2015.01)
A 6 1 K	35/17	(2015.01)
A 6 1 K	38/19	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/62	Z N A
C 1 2 N	15/13	
C 0 7 K	19/00	
C 0 7 K	16/28	
C 0 7 K	14/705	
C 1 2 N	5/10	
C 1 2 N	5/0783	
C 1 2 N	1/00	B
A 6 1 P	37/04	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	43/00	1 0 7
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	35/12	

A 6 1 K 35/17  
A 6 1 K 38/19  
A 6 1 P 35/02

【手続補正書】

【提出日】令和1年10月25日(2019.10.25)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

シグナルペプチドと、重鎖可変(VH)領域及び軽鎖可変(VL)領域を有する抗原結合ドメインと、ペプチドスペーサーと、膜貫通ドメインと、エンドドメインとを含むポリペプチドであって、

(a) 前記抗原結合ドメインがTGF-に特異的に結合する、または

(b) 前記VH領域が、SEQ ID NO:5(HCDR1)と、SEQ ID NO:6(HCDR2)と、SEQ ID NO:7(HCDR3)とを含み、前記VL領域が、SEQ ID NO:8(LCDR1)と、SEQ ID NO:9(LCDR2)と、SEQ ID NO:10(LCDR3)とを含む、または

(c) 前記VH領域が、SEQ ID NO:11(HCDR1)と、SEQ ID NO:12(HCDR2)と、SEQ ID NO:13(HCDR3)とを含み、前記VL領域が、SEQ ID NO:14(LCDR1)と、SEQ ID NO:15(LCDR2)と、SEQ ID NO:16(LCDR3)とを含む、または

(d) 前記VH領域が、SEQ ID NO:21(HCDR1)と、SEQ ID NO:22(HCDR2)と、SEQ ID NO:23(HCDR3)とを含み、前記VL領域が、SEQ ID NO:24(LCDR1)と、SEQ ID NO:25(LCDR2)と、SEQ ID NO:26(LCDR3)とを含む、

前記ポリペプチド。

【請求項2】

前記VH領域が、SEQ ID NO:5(HCDR1)と、SEQ ID NO:6(HCDR2)と、SEQ ID NO:7(HCDR3)とを含み、前記VL領域が、SEQ ID NO:8(LCDR1)と、SEQ ID NO:9(LCDR2)と、SEQ ID NO:10(LCDR3)とを含み、かつ前記VH領域がSEQ ID NO:1を含み、前記VL領域がSEQ ID NO:2を含む、請求項1に記載のポリペプチド。

【請求項3】

前記VH領域が、SEQ ID NO:11(HCDR1)と、SEQ ID NO:12(HCDR2)と、SEQ ID NO:13(HCDR3)とを含み、前記VL領域が、SEQ ID NO:14(LCDR1)と、SEQ ID NO:15(LCDR2)と、SEQ ID NO:16(LCDR3)とを含み、かつ

(a) 前記VH領域がSEQ ID NO:3を含み、前記VL領域がSEQ ID NO:4を含む、または

(b) 前記VH領域がSEQ ID NO:19を含み、前記VL領域がSEQ ID NO:20を含む、

請求項1に記載のポリペプチド。

【請求項4】

(a) VH領域とVL領域とがペプチドリンカーもしくはグリシン-セリンリンカーによって分離されている、かつ/または

(b) 前記ポリペプチドが、S-X-PL-Y-PS-T-EもしくはS-Y-PL-X-SP-T-Eという構造を有し、Sは前記シグナルペプチドであり、XはVHであり、PLはペプチドリンカーもしくはグリシン-セリンリンカーであり、YはVLであり、PSは前記ペプチドスペーサーであり、Tは前記膜貫通ドメインであり、及びEは前記エンドドメインである、かつ/または

(c) 前記ポリペプチドが共刺激領域をさらに含む、かつ/または

(d) 前記ポリペプチドが共刺激領域をさらに含み、前記共刺激領域が、前記膜貫通ドメインとエンドドメインの間にある、かつ/または

(e) 前記膜貫通ドメインがCD28の膜貫通ドメインを含む、かつ/または

(f) 前記エンドドメインがCD28シグナル伝達ドメインもしくはCD3ゼータシグナル伝達ドメインを含む、

請求項1～3のいずれか1項に記載のポリペプチド。

【請求項5】

前記ペプチドリンカーまたはグリシン-セリンリンカーが少なくとも4個のアミノ酸である、請求項4に記載のポリペプチド。

【請求項6】

(a) 前記エンドドメインがCD3ゼータシグナル伝達ドメインである、かつ/または

(b) 前記ペプチドスペーサーが、(i)50個未満のアミノ酸、もしくは(ii)50個超のアミノ酸を含む、かつ/または

(c) 前記ペプチドスペーサーがIgG分子のヒンジ領域を含む、かつ/または

(d) 前記ペプチドスペーサーがIgG分子のヒンジ領域とCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>領域とを含む、かつ/または

(e) 前記ペプチドスペーサーがIgG分子のヒンジ領域からなる、かつ/または

(f) 前記ポリペプチドが検出ペプチドをさらに含む、かつ/または

(g) 前記ポリペプチドが、SEQ ID NO:17、94、もしくは95のペプチドである検出ペプチドをさらに含む、かつ/または

(h) 前記ポリペプチドが検出ペプチドをさらに含み、かつ前記検出ペプチドが、(i)リンカーと隣接している、かつ/もしくは(ii)VH領域及びVL領域に対してN末端である、かつ/もしくは(iii)前記シグナルペプチドと前記抗原結合ドメインの間にある、

請求項1～5のいずれか1項に記載のポリペプチド。

【請求項7】

(a) 前記シグナルペプチドがSEQ ID NO:18を含む、かつ/または

(b) 前記ポリペプチドが、癌分子特異的抗原結合ドメインをさらに含む、かつ/または

(c) 前記ポリペプチドが、癌分子特異的抗原結合ドメインをさらに含み、前記癌分子がHer2を含む、もしくはCD19もしくはCD20を含む、

請求項1～6のいずれか1項に記載のポリペプチド。

【請求項8】

前記抗原結合ドメインが可溶性TGF-に特異的に結合する、請求項1～7のいずれか1項に記載のポリペプチド。

【請求項9】

請求項1～8のいずれか1項に記載のポリペプチドをコードする単離された核酸。

【請求項10】

請求項1～8のいずれか1項に記載のポリペプチドまたは請求項9に記載の核酸を含む、細胞。

【請求項11】

(A) 癌特異的キメラ抗原受容体(CAR)もしくはHer2に特異的に結合する癌特異的CARをさらに含む、かつ/または

(B) エクスピボにある、

請求項 1 0 に記載の細胞。

【請求項 1 2】

( A ) C D 1 9 もしくは C D 2 0 に特異的に結合する癌特異的キメラ抗原受容体 ( C A R ) をさらに含む、かつ / または

( B ) C D 1 9 もしくは C D 2 0 に特異的に結合する癌特異的キメラ抗原受容体 ( C A R ) をさらに含み、免疫細胞、T 細胞、C D 4 + T 細胞、C D 8 + T 細胞、ナチュラルキラー細胞である、かつ / または

( C ) エクスピボにある、

請求項 1 0 に記載の細胞。

【請求項 1 3】

請求項 1 0 に記載の細胞を含む、免疫応答を刺激するための医薬組成物であって、前記細胞を T G F - と接触させることによって、免疫応答が刺激される、前記医薬組成物。

【請求項 1 4】

( a )

( i ) 免疫応答を刺激することが、免疫刺激サイトカイン及び / もしくは免疫刺激分子の発現及び / もしくは分泌を増加させることを含む、

( i i ) 免疫応答を刺激することが、免疫刺激サイトカイン及び / もしくは免疫刺激分子の発現及び / もしくは分泌を増加させることを含み、前記免疫刺激サイトカイン及び / もしくは免疫刺激分子が、T N F - 、I F N - 、I F N - 、I L - 1 、I L - 2 、I L - 4 、I L - 6 、I L - 8 、I L - 1 0 、I L - 1 2 、I L - 1 8 、及び顆粒球マクロファージコロニー刺激因子のうちの 1 つもしくは複数である、

( i i i ) 免疫応答を刺激することが、免疫細胞の増殖を増加させることを含む、

( i v ) 免疫応答を刺激することが、T 細胞である免疫細胞の増殖を増加させることを含む、もしくは

( v ) 免疫応答を刺激することが、T 細胞である免疫細胞の増殖を増加させることを含み、かつ前記医薬組成物が、T G F - と組み合わせて使用される、かつ / または

( b ) 前記細胞が、免疫刺激を必要とする対象のインビボにある、かつ / または

( c ) 前記細胞が、免疫刺激を必要とする対象のインビボにあり、かつ前記 T G F - が、免疫刺激を必要とする前記対象において産生される内因性 T G F - である、かつ / または

( d ) 前記ヒト対象が、癌、線維症、開放創、黒色腫、B 細胞悪性腫瘍、もしくは固体腫瘍を有する、

請求項 1 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

溶液中で T G F - を検出するための方法であって、請求項 1 0 に記載の細胞を前記溶液に接触させることと、免疫刺激を測定することとを含み、免疫刺激の増加は T G F - が存在することを示し、免疫刺激の増加がないことは T G F - が存在しないことを示す、前記方法。

【請求項 1 6】

( a ) 免疫刺激が、

( i ) 免疫刺激サイトカイン及び / もしくは免疫刺激分子の発現を含む、

( i i ) T N F - 、I F N - 、I F N - 、I L - 1 、I L - 2 、I L - 4 、I L - 6 、I L - 8 、I L - 1 0 、I L - 1 2 、I L - 1 8 、及び顆粒球マクロファージコロニー刺激因子のうちの 1 つもしくは複数の発現を含む、

( i i i ) 免疫細胞の増殖の増加を含む、もしくは

( i v ) T 細胞の増殖の増加を含む、かつ / または

( b ) 前記細胞が、エクスピボにある、

請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 7】

請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載のポリペプチドを作製するための方法であって、前

記ポリペプチドをコードするヌクレオチドを細胞内で発現させることを含む、前記方法。

【請求項 18】

T細胞をインビトロで増殖させるための方法であって、請求項12に記載のインビトロのT細胞を、TGF- $\alpha$ を含む組成物と接触させることを含む、前記方法。

【請求項 19】

(A) 前記組成物が、

(a) 1~50ng/mLのTGF- $\alpha$ を含む、かつ/もしくは

(b) IL-2を含む、かつ/もしくは

(c) 20~400U/mLのIL-2を含む、かつ/または

(B) 前記方法が、(i)前記細胞をフィーダー細胞と接触させることをさらに含む、もしくは前記細胞を放射線照射されているフィーダー細胞と接触させることをさらに含む、もしくは(ii)前記T細胞とフィーダー細胞との接触を除いている、かつ/または

(C) 前記T細胞が制御性T細胞である、もしくは前記T細胞が制御性T細胞であり、前記増殖した制御性T細胞が10%未満の非制御性T細胞を含む、

請求項18に記載の方法。

【請求項 20】

請求項12に記載の細胞を含む、患者における疾患または病的状態を治療するための医薬組成物。

【請求項 21】

(A) 前記細胞が制御性T細胞である、前記細胞が制御性T細胞でありかつ前記疾患が自己免疫疾患である、前記細胞が制御性T細胞でありかつ前記疾患が関節リウマチである自己免疫疾患である、もしくは前記疾患が癌である、かつ/または

(B) 前記細胞が、

(a) インビトロの前記細胞とTGF- $\alpha$ を含む組成物とを接触させることを含む方法によってインビトロで増殖する、もしくは

(b) インビトロの前記細胞とTGF- $\alpha$ を含む組成物とを接触させることを含む方法によってインビトロで増殖し、かつ

(i) 前記組成物が1~50ng/mLのTGF- $\alpha$ を含む、かつ/もしくは

(ii) 前記組成物がIL-2をさらに含む、かつ/もしくは

(iii) 前記組成物が20~400U/mLのIL-2を含む、かつ/もしくは

(iv) 前記細胞をフィーダー細胞と接触させることを含む、もしくは前記細胞を放射線照射されているフィーダー細胞と接触させることを含む、もしくは前記細胞がフィーダー細胞と接触していない、かつ/もしくは

(v) 前記T細胞が制御性T細胞である、もしくは前記T細胞が制御性T細胞であり、前記増殖した制御性T細胞が、10%未満の非制御性T細胞を含む、かつ/または

(C) 前記医薬組成物がTGF- $\alpha$ と組み合わせて使用される、

請求項20に記載の医薬組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0041

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0041】

[本発明1001]

シグナルペプチドと、重鎖可変(VH)領域及び軽鎖可変(VL)領域を有する抗原結合ドメインと、ペプチドスペーサーと、膜貫通ドメインと、エンドドメインとを含むポリペプチドであって、前記抗原結合ドメインがTGF- $\alpha$ に特異的に結合する、前記ポリペプチド。

[本発明1002]

シグナルペプチドと、重鎖可変(VH)領域及び軽鎖可変(VL)領域を有する抗原結

合ドメインと、ペプチドスペーサーと、膜貫通ドメインと、エンドドメインとを含むポリペプチドであって、前記VH領域が、SEQ ID NO:5(HCDR1)と、SEQ ID NO:6(HCDR2)と、SEQ ID NO:7(HCDR3)とを含み、前記VL領域が、SEQ ID NO:8(LCDR1)と、SEQ ID NO:9(LCDR2)と、SEQ ID NO:10(LCDR3)とを含む、前記ポリペプチド。

[本発明1003]

前記VH領域がSEQ ID NO:1を含み、前記VL領域がSEQ ID NO:2を含む、本発明1002のポリペプチド。

[本発明1004]

シグナルペプチドと、VH領域及びVL領域を有する抗原結合ドメインと、ペプチドスペーサーと、膜貫通ドメインと、エンドドメインとを含むポリペプチドであって、前記VH領域が、SEQ ID NO:11(HCDR1)と、SEQ ID NO:12(HCDR2)と、SEQ ID NO:13(HCDR3)とを含み、前記VL領域が、SEQ ID NO:14(LCDR1)と、SEQ ID NO:15(LCDR2)と、SEQ ID NO:16(LCDR3)とを含む、前記ポリペプチド。

[本発明1005]

前記VH領域がSEQ ID NO:3を含み、前記VL領域がSEQ ID NO:4を含む、本発明1004のポリペプチド。

[本発明1006]

シグナルペプチドと、VH領域及びVL領域を有する抗原結合ドメインと、ペプチドスペーサーと、膜貫通ドメインと、エンドドメインとを含むポリペプチドであって、前記VH領域が、SEQ ID NO:21(HCDR1)と、SEQ ID NO:22(HCDR2)と、SEQ ID NO:23(HCDR3)とを含み、前記VL領域が、SEQ ID NO:24(LCDR1)と、SEQ ID NO:25(LCDR2)と、SEQ ID NO:26(LCDR3)とを含む、前記ポリペプチド。

[本発明1007]

前記VH領域がSEQ ID NO:19を含み、前記VL領域がSEQ ID NO:20を含む、本発明1004のポリペプチド。

[本発明1008]

VH領域とVL領域とがペプチドリンカーによって分離されている、本発明1001～1007のいずれかのポリペプチド。

[本発明1009]

前記ポリペプチドが、S-X-PL-Y-PS-T-EまたはS-Y-PL-X-SP-T-Eという構造を有し、Sは前記シグナルペプチドであり、XはVHであり、PLはペプチドリンカーであり、YはVLであり、PSは前記ペプチドスペーサーであり、Tは前記膜貫通ドメインであり、及びEは前記エンドドメインである、本発明1001～1008のいずれかのポリペプチド。

[本発明1010]

共刺激領域をさらに含む、本発明1001～1009のいずれかのポリペプチド。

[本発明1011]

前記共刺激領域が、前記膜貫通ドメインとエンドドメインの間にある、本発明1010のポリペプチド。

[本発明1012]

前記膜貫通ドメインがCD28の膜貫通ドメインを含む、本発明1001～1011のいずれかのポリペプチド。

[本発明1013]

前記エンドドメインがCD28シグナル伝達ドメインまたはCD3ゼータシグナル伝達ドメインを含む、本発明1001～1012のいずれかのポリペプチド。

[本発明1014]

前記ペプチドリンカーがグリシン-セリンリンカーである、本発明1008～1013のいずれ

かのポリペプチド。

[本発明1015]

前記ペプチドリンカーが少なくとも4個のアミノ酸である、本発明1003～1014のいずれかのポリペプチド。

[本発明1016]

前記エンドドメインがCD3ゼータシグナル伝達ドメインである、本発明1001～1015のいずれかのポリペプチド。

[本発明1017]

前記ペプチドスペーサーが50個未満のアミノ酸を含む、本発明1001～1016のいずれかのポリペプチド。

[本発明1018]

前記ペプチドスペーサーが50個超のアミノ酸を含む、本発明1001～1016のいずれかのポリペプチド。

[本発明1019]

前記ペプチドスペーサーがIgG分子のヒンジ領域を含む、本発明1001～1018のいずれかのポリペプチド。

[本発明1020]

前記ペプチドスペーサーがIgG分子のヒンジ領域とCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>領域とを含む、本発明1001～1019のいずれかのポリペプチド。

[本発明1021]

前記ペプチドスペーサーがIgG分子のヒンジ領域からなる、本発明1019のポリペプチド。

[本発明1022]

検出ペプチドをさらに含む、本発明1001～1021のいずれかのポリペプチド。

[本発明1023]

前記検出ペプチドがSEQ ID NO:17、94、または95のペプチドである、本発明1022のポリペプチド。

[本発明1024]

前記検出ペプチドがリンカーと隣接している、本発明1022または1023のポリペプチド。

[本発明1025]

前記検出ペプチドがVH領域及びVL領域に対してN末端である、本発明1022～1024のいずれかのポリペプチド。

[本発明1026]

前記検出ペプチドが前記シグナルペプチドと前記抗原結合ドメインの間にある、本発明1022～1025のいずれかのポリペプチド。

[本発明1027]

前記シグナルペプチドがSEQ ID NO:18を含む、本発明1001～1026のいずれかのポリペプチド。

[本発明1028]

癌分子特異的抗原結合ドメインをさらに含む、本発明1001～1027のいずれかのポリペプチド。

[本発明1029]

前記癌分子がHer2を含む、本発明1028のポリペプチド。

[本発明1030]

前記癌分子がCD19またはCD20を含む、本発明1028のポリペプチド。

[本発明1031]

前記抗原結合ドメインが可溶性TGF-βに特異的に結合する、本発明1002～1030のいずれかのポリペプチド。

[本発明1032]

本発明1001～1031のいずれかのポリペプチドをコードする単離された核酸。

[本発明1033]

本発明1001～1031のいずれかのポリペプチドまたは本発明1032の核酸を含む、細胞。

[本発明1034]

癌特異的キメラ抗原受容体（C A R）をさらに含む、本発明1033の細胞。

[本発明1035]

前記癌特異的C A RがH e r 2に特異的に結合する、本発明1034のポリペプチド。

[本発明1036]

前記癌特異的C A RがC D 19またはC D 20に特異的に結合する、本発明1034のポリペプチド。

[本発明1037]

免疫細胞である、本発明1036の細胞。

[本発明1038]

T 細胞である、本発明1037の細胞。

[本発明1039]

C D 4 + T 細胞またはC D 8 + T 細胞である、本発明1038の細胞。

[本発明1040]

ナチュラルキラー細胞である、本発明1037の細胞。

[本発明1041]

前記T 細胞が制御性T 細胞である、本発明1038の細胞。

[本発明1042]

エクスピボにある、本発明1033～1040のいずれかの細胞。

[本発明1043]

本発明1033～1042のいずれかの細胞をT G F - と接触させることを含む、免疫応答を刺激するための方法。

[本発明1044]

免疫応答を刺激することが、免疫刺激サイトカイン及び／または免疫刺激分子の発現及び／または分泌を増加させることを含む、本発明1043の方法。

[本発明1045]

前記免疫刺激サイトカイン及び／または免疫刺激分子が、T N F - 、I F N - 、I F N - 、I L - 1、I L - 2、I L - 4、I L - 6、I L - 8、I L - 10、I L - 12、I L - 18、及び顆粒球マクロファージコロニー刺激因子のうちの1つまたは複数である、本発明1044の方法。

[本発明1046]

免疫応答を刺激することが、免疫細胞の増殖を増加させることを含む、本発明1043の方法。

[本発明1047]

前記免疫細胞がT 細胞である、本発明1046の方法。

[本発明1048]

前記細胞が、免疫刺激を必要とする対象のインビボにある、本発明1043～1047のいずれかの方法。

[本発明1049]

前記T G F - が、免疫刺激を必要とする前記対象において産生される内因性T G F - である、本発明1048の方法。

[本発明1050]

前記ヒト対象が、癌、線維症、または開放創を有する、本発明1049の方法。

[本発明1051]

前記癌が黒色腫である、本発明1050の方法。

[本発明1052]

前記ヒト対象がB 細胞悪性腫瘍を有する、本発明1049の方法。

[本発明1053]

前記ヒト対象が固体腫瘍を有する、本発明1049の方法。

[本発明1054]

前記細胞をヒト対象に投与することをさらに含む、本発明1043～1053のいずれかの方法。

[本発明1055]

TGF- $\alpha$ を前記対象に投与することをさらに含む、本発明1047～1054のいずれかの方法。

[本発明1056]

溶液中でTGF- $\alpha$ を検出するための方法であって、本発明1033～1042のいずれかの細胞を前記溶液に接触させることと、免疫刺激を測定することとを含み、免疫刺激の増加はTGF- $\alpha$ が存在することを示し、免疫刺激の増加がないことはTGF- $\alpha$ が存在しないことを示す、前記方法。

[本発明1057]

免疫刺激が、免疫刺激サイトカイン及び／または免疫刺激分子の発現を含む、本発明1056の方法。

[本発明1058]

前記免疫刺激サイトカイン及び／または免疫刺激分子が、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、IFN- $\beta$ 、IL-1、IL-2、IL-4、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12、IL-18、及び顆粒球マクロファージコロニー刺激因子のうちの1つまたは複数である、本発明1057の方法。

[本発明1059]

免疫刺激が、免疫細胞の増殖の増加を含む、本発明1056の方法。

[本発明1060]

前記免疫細胞がT細胞である、本発明1059の方法。

[本発明1061]

前記細胞がエクスピボにある、本発明1056～1060のいずれかの方法。

[本発明1062]

本発明1001～1031のいずれかのポリペプチドを作製するための方法であって、前記ポリペプチドをコードするスクレオチドを細胞内で発現させることを含む、前記方法。

[本発明1063]

T細胞をインビトロで増殖させるための方法であって、本発明1038～1041のいずれかのインビトロのT細胞を、TGF- $\alpha$ を含む組成物と接触させることを含む、前記方法。

[本発明1064]

前記組成物が1～50ng/mlのTGF- $\alpha$ を含む、本発明1063の方法。

[本発明1065]

前記組成物がIL-2をさらに含む、本発明1063または1064の方法。

[本発明1066]

前記組成物が20～400U/mlのIL-2を含む、本発明1065の方法。

[本発明1067]

前記細胞をフィーダー細胞と接触させることをさらに含む、本発明1063～1066のいずれかの方法。

[本発明1068]

前記フィーダー細胞が放射線照射されている、本発明1067の方法。

[本発明1069]

前記T細胞とフィーダー細胞との接触が除かれている、本発明1063～1066のいずれかの方法。

[本発明1070]

前記T細胞が制御性T細胞である、本発明1063～1069のいずれかの方法。

[本発明1071]

前記増殖した制御性T細胞が、10%未満の非制御性T細胞を含む、本発明1070の方法。

[本発明1072]

患者における疾患または病的状態を治療するための方法であって、本発明1038～1042のいずれかの細胞を前記患者に投与することを含む、前記方法。

[本発明1073]

前記細胞が制御性T細胞である、本発明1072の方法。

[本発明1074]

前記疾患が自己免疫疾患である、本発明1073の方法。

[本発明1075]

前記疾患が癌である、本発明1072の方法。

[本発明1076]

インビトロの前記細胞とTGF- $\beta$ を含む組成物とを接触させることを含む方法によつて前記細胞をインビトロで増殖させることをさらに含む、本発明1072～1075のいずれかの方法。

[本発明1077]

前記組成物が1～50ng/mLのTGF- $\beta$ を含む、本発明1076の方法。

[本発明1078]

前記組成物がIL-2をさらに含む、本発明1076または1077の方法。

[本発明1079]

前記組成物が20～400U/mLのIL-2を含む、本発明1078の方法。

[本発明1080]

前記細胞をフィーダー細胞と接触させることをさらに含む、本発明1076～1079のいずれかの方法。

[本発明1081]

前記フィーダー細胞が放射線照射されている、本発明1080の方法。

[本発明1082]

前記T細胞とフィーダー細胞との接触が除かれている、本発明1076～1079のいずれかの方法。

[本発明1083]

前記T細胞が制御性T細胞である、本発明1076～1082のいずれかの方法。

[本発明1084]

前記増殖した制御性T細胞が、10%未満の非制御性T細胞を含む、本発明1083の方法。

[本発明1085]

前記自己免疫疾患が関節リウマチである、本発明1074または本発明1076～1084のいずれかの方法。

[本発明1086]

前記患者へのTGF- $\beta$ の投与をさらに含む、本発明1072～1085のいずれかの方法。

本発明の他の目的、特徴及び利点は以下の詳細な記載から明らかになるであろう。しかしながら、本発明の趣旨及び範囲の範囲内にある種々の変更及び改変がこの詳細な記載から当業者に明らかになる以上、詳細な記載及び具体的な実施例は、本発明の好ましい実施形態を示しつつ説明目的のみで提供されることを理解すべきである。