

【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】平成17年12月22日(2005.12.22)

【公表番号】特表2004-529636(P2004-529636A)

【公表日】平成16年9月30日(2004.9.30)

【年通号数】公開・登録公報2004-038

【出願番号】特願2002-576287(P2002-576287)

【国際特許分類第7版】

C 1 2 N 15/09  
 A 6 1 K 35/14  
 A 6 1 K 35/28  
 A 6 1 K 39/395  
 A 6 1 P 35/00  
 A 6 1 P 35/02  
 A 6 1 P 37/02  
 C 0 7 K 14/725  
 C 1 2 N 5/10

【F I】

C 1 2 N 15/00 Z N A A  
 A 6 1 K 35/14 Z  
 A 6 1 K 35/28  
 A 6 1 K 39/395 U  
 A 6 1 P 35/00  
 A 6 1 P 35/02  
 A 6 1 P 37/02  
 C 0 7 K 14/725  
 C 1 2 N 5/00 B

【手続補正書】

【提出日】平成16年10月27日(2004.10.27)

【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】

細胞表面膜上にCD19特異的キメラ受容体を発現および保有し、該キメラ受容体が免疫細胞のエフェクター機能のための細胞内シグナリングドメイン、少なくとも1つの膜貫通ドメインおよび少なくとも1つの細胞外ドメインからなり、細胞外ドメインがCD19特異的受容体を含む、遺伝子工学的に作製されたCD19特異的免疫細胞。

【請求項2】

免疫細胞が、T細胞、ナチュラルキラー細胞、マクロファージ、好中球および骨髄幹細胞よりなる群から選択される、請求項1に記載のCD19特異的免疫細胞。

【請求項3】

悪性でないヒト細胞である、請求項2に記載のCD19特異的免疫細胞。

【請求項4】

細胞表面膜上にCD19特異的キメラ受容体を発現および保有し、該キメラ受容体が

a) (1) CD3のゼータ、イータ、デルタ、ガンマまたはイプシロン鎖、(2) MB

1鎖、(3) B29、(4) Fc RIIIIおよび(5) Fc RIよりなる群から選択される細胞内シグナリングドメインの群から選択される細胞内シグナリングドメイン；

b) 少なくとも1つの膜貫通ドメイン；ならびに

c) CD19特異的受容体を含む少なくとも1つの細胞外ドメイン

からなる、遺伝子工学的に作製されたCD19特異的T細胞。

【請求項5】

CD4<sup>+</sup>であり、*in vitro*でCD19<sup>+</sup>悪性B細胞と共存培養した際にIL-2を産生する、請求項4に記載のCD19特異的T細胞。

【請求項6】

CD8<sup>+</sup>またはCD4<sup>+</sup>であり、*in vitro*でターゲット細胞と共存培養した際にCD19<sup>+</sup>ターゲット悪性B細胞を溶解する、請求項4に記載のCD19特異的T細胞。

【請求項7】

CD4<sup>+</sup>細胞とCD8<sup>+</sup>細胞の混合集団を含む、請求項4に記載のCD19特異的T細胞。

【請求項8】

CD19特異的受容体がCD19に対する一本鎖モノクローナル抗体のFv領域を含む、請求項4に記載のCD19特異的T細胞。

【請求項9】

細胞内シグナリングドメインがヒトCD3ゼータ鎖に由来する、請求項8に記載のCD19特異的T細胞。

【請求項10】

CD19特異的キメラ受容体がscFvFc： を含み、ここでscFvFcは細胞外ドメインを表わし、scFvはCD19に対する一本鎖モノクローナル抗体のV<sub>H</sub>およびV<sub>L</sub>鎖を表わし、FcはIgG<sub>1</sub>の定常部の少なくとも一部を表わし、そして はヒトCD3のゼータ鎖の細胞内シグナリングドメインを表わす、請求項9に記載のCD19特異的T細胞。

【請求項11】

細胞外ドメインと細胞内シグナリングドメインがヒトCD4の膜貫通ドメインにより連結されている、請求項10に記載のCD19特異的T細胞。

【請求項12】

キメラ受容体がSEQ ID NO：2のアミノ酸23～634である、請求項10に記載のCD19特異的T細胞。

【請求項13】

下記よりなるCD19特異的キメラT細胞受容体：

a) (1) CD3のゼータ、イータ、デルタ、ガンマまたはイプシロン鎖、(2) MB1鎖、(3) B29、(4) Fc RIIIIおよび(5) Fc RIよりなる群から選択される細胞内シグナリングドメインの群から選択される細胞内シグナリングドメイン；

b) 少なくとも1つの膜貫通ドメイン；ならびに

c) CD19特異的受容体を含む少なくとも1つの細胞外ドメイン。

【請求項14】

scFvFc： を含むキメラT細胞受容体であり、ここでscFvFcは細胞外ドメインを表わし、scFvはCD19に対する一本鎖モノクローナル抗体のV<sub>H</sub>およびV<sub>L</sub>鎖を表わし、FcはIgG<sub>1</sub>の定常部の少なくとも一部を表わし、そして はヒトCD3のゼータ鎖のエフェクター機能細胞内シグナリングドメインを表わす、請求項13に記載のCD19特異的キメラT細胞受容体。

【請求項15】

細胞外ドメインと細胞内ドメインがヒトCD4の膜貫通ドメインにより連結されている、請求項14に記載のCD19特異的キメラT細胞受容体。

【請求項16】

SEQ ID NO: 2のアミノ酸23~634である、請求項15に記載のCD19特異的キメラT細胞受容体。

【請求項17】

請求項13~16のいずれか1項に記載のCD19特異的キメラT細胞受容体をコードするDNA構築体。

【請求項18】

請求項17に記載のDNA構築体を発現に適正な配向で含むプラスミド発現ベクター。

【請求項19】

請求項1に記載のCD19特異的免疫細胞を療法有効量含む、哺乳動物におけるCD19<sup>+</sup>悪性疾患を処置するための組成物。

【請求項20】

請求項4~12のいずれか1項に記載のCD19特異的T細胞を療法有効量含み、所望により同時にIL-2をT細胞の効果の補助に有効な量を含む、ヒト患者におけるCD19<sup>+</sup>悪性疾患を処置するための組成物。

【請求項21】

悪性疾患が、CD19<sup>+</sup>急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ芽球性白血病、CD19<sup>+</sup>リンパ腫および慢性リンパ球性白血病よりなる群から選択される、請求項19または20に記載の組成物。

【請求項22】

患者が以前に骨髄除去化学療法および幹細胞レスキューを受けている、請求項19または20に記載の組成物。

【請求項23】

請求項4に記載のCD19特異的T細胞を作製および拡張する方法であって、CD19特異的キメラ受容体をコードするDNA構築体を含む発現ベクターでT細胞をトランスフェクションし、次いで細胞をCD19<sup>+</sup>細胞、組換えCD19、または該キメラ受容体に対する抗体で刺激して細胞を増殖させることを含む方法。

【請求項24】

DNAから内毒素を枯渇させておき、細胞をマイトジェンで刺激した後にエレクトロポレーションを行う、請求項23に記載の方法。

【請求項25】

T細胞が悪性でないヒト細胞である、請求項24に記載の方法。

【請求項26】

T細胞が末梢血単核細胞である、請求項25に記載の方法。

【請求項27】

キメラ受容体の細胞内シグナリングドメインがヒトCD3のゼータ鎖である、請求項23に記載の方法。

【請求項28】

CD19特異的キメラ受容体がscFvFc: を含み、ここでscFvFcは細胞外ドメインを表わし、scFvはCD19に対する一本鎖モノクローナル抗体のV<sub>H</sub>およびV<sub>L</sub>鎖を表わし、FcはIgG<sub>1</sub>の定常部の少なくとも一部を表わし、そしてはヒトCD3のゼータ鎖の細胞内シグナリングドメインを表わす、請求項27に記載の方法。

【請求項29】

細胞外ドメインと細胞内シグナリングドメインがヒトCD4の膜貫通ドメインにより連結されている、請求項28に記載の方法。

【請求項30】

キメラ受容体がSEQ ID NO: 2のアミノ酸23~634である、請求項29に記載の方法。

【請求項31】

トランスフェクションした細胞をクローニングし、組み込まれた再配列していない単一プラスミドの存在およびキメラ受容体の発現を示すクローンをex vivoで拡張する

、請求項 23 ~ 30 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 32】

e x v i v o 拡張のために選択したクローンが C D 8 <sup>+</sup> であり、C D 1 9 <sup>+</sup> ターゲット細胞を特異的に認識して溶解する能力を示す、請求項 31 に記載の方法。

【請求項 33】

e x v i v o 拡張のために選択したクローンが、同じ方法でトランスフェクションした他の細胞と比較して、C D 1 9 <sup>+</sup> ターゲット細胞を特異的に認識して溶解する能力の増強を示す、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 34】

キメラ受容体が s c F v F c : 受容体を含み、クローンを I L - 2 および O K T 3 抗体で刺激することにより拡張させる、請求項 33 に記載の方法。

【請求項 35】

請求項 4 に記載の C D 1 9 特異的 T 細胞を療法有効量含む、患者における有害な B 細胞機能を阻害するための組成物。

【請求項 36】

C D 1 9 特異的 T 細胞を投与して患者の自己免疫疾患を処置することを特徴とする、請求項 35 に記載の組成物。

【請求項 37】

自己免疫疾患が全体的または部分的に B 細胞により仲介される、請求項 36 に記載の組成物。

【請求項 38】

患者に外来物質を投与する前に、C D 1 9 特異的再指向 T 細胞を投与して、患者において免疫抑制を生じさせることを特徴とする、請求項 37 に記載の組成物。

【請求項 39】

外来物質がモノクローナル抗体、D N A、ウイルスまたは細胞である、請求項 38 に記載の組成物。