

【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30年11月8日(2018.11.8)

【公表番号】特表2017-531430(P2017-531430A)

【公表日】平成29年10月26日(2017.10.26)

【年通号数】公開・登録公報2017-041

【出願番号】特願2017-518478(P2017-518478)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

C 1 2 N 5/0783 (2010.01)

A 6 1 K 35/17 (2015.01)

A 6 1 K 31/436 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/04 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

C 1 2 N 5/10

C 1 2 N 5/0783

A 6 1 K 35/17 Z

A 6 1 K 31/436

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 37/04

A 6 1 P 43/00 1 2 1

【手続補正書】

【提出日】平成30年9月27日(2018.9.27)

【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】

操作された免疫細胞の活性化のレベルを調節するための方法であって、

(a) キメラ抗原受容体(CAR)をコードする少なくとも第1のポリヌクレオチドによって、免疫細胞をトランスフェクトする工程であって、CARが外部リガンドによってインビボおよび/またはインビトロで活性化され得、CARが第1の二量体形成ドメインを含む、工程；ならびに

(b) 免疫細胞がCARおよび阻害性膜タンパク質(IMP)複合体を共発現するように、操作された阻害性膜タンパク質(IMP)複合体をコードする少なくとも第2のポリヌクレオチドによって、免疫細胞をさらにトランスフェクトする工程であって、IMP複合体が、1つの細胞内阻害性シグナリングドメインおよび1つの第2の二量体形成ドメインを少なくとも含む、工程；

(c) CARによってシグナルが伝達されるように、操作された免疫細胞を外部リガンドと接触させる工程；ならびに、次いで、

(d) IMPとCARの非共有結合的に結合した高分子複合体を形成するために、IMPの二量体形成ドメインおよびCAR分子の二量体形成ドメインに結合する可溶性化合物を添加するこ

とによって、CARのシグナル伝達のレベルを低下させる工程を含み、それによって、操作された免疫細胞の活性化のレベルを調節する、前記方法。

**【請求項 2】**

第1および第2の二量体形成ドメインがCID二量体形成ドメインである、請求項1記載の方法。

**【請求項 3】**

免疫細胞がT細胞である、請求項1または2記載の方法。

**【請求項 4】**

二量体形成ドメインが細胞外にある、請求項1～3のいずれか一項記載の方法。

**【請求項 5】**

両方の二量体形成ドメインが細胞内にある、請求項1～3のいずれか一項記載の方法。

**【請求項 6】**

阻害性シグナリングドメインがPD1に由来する、請求項1～5のいずれか一項記載の方法。

**【請求項 7】**

可溶性化合物がラパログである、請求項1～6のいずれか一項記載の方法。

**【請求項 8】**

可溶性化合物がラパマイシンである、請求項1～6のいずれか一項記載の方法。

**【請求項 9】**

第1および第2の二量体形成ドメインが、それぞれSEQ ID NO：14およびSEQ ID NO：15と少なくとも80%の同一性を有する、請求項1～8のいずれか一項記載の方法。

**【請求項 10】**

キメラ抗原受容体（CAR）による活性化のレベルが阻害性膜タンパク質（IMP）複合体によって制御される、操作された免疫細胞を作製するための方法であって、

（a）CARをコードする少なくとも第1のポリヌクレオチドによって、免疫細胞をトランスフェクトする工程であって、CARが第1の二量体形成ドメインを含む、工程；

（b）阻害性ドメインを転位させる可溶性化合物と接触される、1つの阻害性シグナリングドメインおよび1つの第2の二量体形成ドメインを少なくとも含む操作されたIMP複合体をコードする少なくとも第2のポリヌクレオチドによって、免疫細胞をトランスフェクトする工程；ならびに

（c）第1および第2のポリペプチドが膜において共発現されている免疫細胞を選択する工程

を含み、

両方の二量体形成ドメインが、可溶性化合物の存在を介して互いに非共有結合的に結合可能である、前記方法。

**【請求項 11】**

T細胞受容体（TCR）成分をコードする少なくとも1つの遺伝子を不活化する工程をさらに含む、請求項10記載の方法。

**【請求項 12】**

少なくとも2つの膜貫通キメラポリペプチド；

・ 1つの二量体形成ドメインを含むキメラ抗原受容体である、第1の膜貫通キメラポリペプチド；

・ 1つの細胞内阻害性シグナリングドメインおよび1つの二量体形成ドメインを少なくとも含む操作された阻害性膜タンパク質（IMP）複合体である、第2の膜貫通キメラポリペプチド

を含む、阻害性二重CAR/IMP複合体であって、

両方の二量体形成ドメインが、可溶性化合物の存在を介して互いに非共有結合的に結合可能である、前記阻害性二重CAR/IMP複合体。

**【請求項 13】**

両方の二量体形成ドメインが細胞外に位置する、請求項12記載の阻害性二重CAR/IMP複

合体。

【請求項 1 4】

阻害性ドメインがPD-1である、請求項12または13記載の阻害性二重CAR/IMP複合体。

【請求項 1 5】

二量体形成ドメインがFKBPまたはFRBである、請求項12～14のいずれか一項記載の阻害性二重CAR/IMP複合体。

【請求項 1 6】

第1および第2の二量体形成ドメインが、それぞれSEQ ID NO：14およびSEQ ID NO：15と少なくとも80%の同一性を有する、請求項15記載の阻害性二重CAR/IMP複合体。

【請求項 1 7】

表面上で、少なくとも1つの細胞内阻害性シグナリングドメインを含む阻害性膜タンパク質（IMP）複合体と共にキメラ抗原受容体（CAR）を発現する、操作された免疫細胞であって、CARおよびIMPが二量体形成ドメインを各々含み、両方の二量体形成ドメインが、IMPとCARの非共有結合的に結合した高分子複合体を形成するために同一の可溶性化合物と相互作用する、前記操作された免疫細胞。

【請求項 1 8】

IMPキメラポリペプチドの阻害性ドメインが、PD-1、CTLA-4、LAG3、Tim3、BTLA、BY55、TIGIT、LAIR1、SIGLEC10、2B4、PPP2CA、PPP2CB、PTPN6、PTPN22、CD96、CRTAM、SIGLEC7、SIGLEC9、TNFRSF10B、TNFRSF10A、CASP8、CASP10、CASP3、CASP6、CASP7、FADD、FAS、TGFBRII、TGFBRI、SMAD2、SMAD3、SMAD4、SMAD10、SKI、SKIL、TGIF1、IL10RA、IL10RB、HMOX2、IL6R、IL6ST、EIF2AK4、CSK、PAG1、SIT1、FOXP3、PRDM1、BATF、GUCY1A2、GUCY1A3、GUCY1B2、GUCY1B3の中から選択される、請求項17記載の操作された免疫細胞。

【請求項 1 9】

両方の二量体形成ドメインが細胞外にある、請求項17または18記載の操作された免疫細胞。

【請求項 2 0】

両方の二量体形成ドメインが細胞内にある、請求項17または18記載の操作された免疫細胞。

【請求項 2 1】

その必要のある患者を処置するための方法において使用するための医薬の製造のための、請求項17～20のいずれか一項記載の操作された免疫細胞の使用であって、

該方法が、

免疫細胞の患者への投与、

患者における免疫細胞の活性化を調節するための二量体形成の化学的誘導剤（CID）の投与

を含む、前記使用。

【請求項 2 2】

IMPとCARの非共有結合的に結合した高分子複合体を形成するために、IMPの二量体形成ドメインおよびCARの二量体形成ドメインに結合可能な可溶性化合物と組み合わせた、請求項17～20のいずれか一項記載の操作された免疫細胞。