

【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2年1月16日(2020.1.16)

【公表番号】特表2019-506143(P2019-506143A)

【公表日】平成31年3月7日(2019.3.7)

【年通号数】公開・登録公報2019-009

【出願番号】特願2018-530845(P2018-530845)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/62	(2006.01)
C 1 2 N	15/13	(2006.01)
C 1 2 N	15/12	(2006.01)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)
C 1 2 N	15/57	(2006.01)
C 1 2 N	7/01	(2006.01)
C 1 2 P	21/02	(2006.01)
C 0 7 K	19/00	(2006.01)
C 0 7 K	14/46	(2006.01)
C 1 2 N	9/64	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 K	38/17	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/04	(2006.01)
A 6 1 P	37/06	(2006.01)
A 6 1 P	37/02	(2006.01)
C 1 2 N	5/0783	(2010.01)
C 1 2 N	15/86	(2006.01)
C 1 2 N	15/85	(2006.01)
C 0 7 K	16/00	(2006.01)
C 0 7 K	14/725	(2006.01)
C 0 7 K	14/705	(2006.01)
C 1 2 N	15/90	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/62	Z N A Z
C 1 2 N	15/13	
C 1 2 N	15/12	
C 1 2 N	5/10	
C 1 2 N	15/57	
C 1 2 N	7/01	
C 1 2 P	21/02	C
C 0 7 K	19/00	
C 0 7 K	14/46	
C 1 2 N	9/64	Z
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 K	38/17	
A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	37/04	
A 6 1 P	37/06	

A 6 1 P	37/02	
C 1 2 N	5/0783	
C 1 2 N	15/86	Z
C 1 2 N	15/85	Z
C 0 7 K	16/00	
C 0 7 K	14/725	
C 0 7 K	14/705	
C 1 2 N	15/90	Z

【手続補正書】

【提出日】令和1年11月29日(2019.11.29)

【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】

(I)

a) キメラアポトーシス促進ポリペプチドをコードする第1のポリヌクレオチドであって、ここで該キメラアポトーシス促進ポリペプチドは、

(i) アポトーシス促進ポリペプチド領域；

(ii) F K B P 1 2 - ラパマイシン結合(F R B)ドメインポリペプチド、またはF R Bバリアントポリペプチド領域；および

(iii) F K B P 1 2 ポリペプチド領域；

を含む、第1のポリヌクレオチド、ならびに

b) キメラ共刺激ポリペプチドをコードする第2のポリヌクレオチドであって、ここで該キメラ共刺激ポリペプチドは、2個のF K B P 1 2 バリアントポリペプチド領域ならびに

i) M y D 8 8 ポリペプチド領域もしくはT I R ドメインを欠く短縮型M y D 8 8 ポリペプチド領域；または

ii) M y D 8 8 ポリペプチド領域もしくはT I R ドメインを欠く短縮型M y D 8 8 ポリペプチド領域、およびC D 4 0 細胞外ドメインを欠くC D 4 0 細胞質ポリペプチド領域、

を含む、第2のポリヌクレオチド、あるいは

(II)

a) キメラアポトーシス促進ポリペプチドをコードする第1のポリヌクレオチドであって、ここで該キメラアポトーシス促進ポリペプチドは、

i) アポトーシス促進ポリペプチド領域；および

ii) F K B P 1 2 バリアントポリペプチド領域；

を含む、第1のポリヌクレオチド、ならびに

b) キメラ共刺激ポリペプチドをコードする第2のポリヌクレオチドであって、ここで該キメラ共刺激ポリペプチドは、

i) F K B P 1 2 - ラパマイシン結合(F R B)ドメインポリペプチドまたはF R Bバリアントポリペプチド領域；

ii) F K B P 1 2 ポリペプチド領域；および

iii) M y D 8 8 ポリペプチド領域もしくはT I R ドメインを欠く短縮型M y D 8 8 ポリペプチド領域、またはM y D 8 8 ポリペプチド領域もしくはT I R ドメインを欠く短縮型M y D 8 8 ポリペプチド領域およびC D 4 0 細胞外ドメインを欠くC D 4 0 細胞質ポリペプチド領域、

を含む、第2のポリヌクレオチド、
を含む、改変された細胞。

【請求項2】

(I)

a) キメラアポトーシス促進ポリペプチドをコードする第1のポリヌクレオチドであって、ここで該キメラアポトーシス促進ポリペプチドは、

(i) アポトーシス促進ポリペプチド領域；

(ii) F K B P 1 2 - ラバマイシン結合 (F R B) ドメインポリペプチド、または F R B バリアントポリペプチド領域；および

(iii) F K B P 1 2 ポリペプチド領域；

を含む、第1のポリヌクレオチド、ならびに

b) キメラ共刺激ポリペプチドをコードする第2のポリヌクレオチドであって、ここで該キメラ共刺激ポリペプチドは、2個の F K B P 1 2 バリアントポリペプチド領域、ならびに

i) M y D 8 8 ポリペプチド領域もしくは T I R ドメインを欠く短縮型 M y D 8 8 ポリペプチド領域；または

ii) M y D 8 8 ポリペプチド領域もしくは T I R ドメインを欠く短縮型 M y D 8 8 ポリペプチド領域、および C D 4 0 細胞外ドメインを欠く C D 4 0 細胞質ポリペプチド領域、

を含む、第2のポリヌクレオチド、あるいは

(II)

a) キメラアポトーシス促進ポリペプチドをコードする第1のポリヌクレオチドであって、ここで該キメラアポトーシス促進ポリペプチドは、

i) アポトーシス促進ポリペプチド領域；および

ii) F K B P 1 2 バリアントポリペプチド領域；

を含む、第1のポリヌクレオチド、ならびに

b) キメラ共刺激ポリペプチドをコードする第2のポリヌクレオチドであって、ここで該キメラ共刺激ポリペプチドは、

i) F K B P 1 2 - ラバマイシン結合 (F R B) ドメインポリペプチドまたは F R B バリアントポリペプチド領域；

ii) F K B P 1 2 ポリペプチド領域；および

iii) M y D 8 8 ポリペプチド領域もしくは T I R ドメインを欠く短縮型 M y D 8 8 ポリペプチド領域、または M y D 8 8 ポリペプチド領域もしくは T I R ドメインを欠く短縮型 M y D 8 8 ポリペプチド領域および C D 4 0 細胞外ドメインを欠く C D 4 0 細胞質ポリペプチド領域、

を含む、第2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含む、核酸。

【請求項3】

前記プロモーターは、第3のポリヌクレオチドに作動可能に連結され、ここで該第3のポリヌクレオチドは、異種タンパク質をコードし、該異種タンパク質は、好ましくはキメラ抗原レセプターであり、より好ましくは組換え T C R である、請求項2に記載の核酸。

【請求項4】

請求項2または3に記載の核酸で形質導入またはトランスフェクトされた、改変された細胞。

【請求項5】

前記 F K B P 1 2 バリアントポリペプチドは、アミノ酸残基 3 6 でのアミノ酸置換を含み、3 6 位での該アミノ酸置換は、好ましくは、バリン、ロイシン、イソロイシンおよびアラニンからなる群より選択される、請求項1～4のいずれか1項に記載の改変された細胞または核酸。

【請求項 6】

前記 F K B P 1 2 バリアントポリペプチド領域は、F K B P 1 2 v 3 6 ポリペプチド領域である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞または核酸。

【請求項 7】

前記 F K B P 1 2 バリアントポリペプチド領域がリミズシド、A P 2 0 1 8 7 または A P 1 5 1 0 に結合する、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞または核酸。

【請求項 8】

前記 F R B バリアントポリペプチドは、

(i) C 7 ラパログに結合する、および / または

(i i) T 2 0 9 8 位もしくは W 2 1 0 1 位においてアミノ酸置換を含む、

請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞または核酸。

【請求項 9】

前記 F R B バリアントポリペプチド領域は、

(i) K L W (T 2 0 9 8 L) (F R B L) 、 K T F (W 2 1 0 1 F) 、 および K L F (T 2 0 9 8 L 、 W 2 1 0 1 F) からなる群より選択される、

(i i) F R B L である、ならびに / または

(i i i) S - o , p - ジメトキシフェニル (D M O P) - ラパマイシン、R - イソプロポキシラパマイシン、C 7 - イソブチルオキシラパマイシンおよび S - ブタンスルホニアミドラップからなる群より選択されるラパログに結合する、

請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞または核酸。

【請求項 10】

前記細胞または前記核酸は、キメラ抗原レセプターをコードするポリヌクレオチドを含み、ここで該キメラ抗原レセプターは、(i) 膜貫通領域、(i i) T 細胞活性化分子、および(i i i) 抗原認識部分を含む、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞または核酸。

【請求項 11】

項目(i i)において、前記 T 細胞活性化分子は、I T A M を含みシグナル 1 を与える分子、S y k ポリペプチド、Z A P 7 0 ポリペプチド、C D 3 ポリペプチド、および F c イブシロンレセプターガンマ (F c R 1) サブユニットポリペプチドからなる群より選択される、請求項 1 0 に記載の改変された細胞または核酸。

【請求項 12】

前記抗原認識部分は、

(i) 一本鎖可変フラグメントである、ならびに / または

(i i) 腫瘍細胞上の抗原、過剰増殖性疾患に関与する細胞上の抗原、ウイルス抗原、細菌抗原、C D 1 9 、 P S C A 、 H e r 2 / N e u 、 P S M A 、 M u c 1 M u c 1 、 M u c 1 、 R O R 1 、 メソテリン、G D 2 、 C D 1 2 3 、 M u c 1 6 、 C D 3 3 、 C D 3 8 、 および C D 4 4 v 6 からなる群より選択される抗原に結合する、

請求項 1 0 または 1 1 に記載の改変された細胞または核酸。

【請求項 13】

前記細胞は、組換え T 細胞レセプターをコードするポリヌクレオチドを含み、ここで該組換え T 細胞レセプターは、P R A M E 、B o b - 1 、およびN Y - E S O - 1 からなる群より選択される抗原性ポリペプチドに結合する、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞。

【請求項 14】

前記アポトーシス促進ポリペプチドは、カスパーぜ 1 、カスパーぜ 2 、カスパーぜ 3 、カスパーぜ 4 、カスパーぜ 5 、カスパーぜ 6 、カスパーぜ 7 、カスパーぜ 8 、カスパーぜ 9 、カスパーぜ 1 0 、カスパーぜ 1 1 、カスパーぜ 1 2 、カスパーぜ 1 3 、またはカスパーぜ 1 4 、F A D D (D E D) 、A P A F 1 (C A R D) 、C R A D D / R A I D D C A R D) 、A S C (C A R D) 、B a x 、B a k 、B c l - x L 、B c l - 2 、R I P K 3 、および R I P K 1 - R H I M からなる群より選択される、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか 1

項に記載の改変された細胞または核酸。

【請求項 15】

前記アポトーシス促進ポリペプチドは、カスパーゼポリペプチドであり、

該カスパーゼポリペプチドは、好ましくはカスパーゼ-9ポリペプチドであり、

該カスパーゼ-9ポリペプチドは、好ましくは配列番号300のアミノ酸配列を含み、および/またはCARDドメインを欠き、

前記カスパーゼポリペプチドは、最も好ましくは、表5または表6の中の触媒として活性なカスパーゼバリエントからなる群より選択されるアミノ酸置換を含み、好ましくは、D330A、D330E、およびN405Qからなる群より選択されるアミノ酸置換を含む改変されたカスパーゼ-9ポリペプチドである、

請求項1~14のいずれか1項に記載の改変された細胞または核酸。

【請求項 16】

前記短縮型MyD88ポリペプチドは、配列番号214もしくは305のアミノ酸配列、またはこれらの機能的フラグメントを有する、請求項1~15のいずれか1項に記載の改変された細胞または核酸。

【請求項 17】

前記MyD88ポリペプチド領域は、配列番号282のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを有する、請求項1~16のいずれか1項に記載の改変された細胞または核酸。

【請求項 18】

前記CD40細胞外ドメインを欠く前記CD40細胞質ポリペプチド領域は、配列番号216のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを有する、請求項1~17のいずれか1項に記載の改変された細胞または核酸。

【請求項 19】

(I)の前記改変された細胞において、

a) 前記キメラアポトーシス促進ポリペプチドは、CARDドメインを欠くカスパーゼ-9ポリペプチド、FRBLポリペプチド領域およびFKBP12ポリペプチド領域を含み；そして

b) 前記キメラ共刺激ポリペプチドは、TIRドメインを欠く短縮型MyD88ポリペプチド領域および2個のFKBP12v36ポリペプチド領域を含み、ならびに/または(II)の前記改変された細胞において、

a) 前記キメラアポトーシス促進ポリペプチドは、CARDドメインを欠くカスパーゼ-9ポリペプチドおよびFKBP12v36ポリペプチド領域を含み；そして

b) 前記キメラ共刺激ポリペプチドは、TIRドメインを欠く短縮型MyD88ポリペプチド領域およびFRBLポリペプチド領域およびFKBP12ポリペプチド領域を含む

請求項1に記載の改変された細胞。

【請求項 20】

(I)の前記改変された細胞において、

a) 前記キメラアポトーシス促進ポリペプチドは、CARDドメインを欠くカスパーゼ-9ポリペプチド、FRBLポリペプチド領域およびFKBP12ポリペプチド領域を含み；そして

b) 前記キメラ共刺激ポリペプチドは、TIRドメインを欠く短縮型MyD88ポリペプチド領域、細胞外ドメインを欠くCD40細胞質ポリペプチド領域、および2個のFKBP12v36ポリペプチド領域を含み、ならびに/または

(II)の前記改変された細胞において、

a) 前記キメラアポトーシス促進ポリペプチドは、CARDドメインを欠くカスパーゼ-9ポリペプチドおよびFKBP12v36ポリペプチド領域を含み；そして

b) 前記キメラ共刺激ポリペプチドは、TIRドメインを欠く短縮型MyD88ポリペプチド領域、細胞外ドメインを欠くCD40細胞質ポリペプチド領域、FRBLポリペプ

チド領域およびFKBP12ポリペプチド領域を含む、

請求項1に記載の改変された細胞。

【請求項21】

(I)の前記核酸において、前記FRBドメインペプチドまたはFRBバリアントポリペプチド領域および前記FKBP12ポリペプチド領域は、前記キメラアポトーシス促進ポリペプチドの前記アポトーシス促進ポリペプチド領域に対してアミノ末端側にあり、

a) 前記キメラアポトーシス促進ポリペプチドは、CARDドメインを欠くカスパーゼ-9ポリペプチド、FRB_Lポリペプチド領域およびFKBP12ポリペプチド領域を含み；そして

b) 前記キメラ共刺激ポリペプチドは、TIRドメインを欠く短縮型MyD88ポリペプチド領域および2個のFKBP12v36ポリペプチド領域を含み、ならびに／または(II)の前記核酸において、前記FRBドメインペプチドまたはFRBバリアントポリペプチド領域および前記FKBP12ポリペプチド領域は、前記キメラ共刺激ポリペプチドの前記MyD88ポリペプチド領域または短縮型MyD88ポリペプチド領域に対してアミノ末端側にあり、

a) 前記キメラアポトーシス促進ポリペプチドは、CARDドメインを欠くカスパーゼ-9ポリペプチドおよびFKBP12v36ポリペプチド領域を含み；そして

b) 前記キメラ共刺激ポリペプチドは、TIRドメインを欠く短縮型MyD88ポリペプチド領域およびFRB_Lポリペプチド領域およびFKBP12ポリペプチド領域を含む

、

請求項3に記載の核酸。

【請求項22】

(I)の前記核酸において、前記FRBドメインペプチドまたはFRBバリアントポリペプチド領域および前記FKBP12ポリペプチド領域は、前記キメラアポトーシス促進ポリペプチドの前記アポトーシス促進ポリペプチド領域に対してアミノ末端側にあり、

a) 前記キメラアポトーシス促進ポリペプチドは、CARDドメインを欠くカスパーゼ-9ポリペプチド、FRB_Lポリペプチド領域およびFKBP12ポリペプチド領域を含み；そして

b) 前記キメラ共刺激ポリペプチドは、TIRドメインを欠く短縮型MyD88ポリペプチド領域、細胞外ドメインを欠くCD40細胞質ポリペプチド領域、および2個のFKBP12v36ポリペプチド領域を含み、ならびに／または

(II)の前記核酸において、前記FRBドメインペプチドまたはFRBバリアントポリペプチド領域および前記FKBP12ポリペプチド領域は、前記キメラ共刺激ポリペプチドの前記MyD88ポリペプチド領域または短縮型MyD88ポリペプチド領域に対してアミノ末端側にあり、

a) 前記キメラアポトーシス促進ポリペプチドは、CARDドメインを欠くカスパーゼ-9ポリペプチドおよびFKBP12v36ポリペプチド領域を含み；そして

b) 前記キメラ共刺激ポリペプチドは、TIRドメインを欠く短縮型MyD88ポリペプチド領域、細胞外ドメインを欠くCD40細胞質ポリペプチド領域、FRB_Lポリペプチド領域およびFKBP12ポリペプチド領域を含む、

請求項3に記載の核酸。

【請求項23】

前記細胞は、

(i) T細胞、腫瘍浸潤リンパ球、NK-T細胞、もしくはNK細胞であるか、

(ii) T細胞、NK-T細胞、もしくはNK細胞であるか、

(iii) T細胞であるか、

(iv) 初代T細胞であるか、

(v) 細胞傷害性T細胞であるか、または

(vi) 胚性幹細胞(ESC)、人工多能性幹細胞(iPSC)、非リンパ球性造血細胞、非造血細胞、マクロファージ、ケラチノサイト、線維芽細胞、メラノーマ細胞、腫瘍浸

潤リンパ球、ナチュラルキラー細胞、ナチュラルキラーティン細胞、およびT細胞からなる群より選択される、

請求項1および4～20のいずれか1項に記載の改変された細胞。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0040

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0040】

図面は、本技術の実施形態を図示するものであって、限定するものではない。図示を明確にするためおよび容易にするために、図面は、一定の割合で拡大縮小して作成されておらず、場合によっては、特定の実施形態の理解を容易にするために、様々な態様が、誇張または拡大されて示されていることがある。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目1)

a) キメラアポトーシス促進ポリペプチドをコードする第1のポリヌクレオチドであって、ここで該キメラアポトーシス促進ポリペプチドは、

(i) アポトーシス促進ポリペプチド領域；

(ii) F K B P 1 2 - ラパマイシン結合(F R B)ドメインポリペプチド、またはF R Bバリアントポリペプチド領域；および

(iii) F K B P 1 2 またはF K B P 1 2 バリアントポリペプチド領域(F K B P 1 2 v)；

を含む、第1のポリヌクレオチド、ならびに

b) キメラ共刺激ポリペプチドをコードする第2のポリヌクレオチドであって、ここで該キメラ共刺激ポリペプチドは、2個のF K B P 1 2 バリアントポリペプチド領域ならびに

i) M y D 8 8 ポリペプチド領域もしくはT I R ドメインを欠く短縮型M y D 8 8 ポリペプチド領域；または

ii) M y D 8 8 ポリペプチド領域もしくはT I R ドメインを欠く短縮型M y D 8 8 ポリペプチド領域、およびC D 4 0 細胞外ドメインを欠くC D 4 0 細胞質ポリペプチド領域、

を含む、第2のポリヌクレオチド、

を含む、改変された細胞。

(項目2)

前記キメラ共刺激ポリペプチドは、2個のF K B P 1 2 バリアントポリペプチド領域およびT I R ドメインを欠く短縮型M y D 8 8 ポリペプチド領域を含む、項目1に記載の改変された細胞。

(項目3)

前記キメラ共刺激ポリペプチドは、2個のF K B P 1 2 バリアントポリペプチド領域、T I R ドメインを欠く短縮型M y D 8 8 ポリペプチド領域、およびC D 4 0 細胞外ドメインを欠くC D 4 0 細胞質ポリペプチド領域を含む、項目1に記載の改変された細胞。

(項目4)

前記キメラアポトーシス促進ポリペプチドは、(i)アポトーシス促進ポリペプチド領域、(ii)F R BまたはF R Bバリアントポリペプチド領域、および(iii)F K B P 1 2 ポリペプチド領域を含む、項目1～3のいずれかに記載の改変された細胞。

(項目5)

前記細胞は、異種タンパク質をコードする第3のポリヌクレオチドをさらに含む、項目1～5のいずれか1項に記載の改変された細胞。

(項目6)

前記異種タンパク質は、キメラ抗原レセプターである、項目6に記載の改変された細胞。

(項目 7)

前記異種タンパク質は、組換えT細胞レセプターである、項目7に記載の改変された細胞

。

(項目 8)

a) キメラアポトーシス促進ポリペプチドをコードする第1のポリヌクレオチドであって、ここで該キメラアポトーシス促進ポリペプチドは、

(i) アポトーシス促進ポリペプチド領域；

(i i) F K B P 1 2 - ラバマイシン結合 (F R B) ドメインポリペプチド、または F R B バリアントポリペプチド領域；および

(i i i) F K B P 1 2 または F K B P 1 2 バリアントポリペプチド領域 (F K B P 1 2 v) ；

を含む、第1のポリヌクレオチド、ならびに

b) キメラ共刺激ポリペプチドをコードする第2のポリヌクレオチドであって、ここで該キメラ共刺激ポリペプチドは、2個の F K B P 1 2 バリアントポリペプチド領域、ならびに

i) M y D 8 8 ポリペプチド領域もしくは T I R ドメインを欠く短縮型 M y D 8 8 ポリペプチド領域；または

i i) M y D 8 8 ポリペプチド領域もしくは T I R ドメインを欠く短縮型 M y D 8 8 ポリペプチド領域、および C D 4 0 細胞外ドメインを欠く C D 4 0 細胞質ポリペプチド領域、

を含む、第2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含む、核酸。

(項目 9)

前記キメラアポトーシス促進ポリペプチドは、アポトーシス促進ポリペプチド領域、F R B または F R B バリアントポリペプチド領域、および F K B P 1 2 ポリペプチド領域を含む、項目8に記載の核酸。

(項目 1 0)

前記キメラ共刺激ポリペプチドは、M y D 8 8 ポリペプチド領域または T I R ドメインを欠く短縮型 M y D 8 8 ポリペプチド領域を含む、項目8～9のいずれか1項に記載の核酸。

。

(項目 1 1)

前記キメラ共刺激ポリペプチドは、T I R ドメインを欠く短縮型 M y D 8 8 ポリペプチド領域および C D 4 0 細胞外ドメインを欠く C D 4 0 細胞質ポリペプチド領域を含む、項目8～9のいずれか1項に記載の核酸。

(項目 1 2)

前記プロモーターは、第3のポリヌクレオチドに作動可能に連結され、ここで該第3のポリヌクレオチドは、異種タンパク質をコードする、項目8～11のいずれか1項に記載の核酸。

(項目 1 3)

前記異種タンパク質は、キメラ抗原レセプターである、項目12に記載の核酸。

(項目 1 4)

前記異種タンパク質は、組換えT C R である、項目12に記載の核酸。

(項目 1 5)

前記核酸は、前記第1のポリヌクレオチドと前記第2のポリヌクレオチドとの間にリンカーポリペプチドをコードするポリヌクレオチドをさらに含み、ここで該リンカーポリペプチドは、翻訳中または翻訳後に、該第1のポリヌクレオチドおよび該第2のポリヌクレオチドの翻訳生成物を分断する、項目8～14のいずれか1項に記載の核酸。

(項目 1 6)

前記核酸は、前記第3のポリヌクレオチドと前記第1のポリヌクレオチドまたは前記第2

のポリヌクレオチドとの間にリンカーポリペプチドをコードするポリヌクレオチドをさらに含み、ここで該リンカーポリペプチドは、翻訳中または翻訳後に、該第3のポリヌクレオチドの翻訳生成物を、該第1のポリヌクレオチドまたは該第2のポリヌクレオチドの翻訳生成物から分断する、項目15に記載の核酸。

(項目17)

前記リンカーポリペプチドは、2Aポリペプチドである、項目15または16のいずれか1項に記載の核酸。

(項目18)

項目8～17のいずれか1項に記載の核酸で形質導入またはトランスフェクトされた、改変された細胞。

(項目19)

前記FRBポリペプチドまたはFRBバリアントポリペプチド領域および前記FKB P12ポリペプチドまたはFKB P12バリアントポリペプチド領域は、前記キメラアポトーシス促進ポリペプチドの前記アポトーシス促進ポリペプチドに対してアミノ末端側にある、項目1～18のいずれか1項に記載の改変された細胞または核酸。

(項目20)

前記FRBポリペプチドまたはFRBバリアントポリペプチド領域は、前記FKB P12ポリペプチドまたはFKB P12バリアントポリペプチド領域に対してアミノ末端側にある、項目19に記載の改変された細胞または核酸。

(項目21)

前記FKB P12ポリペプチドまたはFKB P12バリアントポリペプチド領域は、前記FRBまたはFRBバリアントポリペプチド領域に対してアミノ末端側にある、項目19に記載の改変された細胞または核酸。

(項目22)

前記FKB P12バリアントポリペプチド領域は、リガンドが前記FKB P12ポリペプチド領域に結合するより少なくとも100倍高い親和性で該リガンドに結合する、項目1～21のいずれか1項に記載の改変された細胞または核酸。

(項目23)

前記FKB P12バリアントポリペプチド領域は、リガンドが前記FKB P12ポリペプチド領域に結合するより少なくとも500倍高い親和性で該リガンドに結合する、項目1～21のいずれか1項に記載の改変された細胞または核酸。

(項目24)

前記FKB P12バリアントポリペプチド領域は、リガンドが野生型FKB P12ポリペプチド領域に結合するより少なくとも1000倍高い親和性で該リガンドに結合する、項目1～21のいずれか1項に記載の改変された細胞または核酸。

(項目25)

前記FKB P12バリアントポリペプチドは、アミノ酸残基36でのアミノ酸置換を含む、項目1～24のいずれか1項に記載の改変された細胞または核酸。

(項目26)

36位での前記アミノ酸置換は、バリン、ロイシン、イソロイシンおよびアラニンからなる群より選択される、項目25に記載の改変された細胞または核酸。

(項目27)

前記FKB P12バリアントポリペプチド領域は、FKB P12 v 36ポリペプチド領域である、項目1～21のいずれか1項に記載の改変された細胞または核酸。

(項目28)

前記リガンドは、リミズシドである、項目22～24のいずれか1項に記載の改変された細胞または核酸。

(項目29)

前記リガンドは、AP20187またはAP1510である、項目224のいずれか1項に記載の改変された細胞または核酸。

(項目 3 0)

前記 F R B バリアントポリペプチドは、 C 7 ラパログに結合する、項目 1 ~ 2 9 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞または核酸。

(項目 3 1)

前記 F R B バリアントポリペプチドは、 T 2 0 9 8 位または W 2 1 0 1 位においてアミノ酸置換を含む、項目 1 ~ 3 0 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞または核酸。

(項目 3 2)

前記 F R B バリアントポリペプチド領域は、 K L W (T 2 0 9 8 L) (F R B L) 、 K T F (W 2 1 0 1 F) 、および K L F (T 2 0 9 8 L 、 W 2 1 0 1 F) からなる群より選択される、項目 1 ~ 3 1 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞または核酸。

(項目 3 3)

前記 F R B バリアントポリペプチド領域は、 F R B L である、項目 1 ~ 3 2 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞または核酸。

(項目 3 4)

前記 F R B バリアントポリペプチド領域は、 S - o , p - ジメトキシフェニル (D M O P) - ラパマイシン、 R - イソプロポキシラパマイシン、 C 7 - イソブチルオキシラパマイシンおよび S - ブタジスルホニアミドラップからなる群より選択されるラパログに結合する、項目 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞。

(項目 3 5)

前記細胞または前記核酸は、キメラ抗原レセプターをコードするポリヌクレオチドを含み、ここで該キメラ抗原レセプターは、(i) 膜貫通領域、(i i) T 細胞活性化分子、および(i i i) 抗原認識部分を含む、項目 1 ~ 3 4 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞または核酸。

(項目 3 6)

前記 T 細胞活性化分子は、 I T A M を含みシグナル 1 を与える分子、 S y k ポリペプチド、 Z A P 7 0 ポリペプチド、 C D 3 ポリペプチド、および F c イブシロンレセプターガンマ (F c R 1) サブユニットポリペプチドからなる群より選択される、項目 3 3 に記載の改変された細胞または核酸。

(項目 3 7)

前記 T 細胞活性化分子は、 I T A M を含みシグナル 1 を与える分子、 C D 3 ポリペプチド、および F c イブシロンレセプターガンマ (F c R 1) サブユニットポリペプチドからなる群より選択される、項目 3 3 に記載の改変された細胞または核酸。

(項目 3 8)

前記抗原認識部分は、一本鎖可変フラグメントである、項目 3 5 ~ 3 7 1 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞または核酸。

(項目 3 9)

前記膜貫通領域は、 C D 8 膜貫通領域である、項目 3 5 ~ 3 8 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞または核酸。

(項目 4 0)

前記抗原認識部分は、腫瘍細胞上の抗原、過剰増殖性疾患に関する細胞上の抗原、ウイルス抗原、細菌抗原、 C D 1 9 、 P S C A 、 H e r 2 / N e u 、 P S M A 、 M u c 1 M u c 1 、 M u c 1 、 R O R 1 、メソテリン、 G D 2 、 C D 1 2 3 、 M u c 1 6 、 C D 3 3 、 C D 3 8 、および C D 4 4 v 6 からなる群より選択される抗原に結合する、項目 3 5 ~ 3 9 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞または核酸。

(項目 4 1)

前記抗原認識部分は、腫瘍細胞上の抗原、過剰増殖性疾患に関する細胞上の抗原、ウイルス抗原、細菌抗原、 C D 1 9 、 P S C A 、 H e r 2 / N e u 、 P S M A 、 M u c 1 M u c 1 、 M u c 1 、 R O R 1 、メソテリン、 G D 2 、 C D 1 2 3 、 M u c 1 6 、 C D 3 3 、 C D 3 8 、および C D 4 4 v 6 からなる群より選択される抗原に結合する、項目 3 5 ~ 3

0 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞または核酸。

(項目 4 2)

前記細胞は、組換え T 細胞レセプターをコードするポリヌクレオチドを含み、ここで該組換え T 細胞レセプターは、 P R A M E 、 B o b - 1 、および N Y - E S O - 1 からなる群より選択される抗原性ポリペプチドに結合する、項目 1 ~ 3 4 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞。

(項目 4 3)

前記アポトーシス促進ポリペプチドは、カスパーゼ 1 、カスパーゼ 2 、カスパーゼ 3 、カスパーゼ 4 、カスパーゼ 5 、カスパーゼ 6 、カスパーゼ 7 、カスパーゼ 8 、カスパーゼ 9 、カスパーゼ 10 、カスパーゼ 11 、カスパーゼ 12 、カスパーゼ 13 、またはカスパーゼ 14 、 F A D D (D E D) 、 A P A F 1 (C A R D) 、 C R A D D / R A I D D C A R D) 、 A S C (C A R D) 、 B a x 、 B a k 、 B c l - x L 、 B c l - 2 、 R I P K 3 、および R I P K 1 - R H I M からなる群より選択される、項目 1 ~ 4 2 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞または核酸。

(項目 4 4)

前記アポトーシス促進ポリペプチドは、カスパーゼポリペプチドである、項目 1 ~ 4 3 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞または核酸。

(項目 4 5)

前記アポトーシス促進ポリペプチドは、カスパーゼ - 9 ポリペプチドである、項目 4 4 に記載の改変された細胞または核酸。

(項目 4 6)

前記カスパーゼ - 9 ポリペプチドは、 C A R D ドメインを欠く、項目 4 5 に記載の核酸または細胞。

(項目 4 7)

前記カスパーゼポリペプチドは、配列番号 3 0 0 のアミノ酸配列を含む、項目 4 5 または 4 6 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞または核酸。

(項目 4 8)

前記カスパーゼポリペプチドは、表 5 または表 6 の中の触媒として活性なカスパーゼバリアントからなる群より選択されるアミノ酸置換を含む改変されたカスパーゼ - 9 ポリペプチドである、項目 4 4 ~ 4 7 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞または核酸。

(項目 4 9)

前記カスパーゼポリペプチドは、 D 3 3 0 A 、 D 3 3 0 E 、および N 4 0 5 Q からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む改変されたカスパーゼ - 9 ポリペプチドである、項目 4 8 に記載の改変された細胞または核酸。

(項目 5 0)

前記短縮型 M y D 8 8 ポリペプチドは、配列番号 2 1 4 もしくは 3 0 5 のアミノ酸配列、またはこれらの機能的フラグメントを有する、項目 1 ~ 4 9 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞または核酸。

(項目 5 1)

前記 M y D 8 8 ポリペプチドは、配列番号 2 8 2 のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを有する、項目 1 ~ 4 9 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞または核酸。

(項目 5 2)

前記細胞質 C D 4 0 ポリペプチドは、配列番号 2 1 6 のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを有する、項目 1 ~ 5 1 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞または核酸。

(項目 5 3)

a) 前記キメラアポトーシス促進ポリペプチドは、 C A R D ドメインを欠くカスパーゼ - 9 ポリペプチド、 F R B _ ポリペプチド領域および F K B P 1 2 ポリペプチド領域を含み；そして

b) 前記キメラ共刺激ポリペプチドは、 T I R ドメインを欠く短縮型 M y D 8 8 ポリペプチド領域および 2 個の F K B P 1 2 v 3 6 ポリペプチド領域を含む、

項目 1 に記載の改変された細胞。

(項目 5 4)

a) 前記キメラアポトーシス促進ポリペプチドは、C A R D ドメインを欠くカスパーゼ-9ポリペプチド、F R B₁ ポリペプチド領域およびF K B P 1 2 ポリペプチド領域を含み；そして

b) 前記キメラ共刺激ポリペプチドは、T I R ドメインを欠く短縮型M y D 8 8 ポリペプチド領域、細胞外ドメインを欠くC D 4 0 細胞質ポリペプチド領域、および2個のF K B P 1 2 v 3 6 ポリペプチド領域を含む、

項目 1 に記載の改変された細胞。

(項目 5 5)

a) 前記キメラアポトーシス促進ポリペプチドは、C A R D ドメインを欠くカスパーゼ-9ポリペプチド、F R B₁ ポリペプチド領域およびF K B P 1 2 ポリペプチド領域を含み；そして

b) 前記キメラ共刺激ポリペプチドは、T I R ドメインを欠く短縮型M y D 8 8 ポリペプチド領域および2個のF K B P 1 2 v 3 6 ポリペプチド領域を含む、

項目 1 9 に記載の核酸。

(項目 5 6)

a) 前記キメラアポトーシス促進ポリペプチドは、C A R D ドメインを欠くカスパーゼ-9ポリペプチド、F R B₁ ポリペプチド領域およびF K B P 1 2 ポリペプチド領域を含み；そして

b) 前記キメラ共刺激ポリペプチドは、T I R ドメインを欠く短縮型M y D 8 8 ポリペプチド領域、細胞外ドメインを欠くC D 4 0 細胞質ポリペプチド領域、および2個のF K B P 1 2 v 3 6 ポリペプチド領域を含む、

項目 1 9 に記載の核酸。

(項目 5 7)

前記細胞は、T 細胞、腫瘍浸潤リンパ球、N K - T 細胞、またはN K 細胞である、項目 1 ~ 8 、 1 8 、または 1 9 ~ 3 6 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞。

(項目 5 8)

前記細胞は、T 細胞、N K - T 細胞、またはN K 細胞である、項目 1 ~ 8 、 1 8 、または 1 9 ~ 3 6 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞。

(項目 5 9)

前記細胞は、T 細胞である、項目 1 ~ 8 、 1 8 、または 1 9 ~ 3 6 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞。

(項目 6 0)

前記細胞は、初代T 細胞である、項目 1 ~ 8 、 1 8 、または 1 9 ~ 3 6 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞。

(項目 6 1)

前記細胞は、細胞傷害性T 細胞である、項目 1 ~ 8 、 1 8 、または 1 9 ~ 3 6 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞。

(項目 6 2)

前記細胞は、胚性幹細胞 (E S C) 、人工多能性幹細胞 (i P S C) 、非リンパ球性造血細胞、非造血細胞、マクロファージ、ケラチノサイト、線維芽細胞、メラノーマ細胞、腫瘍浸潤リンパ球、ナチュラルキラー細胞、ナチュラルキラーT 細胞、またはT 細胞からなる群より選択される、項目 1 ~ 8 、 1 8 、または 1 9 ~ 3 6 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞。

(項目 6 3)

前記T 細胞は、ヘルパーT 細胞である、項目 1 ~ 8 、 1 8 、または 1 9 ~ 3 6 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞。

(項目 6 4)

前記細胞は、骨髄から得られるかまたは骨髄から調製される、項目 1 ~ 8 、 1 8 、または

19～36のいずれか1項に記載の改変された細胞。

(項目65)

前記細胞は、臍帯血から得られるかまたは臍帯血から調製される、項目1～8、18、または19～36のいずれか1項に記載の改変された細胞。

(項目66)

前記細胞は、末梢血から得られるかまたは末梢血から調製される、項目1～8、18、または19～36のいずれか1項に記載の改変された細胞。

(項目67)

前記細胞は、末梢血単核細胞から得られるかまたは末梢血単核細胞から調製される、項目1～8、18、または19～36のいずれか1項に記載の改変された細胞。

(項目68)

前記細胞は、ヒト細胞である、項目1～8、18、19～36または57～67のいずれか1項に記載の改変された細胞。

(項目69)

前記改変された細胞は、インビボで形質導入またはトランスフェクトされる、項目1～8、18、19～36または57～68のいずれか1項に記載の改変された細胞。

(項目70)

前記細胞は、エレクトロポレーション、ソノポレーション、バイオリストイック（例えば、A u 粒子での遺伝子銃）、脂質トランスフェクション、ポリマートラנסフェクション、ナノ粒子、またはポリプレックスからなる群より選択される方法を使用して、核酸ベクターによってトランスフェクトまたは形質導入される、項目1～8、18、19～36または57～69のいずれか1項に記載の改変された細胞。

(項目71)

a) キメラアポトーシス促進ポリペプチドをコードする第1のポリヌクレオチドであって、ここで該キメラアポトーシス促進ポリペプチドは、

(i) アポトーシス促進ポリペプチド領域；

(ii) F K B P 1 2 - ラパマイシン結合 (F R B) ドメインポリペプチド領域、またはそのバリアント；および

(iii) F K B P 1 2 ポリペプチドまたはF K B P 1 2 バリアントポリペプチド領域 (F K B P 1 2 v)；

を含む、第1のポリヌクレオチド、ならびに

b) キメラ共刺激ポリペプチドをコードする第2のポリヌクレオチドであって、ここで該キメラ共刺激ポリペプチドは、2個のF K B P 1 2 バリアントポリペプチド領域ならびに

i) M y D 8 8 ポリペプチド領域もしくはT I R ドメインを欠く短縮型M y D 8 8 ポリペプチド領域；または

ii) M y D 8 8 ポリペプチド領域もしくはT I R ドメインを欠く短縮型M y D 8 8 ポリペプチド領域、およびC D 4 0 細胞外ドメインを欠くC D 4 0 細胞質ポリペプチド領域、

を含む、第2のポリヌクレオチド、

を含む核酸を含む、キットまたは組成物。

(項目72)

前記キメラアポトーシス促進ポリペプチドは、アポトーシス促進ポリペプチド領域、F R B またはF R B バリアントポリペプチド領域、およびF K B P 1 2 ポリペプチド領域を含む、項目71に記載のキットまたは組成物。

(項目73)

前記キメラ共刺激ポリペプチドは、M y D 8 8 ポリペプチド領域またはT I R ドメインを欠く短縮型M y D 8 8 ポリペプチド領域を含む、項目71～72のいずれか1項に記載のキットまたは組成物。

(項目74)

前記キメラ共刺激ポリペプチドは、TIRドメインを欠く短縮型MyD88ポリペプチド領域およびCD40細胞外ドメインを欠くCD40細胞質ポリペプチド領域を含む、項目71～72のいずれか1項に記載のキットまたは組成物。

(項目75)

前記核酸は、項目8～17、19～212または55～56のいずれか1項に記載の核酸である、項目71に記載のキットまたは組成物。

(項目76)

第3のポリヌクレオチドをさらに含み、ここで該第3のポリヌクレオチドは、異種タンパク質をコードする、項目71～75のいずれか1項に記載のキットまたは組成物。

(項目77)

前記異種タンパク質は、キメラ抗原レセプターである、項目72に記載のキットまたは組成物。

(項目78)

前記異種タンパク質は、組換えTCRである、項目72に記載のキットまたは組成物。

(項目79)

ウイルスを含み、ここで該ウイルスは、前記第1のポリヌクレオチドおよび前記第2のポリヌクレオチドを含む、項目71～75のいずれか1項に記載のキットまたは組成物。

(項目80)

ウイルスを含み、ここで該ウイルスは、前記第1のポリヌクレオチド、前記第2のポリヌクレオチド、および前記第3のポリヌクレオチドを含む、項目72～78のいずれか1項に記載のキットまたは組成物。

(項目81)

ウイルスを含み、ここで該ウイルスは、前記第1のポリヌクレオチドおよび前記第3のポリヌクレオチドを含む、項目72～78のいずれか1項に記載のキットまたは組成物。

(項目82)

ウイルスを含み、ここで該ウイルスは、前記第2のポリヌクレオチドおよび前記第3のポリヌクレオチドを含む、項目72～78のいずれか1項に記載のキットまたは組成物。

(項目83)

キメラアポトーシス促進ポリペプチドを発現するための方法であって、ここで該キメラアポトーシス促進ポリペプチドは、

a) アポトーシス促進ポリペプチド領域；FRBポリペプチドまたはFRBバリアントポリペプチド領域；および

b) FKB P 1 2 ポリペプチド領域、

を含み、該方法は、

項目8～17、19～52、または55～56のいずれか1項に記載の核酸と細胞とを、該核酸が該細胞に組み込まれる条件下で接触させること、

を含み、それによって、該細胞が該キメラアポトーシス促進ポリペプチドを該組み込まれた核酸から発現する、方法。

(項目84)

前記細胞は、キメラ共刺激ポリペプチドをさらに発現し、ここで該キメラ共刺激ポリペプチドは、

a) 2個のFKB P 1 2 バリアントポリペプチド領域；ならびに

b) MyD88ポリペプチド領域もしくはTIRドメインを欠く短縮型MyD88ポリペプチド領域、またはMyD88ポリペプチド領域もしくはTIRドメインを欠く短縮型MyD88ポリペプチド領域、およびCD40細胞外ドメインを欠くCD40細胞質ポリペプチド領域、

を含む、項目83に記載の方法。

(項目85)

前記核酸は、前記細胞とエキソビオで接触させられる、項目83または84のいずれか1項に記載の方法。

(項目 8 6)

前記核酸は、前記細胞とインビオで接触させられる、項目 8 3 または 8 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 8 7)

被験体において免疫応答を刺激するための方法であって、該方法は、

a) 項目 1 ~ 8 、 1 8 、 1 9 ~ 3 6 、または 5 7 ~ 7 0 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞を該被験体へと移植すること、および

b) (a) の後に、有効量の、前記キメラ共刺激ポリペプチドの前記 F K B P 1 2 バリアントポリペプチド領域に結合するリガンドを投与して、細胞媒介性免疫応答を刺激すること、

を包含する方法。

(項目 8 8)

改変された細胞を使用する細胞治療を受けたことがある被験体にリガンドを投与するための方法であって、該方法は、前記キメラ共刺激ポリペプチドの前記 F K B P バリアント領域に結合するリガンドを該ヒト被験体に投与することを包含し、ここで該改変された細胞は、項目 1 ~ 8 、 1 8 、 1 9 ~ 3 6 、または 5 7 ~ 7 0 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞を含む、方法。

(項目 8 9)

被験体において移植された、改変された細胞の活性を制御するための方法であって、該方法は、

a) 項目 1 ~ 8 、 1 8 、 1 9 ~ 3 6 、または 5 7 ~ 7 0 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞を移植すること；および

b) (a) の後に、有効量の、前記キメラ共刺激ポリペプチドの前記 F K B P 1 2 バリアントポリペプチド領域に結合するリガンドを投与して、該移植された、改変された細胞の活性を刺激すること、
を包含する方法。

(項目 9 0)

標的細胞によって発現される標的抗原の上昇した発現と関連する疾患または状態を有する被験体を処置するための方法であって、該方法は、

a) 有効量の改変された細胞を該被験体に投与することであって；ここで該改変された細胞は、項目 1 ~ 8 、 1 8 、 1 9 ~ 3 6 、または 5 7 ~ 7 0 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞を含み、ここで該改変された細胞は、該標的抗原に結合する抗原認識部分を含むキメラ抗原レセプターを含む、こと、および

b) a) の後に、有効量の、前記キメラ共刺激ポリペプチドの前記 F K B P 1 2 バリアントポリペプチド領域に結合するリガンドを投与して、該被験体において標的抗原または標的細胞の数または濃度を低減すること、
を包含する方法。

(項目 9 1)

前記標的抗原は、腫瘍抗原である、項目 9 0 に記載の方法。

(項目 9 2)

標的細胞によって発現される標的抗原の上昇した発現と関連する疾患または状態を有する被験体を処置するための方法であって、該方法は、

a) 有効量の改変された細胞を該被験体に投与することであって、ここで該改変された細胞は、項目 1 ~ 8 、 1 8 、 1 9 ~ 3 6 、または 5 7 ~ 7 0 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞を含み、ここで該改変された細胞は、該標的抗原を認識しつつ該標的抗原に結合する組換え T 細胞レセプターを含む、こと、および

b) a) の後に、有効量の、前記キメラ共刺激ポリペプチドの前記 F K B P 1 2 バリアントポリペプチド領域に結合するリガンドを投与して、該被験体において標的抗原または標的細胞の数または濃度を低減すること、
を包含する方法。

(項目 9 3)

被験体において腫瘍のサイズを減少させるための方法であって、該方法は、

a) 項目 1 ~ 8 、 1 8 、 1 9 ~ 3 6 、または 5 7 ~ 7 0 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞を該被験体に投与することであって、ここで該細胞は、該腫瘍上の抗原に結合する抗原認識部分を含むキメラ抗原レセプターを含む、こと；および

b) a) の後に、有効量の、前記キメラ共刺激ポリペプチドの前記 F K B P 1 2 バリアントポリペプチド領域に結合するリガンドを投与して、該被験体において該腫瘍のサイズを減少させること、

を包含する方法。

(項目 9 4)

第 2 のリガンドの投与前に前記被験体から得られる第 1 のサンプル中の標的細胞の数または濃度を測定すること、該リガンドの投与後に該被験体から得られる第 2 のサンプル中の標的細胞の数または濃度を測定すること、および該第 1 のサンプル中の標的細胞の数または濃度と比較して、該第 2 のサンプル中の標的細胞の数または濃度の増加または減少を決定することを包含する、項目 9 0 ~ 9 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 9 5)

前記第 2 のサンプル中の標的細胞の濃度は、前記第 1 のサンプル中の標的細胞の濃度と比較して減少している、項目 9 4 に記載の方法。

(項目 9 6)

前記第 2 のサンプル中の標的細胞の濃度は、前記第 1 のサンプル中の標的細胞の濃度と比較して増加している、項目 9 4 に記載の方法。

(項目 9 7)

前記被験体は、前記改変された細胞の投与前または前記改変された細胞の投与と同時に幹細胞移植を受けたことがある、項目 8 7 ~ 9 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 9 8)

少なくとも $1 \times 1 0^6$ 個の形質導入またはトランスフェクトされた、改変された細胞は、前記被験体に投与される、項目 8 7 ~ 9 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 9 9)

少なくとも $1 \times 1 0^7$ 個の形質導入またはトランスフェクトされた、改変された細胞は、前記被験体に投与される、項目 8 7 ~ 9 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 0 0)

少なくとも $1 \times 1 0^8$ 個の改変された細胞は、前記被験体に投与される、項目 8 7 ~ 9 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 0 1)

前記 F K B P 1 2 バリアントポリペプチド領域は、 F K B P 1 2 v 3 6 であり、該 F K B P 1 2 バリアントポリペプチド領域に結合する前記リガンドは、 A P 1 9 0 3 である、項目 8 7 ~ 1 0 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 0 2)

被験体において移植された、改変された細胞の生存を調節するための方法であって、該方法は、

a) 項目 1 ~ 8 、 1 8 、 1 9 ~ 3 6 、または 5 7 ~ 7 0 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞を該被験体に移植すること；および

b) a) の後に、該被験体に、前記キメラアポトーシス促進ポリペプチドの前記 F R B ポリペプチドまたは F R B バリアントポリペプチド領域に結合するラパマイシンまたはラパログを、該キメラアポトーシス促進ポリペプチドを発現する該改変された細胞のうちの少なくとも 3 0 % を殺滅するために有効な量で投与すること、

を包含する方法。

(項目 1 0 3)

b) の後に、前記被験体に、前記キメラアポトーシス促進ポリペプチドの前記 F R B バリアントポリペプチド領域に結合するラパマイシンまたはラパログを、該キメラアポトーシ

ス促進ポリペプチドを発現する前記改変された細胞のうちの少なくとも30%を殺滅するために有効な量で投与すること、をさらに包含する、項目87～102のいずれか1項に記載の方法。

(項目104)

前記ラパマイシンまたはラパログは、前記キメラアポトーシス促進ポリペプチドを発現する前記改変された細胞のうちの少なくとも40%を殺滅するために有効な量で投与される、項目103に記載の方法。

(項目105)

前記ラパマイシンまたはラパログは、前記キメラアポトーシス促進ポリペプチドを発現する前記改変された細胞のうちの少なくとも50%を殺滅するために有効な量で投与される、項目102または103のいずれか1項に記載の方法。

(項目106)

前記ラパマイシンまたはラパログは、前記キメラアポトーシス促進ポリペプチドを発現する前記改変された細胞のうちの少なくとも60%を殺滅するために有効な量で投与される、項目102または103のいずれか1項に記載の方法。

(項目107)

前記ラパマイシンまたはラパログは、前記キメラアポトーシス促進ポリペプチドを発現する前記改変された細胞のうちの少なくとも70%を殺滅するために有効な量で投与される、項目102または103のいずれか1項に記載の方法。

(項目108)

前記ラパマイシンまたはラパログは、前記キメラアポトーシス促進ポリペプチドを発現する前記改変された細胞のうちの少なくとも80%を殺滅するために有効な量で投与される、項目102または103のいずれか1項に記載の方法。

(項目109)

前記ラパマイシンまたはラパログは、前記キメラアポトーシス促進ポリペプチドを発現する前記改変された細胞のうちの少なくとも90%を殺滅するために有効な量で投与される、項目102または103のいずれか1項に記載の方法。

(項目110)

前記ラパマイシンまたはラパログは、前記キメラアポトーシス促進ポリペプチドを発現する前記改変された細胞のうちの少なくとも95%を殺滅するために有効な量で投与される、項目102または103のいずれか1項に記載の方法。

(項目111)

前記ラパマイシンまたはラパログは、前記キメラアポトーシス促進ポリペプチドを発現する前記改変された細胞のうちの少なくとも99%を殺滅するために有効な量で投与される、項目102または103のいずれか1項に記載の方法。

(項目112)

前記キメラアポトーシス促進ポリペプチドは、FRB₁領域を含む、項目102～103のいずれか1項に記載の方法。

(項目113)

前記リガンドの1より多くの用量は、前記被験体に投与される、項目87～101のいずれか1項に記載の方法。

(項目114)

前記ラパマイシンまたはラパログの1より多くの用量は、前記被験体に投与される、項目102～113のいずれか1項に記載の方法。

(項目115)

前記改変された細胞を前記被験体から除去することを要する該被験体における状態の存在または非存在を同定すること；ならびに

該被験体において同定された該状態の該存在または非存在に基づいて、該被験体へラパマイシンもしくはラパログを投与するか、該被験体へのラパマイシンもしくは該ラパログのその後の投与量を維持するか、または該被験体への該ラパマイシンもしくは該ラパログ

のその後の投与量を調整すること、

をさらに包含する、項目87～113のいずれか1項に記載の方法。

(項目116)

前記改変された細胞を前記被験体から除去することを要する該被験体における状態の存在または非存在を含む情報を受け取ること；および

該被験体において同定された該状態の該存在または非存在に基づいて、該被験体へ前記ラパマイシンもしくはラパログを投与するか、該被験体へのラパマイシンもしくは該ラパログのその後の投与量を維持するか、または該被験体へのラパマイシンもしくは該ラパログのその後の投与量を調整すること、

をさらに包含する、項目87～113のいずれか1項に記載の方法。

(項目117)

前記改変された細胞を前記被験体から除去することを要する該被験体における状態の存在または非存在を同定すること；および

該被験体において同定された該状態の該存在、非存在またはステージに基づいて該被験体にラパマイシンもしくは前記ラパログを投与するか、該被験体に投与される該ラパマイシンもしくは該ラパログのその後の投与量を維持するか、または該被験体に投与される該ラパマイシンもしくは該ラパログのその後の投与量を調整する意思決定者に、該被験体において同定された該状態の該存在、非存在またはステージを伝達すること、

をさらに包含する、項目87～113のいずれか1項に記載の方法。

(項目118)

前記改変された細胞を前記被験体から除去することを要する該被験体における状態の存在または非存在を同定すること；および

該被験体において同定された該状態の該存在、非存在またはステージに基づいて、該被験体に前記ラパマイシンもしくは前記ラパログを投与するか、該被験体に投与される該ラパマイシンもしくは該ラパログのその後の投与量を維持するか、または該被験体に投与される該ラパマイシンもしくは該ラパログのその後の投与量を調整する指示を伝達すること、

をさらに包含する、項目87～113のいずれか1項に記載の方法。

(項目119)

前記被験体はがんを有する、項目87～118のいずれか1項に記載の方法。

(項目120)

前記改変された細胞は、腫瘍床に送達される、項目87～119のいずれか1項に記載の方法。

(項目121)

前記がんは、前記被験体の血液または骨髄に存在する、項目119または120のいずれか1項に記載の方法。

(項目122)

前記被験体は、血液または骨髄の疾患を有する、項目87～118のいずれか1項に記載の方法。

(項目123)

前記被験体は、鎌状赤血球貧血または異染性白質ジストロフィーと診断されている、項目87～118のいずれか1項に記載の方法。

(項目124)

前記患者は、原発性免疫不全状態、血球貪食性リンパ組織球症（HLL）または他の血球貪食状態、遺伝性骨髄不全状態、ヘモグロビン異常症、代謝状態、および破骨細胞状態からなる群より選択される状態と診断されている、項目87～118のいずれか1項に記載の方法。

(項目125)

前記患者は、重症複合免疫不全症（SCID）、複合免疫不全症（CVID）、先天性T細胞欠損／欠損症、分類不能型免疫不全症（CVI））、慢性肉芽腫症、IPEX（免疫不

全、多腺性内分泌障害、腸症、X連鎖)またはIPEX様、ウィスコット・オールドリッチ症候群、CD40リガンド欠損症、白血球接着不全、DOCA8欠損症、IL-10欠損症/IL-10レセプター欠損症、GATA2欠損症、X連鎖リンパ増殖性疾患(XLP)、軟骨毛髪形成不全、シュバッハマン・ダイアモンド症候群、ダイアモンド・ブラックファン貧血、先天性角化異常症、ファンコニー貧血、先天性好中球減少症、鎌状赤血球症、サラセニア、ムコ多糖症、スフィンゴリピドーシス、および大理石骨病からなる群より選択される疾患または状態と診断されている、項目87~118のいずれか1項に記載の方法。

(項目126)

a) キメラアポトーシス促進ポリペプチドをコードする第1のポリヌクレオチドであって、ここで該キメラアポトーシス促進ポリペプチドは、

i) アポトーシス促進ポリペプチド領域; および

ii) FKB P 12バリアントポリペプチド領域;

を含む、第1のポリヌクレオチド、ならびに

b) キメラ共刺激ポリペプチドをコードする第2のポリヌクレオチドであって、ここで該キメラ共刺激ポリペプチドは、

i) FKB P 12-ラパマイシン結合(FRB)ドメインポリペプチドまたはFRBバリアントポリペプチド領域;

ii) FKB P 12ポリペプチドまたはFKB P 12バリアントポリペプチド領域; および

iii) MyD88ポリペプチド領域もしくはTIRドメインを欠く短縮型MyD88ポリペプチド領域、またはMyD88ポリペプチド領域もしくはTIRドメインを欠く短縮型MyD88ポリペプチド領域およびCD40細胞外ドメインを欠くCD40細胞質ポリペプチド領域、

を含む、第2のポリヌクレオチド、

を含む、改変された細胞。

(項目127)

前記キメラ共刺激ポリペプチドは、MyD88ポリペプチド領域またはTIRドメインを欠く短縮型MyD88ポリペプチド領域を含む、項目126に記載の改変された細胞。

(項目128)

前記キメラ共刺激ポリペプチドは、TIRドメインを欠く短縮型MyD88ポリペプチド領域およびCD40細胞外ドメインを欠くCD40細胞質ポリペプチド領域を含む、項目126に記載の改変された細胞。

(項目129)

前記細胞は、第3のポリヌクレオチドをさらに含み、ここで該第3のポリヌクレオチドは、異種タンパク質をコードする、項目126~128のいずれか1項に記載の改変された細胞。

(項目130)

前記異種タンパク質は、キメラ抗原レセプターである、項目129に記載の改変された細胞。

(項目131)

前記異種タンパク質は、組換えTCRである、項目129に記載の改変された細胞。

(項目132)

a) キメラアポトーシス促進ポリペプチドをコードする第1のポリヌクレオチドであって、ここで該キメラアポトーシス促進ポリペプチドは、

i) アポトーシス促進ポリペプチド領域; および

ii) FKB P 12バリアントポリペプチド領域;

を含む、第1のポリヌクレオチド、ならびに

b) キメラ共刺激ポリペプチドをコードする第2のポリヌクレオチドであって、ここで該キメラ共刺激ポリペプチドは、

i) F K B P 1 2 - ラバマイシン結合 (F R B) ドメインポリペプチドまたは F R B バリアントポリペプチド領域；

i i) F K B P 1 2 ポリペプチド領域；および

i i i) M y D 8 8 ポリペプチド領域もしくは T I R ドメインを欠く短縮型 M y D 8 8 ポリペプチド領域、または M y D 8 8 ポリペプチド領域もしくは T I R ドメインを欠く短縮型 M y D 8 8 ポリペプチド領域および C D 4 0 細胞外ドメインを欠く C D 4 0 細胞質ポリペプチド領域、

を含む、第 2 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含む核酸。

(項目 1 3 3)

前記キメラ共刺激ポリペプチドは、M y D 8 8 ポリペプチド領域または T I R ドメインを欠く短縮型 M y D 8 8 ポリペプチド領域を含む、項目 1 3 2 に記載の核酸。

(項目 1 3 4)

前記キメラ共刺激ポリペプチドは、T I R ドメインを欠く短縮型 M y D 8 8 ポリペプチド領域および C D 4 0 細胞外ドメインを欠く C D 4 0 細胞質ポリペプチド領域を含む、項目 1 3 2 に記載の核酸。

(項目 1 3 5)

前記プロモーターは、第 3 のポリヌクレオチドに作動可能に連結され、ここで該第 3 のポリヌクレオチドは、異種タンパク質をコードする、項目 1 3 2 ~ 1 3 4 のいずれか 1 項に記載の核酸。

(項目 1 3 6)

前記異種タンパク質は、キメラ抗原レセプターである、項目 1 3 5 に記載の核酸。

(項目 1 3 7)

前記異種タンパク質は、組換え T C R である、項目 1 3 5 に記載の核酸。

(項目 1 3 8)

前記核酸は、前記第 1 のポリヌクレオチドと前記第 2 のポリヌクレオチドとの間にリンカーポリペプチドをコードするポリヌクレオチドをさらに含み、ここで該リンカーポリペプチドは、翻訳中または翻訳後に、該第 1 のポリヌクレオチドおよび該第 2 のポリヌクレオチドの翻訳生成物を分断する、項目 1 3 2 ~ 1 3 7 のいずれか 1 項に記載の核酸。

(項目 1 3 9)

前記核酸は、前記第 3 のポリヌクレオチドと前記第 1 のポリヌクレオチドまたは前記第 2 のポリヌクレオチドとの間にリンカーポリペプチドをコードするポリヌクレオチドをさらに含み、ここで該リンカーポリペプチドは、翻訳中または翻訳後に、該第 3 のポリヌクレオチドの翻訳生成物を、該第 1 のポリヌクレオチドまたは該第 2 のポリヌクレオチドの翻訳生成物から分断する、項目 1 3 8 に記載の核酸。

(項目 1 4 0)

前記リンカーポリペプチドは、2 A ポリペプチドである、項目 1 3 8 または 1 3 9 のいずれか 1 項に記載の核酸。

(項目 1 4 1)

項目 1 3 2 ~ 1 4 0 のいずれか 1 項に記載の核酸で形質導入またはトランスフェクトされた、改変された細胞。

(項目 1 4 2)

前記 F R B ポリペプチドまたは F R B バリアントポリペプチド領域および前記 F K B P 1 2 ポリペプチド領域は、前記キメラ共刺激ポリペプチドの前記 M y D 8 8 ポリペプチドまたは短縮型 M y D 8 8 ポリペプチドに対してアミノ末端側にある、項目 1 2 6 ~ 1 4 1 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞または核酸。

(項目 1 4 3)

前記 F R B ポリペプチドまたは F R B バリアントポリペプチド領域は、前記 F K B P 1 2 ポリペプチド領域に対してアミノ末端側にある、項目 1 4 2 に記載の改変された細胞または核酸。

(項目 144)

前記 F K B P 1 2 ポリペプチド領域は、前記 F R B または F R B バリアントポリペプチド領域に対してアミノ末端側にある、項目 142 に記載の改変された細胞または核酸。

(項目 145)

前記 F K B P 1 2 バリアントポリペプチド領域は、リガンドが前記 F K B P 1 2 ポリペプチド領域に結合するより少なくとも 100 倍高い親和性で該リガンドに結合する、項目 126 ~ 144 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞または核酸。

(項目 146)

前記 F K B P 1 2 バリアントポリペプチド領域は、リガンドが前記 F K B P 1 2 ポリペプチド領域に結合するより少なくとも 500 倍高い親和性で該リガンドに結合する、項目 126 ~ 144 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞または核酸。

(項目 147)

前記 F K B P 1 2 バリアントポリペプチド領域は、リガンドが前記 F K B P 1 2 ポリペプチド領域に結合するより少なくとも 1000 倍高い親和性で該リガンドに結合する、項目 126 ~ 144 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞または核酸。

(項目 148)

前記 F K B P 1 2 バリアントポリペプチドは、アミノ酸残基 36 でのアミノ酸置換を含む、項目 126 ~ 147 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞または核酸。

(項目 149)

36 位での前記アミノ酸置換は、バリン、ロイシン、イソロイシンおよびアラニンからなる群より選択される、項目 148 に記載の改変された細胞または核酸。

(項目 150)

前記 F K B P 1 2 バリアントポリペプチド領域は、F K B P 1 2 v 36 ポリペプチド領域である、項目 126 ~ 144 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞または核酸。

(項目 151)

前記リガンドは、リミズシドである、項目 145 ~ 147 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞。

(項目 152)

前記リガンドは、A P 2 0 1 8 7 である、項目 145 ~ 147 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞。

(項目 153)

前記 F R B バリアントポリペプチドは、C 7 ラパログに結合する、項目 126 ~ 152 ののいずれか 1 項に記載の改変された細胞。

(項目 154)

前記 F R B バリアントポリペプチドは、T 2 0 9 8 位または W 2 1 0 1 位においてアミノ酸置換を含む、項目 126 ~ 153 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞。

(項目 155)

前記 F R B バリアントポリペプチド領域は、K L W (T 2 0 9 8 L) (F R B L) 、 K T F (W 2 1 0 1 F) 、および K L F (T 2 0 9 8 L , W 2 1 0 1 F) からなる群より選択される、項目 126 ~ 154 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞。

(項目 156)

前記 F R B バリアントポリペプチド領域は、F R B である、項目 126 ~ 155 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞。

(項目 157)

前記 F R B バリアントポリペプチド領域は、S - o , p - ジメトキシフェニル (D M O P) - ラパマイシン、R - イソプロポキシラパマイシン、C 7 - イソブチルオキシラパマイシンおよび S - ブタンスルホニアミドラブからなる群より選択されるラパログに結合する、項目 126 ~ 156 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞。

(項目 158)

前記細胞または前記核酸は、キメラ抗原レセプターをコードするポリヌクレオチドを含み

、ここで該キメラ抗原レセプターは、(i)膜貫通領域、(ii)T細胞活性化分子、および(iii)抗原認識部分を含む、項目126～157のいずれか1項に記載の改変された細胞または核酸。

(項目159)

前記T細胞活性化分子は、ITAMを含みシグナル1を与える分子、Sykポリペプチド、ZAP70ポリペプチド、CD3ポリペプチド、およびFcイブシリコンレセプターガンマ(FcR1)サブユニットポリペプチドからなる群より選択される、項目158のいずれか1項に記載の改変された細胞または核酸。

(項目160)

前記抗原認識部分は、一本鎖可変フラグメントである、項目158または159のいずれか1項に記載の改変された細胞または核酸。

(項目161)

前記膜貫通領域は、CD8膜貫通領域である、項目158～160のいずれか1項に記載の改変された細胞または核酸。

(項目162)

前記抗原認識部分は、腫瘍細胞上の抗原、過剰増殖性疾患に関する細胞上の抗原、ウイルス抗原、細菌抗原、CD19、PSCA、Her2/Neu、PSMA、Muc1Mu1、Muc1、ROR1、メソテリン、GD2、CD123、Muc16、CD33、CD38、およびCD44v6からなる群より選択される抗原に結合する、項目158～161のいずれか1項に記載の改変された細胞または核酸。

(項目163)

前記抗原認識部分は、腫瘍細胞上の抗原、過剰増殖性疾患に関する細胞上の抗原、ウイルス抗原、細菌抗原、CD19、PSCA、Her2/Neu、PSMA、Muc1Mu1、Muc1、ROR1、メソテリン、GD2、CD123、Muc16、CD33、CD38、およびCD44v6からなる群より選択される抗原に結合する、項目158～162のいずれか1項に記載の改変された細胞または核酸。

(項目164)

前記細胞は、組換えT細胞レセプターをコードするポリヌクレオチドを含み、ここで該組換えT細胞レセプターは、PRAME、Boub-1、およびNY-ESO-1からなる群より選択される抗原性ポリペプチドに結合する、項目126～157のいずれか1項に記載の改変された細胞または核酸。

(項目165)

前記アポトーシス促進ポリペプチドは、カスパー-ゼ1、カスパー-ゼ2、カスパー-ゼ3、カスパー-ゼ4、カスパー-ゼ5、カスパー-ゼ6、カスパー-ゼ7、カスパー-ゼ8、カスパー-ゼ9、カスパー-ゼ10、カスパー-ゼ11、カスパー-ゼ12、カスパー-ゼ13、またはカスパー-ゼ14、FADD(DED)、APAF1(CARD)、CRAADD/RAIDD CARD)、ASC(CARD)、Bax、Bak、Bcl-xL、Bcl-2、RIPK3、およびRIPK1-RHIMからなる群より選択される、項目126～164のいずれか1項に記載の改変された細胞または核酸。

(項目166)

前記アポトーシス促進ポリペプチドは、カスパー-ゼポリペプチドである、項目126～165のいずれか1項に記載の改変された細胞または核酸。

(項目167)

前記アポトーシス促進ポリペプチドは、カスパー-ゼ-9ポリペプチドである、項目166に記載の改変された細胞または核酸。

(項目168)

前記カスパー-ゼ-9ポリペプチドは、CARDドメインを欠く、項目167に記載の核酸または細胞。

(項目169)

前記カスパー-ゼポリペプチドは、配列番号300のアミノ酸配列を含む、項目167また

は 168 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞または核酸。

(項目 170)

前記カスパーゼポリペプチドは、表 5 または表 6 の中の触媒として活性なカスパーゼバリアントからなる群より選択されるアミノ酸置換を含む改変されたカスパーゼ - 9 ポリペプチドである、項目 166 ~ 168 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞または核酸。

(項目 171)

前記カスパーゼポリペプチドは、D330A、D330E、およびN405Q からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む改変されたカスパーゼ - 9 ポリペプチドである、項目 170 に記載の改変された細胞または核酸。

(項目 172)

前記短縮型 MyD88 ポリペプチドは、配列番号 214 もしくは 305 のアミノ酸配列、またはこれらの機能的フラグメントを有する、項目 126 ~ 171 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞または核酸。

(項目 173)

前記 MyD88 ポリペプチドは、配列番号 282 のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを有する、項目 126 ~ 171 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞または核酸。

(項目 174)

前記細胞質 CD40 ポリペプチドは、配列番号 216 のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを有する、項目 126 ~ 173 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞または核酸。

(項目 175)

a) 前記キメラアポトーシス促進ポリペプチドは、CARD ドメインを欠くカスパーゼ - 9 ポリペプチドおよび FKB P12V36 ポリペプチド領域を含み；そして
b) 前記キメラ共刺激ポリペプチドは、TIR ドメインを欠く短縮型 MyD88 ポリペプチド領域および FRB₁ ポリペプチド領域および FKB P12 ポリペプチド領域を含む

、項目 126 に記載の改変された細胞。

(項目 176)

a) 前記キメラアポトーシス促進ポリペプチドは、CARD ドメインを欠くカスパーゼ - 9 ポリペプチドおよび FKB P12V36 ポリペプチド領域を含み；そして
b) 前記キメラ共刺激ポリペプチドは、TIR ドメインを欠く短縮型 MyD88 ポリペプチド領域、細胞外ドメインを欠く CD40 細胞質ポリペプチド領域、FRB₁ ポリペプチド領域および FKB P12 ポリペプチド領域を含む、

項目 126 に記載の改変された細胞。

(項目 177)

a) 前記キメラアポトーシス促進ポリペプチドは、CARD ドメインを欠くカスパーゼ - 9 ポリペプチドおよび FKB P12V36 ポリペプチド領域を含み；そして
b) 前記キメラ共刺激ポリペプチドは、TIR ドメインを欠く短縮型 MyD88 ポリペプチド領域および FRB₁ ポリペプチド領域および FKB P12 ポリペプチド領域を含む

、項目 142 に記載の核酸。

(項目 178)

a) 前記キメラアポトーシス促進ポリペプチドは、CARD ドメインを欠くカスパーゼ - 9 ポリペプチドおよび FKB P12V36 ポリペプチド領域を含み；そして
b) 前記キメラ共刺激ポリペプチドは、TIR ドメインを欠く短縮型 MyD88 ポリペプチド領域、細胞外ドメインを欠く CD40 細胞質ポリペプチド領域、FRB₁ ポリペプチド領域および FKB P12 ポリペプチド領域を含む、

項目 142 に記載の核酸。

(項目 179)

前記細胞は、T細胞、腫瘍浸潤リンパ球、NK-T細胞、またはNK細胞である、項目126～131、141、または142～176のいずれか1項に記載の改変された細胞。
(項目180)

前記細胞は、T細胞、NK-T細胞、またはNK細胞である、項目126～131または141～176のいずれか1項に記載の改変された細胞。

(項目181)

前記細胞は、T細胞である、項目126～131または141～176のいずれか1項に記載の改変された細胞。

(項目182)

前記細胞は、初代T細胞である、項目126～131または141～176のいずれか1項に記載の改変された細胞。

(項目183)

前記細胞は、細胞傷害性T細胞である、項目126～131または141～176のいずれか1項に記載の改変された細胞。

(項目184)

前記細胞は、胚性幹細胞(ESc)、人工多能性幹細胞(iPSC)、非リンパ球性造血細胞、非造血細胞、マクロファージ、ケラチノサイト、線維芽細胞、メラノーマ細胞、腫瘍浸潤リンパ球、ナチュラルキラー細胞、ナチュラルキラーティー細胞、またはT細胞からなる群より選択される、項目126～131または141～176のいずれか1項に記載の改変された細胞。

(項目185)

前記T細胞は、ヘルパーT細胞である、項目126～131または141～176のいずれか1項に記載の改変された細胞。

(項目186)

前記細胞は、骨髄から得られるかまたは骨髄から調製される、項目126～131または141～176のいずれか1項に記載の改変された細胞。

(項目187)

前記細胞は、臍帯血から得られるかまたは臍帯血から調製される、項目126～131または141～176のいずれか1項に記載の改変された細胞。

(項目188)

前記細胞は、末梢血から得られるかまたは末梢血から調製される、項目126～131または141～176のいずれか1項に記載の改変された細胞。

(項目189)

前記細胞は、末梢血単核細胞から得られるかまたは末梢血単核細胞から調製される、項目126～131または141～176のいずれか1項に記載の改変された細胞。

(項目190)

前記細胞は、ヒト細胞である、項目126～131または141～176のいずれか1項に記載の改変された細胞。

(項目191)

前記改変された細胞は、インビボで形質導入またはトランスフェクトされる、項目126～131、141～176または179～190のいずれか1項に記載の改変された細胞。

。(項目192)

前記細胞は、エレクトロポレーション、ソノポレーション、バイオリスティック(例えば、 A_u 粒子での遺伝子銃)、脂質トランスフェクション、ポリマートransフェクション、ナノ粒子、またはポリプレックスからなる群より選択される方法を使用して、核酸ベクターによってトランスフェクトまたは形質導入される、項目126～131、141～174または179～190のいずれか1項に記載の改変された細胞。

(項目193)

a) キメラアポトーシス促進ポリペプチドをコードする第1のポリヌクレオチドであつ

て、ここで該キメラアポトーシス促進ポリペプチドは、

i) アポトーシス促進ポリペプチド領域；および

i i) F K B P 1 2 バリアントポリペプチド領域、

を含む第1のポリヌクレオチド；ならびに

b) キメラ共刺激ポリペプチドをコードする第2のポリヌクレオチドであって、ここで該キメラ共刺激ポリペプチドは、

i) F R B ポリペプチドまたはF R B バリアントポリペプチド領域；

i i) F K B P 1 2 ポリペプチド領域；および

i i i) M y D 8 8 ポリペプチド領域もしくはT I R ドメインを欠く短縮型M y D 8 8 ポリペプチド領域、またはM y D 8 8 ポリペプチド領域もしくはT I R ドメインを欠く短縮型M y D 8 8 ポリペプチド領域およびC D 4 0 細胞外ドメインを欠くC D 4 0 細胞質ポリペプチド領域、

を含む第2のポリヌクレオチド、

を含む核酸を含む、キットまたは組成物。

(項目194)

前記キメラ共刺激ポリペプチドは、M y D 8 8 ポリペプチド領域またはT I R ドメインを欠く短縮型M y D 8 8 ポリペプチド領域を含む、項目193に記載のキットまたは組成物。

(項目195)

前記キメラ共刺激ポリペプチドは、T I R ドメインを欠く短縮型M y D 8 8 ポリペプチド領域およびC D 4 0 細胞外ドメインを欠くC D 4 0 細胞質ポリペプチド領域を含む、項目193～194のいずれか1項に記載のキットまたは組成物。

(項目196)

第3のポリヌクレオチドをさらに含み、ここで該第3のポリヌクレオチドは、異種タンパク質をコードする、項目193～195のいずれか1項に記載のキットまたは組成物。

(項目197)

前記異種タンパク質は、キメラ抗原レセプターである、項目196に記載のキットまたは組成物。

(項目198)

前記異種タンパク質は、組換えT C R である、項目196に記載のキットまたは組成物。

(項目199)

前記核酸は、項目132～139、142～174、または177～178のいずれか1項に記載の核酸である、項目193に記載のキットまたは組成物。

(項目200)

第3のポリヌクレオチドをさらに含み、ここで該第3のポリヌクレオチドは、異種タンパク質をコードする、項目193～199のいずれか1項に記載のキットまたは組成物。

(項目201)

前記異種タンパク質は、キメラ抗原レセプターである、項目200に記載のキットまたは組成物。

(項目202)

前記異種タンパク質は、組換えT C R である、項目200に記載のキットまたは組成物。

(項目203)

ウイルスを含み、ここで該ウイルスは、前記第1のポリヌクレオチドおよび前記第2のポリヌクレオチドを含む、項目194～199のいずれか1項に記載のキットまたは組成物。

(項目204)

ウイルスを含み、ここで該ウイルスは、前記第1のポリヌクレオチド、前記第2のポリヌクレオチド、および前記第3のポリヌクレオチドを含む、項目199～202のいずれか1項に記載のキットまたは組成物。

(項目205)

ウイルスを含み、ここで該ウイルスは、前記第1のポリヌクレオチドおよび前記第3のポリヌクレオチドを含む、項目200～202のいずれか1項に記載のキットまたは組成物。

(項目206)

ウイルスを含み、ここで該ウイルスは、前記第2のポリヌクレオチドおよび前記第3のポリヌクレオチドを含む、項目200～202のいずれか1項に記載のキットまたは組成物。

(項目207)

ウイルスを含み、ここで該ウイルスは、前記第1のポリヌクレオチド、前記第2のポリヌクレオチド、および前記第3のポリヌクレオチドを含む、項目200～202のいずれか1項に記載のキットまたは組成物。

(項目208)

キメラアポトーシス促進ポリペプチドおよびキメラ共刺激ポリペプチドを発現させるための方法であって、ここで

a) 該キメラアポトーシス促進ポリペプチドは、

i) アポトーシス促進ポリペプチド領域；および

ii) F K B P 1 2 バリアントポリペプチド領域、

を含み；そして

b) 該キメラ共刺激ポリペプチドは、

i) F R B またはF R B バリアントポリペプチド領域；

ii) F K B P 1 2 ポリペプチド領域；および

iii) M y D 8 8 ポリペプチド領域もしくはT I R ドメインを欠く短縮型M y D 8 8 ポリペプチド領域、またはM y D 8 8 ポリペプチド領域もしくはT I R ドメインを欠く短縮型M y D 8 8 ポリペプチド領域およびC D 4 0 細胞外ドメインを欠くC D 4 0 細胞質ポリペプチド領域、

を含み、該方法は、項目132～139、142～174、または177～178のいずれか1項に記載の核酸と細胞とを、該核酸が該細胞に組み込まれる条件下で接触させることを含み、それによって、該細胞は、該キメラアポトーシス促進ポリペプチドおよび該キメラ共刺激ポリペプチドを該組み込まれた核酸から発現する、方法。

(項目209)

前記核酸は、前記細胞とエキソビオで接触させられる、項目208に記載の方法。

(項目210)

前記核酸は、前記細胞とインビオで接触させられる、項目208に記載の方法。

(項目211)

被験体において免疫応答を刺激するための方法であって、該方法は、

a) 項目126～131、141～176、または179～192のいずれか1項に記載の改変された細胞を該被験体に移植すること、および

b) (a)の後に、有効量の、前記キメラ刺激ポリペプチドの前記F R B ポリペプチドまたはF R B バリアントポリペプチド領域に結合するラパマイシンまたはラパログを投与して、細胞媒介性免疫応答を刺激すること、

を包含する方法。

(項目212)

改変された細胞を使用する細胞治療を受けたことがある被験体にリガンドを投与するための方法であって、該方法は、ラパマイシンまたはラパログを該被験体に投与することを包含し、ここで該改変された細胞は、項目126～131、141～176、または179～192のいずれか1項に記載の改変された細胞を含む、方法。

(項目213)

被験体において移植された、改変された細胞の活性を調節するための方法であって、該方法は、

a) 項目126～131、141～176、または179～192のいずれか1項に記

載の改変された細胞を移植すること；および

b) (a) の後に、有効量の、前記キメラ刺激ポリペプチドの前記 F R B または F R B バリアントポリペプチド領域に結合するラパマイシンまたはラパログを投与して、該改変された、改変された細胞の活性を刺激すること、
を包含する方法。

(項目 214)

標的細胞によって発現される標的抗原の上昇した発現と関連する疾患または状態を有する被験体を処置するための方法であって、該方法は、

a) 有効量の改変された細胞を該被験体に移植することであって；ここで該改変された細胞は、項目 126～131、141～176、または 179～192 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞を含み、ここで該改変された細胞は、該標的抗原に結合する抗原認識部分を含むキメラ抗原レセプターを含む、こと、および

b) a) の後に、有効量の、前記キメラ刺激ポリペプチドの前記 F R B ポリペプチドまたは F R B バリアント領域に結合するラパマイシンまたはラパログを投与して、該被験体における標的抗原または標的細胞の数または濃度を減少させること、
を包含する方法。

(項目 215)

前記標的抗原は、腫瘍抗原である、項目 214 に記載の方法。

(項目 216)

標的細胞によって発現される標的抗原の上昇した発現と関連する疾患または状態を有する被験体を処置するための方法であって、該方法は、

a) 有効量の改変された細胞を該被験体に投与することであって、ここで該改変された細胞は、項目 126～131、141～176、または 179～192 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞を含み、ここで該改変された細胞は、該標的抗原を認識しつつ該標的抗原に結合する組換え T 細胞レセプターを含む、こと、および

b) a) の後に、有効量の、前記キメラ刺激ポリペプチドの前記 F R B または F R B バリアントポリペプチド領域に結合するラパマイシンまたはラパログを投与して、該被験体における標的抗原または標的細胞の数または濃度を減少させること、
を包含する方法。

(項目 217)

被験体において腫瘍のサイズを減少するための方法であって、該方法は、

a) 項目 126～131、141～176、または 179～192 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞を該被験体に投与することであって、ここで該細胞は、該腫瘍上の抗原に結合する抗原認識部分を含むキメラ抗原レセプターを含む、こと；および

b) a) の後に、有効量の、前記キメラ刺激ポリペプチドの前記 F R B または F R B バリアントポリペプチド領域に結合するラパマイシンまたはラパログを投与して、該被験体において該腫瘍のサイズを減少させること、
を包含する方法。

(項目 218)

第 2 のリガンドの投与前に前記被験体から得られる第 1 のサンプル中の標的細胞の数または濃度を測定すること、該リガンドの投与後に該被験体から得られる第 2 のサンプル中の標的細胞の数または濃度を測定すること、および該第 1 のサンプル中の標的細胞の数または濃度と比較して、該第 2 のサンプル中の標的細胞の数または濃度の増加または減少を決定することを包含する、項目 214～217 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 219)

前記第 2 のサンプル中の標的細胞の濃度は、前記第 1 のサンプル中の標的細胞の濃度と比較して減少している、項目 218 に記載の方法。

(項目 220)

前記第 2 のサンプル中の標的細胞の濃度は、前記第 1 のサンプル中の標的細胞の濃度と比較して増加している、項目 218 に記載の方法。

(項目 221)

前記被験体は、前記改変された細胞の投与前または前記改変された細胞の投与と同時に幹細胞移植を受けたことがある、項目211～220のいずれか1項に記載の方法。

(項目 222)

少なくとも 1×10^6 個の形質導入またはトランスフェクトされた、改変された細胞は、前記被験体に投与される、項目211～221のいずれか1項に記載の方法。

(項目 223)

少なくとも 1×10^7 個の形質導入またはトランスフェクトされた、改変された細胞は、前記被験体に投与される、項目211～221のいずれか1項に記載の方法。

(項目 224)

少なくとも 1×10^8 個の改変された細胞は、前記被験体に投与される、項目211～221のいずれか1項に記載の方法。

(項目 225)

前記FKB P12バリアントポリペプチド領域は、FKB P12 v36であり、該FKB P12バリアントポリペプチド領域に結合する前記リガンドは、AP1903である、項目211～224のいずれか1項に記載の方法。

(項目 226)

被験体において移植された、改変された細胞の生存を調節するための方法であって、該方法は、

a) 項目126～131、141～176、または179～192のいずれか1項に記載の改変された細胞を該被験体に投与すること、および

b) (a)の後に、前記キメラアポトーシス促進ポリペプチドの前記FKB P12バリアントポリペプチド領域に結合するリガンドを、該キメラアポトーシス促進ポリペプチドを発現する該改変された細胞のうちの95%未満を殺滅するために有効な量で該被験体に投与すること、
を包含する方法。

(項目 227)

(b)の後に、前記キメラアポトーシス促進ポリペプチドの前記FKB P12バリアントポリペプチド領域に結合するリガンドを、該キメラアポトーシス促進ポリペプチドを発現する前記改変された細胞のうちの95%未満を殺滅するために有効な量で前記被験体に投与することをさらに包含する、項目211～225のいずれか1項に記載の方法。

(項目 228)

前記FKB P12バリアントポリペプチド領域に結合するリガンドは、前記キメラアポトーシス促進ポリペプチドを発現する前記改変された細胞のうちの40%未満を殺滅するために有効な量で投与される、項目226または227のいずれか1項に記載の方法。

(項目 229)

前記FKB P12バリアントポリペプチド領域に結合するリガンドは、前記キメラアポトーシス促進ポリペプチドを発現する前記改変された細胞のうちの50%未満を殺滅するために有効な量で投与される、項目226または227のいずれか1項に記載の方法。

(項目 230)

前記FKB P12バリアントポリペプチド領域に結合する前記リガンドは、前記キメラアポトーシス促進ポリペプチドを発現する前記改変された細胞のうちの60%未満を殺滅するために有効な量で投与される、項目226または227のいずれか1項に記載の方法。

(項目 231)

前記FKB P12バリアントポリペプチド領域に結合する前記リガンドは、前記キメラアポトーシス促進ポリペプチドを発現する前記改変された細胞のうちの70%未満を殺滅するために有効な量で投与される、項目226または227のいずれか1項に記載の方法。

(項目 232)

前記FKB P12バリアントポリペプチド領域に結合する前記リガンドは、前記キメラアポトーシス促進ポリペプチドを発現する前記改変された細胞のうちの90%未満を殺滅す

るために有効な量で投与される、項目 226 または 227 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 233)

前記 F K B P 12 バリアントポリペプチド領域に結合する前記リガンドは、前記キメラアポトーシス促進ポリペプチドを発現する前記改変された細胞のうちの少なくとも 90 % を殺滅するために有効な量で投与される、項目 226 または 227 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 234)

前記 F K B P 12 バリアントポリペプチド領域に結合する前記リガンドは、前記キメラアポトーシス促進ポリペプチドを発現する前記改変された細胞のうちの少なくとも 95 % を殺滅するために有効な量で投与される、項目 226 または 227 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 235)

前記キメラ共刺激ポリペプチドは、F R B₁ 領域を含む、項目 226 ~ 227 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 236)

前記リガンドの 1 より多くの用量は、前記被験体に投与される、項目 221 ~ 225 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 237)

前記 F K B P 12 バリアントポリペプチド領域に結合する前記リガンドの 1 より多くの用量は、前記被験体に投与される、項目 226 ~ 236 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 238)

前記改変された細胞を前記被験体から除去することを要する該被験体における状態の存在または非存在を同定すること；および

該被験体において同定された該状態の該存在または非存在に基づいて、該被験体へ前記 F K B P 12 バリアントポリペプチド領域に結合するリガンドを投与するか、該被験体への該リガンドのその後の投与量を維持するか、あるいは該被験体への該リガンドのその後の投与量を調整すること、

をさらに包含する、項目 211 ~ 236 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 239)

前記改変された細胞を前記被験体から除去することを要する該被験体における状態の存在または非存在を含む情報を受け取ること；および

該被験体において同定された該状態の該存在または非存在に基づいて、該被験体へ前記 F K B P 12 バリアントポリペプチド領域に結合するリガンドを投与するか、該被験体への該リガンドのその後の投与量を維持するか、あるいは該被験体への該リガンドのその後の投与量を調整すること、

をさらに包含する、項目 211 ~ 236 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 240)

前記改変された細胞を前記被験体から除去することを要する該被験体における状態の存在または非存在を同定すること；および

該被験体において同定された該状態の該存在、非存在またはステージに基づいて該被験体に前記 F K B P 12 バリアントポリペプチド領域に結合するリガンドを投与するか、該被験体に投与される該リガンドのその後の投与量を維持するか、または該被験体に投与される該リガンドのその後の投与量を調整する意思決定者に、該被験体において同定された該状態の該存在、非存在またはステージを伝達すること、

をさらに包含する、項目 211 ~ 236 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 241)

前記改変された細胞を前記被験体から除去することを要する該被験体における状態の存在または非存在を同定すること；および

該被験体において同定された該状態の該存在、非存在またはステージに基づいて該被験体に前記 F K B P 12 バリアントポリペプチド領域に結合するリガンドを投与するか、該

被験体に投与される該リガンドのその後の投与量を維持するか、または該被験体に投与される該リガンドのその後の投与量を調整する指示を伝達すること、
をさらに包含する、項目 211～236 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 242)

前記被験体はがんを有する、項目 211～241 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 243)

前記改変された細胞は、腫瘍床に送達される、項目 211～241 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 244)

前記がんは、前記被験体の血液または骨髄に存在する、項目 242 または 243 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 245)

前記被験体は、血液または骨髄の疾患を有する、項目 211～241 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 246)

前記被験体は、鎌状赤血球貧血または異染性白質ジストロフィーと診断されている、項目 211～241 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 247)

前記患者は、原発性免疫不全状態、血球貪食性リンパ組織球症（HLH）または他の血球貪食状態、遺伝性骨髄不全状態、ヘモグロビン異常症、代謝状態、および破骨細胞状態からなる群より選択される状態と診断されている、項目 211～241 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 248)

前記患者は、重症複合免疫不全症（SCID）、複合免疫不全症（CVID）、先天性T細胞欠損／欠損症、分類不能型免疫不全症（CVI）、慢性肉芽腫症、IPEX（免疫不全、多腺性内分泌障害、腸症、X連鎖）またはIPEX様、ウィスコット・オールドリッヂ症候群、CD40リガンド欠損症、白血球接着不全、DOCA8欠損症、IL-10欠損症／IL-10レセプター欠損症、GATA2欠損症、X連鎖リンパ増殖性疾患（XL-P）、軟骨毛髪形成不全、シュバッハマン・ダイアモンド症候群、ダイアモンド・ブラッケファン貧血、先天性角化異常症、ファンコニー貧血、先天性好中球減少症、鎌状赤血球症、サラセミア、ムコ多糖症、スフィンゴリピドーシス、および大理石骨病からなる群より選択される疾患または状態と診断されている、項目 211～241 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 249)

キメラアポトーシス促進ポリペプチドをコードする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含む核酸であって、ここで該キメラアポトーシス促進ポリペプチドは

- a) アポトーシス促進ポリペプチド領域；
b) FKBP12-ラパマイシン結合ドメイン（FRB）ポリペプチドまたはFRBバリアントポリペプチド領域；および
c) FKBP12バリアントポリペプチド領域、

を含む、核酸。

(項目 250)

領域（a）、（b）、および（c）の順序は、前記キメラアポトーシス促進ポリペプチドのアミノ末端からカルボキシル末端に向かって、（c）、（b）、（a）である、項目 249 に記載の核酸。

(項目 251)

領域（a）、（b）、および（c）の順序は、前記キメラアポトーシス促進ポリペプチドのアミノ末端からカルボキシル末端に向かって、（b）、（c）、（a）である、項目 249 に記載の核酸。

(項目 252)

(b) および(c)は、前記アポトーシス促進ポリペプチドに対してアミノ末端側にある、項目250または251のいずれか1項に記載の核酸。

(項目 253)

(b) および(c)は、前記アポトーシス促進ポリペプチドに対してカルボキシル末端側にある、項目250または251のいずれか1項に記載の核酸。

(項目 254)

前記キメラアポトーシス促進ポリペプチドは、領域(a)、(b)、および(c)の間にリンカーポリペプチドをさらに含む、項目259～253のいずれか1項に記載の核酸。

(項目 255)

前記FKB P12バリアントポリペプチド領域は、リガンドが野生型FKB P12ポリペプチド領域に結合するより少なくとも100倍高い親和性で該リガンドに結合する、項目249～254のいずれか1項に記載の核酸。

(項目 256)

前記FKB P12バリアントポリペプチド領域は、リガンドが野生型FKB P12ポリペプチド領域に結合するより少なくとも500倍高い親和性で該リガンドに結合する、項目249～254のいずれか1項に記載の核酸。

(項目 257)

前記FKB P12バリアントポリペプチド領域は、リガンドが野生型FKB P12ポリペプチド領域に結合するより少なくとも1000倍高い親和性で該リガンドに結合する、項目249～254のいずれか1項に記載の核酸。

(項目 258)

前記FKB P12バリアントは、アミノ酸残基36でのアミノ酸置換を含む、項目249～257のいずれか1項に記載の核酸。

(項目 259)

36位での前記アミノ酸置換は、バリン、ロイシン、イソロイシンおよびアラニンからなる群より選択される、項目258に記載の核酸。

(項目 260)

前記FKB P12バリアントポリペプチド領域は、FKB P12 v 36 ポリペプチド領域である、項目249～259のいずれか1項に記載の核酸。

(項目 261)

前記リガンドは、リミズシドである、項目255～260のいずれか1項に記載の核酸。

(項目 262)

前記リガンドは、AP20187またはN1510である、項目255～260のいずれか1項に記載の核酸。

(項目 263)

前記FRBバリアントポリペプチドは、C7ラパログに結合する、項目249～262のいずれか1項に記載の核酸。

(項目 264)

前記FRBバリアントポリペプチドは、T2098位またはW2101位においてアミノ酸置換を含む、項目249～263のいずれか1項に記載の核酸。

(項目 265)

前記FRBバリアントポリペプチド領域は、KLW(T2098L)(FRBL)、KT F(W2101F)、およびKLF(T2098L、W2101F)からなる群より選択される、項目249～264のいずれか1項に記載の核酸。

(項目 266)

前記FRBバリアントポリペプチド領域は、FRB₁である、項目249～265のいずれか1項に記載の核酸。

(項目 267)

前記FRBバリアントポリペプチド領域は、S-o,p-ジメトキシフェニル(DMOP)

) - ラパマイシン、R - イソプロポキシラパマイシン、C 7 - イソブチルオキシラパマイシンおよびS - ブタンスルホンアミドラプからなる群より選択されるラパログに結合する、項目249～266のいずれか1項に記載の核酸。

(項目268)

前記プロモーターは、第2のポリヌクレオチドに作動可能に連結され、ここで該第2のポリヌクレオチドは、異種タンパク質をコードする、項目249～267のいずれか1項に記載の核酸。

(項目269)

前記異種タンパク質は、キメラ抗原レセプターである、項目268に記載の核酸。

(項目270)

前記異種タンパク質は、組換えT C Rである、項目268に記載の核酸。

(項目271)

前記核酸は、前記キメラアポトーシス促進ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドと前記第2のポリヌクレオチドとの間にリンカーポリペプチドをコードするポリヌクレオチドをさらに含み、ここで該リンカーポリペプチドは、翻訳中または翻訳後に、前記第1のポリヌクレオチドおよび前記第2のポリヌクレオチドの翻訳生成物を分断する、項目249～268のいずれか1項に記載の核酸。

(項目272)

前記リンカーポリペプチドは、2Aポリペプチドである、項目271に記載の核酸。

(項目273)

前記キメラ抗原レセプターは、(i)膜貫通領域、(ii)T細胞活性化分子、および(iii)抗原認識部分を含む、項目269、または271～272のいずれか1項に記載の核酸。

(項目274)

前記T細胞活性化分子は、ITAMを含みシグナル1を与える分子、Sykポリペプチド、ZAP70ポリペプチド、CD3ポリペプチド、およびFcイブシロンレセプターガンマ(FcR1)サブユニットポリペプチドからなる群より選択される、項目273に記載の核酸。

(項目275)

前記T細胞活性化分子は、ITAMを含みシグナル1を与える分子、CD3ポリペプチド、およびFcイブシロンレセプターガンマ(FcR1)サブユニットポリペプチドからなる群より選択される、項目273に記載の核酸。

(項目276)

前記抗原認識部分は、一本鎖可変フラグメントである、項目273～275のいずれか1項に記載の核酸。

(項目277)

前記膜貫通領域は、CD8膜貫通領域である、項目273～276のいずれか1項に記載の核酸。

(項目278)

前記抗原認識部分は、腫瘍細胞上の抗原、過剰増殖性疾患に関する細胞上の抗原、ウイルス抗原、細菌抗原、CD19、PSCA、Her2/Neu、PSMA、Muc1Mu1、Muc1、ROR1、メソテリン、GD2、CD123、Muc16、CD33、CD38、およびCD44v6からなる群より選択される抗原に結合する、項目273～277のいずれか1項に記載の核酸。

(項目279)

前記抗原認識部分は、腫瘍細胞上の抗原、過剰増殖性疾患に関する細胞上の抗原、ウイルス抗原、細菌抗原、CD19、PSCA、Her2/Neu、PSMA、Muc1Mu1、Muc1、ROR1、メソテリン、GD2、CD123、Muc16、CD33、CD38、およびCD44v6からなる群より選択される抗原に結合する、項目273～277のいずれか1項に記載の核酸。

(項目 280)

前記組換えT細胞レセプターは、P R A M E、B o b - 1、およびN Y - E S O - 1からなる群より選択される抗原性ポリペプチドに結合する、項目270～272のいずれか1項に記載の核酸。

(項目 281)

M y D 8 8 ポリペプチド領域またはT I R ドメインを欠く短縮型M y D 8 8 ポリペプチド領域を含むキメラ共刺激ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドをさらに含む、項目249～280のいずれか1項に記載の核酸。

(項目 282)

前記キメラ共刺激ポリペプチドは、C D 4 0 細胞外ドメインを欠くC D 4 0 細胞質ポリペプチドをさらに含む、項目281に記載の核酸。

(項目 283)

前記キメラ共刺激ポリペプチドは、膜標的化領域をさらに含む、項目281～282のいずれか1項に記載の核酸。

(項目 284)

前記膜標的化領域は、ミリストイル化領域を含む、項目283に記載の核酸。

(項目 285)

前記短縮型M y D 8 8 ポリペプチドは、配列番号214もしくは305のアミノ酸配列、またはこれらの機能的フラグメントを有する、項目282～284のいずれか1項に記載の核酸。

(項目 286)

前記M y D 8 8 ポリペプチドは、配列番号282のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを有する、項目282～284のいずれか1項に記載の核酸。

(項目 287)

前記細胞質C D 4 0 ポリペプチドは、配列番号216のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを有する、項目282～286のいずれか1項に記載の核酸。

(項目 288)

前記アポトーシス促進ポリペプチドは、カスパーぜ1、カスパーぜ2、カスパーぜ3、カスパーぜ4、カスパーぜ5、カスパーぜ6、カスパーぜ7、カスパーぜ8、カスパーぜ9、カスパーぜ10、カスパーぜ11、カスパーぜ12、カスパーぜ13、またはカスパーぜ14、F A D D (D E D)、A P A F 1 (C A R D)、C R A D D / R A I D D C A R D)、A S C (C A R D)、B a x、B a k、B c l - x L、B c l - 2、R I P K 3、およびR I P K 1 - R H I Mからなる群より選択される、項目249～287のいずれか1項に記載の核酸。

(項目 289)

前記アポトーシス促進ポリペプチドは、カスパーぜポリペプチドである、項目249～288のいずれか1項に記載の核酸。

(項目 290)

前記アポトーシス促進ポリペプチドは、カスパーぜ-9ポリペプチドである、項目289に記載の核酸。

(項目 291)

前記カスパーぜ-9ポリペプチドは、C A R D ドメインを欠く、項目290に記載の細胞の核酸。

(項目 292)

前記カスパーぜポリペプチドは、配列番号300のアミノ酸配列を含む、項目289または290のいずれか1項に記載の核酸。

(項目 293)

前記カスパーぜポリペプチドは、表5または表6の中の触媒として活性なカスパーぜバリアントからなる群より選択されるアミノ酸置換を含む改変されたカスパーぜ-9ポリペプチドである、項目289～290のいずれか1項に記載の核酸。

(項目 294)

前記カスパーゼポリペプチドは、D330A、D330E、およびN405Qからなる群より選択されるアミノ酸配列を含む改変されたカスパーゼ-9ポリペプチドである、項目294に記載の核酸。

(項目 295)

前記キメラアポトーシス促進ポリペプチドは、CARDドメインを欠くカスパーゼ-9ポリペプチド、FKBP12v36ポリペプチド領域；およびFRB₁ポリペプチド領域を含む、項目249～294のいずれか1項に記載の核酸。

(項目 296)

項目249～295のいずれか1項に記載の核酸によってコードされる、キメラアポトーシス促進ポリペプチド。

(項目 297)

項目249～295のいずれか1項に記載の核酸でトランスフェクトまたは形質導入された、改変された細胞。

(項目 298)

前記改変された細胞は、キメラ抗原レセプターをコードするポリヌクレオチドを含む、項目297に記載の改変された細胞。

(項目 299)

前記改変された細胞は、組換えTCRをコードするポリヌクレオチドを含む、項目297に記載の改変された細胞。

(項目 300)

前記キメラ抗原レセプターは、(i)膜貫通領域、(ii)T細胞活性化分子、および(iii)抗原認識部分を含む、項目298に記載の改変された細胞。

(項目 301)

前記T細胞活性化分子は、ITAMを含みシグナル1を与える分子、Sykポリペプチド、ZAP70ポリペプチド、CD3ポリペプチド、およびFcイブシロンレセプターガンマ(FcR1)サブユニットポリペプチドからなる群より選択される、項目300に記載の改変された細胞。

(項目 302)

前記T細胞活性化分子は、ITAMを含みシグナル1を与える分子、CD3ポリペプチド、およびFcイブシロンレセプターガンマ(FcR1)サブユニットポリペプチドからなる群より選択される、項目300に記載の改変された細胞。

(項目 303)

前記抗原認識部分は、一本鎖可変フラグメントである、項目300～302のいずれか1項に記載の改変された細胞。

(項目 304)

前記膜貫通領域は、CD8膜貫通領域である、項目300～303のいずれか1項に記載の改変された細胞。

(項目 305)

前記抗原認識部分は、腫瘍細胞上の抗原、過剰増殖性疾患に関する細胞上の抗原、ウイルス抗原、細菌抗原、CD19、PSCA、Her2/Neu、PSMA、Muc1Mu1、Muc1、ROR1、メソテリン、GD2、CD123、Muc16、CD33、CD38、およびCD44v6からなる群より選択される抗原に結合する、項目300～304のいずれか1項に記載の改変された細胞。

(項目 306)

前記抗原認識部分は、腫瘍細胞上の抗原、過剰増殖性疾患に関する細胞上の抗原、ウイルス抗原、細菌抗原、CD19、PSCA、Her2/Neu、PSMA、Muc1Mu1、Muc1、ROR1、メソテリン、GD2、CD123、Muc16、CD33、CD38、およびCD44v6からなる群より選択される抗原に結合する、項目300～304のいずれか1項に記載の改変された細胞。

(項目 307)

前記組換えT細胞レセプターは、P R A M E、B o b - 1、およびN Y - E S O - 1からなる群より選択される抗原性ポリペプチドに結合する、項目299に記載の改変された細胞。

(項目 308)

前記改変された細胞は、M y D 8 8 ポリペプチドまたはT I R ドメインを欠く短縮型M y D 8 8 ポリペプチド領域をコードするポリヌクレオチドを含む、項目297に記載の改変された細胞。

(項目 309)

前記改変された細胞は、キメラ共刺激ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含み、ここで該キメラ共刺激ポリペプチドは、M y D 8 8 ポリペプチドまたはT I R ドメインを欠く短縮型M y D 8 8 ポリペプチド領域、およびC D 4 0 細胞外ドメインを欠くC D 4 0 細胞質ポリペプチドをコードする、項目308に記載の改変された細胞。

(項目 310)

前記短縮型M y D 8 8 ポリペプチドは、配列番号214もしくは305のアミノ酸配列、またはこれらの機能的フラグメントを有する、項目308～309のいずれか1項に記載の改変された細胞。

(項目 311)

前記M y D 8 8 ポリペプチドは、配列番号282のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを有する、項目308～310のいずれか1項に記載の改変された細胞。

(項目 312)

前記細胞質C D 4 0 ポリペプチドは、配列番号216のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを有する、項目309～311のいずれか1項に記載の改変された細胞。

(項目 313)

前記細胞は、T細胞、腫瘍浸潤リンパ球、N K - T細胞、またはN K細胞である、項目297～312のいずれか1項に記載の改変された細胞。

(項目 314)

前記細胞は、T細胞、N K - T細胞、またはN K細胞である、項目297～312のいずれか1項に記載の改変された細胞。

(項目 315)

前記細胞は、T細胞である、項目297～312のいずれか1項に記載の改変された細胞。

。

(項目 316)

前記細胞は、初代T細胞である、項目297～312のいずれか1項に記載の改変された細胞。

(項目 317)

前記細胞は、細胞傷害性T細胞である、項目297～312のいずれか1項に記載の改変された細胞。

(項目 318)

前記細胞は、胚性幹細胞（E S C）、人工多能性幹細胞（i P S C）、非リンパ球性造血細胞、非造血細胞、マクロファージ、ケラチノサイト、線維芽細胞、メラノーマ細胞、腫瘍浸潤リンパ球、ナチュラルキラー細胞、ナチュラルキラーT細胞、またはT細胞からなる群より選択される、項目297～312のいずれか1項に記載の改変された細胞。

(項目 319)

前記T細胞は、ヘルパーT細胞である、項目297～312のいずれか1項に記載の改変された細胞。

(項目 320)

前記細胞は、骨髄から得られるかまたは骨髄から調製される、項目297～312のいずれか1項に記載の改変された細胞。

(項目 321)

前記細胞は、臍帯血から得られるかまたは臍帯血から調製される、項目 297～312 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞。

(項目 322)

前記細胞は、末梢血から得られるかまたは末梢血から調製される、項目 297～312 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞。

(項目 323)

前記細胞は、末梢血単核細胞から得られるかまたは末梢血単核細胞から調製される、項目 297～312 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞。

(項目 324)

前記細胞は、ヒト細胞である、項目 297～323 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞。

(項目 325)

前記改変された細胞は、インビオで形質導入またはトランスフェクトされる、項目 297～324 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞。

(項目 326)

前記細胞は、エレクトロポレーション、ソノポレーション、バイオリスティック（例えば、Au 粒子での遺伝子銃）、脂質トランスフェクション、ポリマートラントラスフェクション、ナノ粒子、またはポリブレックスからなる群より選択される方法を使用して、核酸ベクターによってトランスフェクトまたは形質導入される、項目 297～325 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞。

(項目 327)

キメラアポトーシス促進ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含む核酸を含むキットまたは組成物であって、ここで該キメラアポトーシス促進ポリペプチドは、

a) アポトーシス促進ポリペプチド領域；

b) F K B P 12 - ラパマイシン結合ドメイン (F R B) ポリペプチドまたは F R B バリアントポリペプチド領域；および

c) F K B P 12 バリアントポリペプチド領域、

を含む、キットまたは組成物。

(項目 328)

前記 F K B P 12 バリアントは、アミノ酸残基 36 でのアミノ酸置換を含む、項目 327 に記載のキットまたは組成物。

(項目 329)

36 位での前記アミノ酸置換は、バリン、ロイシン、イソロイシンおよびアラニンからなる群より選択される、項目 328 に記載のキットまたは組成物。

(項目 330)

前記 F K B P 12 バリアントポリペプチド領域は、F K B P 12 v 36 ポリペプチド領域である、項目 327～329 のいずれか 1 項に記載のキットまたは組成物。

(項目 331)

前記 F K B P 12 バリアントポリペプチド領域は、リミズシドに結合する、項目 327～330 ののいずれか 1 項に記載のキットまたは組成物。

(項目 332)

前記 F K B P 12 バリアントポリペプチド領域は、A P 20187 または A P 1510 に結合する、項目 327～331 のいずれか 1 項に記載のキットまたは組成物。

(項目 333)

前記 F R B バリアントポリペプチドは、C 7 ラパログに結合する、項目 327～332 のいずれか 1 項に記載のキットまたは組成物。

(項目 334)

前記 F R B バリアントポリペプチドは、T 2098 位または W 2101 位においてアミノ酸置換を含む、項目 327～333 のいずれか 1 項に記載のキットまたは組成物。

(項目 335)

前記 F R B バリアントポリペプチド領域は、 K L W (T 2 0 9 8 L) (F R B L) 、 K T F (W 2 1 0 1 F) 、および K L F (T 2 0 9 8 L , W 2 1 0 1 F) からなる群より選択される、項目 3 2 7 ~ 3 3 4 のいずれか 1 項に記載のキットまたは組成物。

(項目 3 3 6)

前記 F R B バリアントポリペプチド領域は、 F R B である、項目 3 2 7 ~ 3 3 5 のいずれか 1 項に記載のキットまたは組成物。

(項目 3 3 7)

前記 F R B バリアントポリペプチド領域は、 S - o , p - ジメトキシフェニル (D M O P) - ラパマイシン、 R - イソブロボキシラパマイシン、 C 7 - イソブチルオキシラパマイシンおよび S - ブタンスルホンアミドラプからなる群より選択されるラパログに結合する、項目 3 2 7 ~ 3 3 6 のいずれか 1 項に記載のキットまたは組成物。

(項目 3 3 8)

前記核酸は、項目 2 4 9 ~ N 4 1 のいずれか 1 項に記載の核酸である、項目 3 2 7 ~ 3 3 7 のいずれか 1 項に記載のキットまたは組成物。

(項目 3 3 9)

キメラアポトーシス促進ポリペプチドを発現するための方法であって、ここで該キメラアポトーシス促進ポリペプチドは、

- a) アポトーシス促進ポリペプチド領域；
- b) F R B または F R B バリアントポリペプチド領域；および
- c) F K B P 1 2 バリアントポリペプチド領域、

を含み、該方法は、項目 2 4 9 ~ 2 9 5 のいずれか 1 項に記載の核酸と細胞とを、該核酸が該細胞に組み込まれる条件下で接触させることを含み、それによって該細胞は、該キメラアポトーシス促進ポリペプチドおよび前記キメラ共刺激ポリペプチドを、該組み込まれた核酸から発現する方法。

(項目 3 4 0)

前記核酸は、前記細胞とエキソビオで接触させられる、項目 3 3 9 に記載の方法。

(項目 3 4 1)

前記核酸は、前記細胞とインビオで接触させられる、項目 3 3 9 に記載の方法。

(項目 3 4 2)

被験体において移植された、改変された細胞の生存を調節するための方法であって、該方法は、

a) 項目 2 9 7 ~ 3 2 6 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞を該被験体に移植すること；および

- b) (a) の後に、該被験体に、
 - i) 前記キメラアポトーシス促進ポリペプチドの前記 F R B もしくは F R B バリアントポリペプチド領域に結合する第 1 のリガンド；または
 - ii) 該キメラアポトーシス促進ポリペプチドの前記 F K B P 1 2 バリアントポリペプチド領域に結合する第 2 のリガンド、

を投与することを含み、

ここで該第 1 のリガンドまたは該第 2 のリガンドは、該キメラアポトーシス促進ポリペプチドを発現する該改変された細胞のうちの少なくとも 3 0 % を殺滅するために有効な量で投与される、方法。

(項目 3 4 3)

前記第 1 のリガンドまたは前記第 2 のリガンドは、前記キメラアポトーシス促進ポリペプチドを発現する前記改変された細胞のうちの少なくとも 4 0 % を殺滅するために有効な量で投与される、項目 3 4 2 に記載の方法。

(項目 3 4 4)

前記第 1 のリガンドまたは前記第 2 のリガンドは、前記キメラアポトーシス促進ポリペプチドを発現する前記改変された細胞のうちの少なくとも 5 0 % を殺滅するために有効な量で投与される、項目 3 4 2 に記載の方法。

(項目 3 4 5)

前記第1のリガンドまたは前記第2のリガンドは、前記キメラアポトーシス促進ポリペプチドを発現する前記改変された細胞のうちの少なくとも60%を殺滅するために有効な量で投与される、項目342に記載の方法。

(項目 3 4 6)

前記第1のリガンドまたは前記第2のリガンドは、前記キメラアポトーシス促進ポリペプチドを発現する前記改変された細胞のうちの少なくとも70%を殺滅するために有効な量で投与される、項目342に記載の方法。

(項目 3 4 7)

前記第1のリガンドまたは前記第2のリガンドは、前記キメラアポトーシス促進ポリペプチドを発現する前記改変された細胞のうちの少なくとも80%を殺滅するために有効な量で投与される、項目342に記載の方法。

(項目 3 4 8)

前記第1のリガンドまたは前記第2のリガンドは、前記キメラアポトーシス促進ポリペプチドを発現する前記改変された細胞のうちの少なくとも90%を殺滅するために有効な量で投与される、項目342に記載の方法。

(項目 3 4 9)

前記第1のリガンドまたは前記第2のリガンドは、前記キメラアポトーシス促進ポリペプチドを発現する前記改変された細胞のうちの少なくとも95%を殺滅するために有効な量で投与される、項目342に記載の方法。

(項目 3 5 0)

前記第1のリガンドまたは前記第2のリガンドは、前記キメラアポトーシス促進ポリペプチドを発現する前記改変された細胞のうちの少なくとも99%を殺滅するために有効な量で投与される、項目342に記載の方法。

(項目 3 5 1)

第1のリガンドまたは第2のリガンドを、キメラアポトーシス促進ポリペプチドを発現する改変された細胞を使用する細胞治療を受けたことがある被験体に投与するための方法であって、ここで該改変された細胞は、項目249～N45のいずれか1項に記載の核酸を含み、ここで該第1のリガンドまたは該第2のリガンドは、該キメラアポトーシス促進ポリペプチドを発現する該改変された細胞のうちの少なくとも30%を殺滅するために有効な量で投与される、方法。

(項目 3 5 2)

前記第1のリガンドは、前記キメラアポトーシス促進ポリペプチドの前記FRBまたはFRBバリアントポリペプチド領域に結合し、前記第2のリガンドは、該キメラアポトーシス促進ポリペプチドの前記FKB P12バリアントポリペプチド領域に結合する、項目351に記載の方法。

(項目 3 5 3)

前記第1のリガンドまたは前記第2のリガンドは、前記キメラアポトーシス促進ポリペプチドを発現する前記改変された細胞のうちの少なくとも40%未満を殺滅するために有効な量で投与される、項目351～352のいずれか1項に記載の方法。

(項目 3 5 4)

前記第1のリガンドまたは前記第2のリガンドは、前記キメラアポトーシス促進ポリペプチドを発現する前記改変された細胞のうちの少なくとも50%未満を殺滅するために有効な量で投与される、項目351～352のいずれか1項に記載の方法。

(項目 3 5 5)

前記第1のリガンドまたは前記第2のリガンドは、前記キメラアポトーシス促進ポリペプチドを発現する前記改変された細胞のうちの少なくとも60%未満を殺滅するために有効な量で投与される、項目351～352のいずれか1項に記載の方法。

(項目 3 5 6)

前記第1のリガンドまたは前記第2のリガンドは、前記キメラアポトーシス促進ポリペ

チドを発現する前記改変された細胞のうちの少なくとも 70 %未満を殺滅するために有効な量で投与される、項目 351～352 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 357)

前記第 1 のリガンドまたは前記第 2 のリガンドは、前記キメラアポトーシス促進ポリペプチドを発現する前記改変された細胞のうちの少なくとも 80 %未満を殺滅するために有効な量で投与される、項目 351～352 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 358)

前記第 1 のリガンドまたは前記第 2 のリガンドは、前記キメラアポトーシス促進ポリペプチドを発現する前記改変された細胞のうちの少なくとも 90 %を殺滅するために有効な量で投与される、項目 351～352 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 359)

前記第 1 のリガンドまたは前記第 2 のリガンドは、前記キメラアポトーシス促進ポリペプチドを発現する前記改変された細胞のうちの少なくとも 95 %を殺滅するために有効な量で投与される、項目 351～352 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 360)

前記第 1 のリガンドまたは前記第 2 のリガンドは、前記キメラアポトーシス促進ポリペプチドを発現する前記改変された細胞のうちの少なくとも 99 %を殺滅するために有効な量で投与される、項目 351～352 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 361)

前記リガンドの 1 より多くの用量は、前記被験体に投与される、項目 342～360 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 362)

前記第 1 のリガンドは、ラパマイシンまたはラパログである、項目 342～361 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 363)

前記第 1 のリガンドは、S-o, p-ジメトキシフェニル (D M O P) - ラパマイシン、R-イソプロポキシラパマイシン、C7-イソブチルオキシラパマイシンおよび S-ブタノンスルホニアミドラップからなる群より選択されるラパログである、項目 362 に記載の方法。

(項目 364)

前記第 2 のリガンドは、リミズシド、A P 2 0 1 8 7、または A P 1 5 1 0 である、項目 342～360 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 365)

前記第 2 のリガンドは、リミズシドである、項目 364 に記載の方法。

(項目 366)

前記第 1 のリガンドまたは前記第 2 のリガンドの 1 より多くの用量が投与される、項目 342～365 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 367)

前記第 1 のリガンドおよび前記第 2 のリガンドの両方が投与される、項目 342～366 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 368)

改変された細胞を前記被験体から除去することを要する該被験体における状態の存在または非存在を同定すること；および

該被験体において同定された該状態の該存在または非存在に基づいて、該被験体へ前記第 1 のリガンドもしくは前記第 2 のリガンドを投与するか、または該被験体への該第 1 のリガンドもしくは該第 2 のリガンドのその後の投与量を維持するか、または該被験体への該第 1 のリガンドもしくは該第 2 のリガンドのその後の投与量を調整すること、

をさらに包含する、項目 342～367 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 369)

トランسفェクトまたは形質導入された治療用細胞を前記被験体から除去することを要

する該被験体における状態の存在または非存在を同定すること；および

該被験体において同定された該状態の該存在または非存在に基づいて、該被験体に前記第1のリガンドもしくは前記第2のリガンドが該被験体に投与されるべきか、または該被験体にその後に投与される該第1のリガンドもしくは該第2のリガンドの投与量がモジュレートされるかどうかを決定すること。

をさらに包含する、項目342～367のいずれか1項に記載の方法。

(項目370)

トランスフェクトまたは形質導入された、改変された細胞を前記被験体から除去することを要する該被験体における状態の存在または非存在を含む情報を受け取ること；および

該被験体において同定された該状態の該存在または非存在に基づいて、該被験体へ前記第1のリガンドもしくは前記第2のリガンドを投与するか、該被験体への該第1のリガンドもしくは該第2のリガンドのその後の投与量を維持するか、または該被験体への該第1のリガンドもしくは該第2のリガンドのその後の投与量を調整すること。

をさらに包含する、項目342～369のいずれか1項に記載の方法。

(項目371)

トランスフェクトまたは形質導入された、改変された細胞を前記被験体から除去することを要する該被験体における状態の存在または非存在を同定すること；および

該被験体において同定された該状態の該存在、非存在またはステージに基づいて該被験体に前記第1のリガンドもしくは前記第2のリガンドを投与するか、該被験体に投与される該第1のリガンドもしくは該第2のリガンドのその後の投与量を維持するか、または該被験体に投与される該第1のリガンドもしくは該第2のリガンドのその後の投与量を調整する意思決定者に、該被験体において同定された該状態の該存在、非存在またはステージを伝達すること。

をさらに包含する、項目342～369のいずれか1項に記載の方法。

(項目372)

トランスフェクトまたは形質導入された、改変された細胞を前記被験体から除去することを要する該被験体における状態の存在または非存在を同定すること；および

該被験体において同定された該状態の該存在、非存在またはステージに基づいて、該被験体に前記第1のリガンドもしくは前記第2のリガンドを投与するか、該被験体に投与される該第1のリガンドもしくは該第2のリガンドのその後の投与量を維持するか、または該被験体に投与される該第1のリガンドもしくは該第2のリガンドのその後の投与量を調整する指示を伝達すること。

をさらに包含する、項目342～369のいずれか1項に記載の方法。

(項目373)

同種反応性の改変された細胞は、前記被験体に存在し、同種反応性の改変された細胞の数は、前記第1のリガンドまたは前記第2のリガンドの投与後に少なくとも90%減少する、項目342～369のいずれか1項に記載の方法。

(項目374)

少なくとも 1×10^6 個の形質導入またはトランスフェクトされた、改変された細胞が、前記被験体に投与される、項目342～369のいずれか1項に記載の方法。

(項目375)

少なくとも 1×10^7 個の形質導入またはトランスフェクトされた、改変された細胞が、前記被験体に投与される、項目342～373のいずれか1項に記載の方法。

(項目376)

少なくとも 1×10^8 個の形質導入またはトランスフェクトされた、改変された細胞が、前記被験体に投与される、項目342～373のいずれか1項に記載の方法。

(項目377)

前記被験体における移植片対宿主病の存在、非存在またはステージを同定すること、および

該被験体において同定された該移植片対宿主病の存在、非存在またはステージに基づい

て、該被験体へ前記第1のリガンドもしくは前記第2のリガンドを投与するか、該被験体への該第1のリガンドもしくは該第2のリガンドのその後の投与量を維持するか、または該被験体への該第1のリガンドもしくは該第2のリガンドのその後の投与量を調整すること、

をさらに包含する、項目342～373のいずれか1項に記載の方法。

(項目378)

改变された細胞を使用する細胞治療を受けたことがある被験体にリガンドを投与するための方法であって、該方法は、該リガンドを該被験体に投与することを包含し、ここで該改变された細胞は、項目297～326のいずれか1項に記載の改变された細胞を含み、ここで該リガンドは、FKB P12バリアントポリペプチド領域に結合する、方法。

(項目379)

ラパマイシンまたはラパログを、改变された細胞を使用する細胞治療を受けたことがある被験体に投与するための方法であって、該方法は、ラパマイシンまたはラパログを該被験体に投与することを包含し、ここで該改变された細胞は、項目297～326のいずれか1項に記載の改变された細胞を含み、ここで該ラパマイシンまたはラパログは、FRBポリペプチドまたはFRBバリアントポリペプチド領域に結合する、方法。

(項目380)

前記リガンドは、ラパマイシン、AP20187、およびAP1510からなる群より選択される、項目378に記載の方法。

(項目381)

前記キメラアポトーシス促進ポリペプチドを発現する細胞のうちの少なくとも30%は、前記第1のリガンドまたは前記第2のリガンドの投与の24時間以内に殺滅される、項目342～179のいずれか1項に記載の方法。

(項目382)

前記キメラアポトーシス促進ポリペプチドを発現する細胞のうちの少なくとも40%は、前記第1のリガンドまたは前記第2のリガンドの投与の24時間以内に殺滅される、項目381に記載の方法。

(項目383)

前記キメラアポトーシス促進ポリペプチドを発現する細胞のうちの少なくとも50%は、前記第1のリガンドまたは前記第2のリガンドの投与の24時間以内に殺滅される、項目381に記載の方法。

(項目384)

前記キメラアポトーシス促進ポリペプチドを発現する細胞のうちの少なくとも60%は、前記第1のリガンドまたは前記第2のリガンドの投与の24時間以内に殺滅される、項目381に記載の方法。

(項目385)

前記キメラアポトーシス促進ポリペプチドを発現する細胞のうちの少なくとも70%は、前記第1のリガンドまたは前記第2のリガンドの投与の24時間以内に殺滅される、項目381に記載の方法。

(項目386)

前記キメラアポトーシス促進ポリペプチドを発現する細胞のうちの少なくとも80%は、前記第1のリガンドまたは前記第2のリガンドの投与の24時間以内に殺滅される、項目381に記載の方法。

(項目387)

前記キメラアポトーシス促進ポリペプチドを発現する細胞のうちの少なくとも90%は、前記第1のリガンドまたは前記第2のリガンドの投与の24時間以内に殺滅される、項目381に記載の方法。

(項目388)

前記キメラアポトーシス促進ポリペプチドを発現する細胞のうちの少なくとも95%は、前記第1のリガンドまたは前記第2のリガンドの投与の24時間以内に殺滅される、項目

3 8 1 に記載の方法。(項目 3 8 9)

前記キメラアポトーシス促進ポリペプチドを発現する細胞のうちの少なくとも 30 %、少なくとも 40 %、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 %または少なくとも 95 %は、前記第 1 のリガンドまたは前記第 2 のリガンドの投与の 90 分間以内に殺滅される、項目 3 8 1 ~ 3 8 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 3 9 0)

a) 前記第 1 のリガンドが、前記被験体に投与され、続いて、前記第 2 のリガンドが投与されるか、または

b) 前記第 2 のリガンドが、前記被験体に投与され、続いて、前記第 1 のリガンドが投与される、

項目 3 4 2 ~ 3 8 9 のいずれか 1 項に記載の方法。(項目 3 9 1)

前記被験体はヒトである、項目 3 4 2 ~ 3 9 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 3 9 2)

前記被験体は、非ヒト靈長類、マウス、ブタ、ウシ、ヤギ、ウサギ、ラット、モルモット、ハムスター、ウマ、サル、ヒツジ、鳥類および魚類からなる群より選択される、項目 3 4 2 ~ 3 9 1 のいずれか 1 項に記載の方法。