

【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 11 月 14 日 (2019.11.14)

【公表番号】特表 2018-537112 (P2018-537112A)

【公表日】平成 30 年 12 月 20 日 (2018.12.20)

【年通号数】公開・登録公報 2018-049

【出願番号】特願 2018-531258 (P2018-531258)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/62 (2006.01)

C 1 2 N 15/86 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

C 1 2 N 5/0783 (2010.01)

C 1 2 N 5/0735 (2010.01)

C 1 2 N 5/074 (2010.01)

C 1 2 N 5/0775 (2010.01)

C 1 2 N 5/0789 (2010.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 35/17 (2015.01)

A 6 1 K 35/545 (2015.01)

A 6 1 K 35/28 (2015.01)

C 1 2 N 15/12 (2006.01)

C 1 2 N 15/13 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/62 Z N A Z

C 1 2 N 15/86 Z

C 1 2 N 5/10

C 1 2 N 5/0783

C 1 2 N 5/0735

C 1 2 N 5/074

C 1 2 N 5/0775

C 1 2 N 5/0789

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 35/17 A

A 6 1 K 35/545

A 6 1 K 35/28

C 1 2 N 15/12

C 1 2 N 15/13

【手続補正書】

【提出日】令和 1 年 10 月 4 日 (2019.10.4)

【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】

ベータ 2 ミクログロブリン (B 2 M) 遺伝子の発現が該 B 2 M 遺伝子のエクソン 1 またはエクソン 2 の改変によってモジュレートされる、単離細胞。

【請求項 2】

前記改変が配列番号 6～48 または 137 から 205 のいずれかに示される標的部位に結合する DNA 結合ドメインおよび機能的ドメインを含む外因性融合分子によって作製される、請求項 1 に記載の細胞。

【請求項 3】

配列番号 6～48 もしくは 137 から 205 の 1 つまたは複数の中；配列番号 6～48 もしくは 137 から 205 のいずれかの側（隣接ゲノム配列）の 1～10 塩基対の中；または G G C C T T A、T C A A A T、T C A A A T T、T T A C T G A および / もしくは A A T T G A A の中に、挿入および / または欠失を含む、請求項 1 に記載の細胞。

【請求項 4】

不活性化 T 細胞受容体遺伝子、PD1 および / または CTLA4 遺伝子をさらに含む、請求項 1 から 3 のいずれかに記載の細胞。

【請求項 5】

キメラ抗原受容体（CAR）をコードする導入遺伝子、抗体結合 T 細胞受容体（ACTR）をコードする導入遺伝子および / または工学技術で作製された TCR をコードする導入遺伝子をさらに含む、請求項 1 から 4 のいずれかに記載の細胞。

【請求項 6】

リンパ系細胞、幹細胞または前駆細胞である、請求項 1 から 5 のいずれかに記載の細胞。

【請求項 7】

T 細胞、人工多能性幹細胞（iPSC）、胚性幹細胞、間葉系幹細胞（MSC）または造血幹細胞（HSC）である、請求項 6 に記載の細胞。

【請求項 8】

請求項 1 から 7 のいずれかに記載の細胞を含む、医薬組成物。

【請求項 9】

B2M 遺伝子のエクソン 1 もしくはエクソン 2 に結合する DNA 結合ドメインと、転写制御ドメインまたはヌクレアーゼドメインとを含む融合分子であって、該 DNA 結合ドメインが表 1 の 1 つの行に示すジンクフィンガータンパク質（ZFP）、表 2B の 1 つの行に示す TALE エフェクタータンパク質または表 2A の 1 つの行に示す単一ガイド RNA（sgRNA）を含む、融合分子。

【請求項 10】

請求項 9 に記載の前記融合分子をコードする、ポリヌクレオチド。

【請求項 11】

ウイルスベクター、プラスミドまたは mRNA である、請求項 10 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 12】

がんを処置または予防するための、請求項 1 から 7 のいずれかに記載の細胞を含む組成物または請求項 8 に記載の医薬組成物であって、前記組成物または前記医薬組成物は、がんを有する被験体に導入されることを特徴とする、組成物または医薬組成物。

【請求項 13】

がんを有する被験体の処置のための、請求項 1 から 7 のいずれかに記載の細胞を含む組成物、または請求項 8 に記載の医薬組成物、または請求項 9 に記載の融合分子を含む組成物、または請求項 10 に記載のポリヌクレオチドを含む組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0034

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0034】

さらに、本明細書に記載されるいずれの方法も *in vitro*、*in vivo* およ

び／または *ex vivo* で実施することができる。ある特定の実施形態では、方法は、例えば T 細胞を改変して、それらを、被験体（例えば、がんを有する被験体）を処置する同種異系の状況（*allogenic setting*）における治療剤として有用にするために、*ex vivo* で実施される。処置および／または予防することができるがんの非限定的例には、肺癌、膵臓がん、肝がん、骨がん、乳がん、結腸直腸がん、白血病、卵巣がん、リンパ腫、脳がんなどが含まれる。

特定の実施形態では、例えば、以下が提供される：

（項目 1）

ベータ 2 ミクログロブリン（B 2 M）遺伝子の発現が該 B 2 M 遺伝子のエクソン 1 またはエクソン 2 の改変によってモジュレートされる、単離細胞。

（項目 2）

前記改変が配列番号 6 ～ 48 または 137 から 205 のいずれかに示される標的部位に結合する DNA 結合ドメインおよび機能的ドメインを含む外因性融合分子によって作製される、項目 1 に記載の細胞。

（項目 3）

配列番号 6 ～ 48 もしくは 137 から 205 の 1 つまたは複数の中；配列番号 6 ～ 48 もしくは 137 から 205 のいずれかの側（隣接ゲノム配列）の 1 ～ 10 塩基対の中；または GGCCCTTA、TCAAAAT、TCAAAATT、TTACTGA および／もしくは AATTGAA の中に、挿入および／または欠失を含む、項目 1 に記載の細胞。

（項目 4）

不活性 T 細胞受容体遺伝子、PD 1 および／または CTLA 4 遺伝子をさらに含む、項目 1 から 3 のいずれかに記載の細胞。

（項目 5）

キメラ抗原受容体（CAR）をコードする導入遺伝子、抗体結合 T 細胞受容体（ACTR）をコードする導入遺伝子および／または工学技術で作製された TCR をコードする導入遺伝子をさらに含む、項目 1 から 4 のいずれかに記載の細胞。

（項目 6）

リンパ系細胞、幹細胞または前駆細胞である、項目 1 から 5 のいずれかに記載の細胞。

（項目 7）

T 細胞、人工多能性幹細胞（iPSC）、胚性幹細胞、間葉系幹細胞（MSC）または造血幹細胞（HSC）である、項目 6 に記載の細胞。

（項目 8）

項目 1 から 7 のいずれかに記載の細胞を含む、医薬組成物。

（項目 9）

B 2 M 遺伝子のエクソン 1 もしくはエクソン 2 に結合する DNA 結合ドメインと、転写制御ドメインまたはヌクレアーゼドメインとを含む融合分子であって、該 DNA 結合ドメインが表 1 の 1 つの行に示すジンクフィンガータンパク質（ZFP）、表 2 B の 1 つの行に示す TALE エフェクタータンパク質または表 2 A の 1 つの行に示す単一ガイド RNA（sgRNA）を含む、融合分子。

（項目 10）

項目 9 に記載の前記融合分子をコードする、ポリヌクレオチド。

（項目 11）

ウイルスベクター、プラスミドまたは mRNA である、項目 10 に記載のポリヌクレオチド。

（項目 12）

項目 1 から 7 のいずれかに記載の細胞または項目 8 に記載の医薬組成物をがんを有する被験体に導入することを含む、がんを処置または予防する方法。

（項目 13）

項目 1 から 7 のいずれかに記載の細胞、項目 8 に記載の医薬組成物または項目 9 に記載の融合分子または項目 10 に記載のポリヌクレオチドの、がんを有する被験体の処置のた

めの使用。