

【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4年2月9日(2022.2.9)

【国際公開番号】WO2019/155286

【公表番号】特表2021-512614(P2021-512614A)

【公表日】令和3年5月20日(2021.5.20)

【出願番号】特願2020-542380(P2020-542380)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/62(2006.01)

C 1 2 N 15/867(2006.01)

C 1 2 N 5/10(2006.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 P 31/00(2006.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

A 6 1 K 35/17(2015.01)

A 6 1 K 31/7088(2006.01)

A 6 1 K 48/00(2006.01)

A 6 1 K 35/76(2015.01)

10

【F I】

C 1 2 N 15/62 Z

C 1 2 N 15/867 Z Z N A

C 1 2 N 5/10

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 31/00

A 6 1 P 43/00 1 0 7

A 6 1 K 35/17 A

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 35/76

20

30

【手続補正書】

【提出日】令和4年2月1日(2022.2.1)

【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】

接着受容体を発現する遺伝子改変ナチュラルキラー(NK)細胞であって、前記接着受容体が、

(a) 標的細胞抗原に結合するペプチドを含む細胞外受容体ドメイン、

ここで前記標的細胞抗原が、健全細胞と標的細胞との間で差次的に発現され；

ここで前記標的細胞が、NK細胞による認識及び破壊のために標的にされ；

ここで標的細胞抗原に結合する前記ペプチドが、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、組換え抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv、一本鎖Fv(scFv)、ミニボディ、二重特異性抗体、及び単一ドメイン抗体、それらの機能的誘導体、それらの変異体又はそれらの断片を含む；並びに

(b) 前記細胞外受容体ドメインを前記NK細胞の表面上に固着する膜貫通ドメイン

40

50

を含み、前記遺伝子改変ナチュラルキラー（NK）細胞が、
 (i) (a) ナチュラルキラーグループ2メンバーD（NKGD2D）の天然
 リガンドに結合するペプチドを含む細胞外受容体ドメイン；及び
 (b) 膜貫通領域及び細胞内シグナル伝達ドメインを含むエフェク
 ー ドメイン

を含むキメラ受容体；

(i i) 膜結合型インターロイキン15（mbIL15）；又は

(i i i) (i) 及び (i i) の組み合わせ

をさらに含む、遺伝子改変ナチュラルキラー（NK）細胞。

【請求項2】

前記接着受容体が、膜結合型インターロイキン15（mbIL15）をコードする追加的
 な構築物と同時発現される、請求項1に記載の遺伝子改変NK細胞。

【請求項3】

接着受容体を発現する遺伝子改変ナチュラルキラー（NK）細胞であって、前記接着受容
 体が、

(a) 標的細胞抗原に結合するペプチドを含む細胞外受容体ドメイン、

ここで前記標的細胞抗原が、健常細胞と標的細胞との間で差次的に発現され；

ここで前記標的細胞が、NK細胞による認識及び破壊のために標的にされ；

ここで標的細胞抗原に結合する前記ペプチドが、モノクローナル抗体、ポリクローナ
 ル抗体、組換え抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv、
 一本鎖Fv（scFv）、ミニボディ、二重特異性抗体、及び単一ドメイン抗体、それら
 の機能的誘導体、それらの変異体又はそれらの断片を含む；並びに

(b) 前記細胞外受容体ドメインを前記NK細胞の表面上に固着する膜貫通ドメイン
 を含む、遺伝子改変ナチュラルキラー（NK）細胞。

【請求項4】

前記標的細胞抗原が、疾患に関連し、前記疾患が、新生物、がん、又は腫瘍である、請求
 項1～3のいずれか一項に記載の遺伝子改変NK細胞。

【請求項5】

前記標的細胞抗原が、Fms様チロシンキナーゼ3（FLT3）、シンデカン1、上皮成
 長因子受容体（EGFR）、CD19、CD70、BCMA、Her2、PSMA、及び
 CD123の1つ以上を含む、請求項1～4のいずれか一項に記載の遺伝子改変NK細胞

【請求項6】

前記NK細胞が、(i) 前記接着受容体を発現しないNK細胞と比べられるとき、より迅
 速に標的細胞に結合し、(i i) 前記接着受容体を発現しないNK細胞と比べられるとき
 、腫瘍又は感染部位への増強されたホーミングを有し、(i i i) 前記接着受容体を発現
 しないNK細胞と比べられるとき、標的細胞抗原を提示する細胞に対して増強された細胞
 傷害活性を示し、及び/又は(i v) 前記接着受容体を発現しないNK細胞と比べられる
 とき、低減されたオフターゲット細胞傷害性効果を有する、請求項1～5のいずれか一項
 に記載の遺伝子改変NK細胞。

【請求項7】

標的細胞抗原に結合する前記ペプチドが、一本鎖可変断片（scFv）である、請求項1
 ～6のいずれか一項に記載の遺伝子改変NK細胞。

【請求項8】

前記接着受容体が、抗Her2 scFvを含み、前記接着受容体が、配列番号58又は
 配列番号60に対して少なくとも95%の配列相同性を有するポリヌクレオチドによって
 コードされる、請求項1～7のいずれか一項に記載の遺伝子改変NK細胞。

【請求項9】

前記接着受容体が、抗Her2 scFvを含み、配列番号59又は配列番号61に対し
 て少なくとも95%の配列相同性を有するアミノ酸配列を含む、請求項8に記載の遺伝子

10

20

30

40

50

改変NK細胞。

【請求項10】

前記接着受容体が、抗PSMA scFvを含み、前記接着受容体が、配列番号62又は配列番号64に対して少なくとも95%の配列相同性を有するポリヌクレオチドによってコードされる、請求項1～7のいずれか一項に記載の遺伝子改変NK細胞。

【請求項11】

前記接着受容体が、抗PSMA scFvを含み、配列番号63又は配列番号65に対して少なくとも95%の配列相同性を有するアミノ酸配列を含む、請求項10に記載の遺伝子改変NK細胞。

【請求項12】

ドナーから単離された同種細胞である、請求項1～11のいずれか一項に記載の遺伝子改変NK細胞。

【請求項13】

請求項1～12のいずれか一項に記載の遺伝子改変NK細胞を含む、NK細胞の細胞傷害性の増強を必要とする哺乳動物においてNK細胞の細胞傷害性を増強するための医薬組成物。

【請求項14】

標的細胞抗原を標的にするための遺伝子改変接着受容体であって、前記接着受容体が、

(a) 標的細胞抗原に結合するペプチドを含む細胞外受容体ドメイン、

ここで前記標的細胞抗原が、健常細胞と標的細胞との間で差次的に発現され；

ここで標的細胞抗原に結合する前記ペプチドが、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、組換え抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv、一本鎖Fv(scFv)、ミニボディ、二重特異性抗体、及び単一ドメイン抗体、それらの機能的誘導体、それらの変異体又はそれらの断片を含む；並びに

(b) 前記細胞外受容体ドメインを前記接着受容体を発現するように改変された細胞の表面上に固着する膜貫通ドメインを含む、遺伝子改変接着受容体。

【請求項15】

前記標的細胞抗原が、疾患に関連し、前記疾患が、新生物、がん、又は腫瘍である、請求項14に記載の遺伝子改変接着受容体。

【請求項16】

前記標的細胞抗原が、Fms様チロシンキナーゼ3(FLT3)、シンデカン1、上皮成長因子受容体(EGFR)、CD19、CD70、BCMA、Her2、PSMA、及びCD123の1つ以上を含む、請求項14又は15に記載の遺伝子改変接着受容体。

【請求項17】

標的細胞抗原に結合する前記ペプチドが、一本鎖可変断片(scFv)である、請求項14～16のいずれか一項に記載の遺伝子改変接着受容体。

【請求項18】

前記接着受容体が、抗Her2 scFvを含み、前記接着受容体が、配列番号58又は配列番号60に対して少なくとも95%の配列相同性を有するポリヌクレオチドによってコードされる、請求項14～17のいずれか一項に記載の遺伝子改変接着受容体。

【請求項19】

前記接着受容体が、抗Her2 scFvを含み、配列番号59又は配列番号61に対して少なくとも95%の配列相同性を有するアミノ酸配列を含む、請求項18に記載の遺伝子改変接着受容体。

【請求項20】

前記接着受容体が、抗PSMA scFvを含み、前記接着受容体が、配列番号62又は配列番号64に対して少なくとも95%の配列相同性を有するポリヌクレオチドによってコードされる、請求項14～17のいずれか一項に記載の遺伝子改変接着受容体。

【請求項21】

10

20

30

40

50

前記接着受容体が、抗 P S M A s c F v を含み、配列番号 6 3 又は配列番号 6 5 に対して少なくとも 9 5 % の配列相同性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 2 0 に記載の遺伝子改変接着受容体。

【請求項 2 2】

接着受容体をコードするポリヌクレオチドであって、前記接着受容体が、

(a) 標的細胞抗原に結合するペプチドを含む細胞外受容体ドメイン、

ここで前記標的細胞抗原が、健全細胞と標的細胞との間で差次的に発現され；

ここで前記標的細胞が、ナチュラルキラー (N K) 細胞による認識及び破壊のために標的にされ；

ここで標的細胞抗原に結合する前記ペプチドが、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、組換え抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体、F a b、F a b'、F (a b')₂、F v、一本鎖 F v (s c F v)、ミニボディ、二重特異性抗体、及び単一ドメイン抗体、それらの機能的誘導体、それらの変異体又はそれらの断片を含む；並びに

(b) 前記細胞外受容体ドメインを前記 N K 細胞の表面上に固着する膜貫通ドメインを含む、ポリヌクレオチド。

【請求項 2 3】

前記標的細胞抗原が、疾患に関連し、前記疾患が、新生物、がん、又は腫瘍である、請求項 2 2 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 2 4】

前記標的細胞抗原が、F m s 様チロシンキナーゼ 3 (F L T 3)、シンデカン 1、上皮成長因子受容体 (E G F R)、C D 1 9、C D 7 0、B C M A、H e r 2、P S M A、及び C D 1 2 3 の 1 つ以上を含む、請求項 2 2 又は 2 3 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 2 5】

前記ポリヌクレオチドによってコードされる前記接着受容体を発現する N K 細胞が、(i) 前記接着受容体を発現しない N K 細胞と比べられるとき、より迅速に標的細胞に結合し、(i i) 前記接着受容体を発現しない N K 細胞と比べられるとき、腫瘍又は感染部位への増強されたホーミングを有し、(i i i) 前記接着受容体を発現しない N K 細胞と比べられるとき、標的細胞抗原を提示する細胞に対して増強された細胞傷害活性を示し、及び / 又は (i v) 前記接着受容体を発現しない N K 細胞と比べられるとき、低減されたオフターゲット細胞傷害性効果を有する、請求項 2 2 ~ 2 4 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 2 6】

標的細胞抗原に結合する前記ペプチドが、一本鎖可変断片 (s c F v) である、請求項 2 2 ~ 2 5 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 2 7】

前記接着受容体が、抗 H e r 2 s c F v を含み、前記ポリヌクレオチドが、配列番号 5 8 又は配列番号 6 0 に対して少なくとも 9 5 % の配列相同性を有する、請求項 2 2 ~ 2 6 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 2 8】

前記ポリヌクレオチドが、抗 H e r 2 s c F v を含み且つ配列番号 5 9 又は配列番号 6 1 に対して少なくとも 9 5 % の配列相同性を有するアミノ酸配列を含む接着受容体をコードする、請求項 2 7 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 2 9】

前記接着受容体が、抗 P S M A s c F v を含み、前記ポリヌクレオチドが、配列番号 6 2 又は配列番号 6 4 に対して少なくとも 9 5 % の配列相同性を有する、請求項 2 2 ~ 2 6 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 3 0】

前記ポリヌクレオチドが、抗 P S M A s c F v を含み且つ配列番号 6 3 又は配列番号 6 5 に対して少なくとも 9 5 % の配列相同性を有するアミノ酸配列を含む接着受容体をコードする、請求項 2 9 に記載のポリヌクレオチド。

10

20

30

40

50

【請求項 3 1】

前記ポリヌクレオチドが、膜結合型インターロイキン 15 (m b I L 1 5) をコードする追加的な構築物と同時発現される、請求項 2 2 ~ 3 0 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 3 2】

請求項 2 2 ~ 3 1 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチドを含むベクターであって、前記ポリヌクレオチドが、前記接着受容体の発現のため、少なくとも 1 つの調節エレメントに作動可能に連結され、前記ベクターがレトロウイルスである、ベクター。

【請求項 3 3】

標的細胞抗原を標的にするための接着受容体を発現する遺伝子改変 N K 細胞を含む、がんを治療するための医薬組成物であって、前記接着受容体が、

10

(a) 標的細胞抗原に結合するペプチドを含む細胞外受容体ドメイン、

ここで前記標的細胞抗原が、健常細胞と標的細胞との間で差次的に発現され；

ここで標的細胞抗原に結合する前記ペプチドが、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、組換え抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体、F a b、F a b'、F (a b')₂、F v、一本鎖 F v (s c F v)、ミニボディ、二重特異性抗体、及び単一ドメイン抗体、それらの機能的誘導体、それらの変異体又はそれらの断片を含む；並びに

(b) 前記細胞外受容体ドメインを前記 N K 細胞の表面上に固着する膜貫通ドメインを含む、医薬組成物。

【請求項 3 4】

前記標的細胞抗原が、疾患に関連し、前記疾患が、新生物、がん、又は腫瘍であり、前記標的細胞抗原が、F m s 様チロシンキナーゼ 3 (F L T 3)、シンデカン 1、上皮成長因子受容体 (E G F R)、C D 1 9、C D 7 0、B C M A、H e r 2、P S M A、及び C D 1 2 3 の 1 つ以上を含む、請求項 3 3 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 3 5】

標的細胞抗原に結合する前記ペプチドが、H e r 2 を標的にする一本鎖可変断片 (s c F v) であり、前記接着受容体が、配列番号 5 8 又は配列番号 6 0 に対して少なくとも 9 5 % の配列相同性を有するポリヌクレオチドによってコードされる、請求項 3 3 又は 3 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 6】

前記接着受容体が、配列番号 5 9 又は配列番号 6 1 に対して少なくとも 9 5 % の配列相同性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 3 5 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 3 7】

標的細胞抗原に結合する前記ペプチドが、P S M A を標的にする一本鎖可変断片 (s c F v) であり、前記接着受容体が、配列番号 6 2 又は配列番号 6 4 に対して少なくとも 9 5 % の配列相同性を有するポリヌクレオチドによってコードされる、請求項 3 3 又は 3 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 8】

前記接着受容体が、配列番号 6 3 又は配列番号 6 5 に対して少なくとも 9 5 % の配列相同性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 3 7 に記載の医薬組成物。

40