【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12月12日(2019.12.12)

【公表番号】特表2018-531612(P2018-531612A)
【公表日】平成30年11月1日(2018.11.1)
【年通号数】公開・登録公報2018-042
【出願番号】特願2018-521598(P2018-521598)
【国際特許分類】
Ｃ１２Ｎ　15/85　(2006.01)
Ｃ１２Ｎ　 5/10　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　35/545　(2015.01)
Ａ６１Ｐ　31/12　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　31/18　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　35/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　37/06　(2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ１２Ｎ　15/85　ＺＮＡＺ
Ｃ１２Ｎ　 5/10
Ａ６１Ｋ　35/545
Ａ６１Ｐ　31/12
Ａ６１Ｐ　31/18
Ａ６１Ｐ　35/00
Ａ６１Ｐ　37/06

【手続補正書】
【提出日】令和1年10月30日(2019.10.30)
【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）細胞が人工多能性幹細胞（ｉＰＳＣ）、クローンｉＰＳＣ、ｉＰＳＣ系統細胞、又は前記ｉＰＳＣから分化したｉＰＳＣ由来細胞であり；及び（ii）細胞は、内因性Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）α遺伝子座に1つ以上の外因性ポリヌクレオチドを含み、1つ以上の外因性ポリヌクレオチドの少なくとも1つはキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）をコードし、及び1つ以上のＣＡＲをコードする外因性ポリヌクレオチドは、前記ＴＣＲα遺伝子座の内因性プロモーターの制御下で発現される、細胞又はその集団。
【請求項２】
１つ以上の外因性ポリヌクレオチドが、ＴＣＲα遺伝子座の定常領域をコードする核酸中に存在する、請求項１に記載の細胞又はその集団。
【請求項３】
内因性ＴＣＲα遺伝子がノックアウトされている、請求項２に記載の細胞又はその集団。
【請求項４】
ＣＡＲが、内因性ＴＣＲα遺伝子がノックアウトされていない参照細胞において内因性ＴＣＲα遺伝子とほぼ同じレベルで発現される、請求項３記載の細胞又はその集団。
【請求項５】

前記ＣＡＲが、内因性ＴＣＲα遺伝子がノックアウトされていない参照細胞において、内因性ＴＣＲαとほぼ同じ発達段階で発現される、請求項３記載の細胞又はその集団。
【請求項６】
前記少なくとも１つのＣＡＲがＣＤ１９関連ＣＡＲを含む、請求項１に記載の細胞又はその集団。
【請求項７】
ＣＤ１６が導入された又は増加した発現を更に含み、前記ＣＤ１６が高親和性の切断不可能なＣＤ１６（ｈｎＣＤ１６）である、請求項１～６のいずれか１項に記載の細胞又はその集団。
【請求項８】
ＣＤ３の発現の導入又は増加を更に含む、請求項１～７のいずれか１項に記載の細胞又はその集団。
【請求項９】
Ｂ２Ｍ及びＣＩＩＴＡの少なくとも一方の欠失又は発現低下、及び任意でＨＬＡ-Ｇの発現の導入又は増加を更に含む、請求項１～８のいずれか１項に記載の細胞又はその集団。
【請求項１０】
前記細胞が、Ｔ細胞を多能性状態（ＴｉＰＳＣ）に再プログラミングし、ＴｉＰＳＣをゲノム編集することから得られるｉＰＳＣである、請求項１に記載の細胞又はその集団。
【請求項１１】
前記細胞が、ＴＣＲα遺伝子座の定常領域をコードする核酸中に存在する1つ又は複数の外因性ポリヌクレオチドを含むＴ細胞を再プログラミングすることから得られるｉＰＳＣである、請求項１０記載の細胞又はその集団。
【請求項１２】
ＴＡＰ１、ＴＡＰ２、タパシン、ＮＬＲＣ５、ＰＤ１、ＬＡＧ３、ＴＩＭ３、ＲＦＸＡＮＫ、ＲＦＸ５、ＲＦＸＡＰ、及び染色体６ｐ２１領域の少なくとも１つにおいて、欠失又は発現低下；及び/又は、ＨＬＡ-Ｅ、ＨＬＡ-Ｇ、ＣＤ１６、４１ＢＢＬ、ＣＤ４、ＣＤ８、ＣＤ４７、ＣＤ１１３、ＣＤ１３１、ＣＤ１３７、ＣＤ８０、ＰＤＬ１、$A_{2A}R$、Ｆｃ受容体、エンゲージャー、及び二重、多重特異性又は汎用エンゲージャーと結合するための表面トリガー受容体内の任意の遺伝子の少なくとも１つにおいて、発現の導入又は増加を更に含む、請求項１～１１のいずれか１項に記載の細胞又はその集団。
【請求項１３】
前記細胞が前記ｉＰＳＣから分化したｉＰＳＣ由来細胞であり、前記細胞がｉＰＳＣ由来造血系細胞である、請求項１～１２のいずれか１項に記載の細胞又はその集団。
【請求項１４】
ｉＰＳＣ由来の造血系細胞が、最終的な造血内皮細胞、Ｔ細胞前駆細胞、Ｔ細胞、ＮＫ細胞前駆細胞、ＮＫ細胞、又はＢ細胞；及びｉＰＳＣから分化した前記造血系細胞は、ｉＰＳＣに由来しない同じ種類の細胞よりも長いテロメア長を含む、請求項１～１３のいずれか１項に記載の細胞又はその集団。
【請求項１５】
ｉＰＳＣ由来の造血系細胞がＴ細胞、Ｔ細胞前駆体、又はそのクローン細胞であり、及び前記ｉＰＳＣ由来のＴ細胞又はＴ細胞前駆体が以下の少なくとも１つの特徴：
（ｉ）細胞療法においてＨＬＡマッチングを必要としない；
（ｉｉ）ｉＰＳＣに由来しない同じ種類の細胞よりも長いテロメア長を含む； 及び
（ｉｉｉ）ｉＰＳＣから派生していない同じ種類の細胞と比較して、より大きな増殖、生存、及び/又は持続性の可能性を示す、
を持つ、請求項１～１４のいずれか１項に記載の細胞又はその集団。
【請求項１６】
細胞又はその集団を生成する方法であって、（ｉ）前記細胞が人工多能性幹細胞（ｉＰＳＣ）、クローンｉＰＳＣ、ｉＰＳＣ系統細胞、又はｉＰＳＣから分化したｉＰＳＣ由来

細胞である;（ii）前記細胞は、内因性Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）α遺伝子座に1つ以上の外因性ポリヌクレオチドを含み、前記1つ以上の外因性ポリヌクレオチドの少なくとも1つはキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）をコードし、及び1つ以上のＣＡＲをコードする外因性ポリヌクレオチドは、前記ＴＣＲα遺伝子座の内因性プロモーターの制御下で発現され、（iii）前記方法は（Ｉ）又は（ＩＩ）の段階を含む：
（Ｉ）：
（i）Ｔ細胞を人工多能性幹細胞（ｉＰＳＣ）に再プログラミングする；及び
（ii）ｉＰＳＣをゲノム編集して、同時又は順次に、
（a）ＴＣＲα遺伝子座の定常領域をコードするポリ核酸を破壊することにより、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）をノックアウトする；及び
（b）ＴＣＲαの定常領域をコードするポリ核酸において少なくとも１つのキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）をコードするポリヌクレオチドをノックインする; 少なくとも１つのＣＡＲをコードするポリヌクレオチドは、ＴＣＲα遺伝子座の内因性ＴＣＲプロモーターの制御下で発現する；
それによって、ゲノム編集されたｉＰＳＣを取得する；
又は、(II):
（i）Ｔ細胞をゲノム編集し、同時又は順次に、
（a）ＴＣＲα遺伝子座の定常領域をコードするポリ核酸を破壊することにより、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）をノックアウトする；及び
（b）ＴＣＲαの定常領域をコードするポリ核酸で少なくとも1つのキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）をコードするポリヌクレオチドをノックインする; 少なくとも１つのＣＡＲをコードするポリヌクレオチドは、ＴＣＲα遺伝子座の内因性ＴＣＲプロモーターの制御下で発現する；
それによって、ゲノム編集されたＴ細胞が得られる；及び
（ii）段階（II）（i）のゲノム編集されたＴ細胞を誘導多能性幹細胞（ｉＰＳＣ）に再プログラミングする、ここでｉＰＳＣは段階（II）（i）のＴ細胞と同じゲノム編集を含む、細胞又はその集団を生成する方法。
【請求項１７】
（I）又は（ＩＩ）の段階（ii）のゲノム編集されたｉＰＳＣの分化を指示し、ｉＰＳＣ由来細胞又はその集団を得る段階を更に含む、請求項１６に記載の方法。
【請求項１８】
（Ｉ）（ii）又は（ＩＩ）（ｉ）のゲノム編集が、Ｂ２Ｍ、ＴＡＰ１、ＴＡＰ２、タパシン、ＮＬＲＣ５、ＰＤ１、ＬＡＧ３、ＴＩＭ３、ＲＦＸＡＮＫ、ＣＩＩＴＡ、ＲＦＸ５、ＲＦＸＡＰ、及び染色体６ｐ２１領域の任意の遺伝子の少なくとも１つの発現を欠失又は減少させること；並びに/又はＨＬＡ-Ｅ、ＨＬＡ-Ｇ、ＣＤ１６、４１ＢＢＬ、ＣＤ３、ＣＤ４、ＣＤ８、ＣＤ４７、ＣＤ１１３、ＣＤ１３１、ＣＤ１３７、ＣＤ８０、ＰＤＬ１、Ａ２ＡＲ、Ｆｃ受容体、エンゲージャー、二重、多重特異的若しくは普遍的エンゲージャーと結合するための表面トリガー受容体、の少なくとも１つにおける発現の導入又は増加をさらに含む、請求項１６又は１７に記載の方法。
【請求項１９】
（I）(ii)又は（II）(i)のゲノム編集が、ＣＤ１６の発現を導入又は増加を更に含み、前記ＣＤ１６が高親和性の切断不可能なＣＤ１６（ｈｎＣＤ１６）である、請求項１６～１８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２０】
前記（I）(ii)又は（II）(i)のゲノム編集が、ＣＤ３の発現を導入又は増加させることを更に含む、請求項１６～１９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２１】
薬剤的に許容できる培地及び、請求項１～１５のいずれか一項に記載の細胞又はその集団とを含む医薬組成物。
【請求項２２】

自己免疫障害；造血器腫瘍；固形腫瘍；がん、又はＨＩＶ、ＲＳＶ、ＥＢＶ、ＣＭＶ、アデノウイルス、又はＢＫポリオーマウイルスと関連した感染症の治療に使用するための請求項２１に記載の医薬組成物であって、前記使用は、養子細胞療法を必要とする対象に組成物を導入することを含む、医薬組成物。