

【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 3 年 10 月 7 日 (2021.10.7)

【公表番号】特表 2020-533971 (P2020-533971A)

【公表日】令和 2 年 11 月 26 日 (2020.11.26)

【年通号数】公開・登録公報 2020-048

【出願番号】特願 2020-511477 (P2020-511477)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/62 (2006.01)

C 0 7 K 14/715 (2006.01)

C 0 7 K 14/54 (2006.01)

C 0 7 K 19/00 (2006.01)

C 0 7 K 16/00 (2006.01)

C 1 2 N 15/24 (2006.01)

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

C 0 7 K 14/715 Z N A

C 0 7 K 14/54

C 0 7 K 19/00

C 0 7 K 16/00

C 1 2 N 15/24

C 1 2 N 15/12

C 1 2 N 15/13

【手続補正書】

【提出日】令和 3 年 8 月 30 日 (2021.8.30)

【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】

単離された可溶性融合タンパク質複合体であって、

a) インターロイキン - 15 (I L - 15) ポリペプチドドメイン及び I L - 7 ドメインを含む、配列番号 4 に記載の第一の可溶性タンパク質と、

b) I L - 2 1 ドメイン、及び免疫グロブリン F c ドメインに融合された I L - 15 受容体 スシ結合ドメイン (I L - 15 R S u)を含む、配列番号 2 に記載の第二の可溶性タンパク質と、

を含み、

前記第一の可溶性タンパク質の I L - 15 ドメインが前記第二の可溶性タンパク質の前記 I L - 15 R S u ドメインに結合して可溶性融合タンパク質複合体を形成する、

単離された可溶性融合タンパク質複合体。

【請求項 2】

前記第一のタンパク質の前記 I L - 15 ドメインが N 7 2 D 変異を含む I L - 15 変異体 (I L - 15 N 7 2 D) を含む、請求項 1 に記載の可溶性融合タンパク質複合体。

【請求項 3】

前記第一及び／又は第二の可溶性タンパク質に生物学的に活性な部分が付随している、請求項 1 又は 2 に記載の可溶性融合タンパク質複合体。

【請求項 4】

前記生物学的に活性な部分が、サイトカイン、抗体若しくはその断片、T 細胞受容体若しくはその断片、受容体結合分子、受容体ドメイン、免疫チェックポイントアゴニスト、免疫チェックポイントアンタゴニスト、ケモカイン、増殖因子、毒素、細胞傷害性因子、これらの機能的断片又はこれらの組み合わせを含む、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の可溶性融合タンパク質複合体。

【請求項 5】

前記生物学的に活性な部分が 1 つ以上のサイトカインを含む、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の可溶性融合タンパク質複合体。

【請求項 6】

前記 1 つ以上のサイトカインがインターロイキン 7 (IL-7)、インターロイキン-12 (IL-12) 又はこれらの組み合わせを含む、請求項 1～5 のいずれか一項に記載の可溶性融合タンパク質複合体。

【請求項 7】

前記第一の可溶性タンパク質が IL-7 結合ドメイン又はその機能的断片をさらに含む、請求項 6 に記載の可溶性融合タンパク質。

【請求項 8】

前記第二の可溶性タンパク質が IL-21 結合ドメイン又はその機能的断片をさらに含む、請求項 7 に記載の可溶性融合タンパク質。

【請求項 9】

前記第一の可溶性融合タンパク質複合体が、前記第一の可溶性融合タンパク質複合体の Fc ドメインを前記第二の可溶性融合タンパク質複合体の Fc ドメインに結合するジスルフィド結合によって、前記第二の可溶性融合タンパク質複合体に共有結合されている、請求項 1～8 のいずれか一項に記載の可溶性融合タンパク質。

【請求項 10】

請求項 1 に記載の第二の可溶性融合タンパク質複合体に共有結合された請求項 1 に記載の第一の可溶性融合タンパク質複合体を含む可溶性融合タンパク質複合体であって、前記第一の可溶性タンパク質複合体と前記第二のタンパク質複合体が同一であり又は異なる、可溶性融合タンパク質複合体。

【請求項 11】

前記第一の可溶性融合タンパク質複合体が、前記第一の可溶性融合タンパク質複合体の Fc ドメインを前記第二の可溶性融合タンパク質複合体の Fc ドメインに結合するジスルフィド結合によって、前記第二の可溶性融合タンパク質複合体に共有結合されている、請求項 10 に記載の可溶性融合タンパク質複合体。

【請求項 12】

前記第一又は第二の可溶性タンパク質の 1 つが、疾病抗原及び／又は免疫チェックポイント又はシグナル伝達分子を認識する結合ドメインをさらに含む、請求項 10 に記載の可溶性融合タンパク質複合体。

【請求項 13】

前記疾病抗原が新形成又は感染性疾患と関連する、請求項 12 に記載の可溶性融合タンパク質複合体。

【請求項 14】

単離された可溶性融合タンパク質複合体であって、

a) インターロイキン-15 (IL-15) ポリペプチドドメインを含む第一の可溶性タンパク質と、及び

b) 免疫グロブリン Fc ドメインに融合された可溶性 IL-15 受容体 スシ 結合ドメイン (IL-15R α S α) を含む第二の可溶性タンパク質と、

を含む少なくとも 2 つの可溶性タンパク質を含み、

前記第一の可溶性タンパク質が I L - 7 結合ドメイン若しくはその機能的断片をさらに含み、及び / 又は

前記第二の可溶性タンパク質が I L - 2 1 結合ドメイン若しくはその機能的断片をさらに含み、及び

前記第一の可溶性タンパク質の前記 I L - 1 5 ドメインが前記第二の可溶性タンパク質の前記 I L - 1 5 R S u ドメインに結合して可溶性融合タンパク質複合体を形成する、単離された可溶性融合タンパク質複合体。

【請求項 1 5】

前記第一のタンパク質の前記 I L - 1 5 ドメインが N 7 2 D 変異を含む I L - 1 5 変異体 (I L - 1 5 N 7 2 D) を含む、請求項 1 4 に記載の可溶性融合タンパク質複合体。

【請求項 1 6】

前記第一の可溶性タンパク質をコードする核酸配列が配列番号 3 を含む、請求項 1 4 に記載の可溶性融合タンパク質。

【請求項 1 7】

前記第一の可溶性タンパク質をコードするアミノ酸配列が配列番号 4 を含む、請求項 1 4 に記載の可溶性融合タンパク質。

【請求項 1 8】

前記第二の可溶性タンパク質をコードする核酸配列が配列番号 1 を含む、請求項 1 4 に記載の可溶性融合タンパク質。

【請求項 1 9】

前記第二の可溶性タンパク質をコードするアミノ酸配列が配列番号 2 を含む、請求項 1 4 に記載の可溶性融合タンパク質。

【請求項 2 0】

第一の可溶性タンパク質をコードする核酸配列であって、前記核酸配列が配列番号 3 に記載されている配列を含む、核酸配列。

【請求項 2 1】

第二の可溶性タンパク質をコードする核酸配列であって、前記核酸配列が配列番号 1 に記載されている配列を含む、核酸配列。

【請求項 2 2】

前記核酸配列が、可溶性タンパク質をコードする配列に作用可能に連結された、プロモーター、翻訳開始シグナル及びリーダー配列をさらに含む、請求項 2 0 又は 2 1 に記載の核酸配列。

【請求項 2 3】

請求項 2 0 及び / 又は請求項 2 1 に記載の核酸配列を含む発現ベクター。

【請求項 2 4】

免疫機能を強化するための方法であって、免疫細胞を請求項 1 ~ 2 3 のいずれか一項に記載の可溶性融合タンパク質複合体と接触させること、これにより前記免疫細胞の免疫機能を強化することを含む、方法。

【請求項 2 5】

前記免疫細胞が、1) 前記可溶性融合タンパク質複合体の I L - 1 5 ドメインによって認識される I L - 1 5 R 鎖、2) 前記可溶性融合タンパク質複合体の I L - 7 ドメインによって認識される I L - 7 R 鎖、及び / 又は 3) 前記可溶性融合タンパク質複合体の I L - 2 1 ドメインによって認識される I L - 2 1 R 鎖を含む、請求項 2 4 に記載の方法。

【請求項 2 6】

I L - 1 5 R、I L - 7 R 及び / 又は I L - 2 1 R 鎖のシグナル伝達を介して前記免疫細胞を活性化させることをさらに含む、請求項 2 4 に記載の方法。

【請求項 2 7】

標的細胞を死滅させるための方法であって、

複数の細胞を請求項 1 ~ 2 3 のいずれか一項に記載の可溶性融合タンパク質複合体と接触させることを含み、前記複数の細胞が標的疾患細胞及び免疫細胞を含む、方法。

【請求項 28】

前記免疫細胞が、1) 前記可溶性融合タンパク質複合体の I L - 15 ドメインによって認識される I L - 15 R 鎖、2) 前記可溶性融合タンパク質複合体の I L - 7 ドメインによって認識される I L - 7 R 鎖、及び / 又は 3) 前記可溶性融合タンパク質複合体の I L - 21 ドメインによって認識される I L - 21 R 鎖を含む、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 29】

前記免疫細胞の増殖を誘導すること、
前記免疫細胞を活性化すること、及び
前記活性化された免疫細胞によって前記標的疾患細胞を死滅させることを
さらに含む、請求項 27 又は 28 に記載の方法。

【請求項 30】

前記免疫細胞増殖が I L - 15 R、I L - 7 R 及び / 若しくは I L - 21 R のシグナル伝達を介して誘導され、並びに / 又は前記免疫細胞が I L - 15 R、I L - 7 R 及び / 又は I L - 21 R のシグナル伝達を介して活性化される、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】

前記標的細胞が、腫瘍細胞、感染細胞又は老化細胞である、請求項 26 ~ 29 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 32】

対象中の免疫応答を強化する方法であって、
a) 免疫細胞を請求項 1 ~ 23 のいずれか一項に記載の可溶性融合タンパク質複合体と接触させること、
b) 前記免疫細胞の増殖及び活性化を誘導すること、並びに
c) 前記対象に前記活性化された免疫細胞を投与すること (又は養子移植する)、
を含む、方法。

【請求項 33】

前記免疫細胞が、前記可溶性融合タンパク質複合体の I L - 15 ドメインによって認識される I L - 15 R 鎖、前記可溶性融合タンパク質複合体の I L - 7 ドメインによって認識される I L - 7 R 鎖、及び / 又は前記可溶性融合タンパク質複合体の I L - 21 ドメインによって認識される I L - 21 R 鎖を含む、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 34】

前記免疫細胞の増殖及び活性化が、I L - 15 R、I L - 7 R 及び / 又は I L - 21 R のシグナル伝達を介して誘導される、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 35】

投与すること又は養子移植が前記対象中の免疫応答を強化する、請求項 32 ~ 34 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 36】

対象中の疾患を予防又は処置する方法であって、
a) 免疫細胞を請求項 1 ~ 23 のいずれか一項に記載の可溶性融合タンパク質複合体と接触させること、
b) 前記免疫細胞の増殖及び活性化を誘導すること、
c) 前記対象に有効量の前記活性化された免疫細胞を投与すること (又は養子移植する)、並びに
d) 前記対象中の前記疾患を予防又は処置するのに十分な前記活性化された免疫細胞を介して前記疾患細胞を損傷すること又は死滅させること、
を含む、方法。

【請求項 37】

前記免疫細胞が、前記可溶性融合タンパク質複合体の I L - 15 ドメインによって認識される、インターロイキン - 15 受容体 (I L - 15 R) 若しくはその機能的断片、前記可溶性融合タンパク質複合体の I L - 7 ドメインによって認識される、インターロイキン - 7 受容体 (I L - 7 R) 若しくはその機能的断片及び / 又は前記可溶性融合タンパク質

複合体の I L - 2 1 ドメインによって認識される、インターロイキン - 2 1 受容体 (I L - 2 1 R) 若しくはその機能的断片を含む、請求項 3 6 に記載の方法。

【請求項 3 8】

前記免疫細胞の増殖及び活性化が、I L - 1 5 R、I L - 7 R 及び / 又は I L - 2 1 のシグナル伝達を介して誘導される、請求項 3 7 に記載の方法。

【請求項 3 9】

前記疾病が、新形成、感染性疾患又は老化細胞若しくは年齢に関連する疾患である、請求項 3 6 ~ 3 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 0】

対象中の免疫応答を強化する方法であって、有効量の請求項 1 ~ 2 3 のいずれか一項に記載の可溶性融合タンパク質複合体を前記対象に投与することを含む、方法。

【請求項 4 1】

新形成、感染性疾患又は老化細胞若しくは年齢に関連する疾患の処置を必要としている対象中の新生物、感染性疾患又は老化細胞若しくは年齢に関連する疾患を処置するための方法であって、有効量の、請求項 1 ~ 2 3 のいずれか一項に記載の可溶性融合タンパク質複合体を含む薬学的組成物を前記対象に投与すること、これにより、前記新生物、感染性疾患、又は老化細胞若しくは年齢に関連する疾患を処置することを含む、方法。

【請求項 4 2】

前記新形成が、神経膠芽腫、前立腺癌、血液癌、B 細胞新生物、多発性骨髄腫、B 細胞リンパ腫、B 細胞非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、皮膚 T 細胞リンパ腫、T 細胞リンパ腫、固形腫瘍、尿路上皮 / 膀胱癌腫、黒色腫、肺癌、腎細胞癌腫、乳癌、胃及び食道癌、前立腺癌、膵臓癌、結腸直腸癌、卵巣癌、非小細胞肺癌腫及び扁平上皮細胞頭部及び頸部癌腫からなる群から選択される、請求項 4 1 に記載の方法。

【請求項 4 3】

前記老化細胞又は年齢に関連する疾患が、代謝的 (肥満、糖尿病)、神経性 (アルツハイマー及びパーキンソン病)、筋肉、骨及び軟骨関連 (筋肉減少症、変形性関節症、脊柱後弯症、椎間板ヘルニア)、組織機能不全関連 (肺気腫、心血管疾患及び腎疾患並びにアテローム性動脈硬化症) 疾患又はこれらの組み合わせを含む、請求項 4 1 又は 4 2 に記載の方法。

【請求項 4 4】

前記免疫細胞が N K 細胞、T 細胞又は幹細胞メモリー T 細胞である、請求項 2 4 ~ 4 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 5】

有効量の活性化された免疫細胞が 1×10^4 細胞 / k g ~ 約 1×10^{10} 細胞 / k g である、請求項 4 4 に記載の方法。

【請求項 4 6】

前記免疫細胞が 1 週間に少なくとも 1 回投与される、請求項 4 5 に記載の方法。

【請求項 4 7】

有効量が約 $1 \sim 100 \mu g / k g$ の融合タンパク質複合体である、請求項 2 4 ~ 4 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 8】

前記融合タンパク質複合体が 1 週間に少なくとも 1 回投与される、請求項 4 7 に記載の方法。

【請求項 4 9】

前記融合タンパク質複合体が、免疫細胞増殖、活性化マーカー、標的細胞に対する細胞傷害性及び A D C C、グランザイム B の発現、炎症促進性サイトカインの産生、I F N -
又はこれらの組み合わせを増加させる、請求項 2 4 ~ 4 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 0】

対象中の免疫応答を刺激する方法であって、
免疫細胞を単離すること、
前記免疫細胞を請求項 1 ～ 2 3 のいずれか一項に記載の可溶性融合タンパク質複合体と接触させること、
前記免疫細胞を前記対象中に再注入すること；これにより、
対象中の前記免疫応答を刺激すること、
を含む、方法。

【請求項 5 1】

前記免疫細胞が、自家、ハプロタイプ一致、ハプロタイプマッチ又はこれらの組み合わせを含む、請求項 5 0 に記載の方法。

【請求項 5 2】

前記免疫細胞が自家又は同種幹細胞に由来する、請求項 5 0 に記載の方法。

【請求項 5 3】

前記免疫細胞が、NK細胞、T細胞、幹細胞メモリーT細胞、活性化NK (a NK) 細胞、キメラ抗原受容体 - NK (CAR - NK) 細胞、キメラ抗原受容体 - T (CAR - T) 細胞又はこれらの組み合わせを含む、請求項 5 1 又は 5 2 に記載の方法。

【請求項 5 4】

1 つ以上のアジュバントを投与することを必要に応じて含む、請求項 5 0 に記載の方法。

【請求項 5 5】

新形成、感染性疾患又は老化細胞若しくは年齢に関連する疾患を有する対象を処置する方法であって、

a) 免疫細胞の増殖及び活性化を誘導するために、免疫細胞を請求項 1 ～ 2 3 のいずれか一項に記載の可溶性融合タンパク質複合体と接触させること、

b) 前記対象に有効量の前記活性化された免疫細胞を投与すること（又は養子移植する）、並びに

c) 前記対象中の前記疾病を予防又は処置するのに十分な前記活性化された免疫細胞を介して前記疾病細胞を損傷すること又は死滅させること、

を含む、方法。

【請求項 5 6】

前記新形成が、神経膠芽腫、前立腺癌、血液癌、B細胞新生物、多発性骨髄腫、B細胞リンパ腫、B細胞非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、皮膚T細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、固形腫瘍、尿路上皮/膀胱癌腫、黒色腫、肺癌、腎細胞癌腫、乳癌、胃及び食道癌、前立腺癌、膵臓癌、結腸直腸癌、卵巣癌、非小細胞肺癌腫及び扁平上皮細胞頭部及び頸部癌腫からなる群から選択される、請求項 5 5 に記載の方法。

【請求項 5 7】

前記老化細胞又は年齢に関連する疾患が、代謝性疾患、神経性疾患、筋肉、骨及び軟骨関連疾患、組織機能不全関連疾患又はこれらの組み合わせを含む、請求項 5 5 に記載の方法。

【請求項 5 8】

前記免疫細胞が、自家、ハプロタイプ一致、ハプロタイプマッチ又はこれらの組み合わせを含む、請求項 5 5 又は 5 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 9】

前記免疫細胞が自家又は同種幹細胞に由来する、請求項 5 5 に記載の方法。

【請求項 6 0】

前記免疫細胞が、NK細胞、T細胞、幹細胞メモリーT細胞、活性化NK (a NK) 細胞、キメラ抗原受容体 - NK (CAR - NK) 細胞、キメラ抗原受容体 - T (CAR - T) 細胞又はこれらの組み合わせを含む、請求項 5 5 ～ 4 8 のいずれか一項に記載の方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0282

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0282】

本発明は、本発明の好ましい実施形態を参照しながら具体的に示され、説明されてきたが、添付の特許請求の範囲によって包含される本発明の範囲から逸脱することなく、形態及び細部の様々な変更が本発明になされ得ることが当業者によって理解されるであろう。

本発明は以下の実施形態を含む。

[1] 単離された可溶性融合タンパク質複合体であって、

a) インターロイキン - 15 (I L - 15) ポリペプチドドメインを含む第一の可溶性タンパク質と、及び

b) 免疫グロブリン F c ドメインに融合された可溶性 I L - 15 受容体 スシ 結合ドメイン (I L - 15 R S u) を含む第二の可溶性タンパク質と、

を含む少なくとも2つの可溶性タンパク質を含み、

前記第一若しくは第二の可溶性タンパク質の1つが I L - 7 結合ドメイン若しくはその機能的断片をさらに含み、及び / 又は

前記第一若しくは第二の可溶性タンパク質の1つが I L - 21 結合ドメイン若しくはその機能的断片をさらに含み、及び

前記第一の可溶性タンパク質の I L - 15 ドメインが前記第二の可溶性タンパク質の前記 I L - 15 R S u ドメインに結合して可溶性融合タンパク質複合体を形成する、

単離された可溶性融合タンパク質複合体。

[2] 前記第一のタンパク質の前記 I L - 15 ドメインが N 7 2 D 変異を含む I L - 15 変異体 (I L - 15 N 7 2 D) を含む、 [1] に記載の可溶性融合タンパク質複合体。

[3] 前記第一及び / 又は第二の可溶性タンパク質に生物学的に活性な部分が付随している、 [1] 又は [2] に記載の可溶性融合タンパク質複合体。

[4] 前記生物学的に活性な部分が、サイトカイン、抗体若しくはその断片、T細胞受容体若しくはその断片、受容体結合分子、受容体ドメイン、免疫チェックポイントアゴニスト、免疫チェックポイントアンタゴニスト、ケモカイン、増殖因子、毒素、細胞傷害性因子、これらの機能的断片又はこれらの組み合わせを含む、 [1] ~ [3] のいずれか一項に記載の可溶性融合タンパク質複合体。

[5] 前記生物学的に活性な部分が1つ以上のサイトカインを含む、 [1] ~ [4] のいずれか一項に記載の可溶性融合タンパク質複合体。

[6] 前記1つ以上のサイトカインがインターロイキン7 (I L - 7) 、インターロイキン - 12 (I L - 12) 又はこれらの組み合わせを含む、 [1] ~ [5] のいずれか一項に記載の可溶性融合タンパク質複合体。

[7] 前記第一の可溶性タンパク質が I L - 7 結合ドメイン又はその機能的断片をさらに含む、 [6] に記載の可溶性融合タンパク質。

[8] 前記第二の可溶性タンパク質が I L - 21 結合ドメイン又はその機能的断片をさらに含む、 [7] に記載の可溶性融合タンパク質。

[9] 前記第一の可溶性融合タンパク質複合体が、前記第一の可溶性融合タンパク質複合体の F c ドメインを前記第二の可溶性融合タンパク質複合体の F c ドメインに結合するジスルフィド結合によって、前記第二の可溶性融合タンパク質複合体に共有結合されている、 [1] ~ [8] のいずれか一項に記載の可溶性融合タンパク質。

[10] [1] に記載の請求項に記載の第二の可溶性融合タンパク質複合体に共有結合された [1] に記載の第一の可溶性融合タンパク質複合体を含む可溶性融合タンパク質複合体であって、前記第一の可溶性タンパク質複合体と前記第二のタンパク質複合体が同一であり又は異なる、可溶性融合タンパク質複合体。

[11] 前記第一の可溶性融合タンパク質複合体が、前記第一の可溶性融合タンパク質複合体の F c ドメインを前記第二の可溶性融合タンパク質複合体の F c ドメインに結合する

ジスルフィド結合によって、前記第二の可溶性融合タンパク質複合体に共有結合されている、[1 0]に記載の可溶性融合タンパク質複合体。

[1 2] 前記第一又は第二の可溶性タンパク質の1つが、疾病抗原及び/又は免疫チェックポイント又はシグナル伝達分子を認識する結合ドメインをさらに含む、[1 0]に記載の可溶性融合タンパク質複合体。

[1 3] 前記疾病抗原が新形成又は感染性疾患に関連する、[1 2]に記載の可溶性融合タンパク質複合体。

[1 4] 単離された可溶性融合タンパク質複合体であって、

a) インターロイキン - 1 5 (I L - 1 5) ポリペプチドドメインを含む第一の可溶性タンパク質と、及び

b) 免疫グロブリン F c ドメインに融合された可溶性 I L - 1 5 受容体 スシ結合ドメイン (I L - 1 5 R S u) を含む第二の可溶性タンパク質と、

を含む少なくとも2つの可溶性タンパク質を含み、

前記第一の可溶性タンパク質が I L - 7 結合ドメイン若しくはその機能的断片をさらに含み、及び/又は

前記第二の可溶性タンパク質が I L - 2 1 結合ドメイン若しくはその機能的断片をさらに含み、及び

前記第一の可溶性タンパク質の前記 I L - 1 5 ドメインが前記第二の可溶性タンパク質の前記 I L - 1 5 R S u ドメインに結合して可溶性融合タンパク質複合体を形成する、単離された可溶性融合タンパク質複合体。

[1 5] 前記第一のタンパク質の前記 I L - 1 5 ドメインが N 7 2 D 変異を含む I L - 1 5 変異体 (I L - 1 5 N 7 2 D) を含む、[1 4]に記載の可溶性融合タンパク質複合体。

[1 6] 前記第一の可溶性タンパク質をコードする核酸配列が配列番号3を含む、[1 4]に記載の可溶性融合タンパク質。

[1 7] 前記第一の可溶性タンパク質をコードするアミノ酸配列が配列番号4を含む、[1 4]に記載の可溶性融合タンパク質。

[1 8] 前記第二の可溶性タンパク質をコードする核酸配列が配列番号1を含む、[1 4]に記載の可溶性融合タンパク質。

[1 9] 前記第二の可溶性タンパク質をコードするアミノ酸配列が配列番号2を含む、[1 4]に記載の可溶性融合タンパク質。

[2 0] 第一の可溶性タンパク質をコードする核酸配列であって、前記核酸配列が配列番号3に記載されている配列を含む、核酸配列。

[2 1] 第二の可溶性タンパク質をコードする核酸配列であって、前記核酸配列が配列番号1に記載されている配列を含む、核酸配列。

[2 2] 前記核酸配列が、可溶性タンパク質をコードする配列に作用可能に連結された、プロモーター、翻訳開始シグナル及びリーダー配列をさらに含む、[2 0] 又は [2 1] に記載の核酸配列。

[2 3] [2 0] 及び/又は [2 1] に記載の核酸配列を含む発現ベクター。

[2 4] 免疫機能を強化するための方法であって、免疫細胞を [1] ~ [2 3] のいずれか一項に記載の可溶性融合タンパク質複合体と接触させること、これにより前記免疫細胞の免疫機能を強化することを含む、方法。

[2 5] 前記免疫細胞が、1) 前記可溶性融合タンパク質複合体の I L - 1 5 ドメインによって認識される I L - 1 5 R 鎖、2) 前記可溶性融合タンパク質複合体の I L - 7 ドメインによって認識される I L - 7 R 鎖、及び/又は3) 前記可溶性融合タンパク質複合体の I L - 2 1 ドメインによって認識される I L - 2 1 R 鎖を含む、[2 4] に記載の方法。

[2 6] I L - 1 5 R、I L - 7 R 及び/又は I L - 2 1 R 鎖のシグナル伝達を介して前記免疫細胞を活性化させることをさらに含む、[2 4] に記載の方法。

[2 7] 標的細胞を死滅させるための方法であって、

複数の細胞を [1] ~ [2 3] のいずれか一項に記載の可溶性融合タンパク質複合体と接触させることを含み、前記複数の細胞が標的疾患細胞及び免疫細胞を含む、方法。

[2 8] 前記免疫細胞が、 1) 前記可溶性融合タンパク質複合体の I L - 1 5 ドメインによって認識される I L - 1 5 R 鎖、 2) 前記可溶性融合タンパク質複合体の I L - 7 ドメインによって認識される I L - 7 R 鎖、及び / 又は 3) 前記可溶性融合タンパク質複合体の I L - 2 1 ドメインによって認識される I L - 2 1 R 鎖を含む、 [2 6] に記載の方法。

[2 9] 前記免疫細胞の増殖を誘導すること、
前記免疫細胞を活性化すること、及び

前記活性化された免疫細胞によって前記標的疾患細胞を死滅させることを
さらに含む、 [2 7] 又は [2 8] に記載の方法。

[3 0] 前記免疫細胞増殖が I L - 1 5 R、 I L - 7 R 及び / 若しくは I L - 2 1 R のシグナル伝達を介して誘導され、並びに / 又は前記免疫細胞が I L - 1 5 R、 I L - 7 R 及び / 又は I L - 2 1 R のシグナル伝達を介して活性化される、 [2 9] に記載の方法。

[3 1] 前記標的細胞が、腫瘍細胞、感染細胞又は老化細胞である、 [2 6] ~ [2 9] のいずれか一項に記載の方法。

[3 2] 対象中の免疫応答を強化する方法であって、

a) 免疫細胞を [1] ~ [2 3] のいずれか一項に記載の可溶性融合タンパク質複合体と接触させること、

b) 前記免疫細胞の増殖及び活性化を誘導すること、並びに

c) 前記対象に前記活性化された免疫細胞を投与すること (又は養子移植する)、
を含む、方法。

[3 3] 前記免疫細胞が、前記可溶性融合タンパク質複合体の I L - 1 5 ドメインによって認識される I L - 1 5 R 鎖、前記可溶性融合タンパク質複合体の I L - 7 ドメインによって認識される I L - 7 R 鎖、及び / 又は前記可溶性融合タンパク質複合体の I L - 2 1 ドメインによって認識される I L - 2 1 R 鎖を含む、 [3 2] に記載の方法。

[3 4] 前記免疫細胞の増殖及び活性化が、 I L - 1 5 R、 I L - 7 R 及び / 又は I L - 2 1 R のシグナル伝達を介して誘導される、 [3 2] に記載の方法。

[3 5] 投与すること又は養子移植が前記対象中の免疫応答を強化する、 [3 2] ~ [3 4] のいずれか一項に記載の方法。

[3 6] 対象中の疾患を予防又は処置する方法であって、

a) 免疫細胞を [1] ~ [2 3] のいずれか一項に記載の可溶性融合タンパク質複合体と接触させること、

b) 前記免疫細胞の増殖及び活性化を誘導すること、

c) 前記対象に有効量の前記活性化された免疫細胞を投与すること (又は養子移植する)、並びに

d) 前記対象中の前記疾患を予防又は処置するのに十分な前記活性化された免疫細胞を介して前記疾患細胞を損傷すること又は死滅させること、

を含む、方法。

[3 7] 前記免疫細胞が、前記可溶性融合タンパク質複合体の I L - 1 5 ドメインによって認識される、インターロイキン - 1 5 受容体 (I L - 1 5 R) 若しくはその機能的断片、前記可溶性融合タンパク質複合体の I L - 7 ドメインによって認識される、インターロイキン - 7 受容体 (I L - 7 R) 若しくはその機能的断片及び / 又は前記可溶性融合タンパク質複合体の I L - 2 1 ドメインによって認識される、インターロイキン - 2 1 受容体 (I L - 2 1 R) 若しくはその機能的断片を含む、 [3 6] に記載の方法。

[3 8] 前記免疫細胞の増殖及び活性化が、 I L - 1 5 R、 I L - 7 R 及び / 又は I L - 2 1 のシグナル伝達を介して誘導される、 [3 7] に記載の方法。

[3 9] 前記疾患が、新形成、感染性疾患又は老化細胞若しくは年齢に関連する疾患である、 [3 6] ~ [3 8] のいずれか一項に記載の方法。

[4 0] 対象中の免疫応答を強化する方法であって、有効量の [1] ~ [2 3] のいずれ

が一項に記載の可溶性融合タンパク質複合体を前記対象に投与することを含む、方法。

[4 1] 新形成、感染性疾患又は老化細胞若しくは年齢に関連する疾患の処置を必要としている対象中の新生物、感染性疾患又は老化細胞若しくは年齢に関連する疾患を処置するための方法であって、有効量の、[1] ~ [2 3] のいずれか一項に記載の可溶性融合タンパク質複合体を含む薬学的組成物を前記対象に投与すること、これにより、前記新生物、感染性疾患、又は老化細胞若しくは年齢に関連する疾患を処置することを含む、方法。

[4 2] 前記新形成が、神経膠芽腫、前立腺癌、血液癌、B細胞新生物、多発性骨髄腫、B細胞リンパ腫、B細胞非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、皮膚T細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、固形腫瘍、尿路上皮/膀胱癌腫、黒色腫、肺癌、腎細胞癌腫、乳癌、胃及び食道癌、前立腺癌、膵臓癌、結腸直腸癌、卵巣癌、非小細胞肺癌腫及び扁平上皮細胞頭部及び頸部癌腫からなる群から選択される、[4 1] に記載の方法。

[4 3] 前記老化細胞又は年齢に関連する疾患が、代謝的（肥満、糖尿病）、神経性（アルツハイマー及びパーキンソン病）、筋肉、骨及び軟骨関連（筋肉減少症、変形性関節症、脊柱後弯症、椎間板ヘルニア）、組織機能不全関連（肺気腫、心血管疾患及び腎疾患並びにアテローム性動脈硬化症）疾患又はこれらの組み合わせを含む、[4 1] 又は[4 2] に記載の方法。

[4 4] 前記免疫細胞がNK細胞、T細胞又は幹細胞メモリーT細胞である、[2 4] ~ [4 1] のいずれか一項に記載の方法。

[4 5] 有効量の活性化された免疫細胞が 1×10^4 細胞 / kg ~ 約 1×10^{10} 細胞 / kg である、[4 4] に記載の方法。

[4 6] 前記免疫細胞が1週間に少なくとも1回投与される、[4 5] に記載の方法。

[4 7] 有効量が約 $1 \sim 100 \mu\text{g} / \text{kg}$ の融合タンパク質複合体である、[2 4] ~ [4 1] のいずれか一項に記載の方法。

[4 8] 前記融合タンパク質複合体が1週間に少なくとも1回投与される、[4 7] に記載の方法。

[4 9] 前記融合タンパク質複合体が、免疫細胞増殖、活性化マーカー、標的細胞に対する細胞傷害性及びADCC、グランザイムBの発現、炎症促進性サイトカインの産生、IFN- γ 又はこれらの組み合わせを増加させる、[2 4] ~ [4 8] のいずれか一項に記載の方法。

[5 0] 対象中の免疫応答を刺激する方法であって、
免疫細胞を単離すること、

前記免疫細胞を[1] ~ [2 3] のいずれか一項に記載の可溶性融合タンパク質複合体と接触させること、

前記免疫細胞を前記対象中に再注入すること；これにより、
対象中の前記免疫応答を刺激すること、
を含む、方法。

[5 1] 前記免疫細胞が、自家、ハプロタイプ一致、ハプロタイプマッチ又はこれらの組み合わせを含む、[5 0] に記載の方法。

[5 2] 前記免疫細胞が自家又は同種幹細胞に由来する、[5 0] に記載の方法。

[5 3] 前記免疫細胞が、NK細胞、T細胞、幹細胞メモリーT細胞、活性化NK (aNK) 細胞、キメラ抗原受容体 - NK (CAR - NK) 細胞、キメラ抗原受容体 - T (CAR - T) 細胞又はこれらの組み合わせを含む、[5 1] 又は[5 2] に記載の方法。

[5 4] 1つ以上のアジュバントを投与することを必要に応じて含む、[5 0] に記載の方法。

[5 5] 新形成、感染性疾患又は老化細胞若しくは年齢に関連する疾患を有する対象を処置する方法であって、

a) 免疫細胞の増殖及び活性化を誘導するために、免疫細胞を[1] ~ [2 3] のいずれか一項に記載の可溶性融合タンパク質複合体と接触させること、

b) 前記対象に有効量の前記活性化された免疫細胞を投与すること（又は養子移植する

)、並びに

c) 前記対象中の前記疾病を予防又は処置するのに十分な前記活性化された免疫細胞を介して前記疾病細胞を損傷すること又は死滅させること、を含む、方法。

[5 6] 前記新形成が、神経膠芽腫、前立腺癌、血液癌、B細胞新生物、多発性骨髄腫、B細胞リンパ腫、B細胞非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、皮膚T細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、固形腫瘍、尿路上皮/膀胱癌腫、黒色腫、肺癌、腎細胞癌腫、乳癌、胃及び食道癌、前立腺癌、膵臓癌、結腸直腸癌、卵巣癌、非小細胞肺癌腫及び扁平上皮細胞頭部及び頸部癌腫からなる群から選択される、[5 5] に記載の方法。

[5 7] 前記老化細胞又は年齢に関連する疾患が、代謝性疾患、神経性疾患、筋肉、骨及び軟骨関連疾患、組織機能不全関連疾患又はこれらの組み合わせを含む、[5 5] に記載の方法。

[5 8] 前記免疫細胞が、自家、ハプロタイプ一致、ハプロタイプマッチ又はこれらの組み合わせを含む、[5 5] 又は [5 6] のいずれか一項に記載の方法。

[5 9] 前記免疫細胞が自家又は同種幹細胞に由来する、[5 5] に記載の方法。

[6 0] 前記免疫細胞が、NK細胞、T細胞、幹細胞メモリーT細胞、活性化NK (a N K) 細胞、キメラ抗原受容体 - NK (C A R - N K) 細胞、キメラ抗原受容体 - T (C A R - T) 細胞又はこれらの組み合わせを含む、[5 5] ~ [4 8] のいずれか一項に記載の方法。