

【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】平成29年2月9日 (2017.2.9)

【公表番号】特表2016-515822(P2016-515822A)

【公表日】平成28年6月2日 (2016.6.2)

【年通号数】公開・登録公報2016-034

【出願番号】特願2016-504364(P2016-504364)

【国際特許分類】

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

A 6 1 K 35/17 (2015.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

A 6 1 K 39/00 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 5/10 Z N A

A 6 1 K 35/17 Z

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 31/00

A 6 1 P 37/06

A 6 1 K 39/00 H

C 1 2 N 15/00 A

【手続補正書】

【提出日】平成28年12月16日 (2016.12.16)

【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】

T 細胞受容体 (T C R) をコードする安定的に組み込まれた外因性配列を含む単離された T リンパ球であって、前記細胞内の少なくとも 1 つの内因性 T C R 遺伝子が、ジンクフィンガーヌクレアーゼまたは T A L E N によって部分的にまたは完全に不活性化され、前記 T A L E N が、T A L - エフェクター D N A 結合ドメインおよび開裂ドメインを含み、さらに、前記 T A L - エフェクター D N A 結合ドメインが、野生型 T A L - エフェクター D N A ドメインと比較して C 末端短縮を含む、単離された T リンパ球。

【請求項 2】

前記内因性 T C R 遺伝子が、T C R または T C R 遺伝子である、請求項 1 に記載の単離された T リンパ球。

【請求項 3】

前記ジンクフィンガーヌクレアーゼが、表 5 または表 6 の単一の行に示す認識ヘリックス領域を有するジンクフィンガータンパク質を含む、請求項 1 または 2 に記載の単離された T リンパ球。

【請求項 4】

前記 T A L E N が、配列番号 1 4 4 ~ 1 5 3 からなる群から選択される標的配列に結合する、請求項 1 または 2 のいずれかに記載の単離された T リンパ球。

【請求項 5】

前記ジンクフィンガーヌクレアーゼまたは T A L E N をコードするポリヌクレオチドが、インテグラーゼ欠損レンチウイルスベクター (I D L V)、A A V、プラスミドまたは m R N A を使用して前記細胞に導入される、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の単離された T リンパ球。

【請求項 6】

前記外因性配列が、内因性 T C R 遺伝子、C C R 5 遺伝子または A A V S 1 遺伝子に導入される、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の単離された T リンパ球。

【請求項 7】

前記外因性配列が、腫瘍抗原特異的 T C R 導入遺伝子からなる群から選択され、前記 T C R 導入遺伝子が、T C R 導入遺伝子、T C R 導入遺伝子およびこれらの組合せである、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の単離された T リンパ球。

【請求項 8】

前記腫瘍抗原が、N Y - E S O 1 を含む、請求項 7 に記載の単離された T リンパ球。

【請求項 9】

請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の単離された T リンパ球を含む医薬組成物。

【請求項 10】

請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の T リンパ球を生成する方法であって、

1 種または複数のヌクレアーゼをコードする 1 種または複数のポリヌクレオチドを使用して、前記 T リンパ球における内因性 T C R 遺伝子を不活性化するステップであって、前記ヌクレアーゼが、前記内因性 T C R 遺伝子を開裂する、ステップと、

外因性配列を前記 T リンパ球のゲノムに安定的に組み込むステップとを含む、方法。

【請求項 11】

前記外因性配列が、インテグラーゼ欠損レンチウイルスベクター (I D L V)、レトロウイルスベクター (R V) またはレンチウイルスベクター (L V) を使用して前記細胞に導入される、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

がん、感染症、自己免疫性障害または移植片対宿主病 (G V H D) の処置のための、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の単離された T リンパ球を含む組成物または請求項 9 に記載の医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0028

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0028】

さらに、本明細書に記載されている方法のいずれかは、*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において、本方法は、*ex vivo* で実施されて、例えば、P B M C、例えば、T 細胞を修飾して、これを目的の腫瘍抗原 / M H C 複合体に特異的にして、対象における腫瘍を処置する。処置および / または防止することができるがんの非限定例として、肺癌、膵がん、肝臓がん、骨がん、乳がん、結腸直腸がん、白血病、卵巣がん、リンパ腫、脳がんその他が挙げられる。

例えば、本発明は以下の項目を提供する。

(項目 1)

T 細胞受容体 (T C R) をコードする安定的に組み込まれた外因性配列を含む単離された T リンパ球であって、前記細胞内の少なくとも 1 つの内因性 T C R 遺伝子が、ジンクフ

インガーヌクレアーゼまたはT A L E Nによって部分的にまたは完全に不活性化され、前記T A L E Nが、T A L - エフェクターDNA結合ドメインおよび開裂ドメインを含み、さらに、前記T A L - エフェクターDNA結合ドメインが、野生型T A L - エフェクターDNAドメインと比較してC末端短縮を含む、単離されたTリンパ球。

(項目2)

前記内因性T C R遺伝子が、T C R またはT C R 遺伝子である、項目1に記載の単離されたTリンパ球。

(項目3)

前記ジंकフィンガーヌクレアーゼが、表5または表6の単一の行に示す認識ヘリックス領域を有するジंकフィンガータンパク質を含む、項目1または2に記載の単離されたTリンパ球。

(項目4)

前記T A L E Nが、配列番号144～153からなる群から選択される標的配列に結合する、項目1または2のいずれかに記載の単離されたTリンパ球。

(項目5)

前記ジंकフィンガーヌクレアーゼまたはT A L E Nをコードするポリヌクレオチドが、インテグラーゼ欠損レンチウイルスベクター(I D L V)、A A V、プラスミドまたはm R N Aを使用して前記細胞に導入される、項目1～4のいずれかに記載の単離されたTリンパ球。

(項目6)

前記外因性配列が、内因性T C R遺伝子、C C R 5遺伝子またはA A V S 1遺伝子に導入される、項目1～5のいずれかに記載の単離されたTリンパ球。

(項目7)

前記外因性配列が、腫瘍抗原特異的T C R導入遺伝子からなる群から選択され、前記T C R導入遺伝子が、T C R 導入遺伝子、T C R 導入遺伝子およびこれらの組合せである、項目1～6のいずれかに記載の単離されたTリンパ球。

(項目8)

前記腫瘍抗原が、N Y - E S O 1を含む、項目7に記載の単離されたTリンパ球。

(項目9)

項目1～8のいずれかに記載の単離されたTリンパ球を含む医薬組成物。

(項目10)

項目1～8のいずれかに記載のTリンパ球を生成する方法であって、

1種または複数のヌクレアーゼをコードする1種または複数のポリヌクレオチドを使用して、前記Tリンパ球における内因性T C R遺伝子を不活性化するステップであって、前記ヌクレアーゼが、前記内因性T C R遺伝子を開裂する、ステップと、

外因性配列を前記Tリンパ球のゲノムに安定的に組み込むステップとを含む、方法。

(項目11)

前記外因性配列が、インテグラーゼ欠損レンチウイルスベクター(I D L V)、レトロウイルスベクター(R V)またはレンチウイルスベクター(L V)を使用して前記細胞に導入される、項目10に記載の方法。

(項目12)

がん、感染症、自己免疫性障害または移植片対宿主病(G V H D)の処置のための、項目1～8のいずれかに記載の単離されたTリンパ球の使用または項目9に記載の医薬組成物の使用。