

【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 3 部門第 2 区分

【発行日】令和 3 年 4 月 15 日 (2021.4.15)

【公表番号】特表 2020-511528 (P2020-511528A)

【公表日】令和 2 年 4 月 16 日 (2020.4.16)

【年通号数】公開・登録公報 2020-015

【出願番号】特願 2019-568591 (P2019-568591)

【国際特許分類】

A 6 1 K 47/64 (2017.01)

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 K 35/76 (2015.01)

A 6 1 K 35/761 (2015.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

C 1 2 N 15/62 (2006.01)

C 1 2 N 15/19 (2006.01)

C 1 2 N 15/12 (2006.01)

C 1 2 N 15/13 (2006.01)

C 1 2 N 15/57 (2006.01)

C 1 2 N 15/31 (2006.01)

C 1 2 N 15/63 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

C 1 2 Q 1/04 (2006.01)

C 1 2 Q 1/68 (2018.01)

C 1 2 N 15/55 (2006.01)

C 1 2 N 15/53 (2006.01)

C 1 2 N 15/60 (2006.01)

G 0 1 N 33/574 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

A 6 1 K 31/505 (2006.01)

A 6 1 K 31/519 (2006.01)

C 0 7 K 19/00 (2006.01)

C 0 7 K 16/00 (2006.01)

C 0 7 K 14/725 (2006.01)

C 0 7 K 14/52 (2006.01)

C 0 7 K 14/47 (2006.01)

C 1 2 N 9/50 (2006.01)

C 1 2 N 9/02 (2006.01)

C 1 2 N 9/16 (2006.01)

C 1 2 N 9/88 (2006.01)

C 0 7 K 14/475 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 47/64

A 6 1 P 37/02 Z N A

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 35/76

A 6 1 K 35/761

A 6 1 P 35/00

C 1 2 N 15/62 Z

C 1 2 N	15/19	
C 1 2 N	15/12	
C 1 2 N	15/13	
C 1 2 N	15/57	
C 1 2 N	15/31	
C 1 2 N	15/63	Z
C 1 2 N	5/10	
C 1 2 Q	1/04	
C 1 2 Q	1/68	
C 1 2 N	15/55	
C 1 2 N	15/53	
C 1 2 N	15/60	
G 0 1 N	33/574	D
G 0 1 N	33/53	M
G 0 1 N	33/53	D
A 6 1 K	31/505	
A 6 1 K	31/519	
C 0 7 K	19/00	
C 0 7 K	16/00	
C 0 7 K	14/725	
C 0 7 K	14/52	
C 0 7 K	14/47	
C 1 2 N	9/50	
C 1 2 N	9/02	
C 1 2 N	9/16	C
C 1 2 N	9/88	
C 0 7 K	14/475	

【手続補正書】

【提出日】令和3年3月2日(2021.3.2)

【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】

エフェクターモジュールを含む組成物であって、前記エフェクターモジュールが、

(a) 刺激応答エレメント(SRE)；

(b) 前記SREに作動可能に連結した少なくとも1つのペイロード

を含み、前記SREが不安定化ドメイン(DD)を含み、前記DDが、配列番号2に比べて1、2、3またはそれ以上のアミノ酸変異を有するヒトジヒドロ葉酸還元酵素(hDHFR；配列番号2)変異タンパク質を、全体的または部分的に含み；

前記少なくとも1つのペイロードが、GD2 CAR、Her2 CAR、BCMA CAR、CD33 CAR、ALK CAR、CD22 CAR、及びCD276 CARから選択されるキメラ抗原受容体(CAR)であるペイロードを含む、組成物。

【請求項2】

前記hDHFR DDが、配列番号2と比較して、M1de1、V2A、C7R、I8V、V9A、A10T、A10V、Q13R、N14S、G16S、I17N、I17V、K19E、N20D、G21T、G21E、D22S、L23S、P24S、L28P

、N30D、N30H、N30S、E31G、E31D、F32M、R33G、R33S
 、F35L、Q36R、Q36S、Q36K、Q36F、R37G、M38V、M38T
 、T40A、V44A、K47R、N49S、N49D、M53T、G54R、K56E
 、K56R、T57A、F59S、I61T、K64R、N65A、N65S、N65D
 、N65F、L68S、K69E、K69R、R71G、I72T、I72A、I72V
 、N73G、L74N、V75F、R78G、L80P、K81R、E82G、H88Y
 、F89L、R92G、S93G、S93R、L94A、D96G、A97T、L98S
 、K99G、K99R、L100P、E102G、Q103R、P104S、E105G
 、A107T、A107V、N108D、K109E、K109R、V110A、D11
 1N、M112T、M112V、V113A、W114R、I115V、I115L、V
 116I、G117D、V121A、Y122C、Y122D、Y122I、K123R
 、K123E、A125F、M126I、N127R、N127S、N127Y、H12
 8R、H128Y、H131R、L132P、K133E、L134P、F135P、F
 135L、F135S、F135V、V136M、T137R、R138G、R138I
 、I139T、I139V、M140I、M140V、Q141R、D142G、F14
 3S、F143L、E144G、D146G、T147A、F148S、F148L、F
 149L、P150L、E151G、I152V、D153A、D153G、E155G
 、K156R、Y157R、Y157C、K158E、K158R、L159P、L16
 0P、E162G、Y163C、V166A、S168C、D169G、V170A、Q
 171R、E172G、E173G、E173A、K174R、I176A、I176F
 、I176T、K177E、K177R、Y178C、Y178H、F180L、E18
 1G、V182A、Y183C、Y183H、E184R、E184G、K185R、K
 185del、K185E、N186S、N186D、D187G、またはD187Nか
 ら選択される少なくとも1つの変異を含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

前記SREが少なくとも1つの刺激に応答し、必要に応じて前記SREがトリメトプリム(TMP)及びメトトレキサート(MTX)に応答する、請求項1または2に記載の組成物。

【請求項4】

前記CARが、細胞外標的化部分、膜貫通ドメイン、細胞内シグナル伝達ドメイン、及び必要に応じて、1つ以上の共刺激ドメインを含む、請求項1～3のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項5】

前記CARが、標準CAR、スプリットCAR、オフスイッチCAR、オンスイッチCAR、第1世代CAR、第2世代CAR、第3世代CAR、または第4世代CARである、請求項1～4のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項6】

前記細胞外標的化部分が、配列番号242～257及び422～429のアミノ酸配列を含むALK標的化部分、配列番号258～262及び430～432のアミノ酸配列を含むCD22標的化部分、配列番号263～270及び433～436のアミノ酸配列を含むCD276標的化部分、配列番号271～349及び437～465のアミノ酸配列を含むGD2標的化部分、配列番号350～357のアミノ酸配列を含むCD33標的化部分、配列番号358～365のアミノ酸配列を含むBCMA標的化部分、及び配列番号366～421及び466～473のアミノ酸配列を含むHer2標的化部分から選択される、請求項4に記載の組成物。

【請求項7】

前記エフェクターモジュールが、シグナル配列、切断及び/またはプロセッシング機能、ターゲティング及び/または貫通シグナル、タグ、及び/または1つ以上のリンカー配列をさらに含む、請求項1～6のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項8】

請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に規定されるエフェクターモジュールをコードするポリヌクレオチドであって、必要に応じて前記ポリヌクレオチドが、DNA 分子または RNA 分子であり、さらに必要に応じて：

(i) 前記ポリヌクレオチドが RNA 分子であり、前記 RNA 分子がメッセンジャー RNA (mRNA) である；

(i i) 前記ポリヌクレオチドが化学的に修飾されている；かつ / または

(i i i) 前記ポリヌクレオチドが、プロモーター、リンカー、シグナルペプチド、タグ、切断部位および / もしくは標的化ペプチドをさらに含むか、またはコードする、ポリヌクレオチド。

【請求項 9】

請求項 8 に記載のポリヌクレオチドを含むベクターであって、必要に応じてウイルスベクターまたはプラスミドである、ベクター。

【請求項 10】

請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に規定されるエフェクターモジュールを発現する、かつ / または請求項 8 に記載のポリヌクレオチドを含む、かつ / または請求項 9 に記載のベクターで感染または形質移入されている細胞であって、必要に応じて：

(i) 前記細胞が、養子細胞移入 (A C T) 用の免疫細胞である；

(i i) 前記細胞が、CD 8 + T 細胞、CD 4 + T 細胞、ヘルパー T 細胞、ナチュラルキラー (N K) 細胞、N K T 細胞、細胞傷害性 T リンパ球 (C T L)、腫瘍浸潤性リンパ球 (T I L)、記憶 T 細胞、調節性 T (T r e g) 細胞、サイトカイン誘導性キラー (C I K) 細胞、樹状細胞、ヒト胚性幹細胞、間葉系幹細胞、造血幹細胞、またはそれらの混合物である；かつ / または

(i i i) 前記細胞が、キメラ抗原受容体 (C A R) を発現するように改変された T 細胞である、細胞。

【請求項 11】

(i) 請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の組成物；

(i i) 請求項 8 に記載のポリヌクレオチド；

(i i i) 請求項 9 に記載のベクター；または

(i v) 請求項 10 に記載の細胞；及び
薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 12】

改変細胞を産生する方法であって、請求項 8 に記載のポリヌクレオチドを細胞に導入することを含む、方法。

【請求項 13】

請求項 10 に記載の細胞において、ペイロードの発現、機能、及び / またはレベルを調節する方法であって、前記方法は、刺激を前記細胞に投与することを含み、前記 S R E が前記刺激に応答し、前記ペイロードの前記発現、機能、及び / またはレベルが、前記刺激に応答して調節される、方法。

【請求項 14】

請求項 10 に記載の細胞において、ペイロードの発現、機能、及び / またはレベルを調節するためのキットの製造における刺激の使用であって、前記刺激応答エレメント (S R E) が前記刺激に応答し；前記刺激が前記 S R E に結合する小分子であり；前記ペイロードの前記発現、機能、及び / またはレベルが、前記刺激に応答して調節される、使用。

【請求項 15】

疾患の治療のための医薬の製造における、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の組成物、請求項 8 に記載のポリヌクレオチド、請求項 9 に記載のベクター、または請求項 10 に記載の細胞の使用。

【請求項 16】

疾患の治療を必要とする対象において、疾患を治療する方法において使用するための、

請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の組成物、請求項 8 に記載のポリヌクレオチドを含む組成物、請求項 9 に記載のベクターを含む組成物、または請求項 10 に記載の細胞を含む組成物であって、前記組成物は、刺激と組み合わせて前記対象に投与されることを特徴とし、

前記 S R E が前記刺激に応答し、前記ペイロードの発現が前記刺激に応答して調節され、それにより前記疾患を治療する、組成物。

【請求項 17】

疾患の治療を必要とする対象において、疾患を治療するための医薬の製造における、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の組成物、請求項 8 に記載のポリヌクレオチド、請求項 9 に記載のベクター、または請求項 10 に記載の細胞の使用であって、前記組成物、ポリヌクレオチド、ベクターまたは細胞が、刺激と組み合わせて使用され、前記刺激応答エレメント (S R E) が前記刺激に応答し；前記刺激が前記 S R E に結合する小分子であり；前記ペイロードの発現が、前記刺激に応答して調節され、それにより前記疾患を治療する、使用。

【請求項 18】

T 細胞枯渇の予防または逆転を必要とする対象において、T 細胞枯渇を予防または逆転させる方法において使用するための、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の組成物、請求項 8 に記載のポリヌクレオチドを含む組成物、請求項 9 に記載のベクターを含む組成物、または請求項 10 に記載の細胞を含む組成物であって、前記方法は、前記組成物を前記対象に投与することを含み、前記 S R E が刺激に応答して、前記ペイロードの前記発現及び / または機能を調整し、それにより T 細胞枯渇を予防または逆転する、組成物。

【請求項 19】

T 細胞枯渇の予防または逆転を必要とする対象において、T 細胞枯渇を予防または逆転させるための医薬の製造における、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の組成物、請求項 8 に記載のポリヌクレオチド、請求項 9 に記載のベクター、または請求項 10 に記載の細胞の使用であって、前記刺激応答エレメント (S R E) が前記刺激に応答し；前記刺激が前記 S R E に結合する小分子であり；前記ペイロードの発現及び / または機能が、前記刺激に応答して調節され、それにより T 細胞枯渇を予防または逆転させる、使用。

【請求項 20】

請求項 10 に記載の細胞において、ペイロードの発現、機能、及び / またはレベルを調節する *in vitro* の方法であって、前記方法は、刺激を前記細胞に投与することを含み、前記刺激応答エレメント (S R E) が前記刺激に応答し；前記刺激が前記 S R E に結合する小分子であり；前記ペイロードの発現、機能及び / またはレベルが、前記刺激に応答して調節される、方法。

【請求項 21】

請求項 10 に記載の細胞において、ペイロードの発現、機能、及び / またはレベルを調節するための、刺激を含むキットであって、前記刺激応答エレメント (S R E) が前記刺激に応答し；前記刺激が前記 S R E に結合する小分子であり；前記ペイロードの前記発現、機能、及び / またはレベルが、前記刺激に応答して調節される、キット。

【請求項 22】

疾患を治療するための、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の組成物、請求項 8 に記載のポリヌクレオチドを含む組成物、請求項 9 に記載のベクターを含む組成物、または請求項 10 に記載の細胞を含む組成物。

【請求項 23】

疾患の治療を必要とする対象において、疾患を治療するための、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の組成物、請求項 8 に記載のポリヌクレオチドを含む組成物、請求項 9 に記載のベクターを含む組成物、または請求項 10 に記載の細胞を含む組成物であって、前記組成物が、刺激と組み合わせて使用され、前記刺激応答エレメント (S R E) が前記刺激に応答し；前記刺激が前記 S R E に結合する小分子であり；前記ペイロードの発現が、前記刺激に応答して調節され、それにより前記疾患を治療する、組成物。

【請求項 24】

T細胞枯渇の予防または逆転を必要とする対象において、T細胞枯渇を予防または逆転させるための、請求項1～7のいずれか一項に記載の組成物、請求項8に記載のポリヌクレオチドを含む組成物、請求項9に記載のベクターを含む組成物、または請求項10に記載の細胞を含む組成物であって、前記刺激応答エレメント（SRE）が前記刺激に応答し；前記刺激が前記SREに結合する小分子であり；前記ペイロードの発現及び／または機能が、前記刺激に応答して調節され、それによりT細胞枯渇を予防または逆転する、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】0558

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0558】

本明細書中で言及するすべての刊行物、特許出願、特許、及び他の参考文献は、その全体を参照により援用する。矛盾する場合、定義を含む本明細書が優先される。さらに、節の見出し、材料、方法、及び実施例は説明のみを目的としており、限定することを意図するものではない。

特定の実施形態では、例えば以下の項目が提供される。

（項目1）

第1のエフェクターモジュールを含む、細胞または対象において免疫応答を誘導するための組成物であって、前記エフェクターモジュールが、少なくとも1つの免疫療法薬に作動可能に連結した第1の刺激応答エレメント（SRE）を含み、前記少なくとも1つの免疫療法薬が、サイトカイン、安全スイッチ、調節スイッチ、キメラ抗原受容体及びそれらの組み合わせから選択される、前記組成物。

（項目2）

前記第1のSREが、少なくとも1つの刺激に応答するか、または相互作用する、項目1に記載の組成物。

（項目3）

前記第1のSREが不安定化ドメイン（DD）である、項目2に記載の組成物。

（項目4）

前記DDが、親タンパク質または前記親タンパク質に比べて1、2、3またはそれ以上のアミノ酸変異を有する変異タンパク質に由来し、前記親タンパク質が：

（a）配列番号3のアミノ酸配列を有するヒトタンパク質FKBP、

（b）配列番号1のアミノ酸配列を有するヒトDHFR（hDHFR）、

（c）配列番号2のアミノ酸配列を有するE.coli DHFR（ecDHFR）、

（d）配列番号4のアミノ酸配列を有するPDE5、

（e）配列番号5のアミノ酸配列を有するPPAR、

（f）配列番号6のアミノ酸配列を有するCA2、

（g）配列番号7のアミノ酸配列を有するNQO2、及び

（h）配列番号224のアミノ酸配列を有するヒトDPPiV

から選択される、項目3に記載の組成物。

（項目5）

前記親タンパク質がhDHFRであり、前記DDが、M1de1、V2A、C7R、I8V、V9A、A10T、A10V、Q13R、N14S、G16S、I17N、I17V、K19E、N20D、G21T、G21E、D22S、L23S、P24S、L28P、N30D、N30H、N30S、E31G、E31D、F32M、R33G、R33S、F35L、Q36R、Q36S、Q36K、Q36F、R37G、M38V、M38T、T40A、V44A、K47R、N49S、N49D、M53T、G54R、K56

E、K 5 6 R、T 5 7 A、F 5 9 S、I 6 1 T、K 6 4 R、N 6 5 A、N 6 5 S、N 6 5 D、N 6 5 F、L 6 8 S、K 6 9 E、K 6 9 R、R 7 1 G、I 7 2 T、I 7 2 A、I 7 2 V、N 7 3 G、L 7 4 N、V 7 5 F、R 7 8 G、L 8 0 P、K 8 1 R、E 8 2 G、H 8 8 Y、F 8 9 L、R 9 2 G、S 9 3 G、S 9 3 R、L 9 4 A、D 9 6 G、A 9 7 T、L 9 8 S、K 9 9 G、K 9 9 R、L 1 0 0 P、E 1 0 2 G、Q 1 0 3 R、P 1 0 4 S、E 1 0 5 G、A 1 0 7 T、A 1 0 7 V、N 1 0 8 D、K 1 0 9 E、K 1 0 9 R、V 1 1 0 A、D 1 1 1 N、M 1 1 2 T、M 1 1 2 V、V 1 1 3 A、W 1 1 4 R、I 1 1 5 V、V 1 1 6 I、G 1 1 7 D、V 1 2 1 A、Y 1 2 2 C、Y 1 2 2 D、Y 1 2 2 I、K 1 2 3 R、K 1 2 3 E、A 1 2 5 F、M 1 2 6 I、N 1 2 7 R、N 1 2 7 S、N 1 2 7 Y、H 1 2 8 R、H 1 2 8 Y、H 1 3 1 R、L 1 3 2 P、K 1 3 3 E、L 1 3 4 P、F 1 3 5 P、F 1 3 5 L、F 1 3 5 S、F 1 3 5 V、V 1 3 6 M、T 1 3 7 R、R 1 3 8 G、R 1 3 8 I、I 1 3 9 T、I 1 3 9 V、M 1 4 0 I、M 1 4 0 V、Q 1 4 1 R、D 1 4 2 G、F 1 4 3 S、F 1 4 3 L、E 1 4 4 G、D 1 4 6 G、T 1 4 7 A、F 1 4 8 S、F 1 4 8 L、F 1 4 9 L、P 1 5 0 L、E 1 5 1 G、I 1 5 2 V、D 1 5 3 A、D 1 5 3 G、E 1 5 5 G、K 1 5 6 R、Y 1 5 7 R、Y 1 5 7 C、K 1 5 8 E、K 1 5 8 R、L 1 5 9 P、L 1 6 0 P、E 1 6 2 G、Y 1 6 3 C、V 1 6 6 A、S 1 6 8 C、D 1 6 9 G、V 1 7 0 A、Q 1 7 1 R、E 1 7 2 G、E 1 7 3 G、E 1 7 3 A、K 1 7 4 R、I 1 7 6 A、I 1 7 6 F、I 1 7 6 T、K 1 7 7 E、K 1 7 7 R、Y 1 7 8 C、Y 1 7 8 H、F 1 8 0 L、E 1 8 1 G、V 1 8 2 A、Y 1 8 3 C、Y 1 8 3 H、E 1 8 4 R、E 1 8 4 G、K 1 8 5 R、K 1 8 5 d e l、K 1 8 5 E、N 1 8 6 S、N 1 8 6 D、D 1 8 7 G、及び D 1 8 7 N から選択される少なくとも 1 つの変異を有する変異タンパク質を含む、項目 4 に記載の組成物。

(項目 6)

前記刺激が、トリメトプリム (TMP) 及びメトトレキサート (MTX) から選択される、項目 5 に記載の組成物。

(項目 7)

前記免疫療法薬がサイトカインである、項目 1 に記載の組成物。

(項目 8)

前記サイトカインが、インターロイキン、インターフェロン、腫瘍壊死因子、トランスフォーミング増殖因子 B、CC ケモカイン、CX C ケモカイン、CX 3 C ケモカインまたは増殖因子である、項目 7 に記載の組成物。

(項目 9)

前記サイトカインがインターロイキンであり、前記インターロイキンが、IL 1、IL 1 - 、IL 1 - 、IL 1 - 、IL 1 - 、IL 1 - 、IL - RA、IL 2、IL 3、IL 4、IL 5、IL 6、IL 7、IL 8、IL 9、IL 10、IL 10 C、IL 10 D、IL 11 a、IL 11 b、IL 13、IL 14、IL 16、IL 17、IL - 17 A、IL 17 B、IL 17 C、IL 17 E、IL 17 F、IL 18、IL 19、IL 20、IL 20 L、IL 21、IL 22、IL 23、IL 23 A、IL 24、IL 25、IL 26、IL 27、IL 28、IL 29、IL 30、IL 31、IL 32、IL 33、IL 34、IL 36、IL 36、IL 36、IL 36 RN、IL 37、IL 37 a、IL 37 b、IL 37 c、IL 37 d、IL 37 e、及び IL 38 からなる群から選択される、項目 8 に記載の組成物。

(項目 10)

前記インターロイキンが、配列番号 51 のアミノ酸配列を有する IL 2 である、項目 9 に記載の組成物。

(項目 11)

前記免疫療法薬が安全スイッチである、項目 1 に記載の組成物。

(項目 12)

前記安全スイッチが、カスパーゼ 9、誘導性 FAS (iFAS)、誘導性カスパーゼ 9 (icasp9)、CD 20 / 抗 CD 20 抗体ペア、タンパク質タグ / 抗タグ抗体、及び小型自殺遺伝子 (RQR8) から選択される、項目 11 に記載の組成物。

(項目 1 3)

前記安全スイッチが、配列番号 6 5 のアミノ酸配列を有するカスパーゼ 9 である、項目 1 2 に記載の組成物。

(項目 1 4)

前記免疫療法薬が、調節スイッチをコードする、項目 1 に記載の組成物。

(項目 1 5)

前記調節スイッチが、F O X P 3、N r 4 a、F O X O、及び N F - B から選択される、項目 1 4 に記載の組成物。

(項目 1 6)

前記調節スイッチが、配列番号 1 0 3 ~ 1 0 6 のアミノ酸配列を有する F O X P 3 である、項目 1 5 に記載の組成物。

(項目 1 7)

前記免疫療法薬が、キメラ抗原受容体 (C A R) であり、G D 2 C A R、H e r 2 C A R、B C M A C A R、C D 3 3 C A R、A L K C A R、C D 2 2 C A R、及び C D 2 7 6 C A R から選択され、その各々が、細胞外部分、膜貫通ドメイン、細胞内シグナル伝達ドメイン、及び必要に応じて、1 つ以上の共刺激ドメインを含む、項目 1 に記載の組成物。

(項目 1 8)

前記 C A R を、標準 C A R、スプリット C A R、オフスイッチ C A R、オンスイッチ C A R、第 1 世代 C A R、第 2 世代 C A R、第 3 世代 C A R、または第 4 世代 C A R として設計する、項目 1 7 に記載の組成物。

(項目 1 9)

前記細胞外標的部分が：

i . I g N A R、

i i . F a b フラグメント、

i i i . F a b ' フラグメント、

i v . F (a b) ' 2 フラグメント、

v . F (a b) ' 3 フラグメント、

v i . F v、

v i i . 単鎖可変フラグメント (s c F v)、

v i i i . b i s - s c F v、(s c F v) 2、

i x . ミニボディ、

x . ダイアボディ、

x i . トライアボディ、

x i i . テトラボディ、

x i i i . 細胞内抗体、

x i v . ジスルフィド安定化 F v タンパク質 (d s F v)、

x v . ユニボディ、

x v i . ナノボディ、及び

x v i i . 目的タンパク質、リガンド、受容体、受容体断片、またはペプチドアブタマーのいずれかに特異的に結合する抗体に由来する抗原結合領域のいずれかから選択される、項目 1 8 に記載の組成物。

(項目 2 0)

前記細胞外標的部分が、配列番号 2 4 2 ~ 2 5 7 及び 4 2 2 ~ 4 2 9 のアミノ酸配列を有する A L K 標的部分、配列番号 2 5 8 ~ 2 6 2 及び 4 3 0 ~ 4 3 2 のアミノ酸配列を有する C D 2 2 標的部分、配列番号 2 6 3 ~ 2 7 0 及び 4 3 3 ~ 4 3 6 のアミノ酸配列を有する C D 2 7 6 標的部分、配列番号 2 7 1 ~ 3 4 9 及び 4 3 7 ~ 4 6 5 のアミノ酸配列を有する G D 2 標的部分、配列番号 3 5 0 ~ 3 5 7 のアミノ酸配列を有する C D 3 3 標的部分、配列番号 3 5 8 ~ 3 6 5 のアミノ酸配列を有する B C M A 標的部分、及び配列番号 3 6 6 ~ 4 2 1 及び 4 6 6 ~ 4 7 3 のアミノ酸配列を有する H e r 2 標的部分から選択され

る、項目 17 に記載の組成物。

(項目 21)

(a) 前記 C A R の前記細胞内シグナル伝達ドメインが、T 細胞受容体 C D 3 または F c R 、 F c R 、 C D 3 、 C D 3 、 C D 3 、 C D 5、C D 22、C D 79 a、C D 79 b、及び C D 66 d からなる群から選択される細胞表面分子に由来する前記シグナル伝達ドメインであり；

(b) 前記共刺激ドメインが存在し、それが、2 B 4、H V E M、I C O S、L A G 3、D A P 10、D A P 12、C D 27、C D 28、4 - 1 B B (C D 137)、O X 40 (C D 134)、C D 30、C D 40、I C O S (C D 278)、グルコシルチコイド誘発腫瘍壊死因子受容体 (G I T R)、リンパ球機能関連抗原 - 1 (L F A - 1)、C D 2、C D 7、L I G H T、N K G 2 C、及び B 7 - H 3 からなる群から選択される、

項目 17 に記載の組成物。

(項目 22)

前記膜貫通ドメインが、配列番号 527 ~ 624 のアミノ酸配列を有する、項目 17 に記載の組成物。

(項目 23)

前記膜貫通ドメインが、配列番号 628 ~ 694 のアミノ酸配列を有するヒンジ領域をさらに含む、項目 17 に記載の組成物。

(項目 24)

前記第 1 のエフェクターモジュールが：

(a) 配列番号 52 ~ 54 のいずれかのアミノ酸配列を有する I L 2 - D D、

(b) 配列番号 72 ~ 80 のいずれかのアミノ酸配列を有するカスパーゼ 9 - D D、

(c) 配列番号 107 ~ 116 のいずれかのアミノ酸配列を有する F O X P 3 - D D、

(d) 配列番号 775 ~ 777 のいずれかのアミノ酸配列を有する B C M A C A R - D D、及び

(e) 配列番号 906 のアミノ酸配列を有する H E R 2 - D D

のうちの 1 つ以上を含む、項目 1 ~ 23 のいずれかに記載の組成物。

(項目 25)

前記少なくとも 1 つの免疫療法薬が、サイトカイン、安全スイッチ、調節スイッチ、キメラ抗原受容体及びそれらの組み合わせから選択される、項目 1 ~ 24 のいずれかに記載の組成物をコードするポリヌクレオチド。

(項目 26)

前記ポリヌクレオチドが、D N A 分子または R N A 分子である、項目 25 に記載のポリヌクレオチド。

(項目 27)

前記ポリヌクレオチドが R N A であり、前記 R N A がメッセンジャー R N A である、項目 26 に記載のポリヌクレオチド。

(項目 28)

化学修飾されている、項目 27 に記載のポリヌクレオチド。

(項目 29)

時空間的に選択されたコドンを含む、項目 26 に記載のポリヌクレオチド。

(項目 30)

前記ポリヌクレオチドが、プロモーター、リンカー、シグナルペプチド、タグ、切断部位及びターゲティングペプチドから選択される少なくとも 1 つの追加の特徴をコードする、項目 27 に記載のポリヌクレオチド。

(項目 31)

前記キメラ抗原受容体が、G D 2 C A R、H e r 2 C A R、B C M A C A R、C D 33 C A R、A L K C A R、C D 22 C A R、及び C D 276 C A R から選択される、項目 25 に記載のポリヌクレオチド。

(項目 32)

前記少なくとも１つの免疫療法薬が、サイトカイン、安全スイッチ、調節スイッチ、キメラ抗原受容体及びそれらの組み合わせから選択される、項目２５～３１のいずれかに記載のポリヌクレオチドを含むベクター。

(項目３３)

前記ベクターが、ウイルスベクターまたはプラスミドである、項目３２に記載のベクター。

(項目３４)

前記ベクターがウイルスベクターであり、前記ウイルスベクターがレトロウイルスベクター、レンチウイルスベクター、ガンマレトロウイルスベクター、組換えＡＡＶベクター、アデノウイルスベクター、または腫瘍溶解性ウイルスベクターである、項目３３に記載のベクター。

(項目３５)

前記ポリヌクレオチドが、項目１～２４のいずれかの組成物をコードする、項目３４に記載のベクター。

(項目３６)

項目１～２４のいずれかの組成物のいずれか、項目２５～３１のいずれかのポリヌクレオチドを発現し、及び／または項目３２～３５のいずれかのベクターで感染または形質移入した養子細胞移入（ＡＣＴ）用の免疫細胞。

(項目３７)

前記免疫細胞が、ＣＤ８＋Ｔ細胞、ＣＤ４＋Ｔ細胞、ヘルパーＴ細胞、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞、ＮＫＴ細胞、細胞傷害性Ｔリンパ球（ＣＴＬ）、腫瘍浸潤性リンパ球（ＴＩＬ）、記憶Ｔ細胞、調節性Ｔ（Ｔｒｅｇ）細胞、サイトカイン誘導性キラー（ＣＩＫ）細胞、樹状細胞、ヒト胚性幹細胞、間葉系幹細胞、造血幹細胞、またはそれらの混合物である、項目３６に記載の免疫細胞。

(項目３８)

前記ＳＲＥが不安定化ドメインＤＤであり、前記ＤＤが、配列番号３のアミノ酸配列を有するヒトタンパク質ＦＫＢＰ、配列番号１～２のアミノ酸配列を有するＤＨＦＲ、配列番号４のアミノ酸配列を有するＰＤＥ５、配列番号５のアミノ酸配列を有するＰＰＡＲ、配列番号６のアミノ酸配列を有するＣＡ２、及び配列番号７のアミノ酸配列を有するＮＱＯ２に由来する、項目３６の免疫細胞。

(項目３９)

前記ＤＤが親タンパク質に由来し、前記親タンパク質がｈＤＨＦＲであり、前記ＤＤが、Ｍ１ｄｅ１、Ｖ２Ａ、Ｃ７Ｒ、Ｉ８Ｖ、Ｖ９Ａ、Ａ１０Ｔ、Ａ１０Ｖ、Ｑ１３Ｒ、Ｎ１４Ｓ、Ｇ１６Ｓ、Ｉ１７Ｎ、Ｉ１７Ｖ、Ｋ１９Ｅ、Ｎ２０Ｄ、Ｇ２１Ｔ、Ｇ２１Ｅ、Ｄ２２Ｓ、Ｌ２３Ｓ、Ｐ２４Ｓ、Ｌ２８Ｐ、Ｎ３０Ｄ、Ｎ３０Ｈ、Ｎ３０Ｓ、Ｅ３１Ｇ、Ｅ３１Ｄ、Ｆ３２Ｍ、Ｒ３３Ｇ、Ｒ３３Ｓ、Ｆ３５Ｌ、Ｑ３６Ｒ、Ｑ３６Ｓ、Ｑ３６Ｋ、Ｑ３６Ｆ、Ｒ３７Ｇ、Ｍ３８Ｖ、Ｍ３８Ｔ、Ｔ４０Ａ、Ｖ４４Ａ、Ｋ４７Ｒ、Ｎ４９Ｓ、Ｎ４９Ｄ、Ｍ５３Ｔ、Ｇ５４Ｒ、Ｋ５６Ｅ、Ｋ５６Ｒ、Ｔ５７Ａ、Ｆ５９Ｓ、Ｉ６１Ｔ、Ｋ６４Ｒ、Ｎ６５Ａ、Ｎ６５Ｓ、Ｎ６５Ｄ、Ｎ６５Ｆ、Ｌ６８Ｓ、Ｋ６９Ｅ、Ｋ６９Ｒ、Ｒ７１Ｇ、Ｉ７２Ｔ、Ｉ７２Ａ、Ｉ７２Ｖ、Ｎ７３Ｇ、Ｌ７４Ｎ、Ｖ７５Ｆ、Ｒ７８Ｇ、Ｌ８０Ｐ、Ｋ８１Ｒ、Ｅ８２Ｇ、Ｈ８８Ｙ、Ｆ８９Ｌ、Ｒ９２Ｇ、Ｓ９３Ｇ、Ｓ９３Ｒ、Ｌ９４Ａ、Ｄ９６Ｇ、Ａ９７Ｔ、Ｌ９８Ｓ、Ｋ９９Ｇ、Ｋ９９Ｒ、Ｌ１００Ｐ、Ｅ１０２Ｇ、Ｑ１０３Ｒ、Ｐ１０４Ｓ、Ｅ１０５Ｇ、Ａ１０７Ｔ、Ａ１０７Ｖ、Ｎ１０８Ｄ、Ｋ１０９Ｅ、Ｋ１０９Ｒ、Ｖ１１０Ａ、Ｄ１１１Ｎ、Ｍ１１２Ｔ、Ｍ１１２Ｖ、Ｖ１１３Ａ、Ｗ１１４Ｒ、Ｉ１１５Ｖ、Ｖ１１６Ｉ、Ｇ１１７Ｄ、Ｖ１２１Ａ、Ｙ１２２Ｃ、Ｙ１２２Ｄ、Ｙ１２２Ｉ、Ｋ１２３Ｒ、Ｋ１２３Ｅ、Ａ１２５Ｆ、Ｍ１２６Ｉ、Ｎ１２７Ｒ、Ｎ１２７Ｓ、Ｎ１２７Ｙ、Ｈ１２８Ｒ、Ｈ１２８Ｙ、Ｈ１３１Ｒ、Ｌ１３２Ｐ、Ｋ１３３Ｅ、Ｌ１３４Ｐ、Ｆ１３５Ｐ、Ｆ１３５Ｌ、Ｆ１３５Ｓ、Ｆ１３５Ｖ、Ｖ１３６Ｍ、Ｔ１３７Ｒ、Ｒ１３８Ｇ、Ｒ１３８Ｉ、Ｉ１３９Ｔ、Ｉ１３９Ｖ、Ｍ１４０Ｉ、Ｍ１４０Ｖ、Ｑ１４１Ｒ、Ｄ１４２Ｇ、Ｆ１４３Ｓ、Ｆ１４３Ｌ、Ｅ１４４Ｇ、Ｄ１４６Ｇ、Ｔ１４７Ａ、Ｆ１

4 8 S、F 1 4 8 L、F 1 4 9 L、P 1 5 0 L、E 1 5 1 G、I 1 5 2 V、D 1 5 3 A、
D 1 5 3 G、E 1 5 5 G、K 1 5 6 R、Y 1 5 7 R、Y 1 5 7 C、K 1 5 8 E、K 1 5 8
R、L 1 5 9 P、L 1 6 0 P、E 1 6 2 G、Y 1 6 3 C、V 1 6 6 A、S 1 6 8 C、D 1
6 9 G、V 1 7 0 A、Q 1 7 1 R、E 1 7 2 G、E 1 7 3 G、E 1 7 3 A、K 1 7 4 R、
I 1 7 6 A、I 1 7 6 F、I 1 7 6 T、K 1 7 7 E、K 1 7 7 R、Y 1 7 8 C、Y 1 7 8
H、F 1 8 0 L、E 1 8 1 G、V 1 8 2 A、Y 1 8 3 C、Y 1 8 3 H、E 1 8 4 R、E 1
8 4 G、K 1 8 5 R、K 1 8 5 d e l、K 1 8 5 E、N 1 8 6 S、N 1 8 6 D、D 1 8 7
G、及び D 1 8 7 N から選択される少なくとも 1 つの変異を有する変異タンパク質を含む
、項目 3 8 の免疫細胞。

(項目 4 0)

特定の個々の対象に関して、自己、同種、同系、または異種である、項目 3 9 に記載の
免疫細胞。

(項目 4 1)

対象の腫瘍体積または腫瘍量の低減方法であって、項目 1 ~ 2 4 のいずれかの組成物、
項目 2 5 ~ 3 1 のいずれかのポリヌクレオチド、項目 3 2 ~ 3 5 のいずれかのベクター、
または項目 3 6 ~ 4 0 のいずれかの免疫細胞と前記対象を接触させることを含む、前記低
減方法。

(項目 4 2)

対象における抗腫瘍免疫応答の提供方法であって、有効量の、項目 1 ~ 2 4 のいずれか
の組成物、項目 2 5 ~ 3 1 のいずれかのポリヌクレオチド、項目 3 2 ~ 3 5 のいずれかの
ベクターまたは項目 3 6 ~ 4 0 のいずれかの免疫細胞を前記対象に投与することを含む、
前記提供方法。

(項目 4 3)

対象における免疫応答の誘導方法であって、有効量の、項目 1 ~ 2 4 のいずれかの組成
物、項目 2 5 ~ 3 1 のいずれかのポリヌクレオチド、項目 3 2 ~ 3 5 のいずれかのベクタ
ーまたは項目 3 6 ~ 4 0 のいずれかの免疫細胞を前記対象に投与することを含む、前記誘
導方法。

(項目 4 4)

T 細胞枯渇の予防または逆転をそれを必要とする対象において行う方法であって、前記
方法が、治療有効量の、項目 1 ~ 2 4 のいずれかの組成物、項目 2 5 ~ 3 1 のいずれかの
ポリヌクレオチド、項目 3 2 ~ 3 5 のいずれかのベクター、項目 3 6 ~ 4 0 のいずれかの
免疫細胞を前記対象に投与することを含み、前記 S R E が、刺激に応答し、免疫療法薬の
発現及び / または機能を調整し、それにより T 細胞枯渇を予防または逆転させる、前記予
防または逆転方法。

(項目 4 5)

前記免疫療法薬がキメラ抗原受容体である、項目 4 4 に記載の方法。

(項目 4 6)

前記キメラ抗原受容体が、G D 2 C A R、B C M A C A R、C D 3 3 C A R、H
e r 2 C A R、A L K C A R、C D 2 2 C A R、または C D 2 7 6 C A R である
、項目 4 5 に記載の方法。

(項目 4 7)

哺乳類におけるがんの存在の検出方法であって、

(a) 前記哺乳類由来の 1 つ以上の細胞を含む試料を、項目 1 ~ 2 4 のいずれかの組成
物、項目 2 5 ~ 3 1 のいずれかのポリヌクレオチド、項目 3 2 ~ 3 5 のいずれかのベクタ
ー、または項目 3 6 ~ 4 0 のいずれかの免疫細胞と接触させる工程、及び

(b) 複合体を検出する工程であって、前記複合体の検出が、前記哺乳類における前記
がんの存在を示す、前記工程
を含む、前記検出方法。