(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-528981
(P2024-528981A)
(43)公表日　令和6年8月1日(2024.8.1)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ｃ１２Ｎ	*5/10 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	5/10	ＺＮＡ	４Ｂ０６３
Ｃ１２Ｑ	*1/02 (2006.01)*	Ｃ１２Ｑ	1/02		４Ｂ０６５
Ｃ１２Ｎ	*15/62 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/62	Ｚ	４Ｃ０７６
Ｃ１２Ｎ	*15/867 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/867	Ｚ	４Ｃ０８７
Ｃ０７Ｋ	*19/00 (2006.01)*	Ｃ０７Ｋ	19/00		４Ｈ０４５

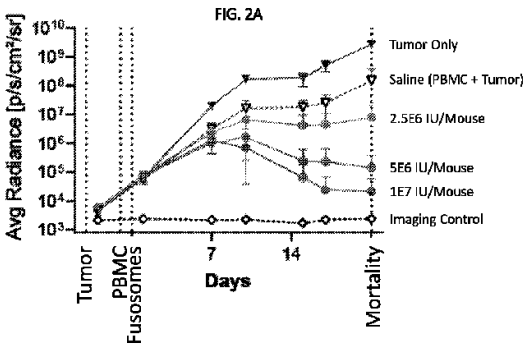
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全237頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-506634(P2024-506634)
(86)(22)出願日　令和4年8月3日(2022.8.3)
(85)翻訳文提出日　令和6年3月29日(2024.3.29)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/074484
(87)国際公開番号　WO2023/015217
(87)国際公開日　令和5年2月9日(2023.2.9)
(31)優先権主張番号　63/259,717
(32)優先日　令和3年8月4日(2021.8.4)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/298,213
(32)優先日　令和4年1月10日(2022.1.10)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/341,784
最終頁に続く

(71)出願人　522043688
サナ バイオテクノロジー，インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 ワシントン州 ９８１０２ シアトル イースト ブレイン ストリート １８８ スイート ４００
(74)代理人　100102978
弁理士　清水 初志
(74)代理人　100205707
弁理士　小寺 秀紀
(74)代理人　100160923
弁理士　山口 裕孝
(74)代理人　100119507
弁理士　刑部 俊
(74)代理人　100142929
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＣＤ４標的化ウイルスベクターの使用

(57)【要約】
本明細書では、ＣＤ４標的化ウイルスベクターを使用して休止または非活性化Ｔ細胞を形質導入する方法が提供される。
【選択図】図２Ａ



【特許請求の範囲】
【請求項１】
Ｔ細胞を形質導入する方法であって、前記方法は、非活性化Ｔ細胞をＣＤ４結合物質を含むレンチウイルスベクターと接触させることを含み、前記レンチウイルスベクターは、前記非活性化Ｔ細胞を形質導入する、前記方法。
【請求項２】
前記Ｔ細胞は、ＣＤ４＋Ｔ細胞である、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前記非活性化Ｔ細胞は、ＣＤ２５、ＣＤ４４及びＣＤ６９からなる群から選択される１つ以上のＴ細胞活性化マーカーについて表面陰性である、請求項１または請求項２に記載の方法。
【請求項４】
前記非活性化Ｔ細胞は、抗ＣＤ３抗体（例えば、ＯＫＴ３）で処置されていない、請求項１～３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５】
前記非活性化Ｔ細胞は、抗ＣＤ２８抗体（例えば、ＣＤ２８．２）で処置されていない、請求項１～４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６】
前記非活性化Ｔ細胞は、抗ＣＤ３抗体（例えば、ＯＫＴ３）及び抗ＣＤ２８抗体（例えば、ＣＤ２８．２）に結合されたビーズで処置されておらず、任意に前記ビーズは、超常磁性ビーズである、請求項１～５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７】
前記非活性化Ｔ細胞は、Ｔ細胞活性化サイトカイン（例えば、組換えＩＬ－２、ＩＬ－７、ＩＬ－１５、ＩＬ－２１、またはそれらの組み合わせ）で処置されておらず、任意に前記Ｔ細胞活性化サイトカインは、ヒトサイトカインである、請求項１～６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８】
前記非活性化Ｔ細胞は、可溶性Ｔ細胞共刺激分子（例えば、抗ＣＤ２８抗体または可溶性ＣＤ８０、可溶性ＣＤ８６、可溶性ＣＤ１３７Ｌまたは可溶性ＩＣＯＳ－Ｌ）で処置されていない、請求項１～７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９】
前記レンチウイルスベクターは、疾患または病態に関連する細胞（例えば、腫瘍細胞）によってまたはその上に発現するタンパク質または抗原に結合するまたはそれを認識する操作された受容体をコードする導入遺伝子を含む、請求項１～８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１０】
前記操作された受容体は、キメラ抗原受容体である、請求項９に記載の方法。
【請求項１１】
前記ＣＡＲは、抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン、ならびにＣＤ３ゼータシグナル伝達ドメイン及び共刺激シグナル伝達ドメインの細胞内成分を含む細胞内シグナル伝達ドメインを含む、請求項１０に記載の方法。
【請求項１２】
前記共刺激シグナル伝達ドメインは、ＣＤ２８共刺激ドメインであり、任意に前記ＣＤ２８共刺激シグナル伝達ドメインは、配列番号６０に示されるアミノ酸配列を含む、請求項１１に記載の方法。
【請求項１３】
前記共刺激シグナル伝達ドメインは、４－１ＢＢシグナル伝達ドメインであり、任意に前記４－１ＢＢシグナル伝達ドメインは、配列番号５９に示されるアミノ酸配列を含む、請求項１１または請求項１２に記載の方法。
【請求項１４】

前記ＣＤ３ゼータシグナル伝達ドメインは、配列番号６１または配列番号６２に示される配列を含む、請求項１１～１３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１５】
前記膜貫通ドメインは、配列番号５６、５７、及び５８のいずれか１つに示される配列を含む、請求項１１～１４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１６】
前記ＣＡＲは、ヒンジドメインを含み、任意に前記ヒンジドメインは、配列番号５０、５１、５２、５３、５４、５５、及び１４２のいずれか１つに示される配列を含む、請求項１１～１５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１７】
前記抗原結合ドメインは、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ２２、及びＢＣＭＡからなる群から選択される抗原に結合する、請求項１１～１６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１８】
前記抗原結合ドメインは、ＣＤ１９に結合する、請求項１１～１７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１９】
前記抗原結合ドメインは、
（ａ）配列番号７０、７１、及び７２にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３、ならびに配列番号６５、６６、及び６７にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３；
（ｂ）配列番号６９に示されるアミノ酸配列を含むＶＨ領域、及び配列番号６４に示されるアミノ酸配列を含むＶＬ領域；ならびに／または
（ｃ）配列番号６３もしくは７３に示されるアミノ酸配列
を含む、請求項１１～１８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２０】
前記ＣＡＲは、配列番号７５、７７、７９、もしくは８１に示されるアミノ酸配列及び／または配列番号７４、７６、７８、もしくは８０に示されるポリヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む、請求項１１～１９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２１】
前記抗原結合ドメインは、ＣＤ２０に結合する、請求項１１～１７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２２】
前記抗原結合ドメインは、
（ａ）配列番号８８、８９、及び１４４にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３、ならびに配列番号８４、８５、及び８６にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３；
（ｂ）配列番号８７に示されるアミノ酸配列を含むＶＨ領域、及び配列番号８３に示されるアミノ酸配列を含むＶＬ領域；ならびに／または
（ｃ）配列番号８２に示されるアミノ酸配列
を含む、請求項１１～１７及び２１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２３】
前記抗原結合ドメインは、ＣＤ２２に結合する、請求項１１～１７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２４】
前記抗原結合ドメインは、
（ａ）配列番号９２、９３、及び９４にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３、ならびに配列番号９６、９７、及び９８にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３；または
配列番号１０１、１０２、及び１０３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－

Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３、ならびに配列番号１０５、１０６、及び１０７にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３；ならびに／または
（ｂ）配列番号９１に示されるアミノ酸配列を含むＶＨ領域、及び配列番号９５に示されるアミノ酸配列を含むＶＬ領域；または
配列番号１００に示されるアミノ酸配列を含むＶＨ領域、及び配列番号１０４に示されるアミノ酸配列を含むＶＬ領域；ならびに／または
（ｃ）配列番号９０もしくは９９に示されるアミノ酸配列
を含む、請求項１１～１７及び２３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２５】
前記抗原結合ドメインは、ＢＣＭＡに結合する、請求項１１～１７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２６】
前記抗原結合ドメインは、
（ａ）配列番号１１４、１１５、及び１１６にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３、ならびに配列番号１１０、１１１、及び１１２にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３；
配列番号１２３、１２４、及び１２５にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３、ならびに配列番号１１９、１２０、及び１２１にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３；
配列番号１２７、１２８、及び１２９にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３；または
配列番号１３６、１３７、及び１３８にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３、ならびに配列番号１３２、１３３、及び１３４にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３；ならびに／または
（ｂ）配列番号１１３に示されるアミノ酸配列を含むＶＨ領域、及び配列番号１０９に示されるアミノ酸配列を含むＶＬ領域；
配列番号１２２に示されるアミノ酸配列を含むＶＨ領域、及び配列番号１１８に示されるアミノ酸配列を含むＶＬ領域；
配列番号１３５に示されるアミノ酸配列を含むＶＨ領域、及び配列番号１３１に示されるアミノ酸配列を含むＶＬ領域；または
配列番号１２６に示されるアミノ酸配列を含むＶＨ領域；ならびに／または
（ｃ）配列番号１０８、１１７、もしくは１３０に示されるアミノ酸配列
を含む、請求項１１～１７及び２５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２７】
前記ＣＡＲは、配列番号１４０に示されるアミノ酸配列及び／または配列番号１３９に示されるポリヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む、請求項１１～１７、２５、及び２６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２８】
前記操作された受容体は、操作されたＴ細胞受容体（ＴＣＲ）である、請求項９に記載の方法。
【請求項２９】
前記非活性化Ｔ細胞は、ヒトＴ細胞である、請求項１～２８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３０】
前記非活性化Ｔ細胞は、対象におけるものである、請求項１～２９のいずれか一項に記載の方法。

【請求項３１】
前記非活性化Ｔ細胞は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏにおけるものである、請求項１～２９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３２】
前記非活性化Ｔ細胞は、対象からのｅｘ　ｖｉｖｏにおけるものである、請求項１～２９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３３】
前記接触の前に、前記対象は、Ｔ細胞活性化処置が施されていない、請求項３０または請求項３２に記載の方法。
【請求項３４】
対象は、疾患または病態を有する、請求項１５、１７及び１８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３５】
Ｔ細胞の集団を形質導入する方法であって、前記方法は、非活性化Ｔ細胞の集団をＣＤ４結合物質を含むレンチウイルスベクターを含む組成物と接触させることを含み、前記非活性化Ｔ細胞の集団は、少なくとも１％の効率で形質導入される、前記方法。
【請求項３６】
前記非活性化Ｔ細胞の集団は、少なくとも５％の効率で形質導入される、請求項３５に記載の方法。
【請求項３７】
前記非活性化Ｔ細胞の集団は、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、または少なくとも４０％の効率で形質導入される、請求項３５または請求項３６に記載の方法。
【請求項３８】
前記非活性化Ｔ細胞の集団における前記Ｔ細胞の少なくとも７５％は、ＣＤ２５、ＣＤ４４及びＣＤ６９からなる群から選択される１つ以上のＴ細胞活性化マーカー（複数可）について表面陰性である（例えば、前記集団における前記Ｔ細胞の少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％は、前記１つ以上のＴ細胞活性化マーカー（複数可）について表面陰性である）、請求項３５～３７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３９】
前記非活性化Ｔ細胞の集団は、ＣＤ４＋Ｔ細胞を含む（例えば、前記非活性化Ｔ細胞の集団の少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％は、ＣＤ４＋Ｔ細胞である）、請求項３５～３８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４０】
前記ＣＤ４＋Ｔ細胞の少なくとも７５％は、ＣＤ２５、ＣＤ４４及びＣＤ６９からなる群から選択される１つ以上のＴ細胞活性化マーカー（複数可）について表面陰性である（例えば、前記ＣＤ４＋Ｔ細胞の少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％は、前記１つ以上のＴ細胞活性化マーカー（複数可）について表面陰性である）、請求項３９に記載の方法。
【請求項４１】
前記ＣＤ４＋Ｔ細胞は、少なくとも１％、少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、または少なくとも４０％の効率で形質導入される、請求項３９または請求項４０に記載の方法。
【請求項４２】
前記非活性化Ｔ細胞の集団は、抗ＣＤ３抗体（例えば、ＯＫＴ３）で処置されていない、請求項３５～４１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４３】

前記非活性化Ｔ細胞の集団は、抗ＣＤ２８抗体（例えば、ＣＤ２８．２）で処置されていない、請求項３５～４２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４４】
前記非活性化Ｔ細胞の集団は、抗ＣＤ３抗体（例えば、ＯＫＴ３）及び抗ＣＤ２８抗体（例えば、ＣＤ２８．２）に結合されたビーズで処置されておらず、任意に前記ビーズは、超常磁性ビーズである、請求項３５～４３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４５】
前記非活性化Ｔ細胞の集団は、Ｔ細胞活性化サイトカイン（例えば、組換えＩＬ－２、ＩＬ－７、ＩＬ－１５、ＩＬ－２１、またはそれらの組み合わせ）で処置されておらず、任意に前記Ｔ細胞活性化サイトカインは、ヒトサイトカインである、請求項３５～４４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４６】
前記非活性化Ｔ細胞の集団は、可溶性Ｔ細胞共刺激分子（例えば、抗ＣＤ２８抗体または可溶性ＣＤ８０、可溶性ＣＤ８６、可溶性ＣＤ１３７Ｌまたは可溶性ＩＣＯＳ－Ｌ）で処置されていない、請求項３５～４５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４７】
前記非活性化Ｔ細胞の集団は、ヒト細胞である、請求項３５～４６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４８】
前記非活性化Ｔ細胞の集団は、対象におけるものである、請求項３５～４７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４９】
前記接触の前に、前記対象は、Ｔ細胞活性化処置が施されていない、請求項４８に記載の方法。
【請求項５０】
前記非活性化Ｔ細胞の集団は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏにおけるものである、請求項３５～４７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５１】
前記非活性化Ｔ細胞の集団は、対象からのｅｘ　ｖｉｖｏにおけるものである、請求項３５～４７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５２】
前記非活性化Ｔ細胞の集団は、末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）またはＣＤ４＋Ｔ細胞を含むそのサブセットを含む、請求項３５～４７、５０、及び５１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５３】
前記非活性化細胞の集団は、対象からの生物学的サンプルから選択されるＴ細胞の濃縮された集団であり、任意に前記Ｔ細胞は、Ｔ細胞マーカー（例えば、ＣＤ３またはＣＤ４）についてＴ細胞表面陽性について選択される、請求項３５～４７及び５０～５２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５４】
前記生物学的サンプルは、全血サンプル、アフェレーシスサンプル、または白血球アフェレーシスサンプルである、請求項５３に記載の方法。
【請求項５５】
前記対象は、疾患または病態を有する、請求項４８、４９、及び５１～５４に記載の方法。
【請求項５６】
前記形質導入されたＴ細胞の集団を増殖させることをさらに含む、請求項３５～４７及び５０～５５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５７】
前記増殖させることは、前記形質導入された細胞と、１つ以上のＴ細胞活性化サイトカ

インン（複数可）（例えば、組換えＩＬ－２、ＩＬ－７、ＩＬ－１５、ＩＬ－２１、またはそれらの組み合わせ）とのインキュベートを含み、任意に前記１つ以上のＴ細胞活性化サイトカイン（複数可）は、ヒトである、請求項５６に記載の方法。

【請求項５８】

前記形質導入された細胞を１つ以上のＴ細胞活性化サイトカイン（複数可）（例えば、組換えＩＬ－２、ＩＬ－７、ＩＬ－１５、ＩＬ－２１、またはそれらの組み合わせ）とインキュベートすることをさらに含み、任意に前記１つ以上のＴ細胞活性化サイトカイン（複数可）は、ヒトである、請求項３５～４７及び５０～５６のいずれか一項に記載の方法。

【請求項５９】

Ｔ細胞のｉｎ　ｖｉｖｏ形質導入方法であって、前記方法は、ＣＤ４結合物質を含むレンチウイルスベクターを含む組成物を対象に投与することを含み、前記レンチウイルスベクターは、前記対象内のＴ細胞を形質導入し、前記対象は、前記組成物の投与と共に（例えば、前、後または同時に）Ｔ細胞活性化処置が施されない、前記方法。

【請求項６０】

前記対象は、疾患または病態を有する、請求項５９に記載の方法。

【請求項６１】

疾患または病態、任意にがんを有する対象を処置するためのＣＤ４結合物質を含むレンチウイルスベクターを含む組成物の使用。

【請求項６２】

疾患または病態、任意にがんを有する対象を処置する際に使用するためのＣＤ４結合物質を含むレンチウイルスベクターを含む組成物。

【請求項６３】

疾患または病態を有する対象を処置する方法であって、前記方法は、ＣＤ４結合物質を含むレンチウイルスベクターを含む組成物を前記対象に投与することを含み、前記対象は、前記組成物の投与と共に（例えば、前、後または同時に）Ｔ細胞活性化処置が施されない、前記方法。

【請求項６４】

前記疾患または前記病態は、がんである、請求項９～６０及び６３のいずれか一項に記載の方法、請求項６１に記載の使用、または請求項６２に記載の組成物。

【請求項６５】

前記レンチウイルスベクターは、前記疾患または前記病態に関連する細胞（例えば、腫瘍細胞）によってまたはその上に発現するタンパク質または抗原に結合するまたはそれを認識する操作された受容体をコードする導入遺伝子を含み、任意に前記操作された受容体は、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）または操作されたＴ細胞受容体（ＴＣＲ）である、請求項３４、５５～５８、６０、６３、及び６４のいずれか一項に記載の方法、請求項６１もしくは請求項６４に記載の使用、または請求項６２もしくは請求項６４に記載の組成物。

【請求項６６】

腫瘍細胞を認識及び殺傷することが可能なＴ細胞を、それを必要とする対象において増殖させるための方法であって、前記方法は、ＣＤ４結合物質を含むレンチウイルスベクターを含む組成物を前記対象に投与することを含み、前記対象は、前記組成物の投与と共に（例えば、前、後または同時に）Ｔ細胞活性化処置が施されない、前記方法。

【請求項６７】

前記レンチウイルスベクターは、前記腫瘍細胞上に発現したタンパク質に結合するまたはそれを認識する操作された受容体をコードする導入遺伝子を含み、任意に前記操作された受容体は、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）または操作されたＴ細胞受容体（ＴＣＲ）である、請求項６６に記載の方法。

【請求項６８】

前記Ｔ細胞活性化処置は、抗ＣＤ３抗体（例えば、ＯＫＴ３）の投与を含む、請求項３３～３４、４９、５５～６０、及び６３～６７のいずれか一項に記載の方法。

【請求項６９】
前記Ｔ細胞活性化処置は、可溶性Ｔ細胞共刺激分子（例えば、抗ＣＤ２８抗体、または組換えＣＤ８０、ＣＤ８６、ＣＤ１３７Ｌ、ＩＣＯＳ－Ｌ）の投与を含む、請求項３３～３４、４９、５５～６０、及び６３～６８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７０】
前記Ｔ細胞活性化処置は、Ｔ細胞活性化サイトカイン（例えば、組換えＩＬ－２、ＩＬ－７、ＩＬ－１５、ＩＬ－２１）の投与を含み、任意に前記Ｔ細胞活性化サイトカインは、ヒトである、請求項３３～３４、４９、５５～６０、及び６３～６９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７１】
前記Ｔ細胞活性化処置は、組換えＩＬ－７、任意にヒトＩＬ－７の投与を含む、請求項３３～３４、４９、５５～６０、及び６３～７０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７２】
前記Ｔ細胞活性化処置は、リンパ枯渇療法の投与、任意にシクロホスファミド及び／またはフルダラビンの投与を含む、請求項３３～３４、４９、５５～６０、及び６３～７１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７３】
前記ＣＤ４結合物質は、抗ＣＤ４抗体または抗原結合断片である、請求項１～６０及び６３～７２のいずれか一項に記載の方法、請求項６１、６４、及び６５のいずれか一項に記載の使用、または請求項６２、６４、及び６５のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項７４】
前記抗ＣＤ４抗体または前記抗原結合断片は、マウス、ウサギ、ヒト、またはヒト化である、請求項７３に記載の方法、使用、または組成物。
【請求項７５】
前記抗ＣＤ４抗体または前記抗原結合断片は、一本鎖可変断片（ｓｃＦｖ）である、請求項７３または請求項７４に記載の方法、使用、または組成物。
【請求項７６】
前記抗ＣＤ４抗体または前記抗原結合断片は、シングルドメイン抗体である、請求項７３または請求項７４に記載の方法、使用、または組成物。
【請求項７７】
前記抗ＣＤ４抗体または前記抗原結合断片は、ラクダ科動物（例えば、リャマ、アルパカ、ラクダ）抗ＣＤ４抗体または抗原結合断片（例えば、ＶＨＨ）である、請求項７３、７４、及び７６のいずれか一項に記載の方法、使用、または組成物。
【請求項７８】
前記ＣＤ４結合物質は、抗ＣＤ４　ＶＨＨである、請求項１～６０及び６３～７７のいずれか一項に記載の方法、請求項６１、６４～６５、及び７３～７７のいずれか一項に記載の使用、または請求項６２、６４、６５、及び７３～７７のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項７９】
前記ＣＤ４結合物質は、前記レンチウイルスベクターの表面上に露出している、請求項１～６０及び６３～７８のいずれか一項に記載の方法、請求項６１、６４～６５、及び７３～７８のいずれか一項に記載の使用、または請求項６２、６４、６５、及び７３～７８のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項８０】
前記ＣＤ４結合物質は、ウイルスエンベロープに組み込まれた膜貫通ドメインに融合されている、請求項１～６０及び６３～７９のいずれか一項に記載の方法、請求項６１、６４～６５、及び７３～７９のいずれか一項に記載の使用、または請求項６２、６４、６５、及び７３～７９のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項８１】
前記レンチウイルスベクターは、ウイルス融合タンパク質でシュードタイプ化されてい

る、請求項１～６０及び６３～８０のいずれか一項に記載の方法、請求項６１、６４～６５、及び７３～８０のいずれか一項に記載の使用、または請求項６２、６４、６５、及び７３～８０のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項８２】

前記ウイルス融合タンパク質は、ＶＳＶ－Ｇタンパク質またはその機能的バリアントである、請求項８１に記載の方法、使用、または組成物。

【請求項８３】

前記ウイルス融合タンパク質は、コカルウイルスＧタンパク質またはその機能的バリアントである、請求項８１に記載の方法、使用、または組成物。

【請求項８４】

前記ウイルス融合タンパク質は、アルファウイルス融合タンパク質（例えば、シンドビスウイルス）またはその機能的バリアントである、請求項８１に記載の方法、使用、または組成物。

【請求項８５】

前記ウイルス融合タンパク質は、パラミクソウイルス科（Ｐａｒａｍｙｘｏｖｉｒｉｄａｅ）融合タンパク質（例えば、モルビリウイルスまたはヘニパウイルス）またはその機能的バリアントである、請求項８１に記載の方法、使用、または組成物。

【請求項８６】

前記ウイルス融合タンパク質は、モルビリウイルス融合タンパク質（例えば、麻疹ウイルス（ＭｅＶ）、イヌジステンパーウイルス、鯨類モルビリウイルス、小反芻獣疫ウイルス、アザラシジステンパーウイルス、牛疫ウイルス）またはその機能的バリアントである、請求項８１または請求項８５に記載の方法、使用、または組成物。

【請求項８７】

前記ウイルス融合タンパク質は、ヘニパウイルス融合タンパク質（例えば、ニパウイルス、ヘンドラウイルス、シダーウイルス、クマシウイルス、Ｍｏｊｉａｎｇウイルス）またはその機能的バリアントである、請求項８１または請求項８５に記載の方法、使用、または組成物。

【請求項８８】

前記ウイルス融合タンパク質は、そのネイティブ受容体への結合を低減するための１つ以上の修飾を含む、請求項８１～８７のいずれか一項に記載の方法、使用、または組成物。

【請求項８９】

前記ウイルス融合タンパク質は、前記ＣＤ４結合物質に融合されている、請求項８１～８８のいずれか一項に記載の方法、使用、または組成物。

【請求項９０】

前記ウイルス融合タンパク質は、ニパウイルスＦ糖タンパク質（ＮｉＶ－Ｆ）またはその生物学的に活性な部分及びニパウイルスＧ糖タンパク質（ＮｉＶ－Ｇ）またはその生物学的に活性な部分を含み、前記ＣＤ４結合物質は、前記ＮｉＶ－Ｇまたは前記その生物学的に活性な部分に融合されている、請求項８１、８５、及び８７～８９のいずれか一項に記載の方法、使用、または組成物。

【請求項９１】

前記ＣＤ４結合物質は、前記ニパウイルスＧ糖タンパク質または前記その生物学的に活性な部分のＣ末端に融合されている、請求項９０に記載の方法、使用、または組成物。

【請求項９２】

前記ＣＤ４結合タンパク質は、直接的にまたはペプチドリンカーを介して前記ウイルス融合タンパク質に融合されている、請求項８９～９１のいずれか一項に記載の方法、使用、または組成物。

【請求項９３】

前記ＮｉＶ－Ｇまたは前記その生物学的に活性な部分は、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質またはその機能的に活性なバリアントもしくは生物学的に活性な部分である、請求項８９

～９２のいずれか一項に記載の方法、使用、または組成物。
【請求項９４】
前記ＮｉＶ－Ｇタンパク質または前記生物学的に活性な部分は、切断型であり、前記野生型ＮｉＶ－ＧタンパクのＮ末端でまたはその近くで最大で４０個の連続アミノ酸残基を欠く、請求項８９～９３のいずれか一項に記載の方法、使用、または組成物。
【請求項９５】
前記ＮｉＶ－Ｇタンパク質または前記生物学的に活性な部分は、前記野生型ＮｉＶ－ＧタンパクのＮ末端でまたはその近くで５アミノ酸の切断を有し、任意に前記ＮｉＶ－Ｇタンパク質または前記その生物学的に活性な部分は、配列番号１２に示されるアミノ酸配列、または配列番号１２に示される配列と少なくとも８０％、８５％、９０％もしくは９５％または約８０％、８５％、９０％もしくは９５％の配列同一性を示すアミノ酸の配列を有する、請求項８９～９４のいずれか一項に記載の方法、使用、または組成物。
【請求項９６】
前記ＮｉＶ－Ｇタンパク質または前記生物学的に活性な部分は、前記野生型ＮｉＶ－ＧタンパクのＮ末端でまたはその近くで１０アミノ酸の切断を有し、任意に前記ＮｉＶ－Ｇタンパク質または前記その生物学的に活性な部分は、配列番号４４に示されるアミノ酸配列、または配列番号４４に示される配列と少なくとも８０％、８５％、９０％もしくは９５％または約８０％、８５％、９０％もしくは９５％の配列同一性を示すアミノ酸の配列を有する、請求項８９～９５のいずれか一項に記載の方法、使用、または組成物。
【請求項９７】
前記ＮｉＶ－Ｇタンパク質または前記生物学的に活性な部分は、前記野生型ＮｉＶ－ＧタンパクのＮ末端でまたはその近くで１５アミノ酸の切断を有し、任意に前記ＮｉＶ－Ｇタンパク質または前記その生物学的に活性な部分は、配列番号４５に示されるアミノ酸配列、または配列番号４５に示される配列と少なくとも８０％、８５％、９０％もしくは９５％または約８０％、８５％、９０％もしくは９５％の配列同一性を示すアミノ酸の配列を有する、請求項８９～９４のいずれか一項に記載の方法、使用、または組成物。
【請求項９８】
前記ＮｉＶ－Ｇタンパク質または前記生物学的に活性な部分は、前記野生型ＮｉＶ－ＧタンパクのＮ末端でまたはその近くで２０アミノ酸の切断を有し、任意に前記ＮｉＶ－Ｇタンパク質または前記その生物学的に活性な部分は、配列番号１３に示されるアミノ酸配列、または配列番号１３に示される配列と少なくとも８０％、８５％、９０％もしくは９５％または約８０％、８５％、９０％もしくは９５％の配列同一性を示すアミノ酸の配列を有する、請求項８９～９４のいずれか一項に記載の方法、使用、または組成物。
【請求項９９】
前記ＮｉＶ－Ｇタンパク質または前記生物学的に活性な部分は、前記野生型ＮｉＶ－ＧタンパクのＮ末端でまたはその近くで２５アミノ酸の切断を有し、任意に前記ＮｉＶ－Ｇタンパク質または前記その生物学的に活性な部分は、配列番号１４に示されるアミノ酸配列、または配列番号１４に示される配列と少なくとも８０％、８５％、９０％もしくは９５％または約８０％、８５％、９０％もしくは９５％の配列同一性を示すアミノ酸の配列を有する、請求項８９～９４のいずれか一項に記載の方法、使用、または組成物。
【請求項１００】
前記ＮｉＶ－Ｇタンパク質または前記生物学的に活性な部分は、前記野生型ＮｉＶ－ＧタンパクのＮ末端でまたはその近くで３０アミノ酸の切断を有し、任意に前記ＮｉＶ－Ｇタンパク質または前記その生物学的に活性な部分は、配列番号４３に示されるアミノ酸配列、または配列番号４３に示される配列と少なくとも８０％、８５％、９０％もしくは９５％または約８０％、８５％、９０％もしくは９５％の配列同一性を示すアミノ酸の配列を有する、請求項８９～９４のいずれか一項に記載の方法、使用、または組成物。
【請求項１０１】
前記ＮｉＶ－Ｇタンパク質または前記生物学的に活性な部分は、前記野生型ＮｉＶ－ＧタンパクのＮ末端でまたはその近くで３４アミノ酸の切断を有し、任意に前記ＮｉＶ－

Ｇタンパク質または前記その生物学的に活性な部分は、配列番号４２に示されるアミノ酸配列、または配列番号４２に示される配列と少なくとも８０％、８５％、９０％もしくは９５％または約８０％、８５％、９０％もしくは９５％の配列同一性を示すアミノ酸の配列を有する、請求項８９～９４のいずれか一項に記載の方法、使用、または組成物。

【請求項１０２】

前記ＮｉＶ－Ｇ－タンパク質または前記その生物学的に活性な部分は、エフリンＢ２またはエフリンＢ３への低減した結合を示す変異体ＮｉＶ－Ｇタンパク質である、請求項８９～１０１のいずれか一項に記載の方法、使用、または組成物。

【請求項１０３】

前記変異体ＮｉＶ－Ｇタンパク質または前記生物学的に活性な部分は、配列番号４に示される付番を参照してＥ５０１Ａ、Ｗ５０４Ａ、Ｑ５３０Ａ及びＥ５３３Ａからなる群から選択されるアミノ酸置換に対応する１つ以上のアミノ酸置換を含む、請求項１０２に記載の方法、使用、または組成物。

【請求項１０４】

前記変異体ＮｉＶ－Ｇタンパク質または前記生物学的に活性な部分は、配列番号１７に示されるアミノ酸配列、または配列番号１７に示される配列と少なくとも８０％、８５％、９０％もしくは９５％または約８０％、８５％、９０％もしくは９５％の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含む、請求項１０２または請求項１０３に記載の方法、使用、または組成物。

【請求項１０５】

前記ＮｉＶ－Ｇタンパク質または前記生物学的に活性な部分は、配列番号１８に示されるアミノ酸配列、または配列番号１８に示される配列と少なくとも８０％、８５％、９０％もしくは９５％または約８０％、８５％、９０％もしくは９５％の配列同一性を示すアミノ酸の配列を有する、請求項１０２または請求項１０３に記載の方法、使用、または組成物。

【請求項１０６】

前記ＮｉＶ－Ｆタンパク質または前記その生物学的に活性な部分は、野生型ＮｉＶ－Ｆタンパク質であり、またはその機能的に活性なバリアントもしくは生物学的に活性な部分である、請求項８９～１０５のいずれか一項に記載の方法、使用、または組成物。

【請求項１０７】

前記ＮｉＶ－Ｆタンパク質または前記その生物学的に活性な部分は、前記野生型ＮｉＶ－ＦタンパクのＣ末端でまたはその近くで２０アミノ酸の切断を有し、任意に前記ＮｉＶ－Ｆタンパク質または前記その生物学的に活性な部分は、配列番号２０に示される配列または配列番号２０に示される配列と少なくとも８０％、８５％、９０％もしくは９５％または約８０％、８５％、９０％もしくは９５％の配列同一性を示すアミノ酸の配列を有する、請求項８９～１０６のいずれか一項に記載の方法、使用、または組成物。

【請求項１０８】

前記ＮｉＶ－Ｆタンパク質または前記その生物学的に活性な部分は、

ｉ）前記野生型ＮｉＶ－ＦタンパクのＣ末端でまたはその近くで２０アミノ酸の切断；及び

ｉｉ）Ｎ結合型グリコシル化部位上の点変異

を含み、任意に前記ＮｉＶ－Ｆタンパク質または前記その生物学的に活性な部分は、配列番号１５に示される配列、または配列番号１５に示される配列と少なくとも８０％、８５％、９０％もしくは９５％または約８０％、８５％、９０％もしくは９５％の配列同一性を示すアミノ酸の配列を有する、請求項８９～１０７のいずれか一項に記載の方法、使用、または組成物。

【請求項１０９】

前記ＮｉＶ－Ｆタンパク質または前記その生物学的に活性な部分は、前記野生型ＮｉＶ－ＦタンパクのＣ末端でまたはその近くで２２アミノ酸の切断を有し、任意に前記ＮｉＶ－Ｆタンパク質または前記その生物学的に活性な部分は、配列番号１６もしくは２１に

示される配列、または配列番号１６もしくは２１に示される配列と少なくとも８０％、８５％、９０％もしくは９５％または約８０％、８５％、９０％もしくは９５％の配列同一性を示すアミノ酸の配列を有する、請求項８９～１０６のいずれか一項に記載の方法、使用、または組成物。

【請求項１１０】

前記ＮｉＶ－Ｆタンパク質または前記その生物学的に活性な部分は、配列番号２１に示されるアミノ酸配列、または配列番号２１に示される配列と少なくとも８０％、８５％、９０％もしくは９５％または約８０％、８５％、９０％もしくは９５％の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含む、請求項８９～１０６及び１０９のいずれか一項に記載の方法、使用、または組成物。

【請求項１１１】

前記Ｎｉｖ－Ｇタンパク質は、配列番号１７に示されるアミノ酸配列を含み、前記Ｎｉｖ－Ｆタンパク質は、配列番号２１に示されるアミノ酸配列を含む、請求項８９～１０６、１０９、及び１１０のいずれか一項に記載の方法、使用、または組成物。

【請求項１１２】

前記レンチウイルスベクターは、導入遺伝子を含む、請求項１～１１１のいずれか一項に記載の方法、使用、または組成物。

【請求項１１３】

前記導入遺伝子は、ＲＮＡ干渉が可能なＲＮＡ配列（例えば、ｐｒｅ－ｍｉＲＮＡ、ｓｉＲＮＡ、またはｓｈＲＮＡ）をコードする核酸配列を含む、請求項１１２に記載の方法、使用、または組成物。

【請求項１１４】

前記導入遺伝子は、治療的遺伝子、レポーター遺伝子、酵素をコードする遺伝子、プロドラッグ酵素をコードする遺伝子、アポトーシス誘導因子をコードする遺伝子、蛍光タンパク質をコードする遺伝子、プロドラッグ活性化酵素をコードする遺伝子、アポトーシスタンパク質をコードする遺伝子、アポトーシス酵素をコードする遺伝子、自殺タンパク質をコードする遺伝子、サイトカインをコードする遺伝子、抗免疫抑制性タンパク質をコードする遺伝子、エピジェネティック調節因子をコードする遺伝子、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）をコードする遺伝子、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）をコードする遺伝子、形質導入された細胞の細胞表面を修飾するタンパク質をコードする遺伝子、内因性ＴＣＲの発現を修飾するタンパク質をコードする遺伝子、及び腫瘍促進シグナルを抗腫瘍シグナルに変換するスイッチ受容体をコードする遺伝子からなる群から選択される、請求項１１２に記載の方法、使用、または組成物。

【請求項１１５】

前記導入遺伝子は、疾患または病態に関連する細胞または病変（例えば、腫瘍）によって発現されるタンパク質または抗原に結合するまたはそれを認識する操作された受容体をコードし、任意に前記操作された受容体は、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）または操作されたＴ細胞受容体（ＴＣＲ）である、請求項１１２に記載の方法、使用、または組成物。

【請求項１１６】

前記導入遺伝子は、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）をコードする、請求項６５及び６７～１１５のいずれか一項に記載の方法、または請求項１１２～１１５のいずれか一項に記載の使用もしくは組成物。

【請求項１１７】

前記ＣＡＲは、抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン、ならびにＣＤ３ゼータシグナル伝達ドメイン及び共刺激シグナル伝達ドメインの細胞内成分を含む細胞内シグナル伝達ドメインを含む、請求項１１６に記載の方法、使用または組成物。

【請求項１１８】

前記共刺激シグナル伝達ドメインは、ＣＤ２８共刺激ドメインであり、任意に前記ＣＤ２８共刺激シグナル伝達ドメインは、配列番号６０に示されるアミノ酸配列を含む、請求項１１７に記載の方法、使用、または組成物。

【請求項１１９】
前記共刺激シグナル伝達ドメインは、４－１ＢＢシグナル伝達ドメインであり、任意に前記４－１ＢＢシグナル伝達ドメインは、配列番号５９に示されるアミノ酸配列を含む、請求項１１７または請求項１１８に記載の方法、使用、または組成物。
【請求項１２０】
前記ＣＤ３ゼータシグナル伝達ドメインは、配列番号６１または配列番号６２に示される配列を含む、請求項１１７～１１９のいずれか一項に記載の方法、使用、または組成物。
【請求項１２１】
前記膜貫通ドメインは、配列番号５６、５７、及び５８のいずれか１つに示される配列を含む、請求項１１７～１２０のいずれか一項に記載の方法、使用、または組成物。
【請求項１２２】
前記ＣＡＲは、ヒンジドメインを含み、任意に前記ヒンジドメインは、配列番号５０、５１、５２、５３、５４、５５、及び１４２のいずれか１つに示される配列を含む、請求項１１７～１２１のいずれか一項に記載の方法、使用、または組成物。
【請求項１２３】
前記抗原結合ドメインは、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ２２、及びＢＣＭＡからなる群から選択される抗原に結合する、請求項１１７～１２２のいずれか一項に記載の方法、使用、または組成物。
【請求項１２４】
前記抗原結合ドメインは、ＣＤ１９に結合する、請求項１１７～１２３のいずれか一項に記載の方法、使用、または組成物。
【請求項１２５】
前記抗原結合ドメインは、
（ａ）配列番号７０、７１、及び７２にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３、ならびに配列番号６５、６６、及び６７にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３；
（ｂ）配列番号６９に示されるアミノ酸配列を含むＶＨ領域、及び配列番号６４に示されるアミノ酸配列を含むＶＬ領域；ならびに／または
（ｃ）配列番号６３もしくは７３に示されるアミノ酸配列
を含む、請求項１１７～１２４のいずれか一項に記載の方法、使用、または組成物。
【請求項１２６】
前記ＣＡＲは、配列番号７５、７７、７９、もしくは８１に示されるアミノ酸配列及び／または配列番号７４、７６、７８、もしくは８０に示されるポリヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む、請求項１１７～１２５のいずれか一項に記載の方法、使用、または組成物。
【請求項１２７】
前記抗原結合ドメインは、ＣＤ２０に結合する、請求項１１７～１２３のいずれか一項に記載の方法、使用、または組成物。
【請求項１２８】
前記抗原結合ドメインは、
（ａ）配列番号８８、８９、及び１４４にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３、ならびに配列番号８４、８５、及び８６にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３；
（ｂ）配列番号８７に示されるアミノ酸配列を含むＶＨ領域、及び配列番号８３に示されるアミノ酸配列を含むＶＬ領域；ならびに／または
（ｃ）配列番号８２に示されるアミノ酸配列
を含む、請求項１１７～１２３及び１２７のいずれか一項に記載の方法、使用、または組成物。
【請求項１２９】

前記抗原結合ドメインは、ＣＤ２２に結合する、請求項１１７～１２３のいずれか一項に記載の方法、使用、または組成物。
【請求項１３０】
前記抗原結合ドメインは、
（ａ）配列番号９２、９３、及び９４にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３、ならびに配列番号９６、９７、及び９８にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３；または
配列番号１０１、１０２、及び１０３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３、ならびに配列番号１０５、１０６、及び１０７にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３；ならびに／または
（ｂ）配列番号９１に示されるアミノ酸配列を含むＶＨ領域、及び配列番号９５に示されるアミノ酸配列を含むＶＬ領域；または
配列番号１００に示されるアミノ酸配列を含むＶＨ領域、及び配列番号１０４に示されるアミノ酸配列を含むＶＬ領域；ならびに／または
（ｃ）配列番号９０もしくは９９に示されるアミノ酸配列
を含む、請求項１１７～１２３及び１２９のいずれか一項に記載の方法、使用、または組成物。
【請求項１３１】
前記抗原結合ドメインは、ＢＣＭＡに結合する、請求項１１７～１２３のいずれか一項に記載の方法、使用、または組成物。
【請求項１３２】
前記抗原結合ドメインは、
（ａ）配列番号１１４、１１５、及び１１６にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３、ならびに配列番号１１０、１１１、及び１１２にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３；
配列番号１２３、１２４、及び１２５にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３、ならびに配列番号１１９、１２０、及び１２１にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３；
配列番号１２７、１２８、及び１２９にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３；または
配列番号１３６、１３７、及び１３８にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３、ならびに配列番号１３２、１３３、及び１３４にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３；ならびに／または
（ｂ）配列番号１１３に示されるアミノ酸配列を含むＶＨ領域、及び配列番号１０９に示されるアミノ酸配列を含むＶＬ領域；
配列番号１２２に示されるアミノ酸配列を含むＶＨ領域、及び配列番号１１８に示されるアミノ酸配列を含むＶＬ領域；
配列番号１３５に示されるアミノ酸配列を含むＶＨ領域、及び配列番号１３１に示されるアミノ酸配列を含むＶＬ領域；または
配列番号１２６に示されるアミノ酸配列を含むＶＨ領域；ならびに／または
（ｃ）配列番号１０８、１１７、もしくは１３０に示されるアミノ酸配列
を含む、請求項１１７～１２３及び１３１のいずれか一項に記載の方法、使用、または組成物。
【請求項１３３】
前記ＣＡＲは、配列番号１４０に示されるアミノ酸配列及び／または配列番号１３９に

示されるポリヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む、請求項１１７～１２３、１３１、及び１３２のいずれか一項に記載の方法、使用、または組成物。
【請求項１３４】
前記導入遺伝子は、操作されたＴ細胞受容体（ＴＣＲ）をコードする、請求項６５及び請求項６７～１１５のいずれか一項に記載の方法、または請求項１１２～１１５のいずれか一項に記載の使用もしくは組成物。
【請求項１３５】
前記レンチウイルスベクターは、Ｔ細胞活性化剤を含まず、コードもせず、任意に前記Ｔ細胞活性化剤は、リンパ増殖剤である、請求項１～１３４のいずれか一項に記載の方法、使用、または組成物。
【請求項１３６】
前記Ｔ細胞活性化剤は、
ＣＤ３及び／またはＣＤ２８を結合させることが可能なポリペプチド；
ＣＤ３抗体（例えば、抗ＣＤ３　ｓｃＦｖ）；Ｔ細胞活性化サイトカイン（例えば、ＩＬ－２、ＩＬ－７、ＩＬ－１５またはＩＬ－２１）；またはＴ細胞共刺激分子（例えば、抗ＣＤ２８抗体、ＣＤ８０、ＣＤ８６、ＣＤ１３７ＬまたはＩＣＯＳ－Ｌ）；
ＳＴＡＴ３経路、ＳＴＡＴ４経路、及び／またはＪａｋ／ＳＴＡＴ５経路を活性化するサイトカインまたはサイトカイン受容体またはそのシグナル伝達ドメイン；
Ｔ細胞生存モチーフ、任意にＩＬ－７受容体、ＩＬ－１５受容体、もしくはＣＤ２８、またはその機能的部分；ならびに／あるいは
前記ＳＴＡＴ５経路を刺激する、及び／またはＳＯＣＳ経路を阻害する、マイクロＲＮＡ（ｍｉＲＮＡ）またはショートヘアピンＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）
である、請求項１３５に記載の方法、使用、または組成物。
【請求項１３７】
前記レンチウイルスベクターは、膜結合した及び／または表面上に提示されたＴ細胞活性化剤を含まず、コードもせず、任意に前記Ｔ細胞活性化剤は、リンパ増殖剤である、請求項１～１３６のいずれか一項に記載の方法、使用、または組成物。
【請求項１３８】
前記対象は、前記レンチウイルスベクターと同時にＴ細胞活性化処置が施されない、請求項３３～３４、４９、及び５５～１３７のいずれか一項に記載の方法、使用、または組成物。
【請求項１３９】
前記対象は、前記レンチウイルスベクターとの前記接触の前または前記レンチウイルスベクターを含む前記組成物の前記投与の前の１ヶ月以内にＴ細胞活性化処置が施されない、請求項３３～３４、４９、及び５５～１３８のいずれか一項に記載の方法、使用、または組成物。
【請求項１４０】
前記対象は、前記レンチウイルスベクターとの前記接触の前または前記レンチウイルスベクターを含む前記組成物の前記投与の前の１週、２週、３週もしくは４週以内にまたは１週、２週、３週もしくは４週でまたは約１週、２週、３週もしくは４週で、任意に１、２、３、４、５、６もしくは７日でまたは約１、２、３、４、５、６もしくは７日で、Ｔ細胞活性化処置が施されない、請求項３３～３４、４９、及び５５～１３９のいずれか一項に記載の方法、使用、または組成物。
【請求項１４１】
前記対象は、前記レンチウイルスベクターとの前記接触の後または前記レンチウイルスベクターを含む前記組成物の前記投与の後の１ヶ月以内にＴ細胞活性化処置が施されない、請求項３３～３４、４９、及び５５～１４０のいずれか一項に記載の方法、使用、または組成物。
【請求項１４２】
前記対象は、前記レンチウイルスベクターとの前記接触の後または前記レンチウイルス

ベクターを含む前記組成物の前記投与の後の１週、２週、３週もしくは４週以内にまたは１週、２週、３週もしくは４週でまたは約１週、２週、３週もしくは４週で、任意に１、２、３、４、５、６もしくは７日でまたは約１、２、３、４、５、６もしくは７日で、Ｔ細胞活性化処置が施されない、請求項３３～３４、４９、及び５５～１４１のいずれか一項に記載の方法、使用、または組成物。

【請求項１４３】

Ｂ２Ｍ、ＣＩＩＴＡ、ＴＲＡＣ、及びＴＲＢ遺伝子のうちの１つ以上を不活性化するために前記Ｔ細胞または前記Ｔ細胞の集団を編集することをさらに含む、請求項１～５８のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１４４】

前記Ｔ細胞または前記Ｔ細胞の集団は、Ｂ２Ｍ、ＣＩＩＴＡ、及びＴＲＡＣ遺伝子を不活性化するために編集される、請求項１４３に記載の方法。

【請求項１４５】

前記Ｔ細胞または前記Ｔ細胞の集団は、Ｂ２Ｍ、ＣＩＩＴＡ、及びＴＲＢ遺伝子を不活性化するために編集される、請求項１４３に記載の方法。

【請求項１４６】

ＣＤ４７をコードする遺伝子を、前記Ｔ細胞または前記Ｔ細胞の集団に、定義された遺伝子座で挿入することをさらに含む、請求項１４３～１４５のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１４７】

前記定義された遺伝子座は、Ｂ２Ｍ遺伝子座、ＣＩＩＴＡ遺伝子座、ＴＲＡＣ遺伝子座、ＴＲＢ遺伝子座、またはセーフハーバー遺伝子座からなる群から選択される、請求項１４６に記載の方法。

【請求項１４８】

前記セーフハーバー遺伝子座は、ＡＡＶＳ１遺伝子座、ＣＣＲ５遺伝子座、及びＲＯＳＡ２６遺伝子座からなる群から選択される、請求項１４７に記載の方法。

【請求項１４９】

前記レンチウイルスベクターは、前記疾患または前記病態に関連する細胞（例えば、腫瘍細胞）によってまたはその上に発現するタンパク質または抗原に結合するまたはそれを認識する操作された受容体をコードする導入遺伝子を含み、任意に前記操作された受容体は、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）または操作されたＴ細胞受容体（ＴＣＲ）である、請求項１４３～１４８のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１５０】

前記接触させることは、対象への前記レンチウイルスベクターのｅｘ　ｖｉｖｏ投与によって行われる、請求項１～６０または６３～１４９のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１５１】

体外投与は、

（ａ）対象から全血を得ること；

（ｂ）Ｔ細胞（例えば、ＣＤ４＋Ｔ細胞）を含む白血球成分を含有する血液の画分を収集すること；

（ｃ）前記Ｔ細胞（例えば、ＣＤ４＋Ｔ細胞）を含む白血球成分を前記レンチウイルスベクターを含む組成物と接触させること；及び

（ｄ）接触させた前記Ｔ細胞（例えば、ＣＤ４＋Ｔ細胞）を含む白血球成分を前記対象に再注入すること

を含み、工程（ａ）～（ｄ）は、閉鎖された液体回路においてインラインで実施される、請求項１５０に記載の方法。

【請求項１５２】

工程（ｃ）における前記接触させることは、２４時間以下、１８時間以下、１２時間以下、または６時間以下である、請求項１５１に記載の方法。

【請求項１５３】

請求項１～２９及び３１～６０及び６８～１５２のいずれか一項に記載の方法によって生成された、形質導入されたＴ細胞。
【請求項１５４】
前記Ｔ細胞は、１つ以上の遺伝子の両方のアレルで不活性化されている、請求項１５３に記載の形質導入されたＴ細胞。
【請求項１５５】
請求項１５３または請求項１５４に記載の形質導入されたＴ細胞を含む組成物であって、任意に、薬学的組成物である、前記組成物。
【請求項１５６】
請求項３５～４７、５０～５８及び６８～１５２のいずれか一項に記載の方法によって生成された、形質導入されたＴ細胞の集団。
【請求項１５７】
前記非活性化細胞の集団の前記細胞の少なくとも１％、少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、または少なくとも７５％は、１つ以上の遺伝子で不活性化されている、請求項１５６に記載の形質導入されたＴ細胞の集団。
【請求項１５８】
前記集団における前記非活性化ＣＤ４＋Ｔ細胞の少なくとも１％、少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、または少なくとも４０％が形質導入されており、かつ１つ以上の遺伝子で不活性化されている、請求項１５６または請求項１５７に記載の形質導入されたＴ細胞の集団。
【請求項１５９】
前記集団の細胞は、前記１つ以上の遺伝子の両方のアレルで不活性化されている、請求項１５６～１５８のいずれか一項に記載の形質導入されたＴ細胞の集団。
【請求項１６０】
請求項１５６～１５９のいずれか一項に記載の形質導入されたＴ細胞の集団を含む組成物であって、任意に、薬学的組成物である、前記組成物。
【請求項１６１】
請求項３５～４７、５０～５８及び６８～１５２のいずれか一項に記載の方法によって生成された形質導入されたＴ細胞の集団を含む組成物であって、任意に、薬学的組成物である、前記組成物。
【請求項１６２】
凍結防止剤をさらに含み、任意に前記凍結防止剤は、ＤＭＳＯである、請求項６２、６４、６５、７３～１４２、１５５、１６０、及び１６１のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１６３】
疾患または病態を有する対象を処置する方法であって、前記方法は、請求項６２、６４、６５、７３～１４２、１５５、及び１６０～１６２のいずれか一項に記載の組成物を前記対象に投与することを含み、前記対象は、前記組成物の投与と共に（例えば、前、後または同時に）Ｔ細胞活性化処置が施されない、前記方法。
【請求項１６４】
前記疾患または前記病態は、がんである、請求項１６３に記載の方法。
【請求項１６５】
腫瘍細胞を認識及び殺傷することが可能なＴ細胞を、それを必要とする対象において増殖させるための方法であって、前記方法は、請求項６２、６４、６５、７３～１４２、１５５、及び１６０～１６２のいずれか一項に記載の組成物を前記対象に投与することを含み、前記対象は、前記組成物の投与と共に（例えば、前、後または同時に）Ｔ細胞活性化処置が施されない、前記方法。

【請求項１６６】
前記Ｔ細胞活性化処置は、抗ＣＤ３抗体（例えば、ＯＫＴ３）の投与を含む、請求項１３８～１４２及び１６３～１６５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１６７】
前記Ｔ細胞活性化処置は、可溶性Ｔ細胞共刺激分子（例えば、抗ＣＤ２８抗体、または組換えＣＤ８０、ＣＤ８６、ＣＤ１３７Ｌ、ＩＣＯＳ－Ｌ）の投与を含む、請求項１３８～１４２及び１６３～１６６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１６８】
前記Ｔ細胞活性化処置は、Ｔ細胞活性化サイトカイン（例えば、組換えＩＬ－２、ＩＬ－７、ＩＬ－１５、ＩＬ－２１）の投与を含み、任意に前記Ｔ細胞活性化サイトカインは、ヒトサイトカインである、請求項１３８～１４２及び１６３～１６７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１６９】
前記Ｔ細胞活性化処置は、組換えＩＬ－７、任意にヒトＩＬ－７の投与を含む、請求項１３８～１４２及び１６３～１６８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１７０】
前記Ｔ細胞活性化処置は、リンパ枯渇療法の投与、任意にシクロホスファミド及び／またはフルダラビンの投与を含む、請求項１３８～１４２及び１６３～１６９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１７１】
疾患または病態、任意にがんを有する対象を処置するための医薬の製剤化のための、請求項６２、６４、６５、７３～１４２、１５５、及び１６０～１６２のいずれか一項に記載の組成物の使用。
【請求項１７２】
疾患または病態、任意にがんを有する対象を処置する際に使用するための、請求項６２、６４、６５、７３～１４２、１５５、及び１６０～１６２のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１７３】
腫瘍細胞を認識及び殺傷することが可能なＴ細胞を、それを必要とする対象において増殖させるための医薬の製剤化のための、ＣＤ４結合物質を含むレンチウイルスベクターを含む組成物の使用。
【請求項１７４】
腫瘍細胞を認識及び殺傷することが可能なＴ細胞を、それを必要とする対象において増殖させるための医薬の製剤化のための、請求項６２、６４、６５、７３～１４２、１５５、及び１６０～１６２のいずれか一項に記載の組成物の使用。
【請求項１７５】
腫瘍細胞を認識及び殺傷することが可能なＴ細胞を、それを必要とする対象において増殖させる際に使用するための、ＣＤ４結合物質を含むレンチウイルスベクターを含む、組成物。
【請求項１７６】
腫瘍細胞を認識及び殺傷することが可能なＴ細胞を、それを必要とする対象において増殖させる際に使用するための、請求項６２、６４、６５、７３～１４２、１５５、及び１６０～１６２のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１７７】
前記組成物の投与と共に（例えば、前、後または同時に）Ｔ細胞活性化処置が施されないまたは施されるべきではない対象において使用するための、請求項１７１～１７６のいずれか一項に記載の使用または組成物。
【請求項１７８】
前記ＣＡＲは、
（ａ）配列番号６４に示されるＶＬ領域、配列番号６８に示されるアミノ酸配列を含む

リンカー、及び配列番号６９に示されるＶＨ領域；及び／または配列番号６３に示されるｓｃＦｖを含む、抗原結合ドメイン；
（ｂ）配列番号５０に示されるアミノ酸配列を含むヒンジ；
（ｃ）配列番号５６に示されるアミノ酸配列を含む膜貫通ドメイン；
（ｄ）配列番号５９に示されるアミノ酸配列を含む４－１ＢＢシグナル伝達ドメイン；及び／または
（ｅ）配列番号６１に示されるアミノ酸配列を含むＣＤ３ゼータシグナル伝達ドメインを含む、請求項１１～２０及び１１７～１２６のいずれか一項に記載の方法、使用、または組成物。
【請求項１７９】
前記ＣＡＲは、配列番号７５に示されるアミノ酸配列を含む、及び／または配列番号７４に示されるヌクレオチド配列によってコードされる、請求項１１～２０、１１７～１２６、及び１７８のいずれか一項に記載の方法、使用、または組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、「ＵＳＥ　ＯＦ　ＣＤ４－ＴＡＲＧＥＴＥＤ　ＶＩＲＡＬ　ＶＥＣＴＯＲＳ」という名称の２０２１年８月４日に出願された米国仮出願番号６３／２５９，７１７、「ＵＳＥ　ＯＦ　ＣＤ４－ＴＡＲＧＥＴＥＤ　ＶＩＲＡＬ　ＶＥＣＴＯＲＳ」という名称の２０２２年１月１０日に出願された米国仮出願番号６３／２９８，２１３、「ＵＳＥ　ＯＦ　ＣＤ４－ＴＡＲＧＥＴＥＤ　ＶＩＲＡＬ　ＶＥＣＴＯＲＳ」という名称の２０２２年５月１３日に出願された米国仮出願番号６３／３４１，７８４、及び「ＵＳＥ　ＯＦ　ＣＤ４－ＴＡＲＧＥＴＥＤ　ＶＩＲＡＬ　ＶＥＣＴＯＲＳ」という名称の２０２２年７月２７日に出願された米国仮出願番号６３／３９２，８３３の優先権を主張し、これらの各々の内容は、すべての目的のためにそれらの全体が参照により組み込まれる。
【０００２】
配列表の参照による組み込み
本出願は、電子形式で配列表と共に出願されている。配列表は、２０２２年７月２９日に作成されたサイズが３４２，７９４バイトである１８６１５２００５９４０ＳｅｑＬｉｓｔ．ＸＭＬと題されるファイルとして提供される。配列表の電子形式の情報は、その全体が参照により組み込まれる。
【０００３】
分野
本開示は、ＣＤ４標的化ウイルスベクターを使用して休止または非活性化Ｔ細胞を形質導入する方法に関する。
【背景技術】
【０００４】
レンチウイルスベクターを含むウイルスベクターは、細胞への外因性物質の送達のために一般的に使用される。しかしながら、所定の標的細胞へのウイルスベクターの形質導入は、課題があり得る。所望の細胞を標的化し、送達を改善するための方法において使用するためのレンチウイルスベクターを含む改善されたウイルスベクターが必要とされている。提供される開示は、このニーズに対処する。
【発明の概要】
【０００５】
本出願は、とりわけ、休止または非活性化Ｔ細胞が、ＣＤ４標的化ウイルスベクターを使用してｉｎ　ｖｉｔｒｏ及びｉｎ　ｖｉｖｏの両方で、効率的に形質導入され得るという驚くべき知見に基づく。
【０００６】
本明細書では、Ｔ細胞を形質導入する方法であって、方法は、非活性化Ｔ細胞をＣＤ４

結合物質を含むレンチウイルスベクターと接触させることを含み、レンチウイルスベクターは、非活性化Ｔ細胞を形質導入する、方法が提供される。いくつかの実施形態では、Ｔ細胞は、ＣＤ４＋Ｔ細胞である。いくつかの実施形態では、非活性化Ｔ細胞は、ＣＤ２５、ＣＤ４４及びＣＤ６９からなる群から選択される１つ以上のＴ細胞活性化マーカーについて表面陰性である。

【０００７】

いくつかの実施形態では、非活性化Ｔ細胞は、抗ＣＤ３抗体（例えば、ＯＫＴ３）で処置されていない。いくつかの実施形態では、非活性化Ｔ細胞は、抗ＣＤ２８抗体（例えば、ＣＤ２８．２）で処置されていない。いくつかの実施形態では、非活性化Ｔ細胞は、抗ＣＤ３抗体（例えば、ＯＫＴ３）でも抗ＣＤ２８抗体（例えば、ＣＤ２８．２）でも処置されていない。いくつかの実施形態では、非活性化Ｔ細胞は、抗ＣＤ３抗体（例えば、ＯＫＴ３）及び抗ＣＤ２８抗体（例えば、ＣＤ２８．２）に結合されたビーズで処置されておらず、任意にビーズは、超常磁性ビーズである。いくつかの実施形態では、ビーズは、超常磁性ビーズである。いくつかの実施形態では、非活性化Ｔ細胞は、Ｔ細胞活性化サイトカイン（例えば、組換えＩＬ－２、ＩＬ－７、ＩＬ－１５、ＩＬ－２１、またはそれらの組み合わせ）で処置されておらず、任意にＴ細胞活性化サイトカインは、ヒトサイトカインである。いくつかの実施形態では、Ｔ細胞活性化サイトカインは、ヒトサイトカインである。いくつかの実施形態では、非活性化Ｔ細胞は、可溶性Ｔ細胞共刺激分子（例えば、抗ＣＤ２８抗体または可溶性ＣＤ８０、可溶性ＣＤ８６、可溶性ＣＤ１３７Ｌまたは可溶性ＩＣＯＳ－Ｌ）で処置されていない。任意の提供される実施形態の一部では、レンチウイルスベクターは、疾患または病態に関連する細胞（例えば、腫瘍細胞）によってまたはその上に発現するタンパク質または抗原に結合するまたはそれを認識する操作された受容体をコードする導入遺伝子を含む。

【０００８】

いくつかの実施形態では、操作された受容体は、操作されたＴ細胞受容体（ｅＴＣＲ）である。いくつかの実施形態では、操作された受容体は、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）である。いくつかの実施形態では、ＣＡＲは、抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン、ならびにＣＤ３ゼータシグナル伝達ドメイン及び共刺激シグナル伝達ドメインの細胞内成分を含む細胞内シグナル伝達ドメインを含む。いくつかの実施形態では、共刺激シグナル伝達ドメインは、ＣＤ２８共刺激ドメインである。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８共刺激シグナル伝達ドメインは、配列番号６０に示されるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、共刺激シグナル伝達ドメインは、４－１ＢＢシグナル伝達ドメインである。いくつかの実施形態では、４－１ＢＢシグナル伝達ドメインは、配列番号５９に示されるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ３ゼータシグナル伝達ドメインは、配列番号６１または配列番号６２に示される配列を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ３ゼータシグナル伝達ドメインは、配列番号６１に示される配列を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ３ゼータシグナル伝達ドメインは、配列番号６２に示される配列を含む。いくつかの実施形態では、膜貫通ドメインは、配列番号５６、５７、及び５８のいずれか１つに示される配列を含む。いくつかの実施形態では、膜貫通ドメインは、配列番号５６に示される配列を含む。いくつかの実施形態では、膜貫通ドメインは、配列番号５７に示される配列を含む。いくつかの実施形態では、膜貫通ドメインは、配列番号５８に示される配列を含む。いくつかの実施形態では、ＣＡＲは、ヒンジドメインを含む。いくつかの実施形態では、ヒンジドメインは、配列番号５０、５１、５２、５３、５４、５５、及び１４２のいずれか１つに示される配列を含む。いくつかの実施形態では、ヒンジドメインは、配列番号５１に示される配列を含む。いくつかの実施形態では、ヒンジドメインは、配列番号５２に示される配列を含む。いくつかの実施形態では、ヒンジドメインは、配列番号５３に示される配列を含む。いくつかの実施形態では、ヒンジドメインは、配列番号５４に示される配列を含む。いくつかの実施形態では、ヒンジドメインは、配列番号５５に示される配列を含む。いくつかの実施形態では、ヒンジドメインは、配列番号１４２に示される配列を含む。

【０００９】
いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ２２、及びＢＣＭＡからなる群から選択される抗原に結合する。
【００１０】
いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、ＣＤ１９に結合する。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、配列番号７０、７１、及び７２にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３、ならびに配列番号６５、６６、及び６７にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、配列番号６９に示されるアミノ酸配列を含むＶＨ領域、及び配列番号６４に示されるアミノ酸配列を含むＶＬ領域を含む。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、配列番号６３または７３に示されるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、配列番号６３に示されるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、配列番号７３に示されるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＣＡＲは、配列番号７５、７７、７９、または８１に示されるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＣＡＲは、配列番号７５に示されるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＣＡＲは、配列番号７７に示されるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＣＡＲは、配列番号７９に示されるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＣＡＲは、配列番号８１に示されるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＣＡＲは、配列番号７４、７６、７８、または８０に示されるポリヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＣＡＲは、配列番号７４に示されるポリヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＣＡＲは、配列番号７６に示されるポリヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＣＡＲは、配列番号７８に示されるポリヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＣＡＲは、配列番号８０に示されるポリヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む。
【００１１】
いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、ＣＤ２０に結合する。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、配列番号８８、８９、及び１４４にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３、ならびに配列番号８４、８５、及び８６にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含む。配列番号８７に示されるアミノ酸配列を含むＶＨ領域、及び配列番号８３に示されるアミノ酸配列を含むＶＬ領域。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、配列番号８２に示されるアミノ酸配列を含む。
【００１２】
いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、ＣＤ２２に結合する。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、配列番号９２、９３、及び９４にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３、ならびに配列番号９６、９７、及び９８にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、配列番号１０１、１０２、及び１０３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３、ならびに配列番号１０５、１０６、及び１０７にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、配列番号９１に示されるアミノ酸配列を含むＶＨ領域、及び配列番号９５に示されるアミノ酸配列を含むＶＬ領域を含む。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、配列番号１００に示されるアミノ酸配列を含むＶＨ領域、及び配列番号１０４に示されるアミノ酸配列を含むＶＬ領域を含む。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、配列番号９０または９９に示されるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、配列番号９０に示されるアミノ酸配列

を含む。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、配列番号９９に示されるアミノ酸配列を含む。

【００１３】

いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、ＢＣＭＡに結合する。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、配列番号１１４、１１５、及び１１６にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３、ならびに配列番号１１０、１１１、及び１１２にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、配列番号１２３、１２４、及び１２５にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３、ならびに配列番号１１９、１２０、及び１２１にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、配列番号１２７、１２８、及び１２９にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３を含む。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、配列番号１３６、１３７、及び１３８にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３、ならびに配列番号１３２、１３３、及び１３４にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、配列番号１１３に示されるアミノ酸配列を含むＶＨ領域、及び配列番号１０９に示されるアミノ酸配列を含むＶＬ領域を含む。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、配列番号１２２に示されるアミノ酸配列を含むＶＨ領域、及び配列番号１１８に示されるアミノ酸配列を含むＶＬ領域を含む。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、配列番号１３５に示されるアミノ酸配列を含むＶＨ領域、及び配列番号１３１に示されるアミノ酸配列を含むＶＬ領域を含む。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、配列番号１２６に示されるアミノ酸配列を含むＶＨ領域を含む。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、配列番号１０８、１１７、または１３０に示されるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、配列番号１０８に示されるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、配列番号１１７に示されるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、配列番号１３０に示されるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＣＡＲは、配列番号１４０に示されるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＣＡＲは、配列番号１３９に示されるポリヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む。

【００１４】

いくつかの実施形態では、ＣＡＲは、（ｉ）配列番号６４に示されるＶＬ領域、配列番号６８に示されるアミノ酸配列を含むリンカー、及び配列番号６９に示されるＶＨ領域；及び／または配列番号６３に示されるｓｃＦｖを含む抗原結合ドメイン；（ｉｉ）配列番号５０に示されるアミノ酸配列を含むヒンジ；（ｉｉｉ）配列番号５６に示されるアミノ酸配列を含む膜貫通ドメイン；（ｉｖ）配列番号５９に示されるアミノ酸配列を含む４－１ＢＢシグナル伝達ドメイン；及び（ｖ）配列番号６１に示されるアミノ酸配列を含むＣＤ３ゼータシグナル伝達ドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＣＡＲは、配列番号７５に示されるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＣＡＲは、配列番号７４に示されるヌクレオチド配列によってコードされる。

【００１５】

いくつかの実施形態では、非活性化Ｔ細胞は、ヒトＴ細胞である。

【００１６】

いくつかの実施形態では、非活性化Ｔ細胞は、対象におけるものである。いくつかの実施形態では、非活性化Ｔ細胞は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏにおけるものである。いくつかの実施形態では、非活性化Ｔ細胞は、対象からのｅｘ　ｖｉｖｏにおけるものである。提供される方法のいくつかの実施形態では、接触前に、対象は、Ｔ細胞活性化処置が施されていない。

【００１７】
いくつかの実施形態では、本明細書で提供される方法のいずれかは、ｉｎ　ｖｉｖｏで行われる。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される方法のいずれかは、ｅｘ　ｖｉｖｏではなく、またはｉｎ　ｖｉｔｒｏではない。
【００１８】
提供される方法の任意の実施形態の一部では、対象は、疾患または病態、例えば、がんを有する。いくつかの実施形態では、レンチウイルスベクターは、疾患または病態に関連する細胞（例えば、腫瘍細胞）によってまたはその上に発現するタンパク質または抗原に結合するまたはそれを認識する操作された受容体をコードする導入遺伝子を含み、任意に操作された受容体は、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）または操作されたＴ細胞受容体（ＴＣＲ）である。いくつかの実施形態では、操作された受容体は、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）または操作されたＴ細胞受容体（ＴＣＲ）である。いくつかの実施形態では、操作された受容体は、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）である。いくつかの実施形態では、操作された受容体は、操作されたＴ細胞受容体（ＴＣＲ）である。
【００１９】
提供される方法のいずれかの一部では、方法は、Ｂ２Ｍ、ＣＩＩＴＡ、ＴＲＡＣ、及びＴＲＢ遺伝子のうちの１つ以上を不活性化するためにＴ細胞を編集することをさらに含む。いくつかの実施形態では、Ｔ細胞は、Ｂ２Ｍ、ＣＩＩＴＡ、及びＴＲＡＣ遺伝子を不活性化するように編集される。提供される方法のいずれかの一部では、方法は、定義された遺伝子座でＣＤ４７をコードする遺伝子を挿入することをさらに含む。いくつかの実施形態では、定義された遺伝子座は、Ｂ２Ｍ遺伝子座、ＣＩＩＴＡ遺伝子座、ＴＲＡＣ遺伝子座、ＴＲＢ遺伝子座、またはセーフハーバー遺伝子座からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、セーフハーバー遺伝子座は、ＡＡＶＳ１遺伝子座、ＣＣＲ５遺伝子座、及びＲＯＳＡ２６遺伝子座からなる群から選択される。
【００２０】
また、本明細書では、提供される方法のいずれかの方法によって生成された形質導入されたＴ細胞が提供される。いくつかの実施形態では、Ｔ細胞は、１つ以上の遺伝子の両方のアレルで不活性化される。また、本明細書では、提供される形質導入されたＴ細胞を含む組成物が提供される。いくつかの実施形態では、組成物は、薬学的組成物である。
【００２１】
本明細書では、Ｔ細胞の集団を形質導入する方法であって、方法は、非活性化Ｔ細胞の集団をＣＤ４結合物質を含むレンチウイルスベクターを含む組成物と接触させることを含み、非活性化Ｔ細胞の集団は、少なくとも１％の効率で形質導入される、方法が提供される。いくつかの実施形態では、非活性化Ｔ細胞の集団は、少なくとも５％の効率で形質導入される。いくつかの実施形態では、非活性化Ｔ細胞の集団は、少なくとも１０％の効率で形質導入される。いくつかの実施形態では、非活性化Ｔ細胞の集団は、少なくとも１５％の効率で形質導入される。いくつかの実施形態では、非活性化Ｔ細胞の集団は、少なくとも２０％の効率で形質導入される。いくつかの実施形態では、非活性化Ｔ細胞の集団は、少なくとも２５％の効率で形質導入される。いくつかの実施形態では、非活性化Ｔ細胞の集団は、少なくとも３０％の効率で形質導入される。いくつかの実施形態では、非活性化Ｔ細胞の集団は、少なくとも３５％の効率で形質導入される。いくつかの実施形態では、非活性化Ｔ細胞の集団は、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、または少なくとも７５％の効率で形質導入される。
【００２２】
いくつかの実施形態では、非活性化Ｔ細胞の集団におけるＴ細胞の少なくとも７５％は、ＣＤ２５、ＣＤ４４及びＣＤ６９からなる群から選択される１つ以上のＴ細胞活性化マーカーについて表面陰性である（例えば、集団におけるＴ細胞の少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％は、Ｔ細胞活性化マーカーについて

表面陰性である）。いくつかの実施形態では、非活性化Ｔ細胞の集団は、ＣＤ４＋Ｔ細胞を含む（例えば、非活性化Ｔ細胞の集団の少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％は、ＣＤ４＋Ｔ細胞である）。いくつかの実施形態では、ＣＤ４＋Ｔ細胞の少なくとも７５％は、ＣＤ２５、ＣＤ４４及びＣＤ６９からなる群から選択される１つ以上のＴ細胞活性化マーカーについて表面陰性である（例えば、集団におけるＣＤ４＋Ｔ細胞の少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％は、Ｔ細胞活性化マーカーについて表面陰性である）。いくつかの実施形態では、１つ以上のＴ細胞活性化マーカーは、ＣＤ２５である。いくつかの実施形態では、１つ以上のＴ細胞活性化マーカーは、ＣＤ４４である。いくつかの実施形態では、１つ以上のＴ細胞活性化マーカーは、ＣＤ６９である。いくつかの実施形態では、非活性化Ｔ細胞の集団におけるＣＤ４＋Ｔ細胞は、少なくとも１％、少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、または少なくとも７５％の効率で形質導入される。

【００２３】

いくつかの実施形態では、非活性化Ｔ細胞の集団は、抗ＣＤ３抗体（例えば、ＯＫＴ３）で処置されていない。いくつかの実施形態では、非活性化Ｔ細胞の集団は、抗ＣＤ２８抗体（例えば、ＣＤ２８．２）で処置されていない。いくつかの実施形態では、非活性化Ｔ細胞の集団は、抗ＣＤ３抗体（例えば、ＯＫＴ３）でも抗ＣＤ２８抗体（例えば、ＣＤ２８．２）でも処置されていない。いくつかの実施形態では、非活性化Ｔ細胞の集団は、抗ＣＤ３抗体（例えば、ＯＫＴ３）及び抗ＣＤ２８抗体（例えば、ＣＤ２８．２）に結合されたビーズで処置されておらず、任意にビーズは、超常磁性ビーズである。いくつかの実施形態では、非活性化Ｔ細胞の集団は、抗ＣＤ３抗体（例えば、ＯＫＴ３）及び抗ＣＤ２８抗体（例えば、ＣＤ２８．２）に結合されたビーズで処置されていない。いくつかの実施形態では、ビーズは、超常磁性ビーズである。いくつかの実施形態では、非活性化Ｔ細胞の集団は、Ｔ細胞活性化サイトカイン（例えば、組換えＩＬ－２、ＩＬ－７、ＩＬ－１５、ＩＬ－２１、またはそれらの組み合わせ）で処置されておらず、任意にＴ細胞活性化サイトカインは、ヒトサイトカインである。いくつかの実施形態では、非活性化Ｔ細胞の集団は、Ｔ細胞活性化サイトカイン（例えば、組換えＩＬ－２、ＩＬ－７、ＩＬ－１５、ＩＬ－２１、またはそれらの組み合わせ）で処置されていない。いくつかの実施形態では、Ｔ細胞活性化サイトカインは、ヒトサイトカインである。いくつかの実施形態では、非活性化Ｔ細胞の集団は、可溶性Ｔ細胞共刺激分子（例えば、抗ＣＤ２８抗体または可溶性ＣＤ８０、可溶性ＣＤ８６、可溶性ＣＤ１３７Ｌまたは可溶性ＩＣＯＳ－Ｌ）で処置されていない。

【００２４】

いくつかの実施形態では、非活性化Ｔ細胞の集団は、ヒト細胞である。

【００２５】

いくつかの実施形態では、非活性化Ｔ細胞の集団は、対象におけるものである。いくつかの実施形態では、接触の前に、対象は、Ｔ細胞活性化処置が施されていなかった。いくつかの実施形態では、非活性化Ｔ細胞の集団は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏにおけるものである。いくつかの実施形態では、非活性化Ｔ細胞の集団は、対象からのｅｘ　ｖｉｖｏにおけるものであ。いくつかの実施形態では、非活性化Ｔ細胞の集団は、末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）またはＣＤ４＋Ｔ細胞を含むそのサブセットを含む。いくつかの実施形態では、非活性化細胞の集団は、対象からの生物学的サンプルから選択されるＴ細胞の濃縮された集団であり、任意にＴ細胞は、Ｔ細胞マーカー（例えば、ＣＤ３またはＣＤ４）についてＴ細胞表面陽性について選択される。いくつかの実施形態では、非活性化細胞の集団は、対象からの生物学的サンプルから選択されるＴ細胞の濃縮された集団である。いくつかの実施形態では、Ｔ細胞は、Ｔ細胞マーカー（例えば、ＣＤ３またはＣＤ４）についてＴ細胞表

面陽性について選択される。いくつかの実施形態では、Ｔ細胞マーカーは、ＣＤ３である。いくつかの実施形態では、Ｔ細胞マーカーは、ＣＤ４である。いくつかの実施形態では、生物学的サンプルは、全血サンプル、アフェレーシスサンプルまたは白血球アフェレーシスサンプルである。いくつかの実施形態では、生物学的サンプルは、全血サンプルである。いくつかの実施形態では、生物学的サンプルは、アフェレーシスサンプルである。いくつかの実施形態では、生物学的サンプルは、白血球アフェレーシスサンプルである。

【００２６】

いくつかの実施形態では、対象は、疾患または病態を有する。いくつかの実施形態では、レンチウイルスベクターは、疾患または病態に関連する細胞（例えば、腫瘍細胞）によってまたはその上に発現するタンパク質または抗原に結合するまたはそれを認識する操作された受容体をコードする導入遺伝子を含み、任意に操作された受容体は、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）または操作されたＴ細胞受容体（ＴＣＲ）である。いくつかの実施形態では、レンチウイルスベクターは、疾患または病態に関連する細胞（例えば、腫瘍細胞）によってまたはその上に発現するタンパク質または抗原に結合するまたはそれを認識する操作された受容体をコードする導入遺伝子を含む。いくつかの実施形態では、操作された受容体は、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）または操作されたＴ細胞受容体（ＴＣＲ）である。いくつかの実施形態では、操作された受容体は、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）である。いくつかの実施形態では、操作された受容体は、操作されたＴ細胞受容体（ＴＣＲ）である。

【００２７】

提供される方法のいずれかの一部では、方法は、Ｂ２Ｍ、ＣＩＩＴＡ、ＴＲＡＣ、及びＴＲＢ遺伝子のうちの１つ以上を不活性化するためにＴ細胞またはＴ細胞の集団を編集することをさらに含む。提供される方法のいずれかの一部では、Ｔ細胞の集団は、Ｂ２Ｍ、ＣＩＩＴＡ、及びＴＲＡＣ遺伝子を不活性化するように編集される。いくつかの実施形態では、Ｔ細胞の集団のＴ細胞は、Ｂ２Ｍ、ＣＩＩＴＡ、及びＴＲＢ遺伝子を不活性化するように編集される。いくつかの実施形態では、方法は、定義された遺伝子座でＣＤ４７をコードする遺伝子を挿入することをさらに含む。いくつかの実施形態では、定義された遺伝子座は、Ｂ２Ｍ遺伝子座、ＣＩＩＴＡ遺伝子座、ＴＲＡＣ遺伝子座、ＴＲＢ遺伝子座、またはセーフハーバー遺伝子座からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、セーフハーバー遺伝子座は、ＡＡＶＳ１遺伝子座、ＣＣＲ５遺伝子座、及びＲＯＳＡ２６遺伝子座からなる群から選択される。

【００２８】

提供される方法のいずれかの一部では、方法は、形質導入されたＴ細胞の集団を増殖させることをさらに含む。いくつかの実施形態では、増殖させることは、形質導入された細胞と、１つ以上のＴ細胞活性化サイトカイン（例えば、組換えＩＬ－２、ＩＬ－７、ＩＬ－１５、ＩＬ－２１、またはそれらの組み合わせ）とのインキュベートを含み、任意にＴ細胞活性化サイトカインは、ヒトサイトカインである。いくつかの実施形態では、増殖させることは、形質導入された細胞と、１つ以上のＴ細胞活性化サイトカイン（例えば、組換えＩＬ－２、ＩＬ－７、ＩＬ－１５、ＩＬ－２１、またはそれらの組み合わせ）とのインキュベートを含む。いくつかの実施形態では、Ｔ細胞活性化サイトカインは、ヒトサイトカインである。提供される方法のいずれかの一部では、方法は、形質導入されたＴ細胞を１つ以上のＴ細胞活性化サイトカイン（例えば、組換えＩＬ－２、ＩＬ－７、ＩＬ－１５、ＩＬ－２１、またはそれらの組み合わせ）とインキュベートすることをさらに含み、任意にＴ細胞活性化サイトカインは、ヒトサイトカインである。提供される方法のいずれかの一部では、方法は、形質導入されたＴ細胞を１つ以上のＴ細胞活性化サイトカイン（例えば、組換えＩＬ－２、ＩＬ－７、ＩＬ－１５、ＩＬ－２１、またはそれらの組み合わせ）とインキュベートすることをさらに含む。いくつかの実施形態では、Ｔ細胞活性化サイトカインは、ヒトサイトカインである。

【００２９】

また、本明細書では、提供される方法のいずれかによって生成された形質導入されたＴ

細胞の集団が提供される。いくつかの実施形態では、非活性化細胞の集団の細胞の少なくとも１％、少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、または少なくとも７５％は、１つ以上の遺伝子で不活性化されている。いくつかの実施形態では、集団における非活性化ＣＤ４＋Ｔ細胞の少なくとも１％、少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、または少なくとも７５％が形質導入されており、１つ以上の遺伝子で不活性化されている。いくつかの実施形態では、集団における非活性化ＣＤ４＋Ｔ細胞の少なくとも１％が形質導入されており、１つ以上の遺伝子で不活性化される。いくつかの実施形態では、集団における非活性化ＣＤ４＋Ｔ細胞の少なくとも５％が形質導入されており、１つ以上の遺伝子で不活性化される。いくつかの実施形態では、集団における非活性化ＣＤ４＋Ｔ細胞の少なくとも１０％が形質導入されており、１つ以上の遺伝子で不活性化される。いくつかの実施形態では、集団における非活性化ＣＤ４＋Ｔ細胞の少なくとも１１％が形質導入されており、１つ以上の遺伝子で不活性化される。いくつかの実施形態では、集団における非活性化ＣＤ４＋Ｔ細胞の少なくとも１５％が形質導入されており、１つ以上の遺伝子で不活性化される。いくつかの実施形態では、集団における非活性化ＣＤ４＋Ｔ細胞の少なくとも２０％が形質導入されており、１つ以上の遺伝子で不活性化される。いくつかの実施形態では、集団における非活性化ＣＤ４＋Ｔ細胞の少なくとも２５％が形質導入されており、１つ以上の遺伝子で不活性化される。いくつかの実施形態では、集団における非活性化ＣＤ４＋Ｔ細胞の少なくとも３０％が形質導入されており、１つ以上の遺伝子で不活性化される。いくつかの実施形態では、集団における非活性化ＣＤ４＋Ｔ細胞の少なくとも３５％が形質導入されており、１つ以上の遺伝子で不活性化される。いくつかの実施形態では、集団の細胞は、１つ以上の遺伝子の両方のアレルで不活性化されている。

【００３０】

また、本明細書では、形質導入されたＴ細胞の集団を含む組成物が提供され、任意に組成物は、薬学的組成物である。また、本明細書では、形質導入されたＴ細胞の集団を含む組成物が提供される。いくつかの実施形態では、組成物は、薬学的組成物である。また、本明細書では、形質導入されたＴ細胞の集団を含む薬学的組成物が提供される。また、本明細書では、疾患または病態を有する対象を処置する方法であって、方法は、形質導入されたＴ細胞の集団を含む提供される組成物のいずれかを対象に投与することを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態では、組成物は、皮下（ＳＣ）に投与されない。いくつかの実施形態では、組成物は、筋肉内（ＩＭ）に投与されない。いくつかの実施形態では、組成物は、静脈内に投与される（ＩＶ）。

【００３１】

提供される組成物のいずれかの一部では、組成物は、凍結防止剤をさらに含む。いくつかの実施形態では、凍結防止剤は、ＤＭＳＯである。

【００３２】

本明細書では、Ｔ細胞のｉｎ　ｖｉｖｏ形質導入方法であって、方法は、ＣＤ４結合物質を含むレンチウイルスベクターを含む組成物を対象に投与することを含み、レンチウイルスベクターは、対象内のＴ細胞を形質導入し、対象は、組成物の投与と共に（例えば、前、後または同時に）Ｔ細胞活性化処置が施されない、方法が提供される。また、本明細書では、Ｔ細胞のｉｎ　ｖｉｖｏ形質導入方法であって、方法は、提供される組成物のいずれかを対象に投与することを含み、レンチウイルスベクターは、対象内のＴ細胞を形質導入し、対象は、組成物の投与と共に（例えば、前、後または同時に）Ｔ細胞活性化処置が施されない、方法が提供される。いくつかの実施形態では、対象は、疾患または病態を有する。

【００３３】
また、本明細書では、疾患または病態を有する対象を処置する方法であって、方法は、ＣＤ４結合物質を含むレンチウイルスベクターを含む組成物を対象に投与することを含み、対象は、組成物の投与と共に（例えば、前、後または同時に）Ｔ細胞活性化処置が施されない、方法が提供される。また、本明細書では、疾患または病態を有する対象を処置する方法であって、方法は、提供される組成物のいずれかを対象に投与することを含み、対象は、組成物の投与と共に（例えば、前、後または同時に）Ｔ細胞活性化処置が施されない、方法が提供される。いくつかの実施形態では、疾患または病態は、がんである。
【００３４】
また、本明細書では、腫瘍細胞を認識及び殺傷することが可能なＴ細胞を、それを必要とする対象において増殖させるための方法であって、方法は、ＣＤ４結合物質を含むレンチウイルスベクターを含む組成物を対象に投与することを含み、対象は、組成物の投与と共に（例えば、前、後または同時に）Ｔ細胞活性化処置が施されない、方法が提供される。また、本明細書では、腫瘍細胞を認識及び殺傷することが可能なＴ細胞を、それを必要とする対象において増殖させるための方法であって、方法は、本明細書で提供される組成物を対象に投与することを含み、対象は、組成物の投与と共に（例えば、前、後または同時に）Ｔ細胞活性化処置が施されない、方法が提供される。また、本明細書では、腫瘍細胞を認識及び殺傷することが可能なＴ細胞を、それを必要とする対象において増殖させるための方法であって、方法は、本明細書で提供される組成物を対象に投与することを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態では、組成物は、皮下（ＳＣ）に投与されない。いくつかの実施形態では、組成物は、筋肉内（ＩＭ）に投与されない。いくつかの実施形態では、組成物は、静脈内に投与される（ＩＶ）。
【００３５】
また、本明細書では、疾患または病態、任意にがんを有する対象を処置するためのＣＤ４結合物質を含むレンチウイルスベクターを含む組成物の使用が提供される。また、本明細書では、疾患または病態、任意にがんを有する対象を処置するための医薬の製剤化のための本明細書で提供される組成物の使用が提供される。また、本明細書では、疾患または病態を有する対象を処置するためのＣＤ４結合物質を含むレンチウイルスベクターを含む組成物の使用が提供される。また、本明細書では、疾患または病態を有する対象を処置するための医薬の製剤化のための本明細書で提供される組成物の使用が提供される。いくつかの実施形態では、疾患または病態は、がんである。
【００３６】
また、本明細書では、疾患または病態、任意にがんを有する対象を処置する際に使用するためのＣＤ４結合物質を含むレンチウイルスベクターを含む組成物が提供される。また、本明細書では、疾患または病態、任意にがんを有する対象を処置する際に使用するための本明細書で提供される組成物が提供される。また、本明細書では、疾患または病態を有する対象を処置する際に使用するためのＣＤ４結合物質を含むレンチウイルスベクターを含む組成物が提供される。また、本明細書では、疾患または病態、任意にがんを有する対象を処置する際に使用するための任意の本明細書で提供される組成物が提供される。いくつかの実施形態では、疾患または病態は、がんである。
【００３７】
また、本明細書では、腫瘍細胞を認識及び殺傷することが可能なＴ細胞を、それを必要とする対象において増殖させるための医薬の製剤化のためのＣＤ４結合物質を含むレンチウイルスベクターを含む組成物の使用が提供される。また、本明細書では、腫瘍細胞を認識及び殺傷することが可能なＴ細胞を、それを必要とする対象において増殖させるための医薬の製剤化のための本明細書で提供される組成物の使用が提供される。
【００３８】
本明細書では、腫瘍細胞を認識及び殺傷することが可能なＴ細胞を、それを必要とする対象において増殖させる際に使用するためのＣＤ４結合物質を含むレンチウイルスベクターを含む組成物が提供される。また、本明細書では、腫瘍細胞を認識及び殺傷することが

可能なＴ細胞を、それを必要とする対象において増殖させる際に使用するための本明細書で提供される組成物が提供される。

【００３９】

提供される実施形態のいずれかの一部では、本明細書で提供される使用または使用のための組成物は、組成物の投与と共に（例えば、前、後または同時に）Ｔ細胞活性化処置が施されないまたは施されるべきではない対象において使用するためのものである。

【００４０】

本明細書で提供される方法、使用または使用のための組成物のいずれかの一部では、疾患または病態は、がんである。いくつかの実施形態では、レンチウイルスベクターは、疾患または病態に関連する細胞（例えば、腫瘍細胞）によってまたはその上に発現するタンパク質または抗原に結合するまたはそれを認識する操作された受容体をコードする導入遺伝子を含む。いくつかの実施形態では、レンチウイルスベクターは、腫瘍細胞上に発現したタンパク質に結合するまたはそれを認識する操作された受容体をコードする導入遺伝子を含む。いくつかの実施形態では、レンチウイルスベクターは、疾患または病態に関連する細胞（例えば、腫瘍細胞）によってまたはその上に発現するタンパク質または抗原に結合するまたはそれを認識する操作された受容体をコードする導入遺伝子を含み、任意に操作された受容体は、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）または操作されたＴ細胞受容体（ＴＣＲ）である。いくつかの実施形態では、レンチウイルスベクターは、腫瘍細胞上に発現したタンパク質に結合するまたはそれを認識する操作された受容体をコードする導入遺伝子を含み、任意に操作された受容体は、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）または操作されたＴ細胞受容体（ＴＣＲ）である。いくつかの実施形態では、操作された受容体は、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）または操作されたＴ細胞受容体（ＴＣＲ）である。

【００４１】

いくつかの実施形態では、Ｔ細胞活性化処置は、抗ＣＤ３抗体（例えば、ＯＫＴ３）の投与を含む。いくつかの実施形態では、Ｔ細胞活性化処置は、可溶性Ｔ細胞共刺激分子（例えば、抗ＣＤ２８抗体、または組換えＣＤ８０、ＣＤ８６、ＣＤ１３７Ｌ、ＩＣＯＳ－Ｌ）の投与を含む。いくつかの実施形態では、Ｔ細胞活性化処置は、Ｔ細胞活性化サイトカイン（例えば、組換えＩＬ－２、ＩＬ－７、ＩＬ－１５、ＩＬ－２１）の投与を含む。いくつかの実施形態では、Ｔ細胞活性化サイトカインは、ヒトサイトカインである。いくつかの実施形態では、Ｔ細胞活性化処置は、Ｔ細胞活性化サイトカイン（例えば、組換えＩＬ－２、ＩＬ－７、ＩＬ－１５、ＩＬ－２１）の投与を含み、任意にＴ細胞活性化サイトカインは、ヒトサイトカインである。任意の実施形態の一部では、Ｔ細胞活性化処置は、組換えＩＬ－７、任意にヒトＩＬ－７の投与を含む。任意の実施形態の一部では、Ｔ細胞活性化処置は、組換えＩＬ－７の投与を含む。いくつかの実施形態では、Ｔ細胞活性化処置は、組換えヒトＩＬ－７の投与を含む。任意の実施形態の一部では、Ｔ細胞活性化処置は、リンパ枯渇療法の投与、任意にシクロホスファミド及び／またはフルダラビンの投与を含む。任意の実施形態の一部では、Ｔ細胞活性化処置は、リンパ枯渇療法の投与を含む。いくつかの実施形態では、Ｔ細胞活性化処置は、シクロホスファミド及び／またはフルダラビンの投与を含む。いくつかの実施形態では、Ｔ細胞活性化処置は、シクロホスファミドまたはフルダラビンの投与を含む。いくつかの実施形態では、Ｔ細胞活性化処置は、シクロホスファミドの投与を含む。いくつかの実施形態では、Ｔ細胞活性化処置は、フルダラビンの投与を含む。いくつかの実施形態では、Ｔ細胞活性化処置は、シクロホスファミド及びフルダラビンの投与を含む。

【００４２】

提供される実施形態のいずれかの一部では、対象は、レンチウイルスベクターと同時にＴ細胞活性化処置が施されない。提供される実施形態のいずれかの一部では、対象は、レンチウイルスベクターの接触の前またはレンチウイルスベクターを含む組成物の投与の前の１ヶ月以内にＴ細胞活性化処置が施されない。提供される実施形態のいずれかの一部では、対象は、レンチウイルスベクターとの接触の前またはレンチウイルスベクターを含む組成物の投与の前の１週、２週、３週もしくは４週以内にまたは１週、２週、３週もしく

は４週でまたは約１週、２週、３週もしくは４週で、任意に１、２、３、４、５、６もしくは７日でまたは約１、２、３、４、５、６もしくは７日で、Ｔ細胞活性化処置が施されない。提供される実施形態のいずれかの一部では、対象は、レンチウイルスベクターの接触の前またはレンチウイルスベクターを含む組成物の投与の前の１、２、３、４、５、６もしくは７日でまたは約１、２、３、４、５、６もしくは７日でＴ細胞活性化処置が施されない。提供される実施形態のいずれかの一部では、対象は、レンチウイルスベクターとの接触の後またはレンチウイルスベクターを含む組成物の投与の後の１ヶ月以内にＴ細胞活性化処置が施されない。提供される実施形態のいずれかの一部では、対象は、レンチウイルスベクターとの接触の後またはレンチウイルスベクターを含む組成物の投与の後の１週、２週、３週もしくは４週以内にまたは１週、２週、３週もしくは４週でまたは約１週、２週、３週もしくは４週で、任意に１、２、３、４、５、６もしくは７日でまたは約１、２、３、４、５、６もしくは７日で、Ｔ細胞活性化処置が施されない。提供される実施形態のいずれかの一部では、対象は、レンチウイルスベクターと接触させる後またはレンチウイルスベクターを含む組成物の投与の後の１、２、３、４、５、６もしくは７日でまたは約１、２、３、４、５、６もしくは７日でＴ細胞活性化処置が施されない。

【００４３】

提供される実施形態のいずれかの一部では、レンチウイルスベクターは、Ｔ細胞活性化剤を含まず、コードもしない。提供される実施形態のいずれかの一部では、レンチウイルスベクターは、膜結合Ｔ細胞活性化剤を含まず、コードもしない。提供される実施形態のいずれかの一部では、レンチウイルスベクターは、表面上に提示されるＴ細胞活性化剤を含まず、コードもしない。提供される実施形態のいずれかの一部では、レンチウイルスベクターは、表面上に提示されたＴ細胞活性化剤を含まず、例えば、そのＴ細胞活性化剤は、ＣＤ３抗体（例えば、抗ＣＤ３　ｓｃＦｖ）；Ｔ細胞活性化サイトカイン（例えば、ＩＬ－２、ＩＬ－７、ＩＬ－１５またはＩＬ－２１）；またはＴ細胞共刺激分子（例えば、抗ＣＤ２８抗体、ＣＤ８０、ＣＤ８６、ＣＤ１３７ＬまたはＩＣＯＳ－Ｌ）からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、Ｔ細胞活性化剤は、ＣＤ３抗体（例えば、抗ＣＤ３　ｓｃＦｖ）；Ｔ細胞活性化サイトカイン（例えば、ＩＬ－２、ＩＬ－７、ＩＬ－１５またはＩＬ－２１）；及びＴ細胞共刺激分子（例えば、抗ＣＤ２８抗体、ＣＤ８０、ＣＤ８６、ＣＤ１３７ＬまたはＩＣＯＳ－Ｌ）からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、Ｔ細胞活性化剤は、ＣＤ３及び／またはＣＤ２８を結合させることが可能なポリペプチドである。いくつかの実施形態では、Ｔ細胞活性化剤は、ＣＤ３を結合させることが可能なポリペプチドである。いくつかの実施形態では、Ｔ細胞活性化剤は、ＣＤ２８を結合させることが可能なポリペプチドである。いくつかの実施形態では、Ｔ細胞活性化剤は、リンパ増殖性要素である。いくつかの実施形態では、Ｔ細胞活性化剤は、ＳＴＡＴ３経路、ＳＴＡＴ４経路、及び／またはＪａｋ／ＳＴＡＴ５経路を活性化するサイトカインまたはサイトカイン受容体またはそのシグナル伝達ドメインである。いくつかの実施形態では、Ｔ細胞活性化剤は、Ｔ細胞生存モチーフである。いくつかの実施形態では、Ｔ細胞生存モチーフは、ＩＬ－７受容体、ＩＬ－１５受容体、またはＣＤ２８、またはその機能的部分である。いくつかの実施形態では、Ｔ細胞活性化剤は、マイクロＲＮＡ（ｍｉＲＮＡ）またはショートヘアピンＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）である。いくつかの実施形態では、ｍｉＲＮＡまたはｓｈＲＮＡは、ＳＴＡＴ５経路を刺激する。いくつかの実施形態では、ｍｉＲＮＡまたはｓｈＲＮＡは、ＳＯＣＳ経路を阻害する。いくつかの実施形態では、ｍｉＲＮＡまたはｓｈＲＮＡは、ＳＴＡＴ５経路を刺激し、ＳＯＣＳ経路を阻害する。

【００４４】

いくつかの実施形態では、レンチウイルスベクターは、阻害性ＲＮＡ分子を含まず、コードもしない。いくつかの実施形態では、阻害性ＲＮＡ分子は、Ｔ細胞によって発現する遺伝子から転写されたｍＲＮＡを標的とする。いくつかの実施形態では、阻害性ＲＮＡ分子は、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）の成分をコードする遺伝子を標的とする。いくつかの実施形態では、遺伝子は、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＣＲα、ＴＣＲβ、ＣＤ３ζ、ＳＯＣＳ１、ＳＭＡＤ２、ｍｉＲ－１５５標的、ＩＦＮγ、ＴＲＡＩＬ２、及び／またはＡＢＣＧ

１である。
【００４５】
いくつかの実施形態では、レンチウイルスベクターは、阻害性ＲＮＡ分子を含む、またはそれをコードする。いくつかの実施形態では、阻害性ＲＮＡ分子は、Ｔ細胞によって発現する遺伝子から転写されたｍＲＮＡを標的とする。いくつかの実施形態では、阻害性ＲＮＡ分子は、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）の成分をコードする遺伝子を標的とする。いくつかの実施形態では、遺伝子は、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＣＲα、ＴＣＲβ、ＣＤ３ζ、ＳＯＣＳ１、ＳＭＡＤ２、ｍｉＲ－１５５標的、ＩＦＮγ、ＴＲＡＩＬ２、及び／またはＡＢＣＧ１である。
【００４６】
提供される実施形態のいずれかの一部では、ＣＤ４結合物質は、抗ＣＤ４抗体または抗原結合断片である。提供される実施形態のいずれかの一部では、抗ＣＤ４抗体または抗原結合断片は、マウス、ウサギ、ヒト、またはヒト化である。いくつかの実施形態では、抗原結合断片は、一本鎖可変断片（ｓｃＦｖ）である。いくつかの実施形態では、抗原結合断片は、抗ＣＤ４　ｓｃＦｖである。
【００４７】
いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４　ｓｃＦｖは、配列番号１４９、１５０、及び１５１にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３を含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４　ｓｃＦｖは、配列番号１５２、１５３、及び１５４にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４　ｓｃＦｖは、配列番号１４９、１５０、及び１５１にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３；ならびに配列番号１５２、１５３、及び１５４にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４　ｓｃＦｖは、配列番号２０７、２０８、及び２０９にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３を含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４　ｓｃＦｖは、配列番号２１０、２１１、及び１５４にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４　ｓｃＦｖは、配列番号２０７、２０８、及び２０９にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３；ならびに配列番号２１０、２１１、及び１５４にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４　ｓｃＦｖは、配列番号２１２、２１３、及び２０９にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３を含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４　ｓｃＦｖは、配列番号２１０、２１１、及び１５４にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４　ｓｃＦｖは、配列番号２１２、２１３、及び２０９にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３；ならびに配列番号２１０、２１１、及び１５４にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４　ｓｃＦｖは、配列番号１５５に示されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）を含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４　ｓｃＦｖは、配列番号１５６に示されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４　ｓｃＦｖは、配列番号１５５に示されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）；及び配列番号１５６に示されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む。いくつかの実施形態では、ＶＨ及びＶＬは、リンカーによって接続される。いくつかの実施形態では、リンカーは、配列番号１４３に示されるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４　ｓｃＦｖは、配列番号１５７に示されるアミノ酸配列を含む。
【００４８】
いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４　ｓｃＦｖは、配列番号１５８、１５９、及び１６

０にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３を含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４　ｓｃＦｖは、配列番号１６１、１６２、及び１６３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４　ｓｃＦｖは、１５８、１５９、及び１６０にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３；ならびに配列番号１６１、１６２、及び１６３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４　ｓｃＦｖは、配列番号２１４、２１５、及び２１６にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３を含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４　ｓｃＦｖは、配列番号２１７、２１８、及び１６３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４　ｓｃＦｖは、２１４、２１５、及び２１６にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３；ならびに配列番号２１７、２１８、及び１６３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４　ｓｃＦｖは、配列番号２１９、２２０、及び２１６にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３を含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４　ｓｃＦｖは、配列番号２１７、２１８、及び１６３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４　ｓｃＦｖは、２１９、２２０、及び２１６にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３；ならびに配列番号２１７、２１８、及び１６３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４　ｓｃＦｖは、配列番号１６４に示されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）を含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４　ｓｃＦｖは、配列番号１６５に示されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４　ｓｃＦｖは、配列番号１６４に示されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）；及び配列番号１６５に示されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む。いくつかの実施形態では、ＶＨ及びＶＬは、リンカーによって接続される。いくつかの実施形態では、リンカーは、配列番号１４３に示されるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４　ｓｃＦｖは、配列番号１６６に示されるアミノ酸配列を含む。

【００４９】

いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４　ｓｃＦｖは、配列番号１６７、１６８、及び１６９にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３を含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４　ｓｃＦｖは、配列番号１７０、１７１、及び１７２にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４　ｓｃＦｖは、１６７、１６８、及び１６９にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３；ならびに配列番号１７０、１７１、及び１７２にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４　ｓｃＦｖは、配列番号２２１、２２２、及び２２３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３を含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４　ｓｃＦｖは、配列番号２２４、２２５、及び１７２にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４　ｓｃＦｖは、２２１、２２２、２２３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３；ならびに配列番号２２４、２２５、及び１７２にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４　ｓｃＦｖは、配列番号２２６、２２７、２２３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３を含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４　ｓｃ

ＦｖはＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４　ｓｃＦｖは、配列番号２２４、２２５、及び１７２にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４　ｓｃＦｖは、配列番号２２６、２２７、２２３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３；ならびに配列番号２２４、２２５、及び１７２にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４　ｓｃＦｖは、配列番号１７３に示されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）を含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４　ｓｃＦｖは、配列番号１７４に示されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４　ｓｃＦｖは、配列番号１７３に示されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）；及び配列番号１７４に示されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む。いくつかの実施形態では、ＶＨ及びＶＬは、リンカーによって接続される。いくつかの実施形態では、リンカーは、配列番号１４３に示されるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４　ｓｃＦｖは、配列番号１７５に示されるアミノ酸配列を含む。

【００５０】

いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４　ｓｃＦｖは、配列番号１７６、１７７、及び１７８にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３を含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４　ｓｃＦｖは、配列番号１７９、１８０、及び１８１にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４　ｓｃＦｖは、配列番号１７６、１７７、及び１７８にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３；ならびに配列番号１７９、１８０、及び１８１にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４　ｓｃＦｖは、配列番号２２８、２２９、２３０にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３を含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４　ｓｃＦｖは、配列番号２３１、２３２、及び１８１にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４　ｓｃＦｖは、配列番号２２８、２２９、２３０にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３；ならびに配列番号２３１、２３２、及び１８１にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４　ｓｃＦｖは、配列番号２３３、２３４、２３０にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３を含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４　ｓｃＦｖは、配列番号２３１、２３２、及び１８１にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４　ｓｃＦｖは、配列番号２３３、２３４、２３０にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３；ならびに配列番号２３１、２３２、及び１８１にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４　ｓｃＦｖは、配列番号１８２に示されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）を含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４　ｓｃＦｖは、配列番号１８３に示されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４　ｓｃＦｖは、配列番号１８２に示されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）；及び配列番号１８３に示されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む。いくつかの実施形態では、ＶＨ及びＶＬは、リンカーによって接続される。いくつかの実施形態では、リンカーは、配列番号１４３に示されるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４　ｓｃＦｖは、配列番号１８４に示されるアミノ酸配列を含む。

【００５１】

いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４　ｓｃＦｖは、配列番号１８５、１８６、及び１８７にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ

３を含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４　ｓｃＦｖは、配列番号１８８、１７１、及び１８９にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４　ｓｃＦｖは、配列番号１８５、１８６、及び１８７にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３；ならびに配列番号１８８、１７１、及び１８９にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４　ｓｃＦｖは、配列番号２３５、２３６、及び２３７にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３を含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４　ｓｃＦｖは、配列番号２３８、２３９、及び１８９にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４　ｓｃＦｖは、配列番号２３５、２３６、及び２３７にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３；ならびに配列番号２３８、２３９、及び１８９にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４　ｓｃＦｖは、配列番号２４０、２４１、及び２３７にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３を含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４　ｓｃＦｖは、配列番号２３８、２３９、及び１８９にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４　ｓｃＦｖは、配列番号２４０、２４１、及び２３７にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３；ならびに配列番号２３８、２３９、及び１８９にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４　ｓｃＦｖは、配列番号１９０に示されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）を含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４　ｓｃＦｖは、配列番号１９１に示されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４　ｓｃＦｖは、配列番号１９０に示されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）；及び配列番号１９１に示されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む。いくつかの実施形態では、ＶＨ及びＶＬは、リンカーによって接続される。いくつかの実施形態では、リンカーは、配列番号１４３に示されるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４　ｓｃＦｖは、配列番号１９２に示されるアミノ酸配列を含む。

【００５２】

いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４　ｓｃＦｖは、配列番号１９３、１９４、及び１９５にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３を含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４　ｓｃＦｖは、配列番号１９６、１９７、及び１９８にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４　ｓｃＦｖは、１９３、１９４、及び１９５にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３；ならびに配列番号１９６、１９７、及び１９８にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４　ｓｃＦｖは、配列番号２４２、２４３、及び２４４にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３を含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４　ｓｃＦｖは、配列番号２４５、２４６、及び１９８にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４　ｓｃＦｖは、２４２、２４３、及び２４４にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３；ならびに配列番号２４５、２４６、及び１９８にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４　ｓｃＦｖは、配列番号２４７、２４８、及び２４４にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３を含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４　ｓｃＦｖは、配列番号２４５、２４６、及び１９８にそれぞれ示されるアミノ酸配列

を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４　ｓｃＦｖは、２４７、２４８、及び２４４にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３；ならびに配列番号２４５、２４６、及び１９８にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４　ｓｃＦｖは、配列番号１９９に示されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）を含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４　ｓｃＦｖは、配列番号２００に示されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４　ｓｃＦｖは、配列番号１９９に示されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）；及び配列番号２００に示されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む。いくつかの実施形態では、ＶＨ及びＶＬは、リンカーによって接続される。いくつかの実施形態では、リンカーは、配列番号１４３に示されるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４　ｓｃＦｖは、配列番号２０１に示されるアミノ酸配列を含む。

【００５３】

いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４抗体または抗原結合断片は、シングルドメイン抗体である。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４抗体または抗原結合断片は、ラクダ科動物（例えば、リャマ、アルパカ、ラクダ）抗ＣＤ４抗体または抗原結合断片（例えば、ＶＨＨ）である。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４抗体または抗原結合断片は、抗ＣＤ４　ＶＨＨである。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４　ＶＨＨは、配列番号１４５、１４６、及び１４７にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３を含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４　ＶＨＨは、配列番号２０２、２０３、及び２０４にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３を含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４　ＶＨＨは、配列番号２０５、２０６、及び２０４にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３を含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ４　ＶＨＨは、配列番号１４８に示されるアミノ酸配列を含む。

【００５４】

提供される実施形態のいずれかの一部では、ＣＤ４結合物質は、レンチウイルスベクターの表面上に露出している。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、ウイルスエンベロープに組み込まれた膜貫通ドメインに融合されている。

【００５５】

いくつかの実施形態では、レンチウイルスベクターは、ウイルス融合タンパク質でシュードタイプ化されている。いくつかの実施形態では、ウイルス融合タンパク質は、ＶＳＶ－Ｇタンパク質またはその機能的バリアントである。いくつかの実施形態では、ウイルス融合タンパク質は、コカルウイルスＧタンパク質またはその機能的バリアントである。いくつかの実施形態では、ウイルス融合タンパク質は、アルファウイルス融合タンパク質（例えば、シンドビスウイルス）またはその機能的バリアントである。いくつかの実施形態では、ウイルス融合タンパク質は、パラミクソウイルス科（Ｐａｒａｍｙｘｏｖｉｒｉｄａｅ）融合タンパク質（例えば、モルビリウイルスまたはヘニパウイルス）またはその機能的バリアントである。いくつかの実施形態では、ウイルス融合タンパク質は、モルビリウイルス融合タンパク質（例えば、麻疹ウイルス（ＭｅＶ）、イヌジステンパーウイルス、鯨類モルビリウイルス、小反芻獣疫ウイルス、アザラシジステンパーウイルス、牛疫ウイルス）またはその機能的バリアントである。いくつかの実施形態では、ウイルス融合タンパク質は、ヘニパウイルス融合タンパク質（例えば、ニパウイルス、ヘンドラウイルス、シダーウイルス、クマシウイルス、Ｍｏｊｉａｎｇウイルス）またはその機能的バリアントである。

【００５６】

提供される実施形態のいずれかの一部では、ウイルス融合タンパク質は、そのネイティブ受容体への結合を低減するための１つ以上の修飾を含む。

【００５７】

提供される実施形態のいずれかの一部では、ウイルス融合タンパク質は、ＣＤ４結合物質に融合されている。いくつかの実施形態では、ウイルス融合タンパク質は、イヌジステンパーウイルスタンパク質であり、またはそれを含む。いくつかの実施形態では、ウイルス融合タンパク質は、イヌジステンパーウイルスタンパク質またはその機能的バリアントである。いくつかの実施形態では、ウイルス融合タンパク質は、イヌジステンパーウイルスＦタンパク質またはその生物学的に活性な部分を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、イヌジステンパーウイルスＦタンパク質またはその生物学的に活性な部分に融合されている。いくつかの実施形態では、ウイルス融合タンパク質は、イヌジステンパーウイルスＦタンパク質またはその生物学的に活性な部分を含み、ＣＤ４結合物質は、イヌジステンパーウイルスＦタンパク質またはその生物学的に活性な部分を含むに融合されている。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合タンパク質は、直接的にまたはペプチドリンカーを介して融合されている。

【００５８】

提供される実施形態のいずれかの一部では、ウイルス融合タンパク質は、ＣＤ４結合物質に融合されている。いくつかの実施形態では、ウイルス融合タンパク質は、パラミクソウイルス（例えば、麻疹ウイルスまたはニパウイルス）融合タンパク質（例えば、パラミクソウイルスＧタンパク質）であり、またはそれを含む。いくつかの実施形態では、ウイルス融合タンパク質は、ニパウイルス融合タンパク質またはその機能的バリアントである。いくつかの実施形態では、ウイルス融合タンパク質は、ニパウイルスＦ糖タンパク質（ＮｉＶ－Ｆ）またはその生物学的に活性な部分及びニパウイルスＧ糖タンパク質（ＮｉＶ－Ｇ）またはその生物学的に活性な部分を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、ＮｉＶ－Ｇまたはその生物学的に活性な部分に融合されている。いくつかの実施形態では、ウイルス融合タンパク質は、ニパウイルスＦ糖タンパク質（ＮｉＶ－Ｆ）またはその生物学的に活性な部分及びニパウイルスＧ糖タンパク質（ＮｉＶ－Ｇ）またはその生物学的に活性な部分を含み、ＣＤ４結合物質は、ＮｉＶ－Ｇまたはその生物学的に活性な部分に融合されている。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、ニパウイルスＧ糖タンパク質またはその生物学的に活性な部分のＣ末端に融合されている。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合タンパク質は、直接的にまたはペプチドリンカーを介して融合されている。

【００５９】

いくつかの実施形態では、ＮｉＶ－Ｇタンパク質またはその生物学的に活性な部分は、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質またはその機能的に活性なバリアントもしくは生物学的に活性な部分である。

【００６０】

いくつかの実施形態では、ＮｉＶ－Ｇタンパク質または生物学的に活性な部分は、切断型であり、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号１、配列番号４または配列番号５）のＮ末端でまたはその近くで最大で４０個の連続アミノ酸残基を欠く。いくつかの実施形態では、ＮｉＶ－Ｇタンパク質または生物学的に活性な部分は、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号１、配列番号４または配列番号５）のＮ末端でまたはその近くで５アミノ酸の切断を有し、任意にＮｉＶ－Ｇタンパク質またはその生物学的に活性な部分は、配列番号１２に示されるアミノ酸配列、または配列番号１２に示される配列と少なくとも８０％、８５％、９０％または９５％または約８０％、８５％、９０％または９５％の配列同一性を示すアミノ酸の配列を有する。いくつかの実施形態では、ＮｉＶ－Ｇタンパク質またはその生物学的に活性な部分は、配列番号１２に示されるアミノ酸配列を有する。いくつかの実施形態では、ＮｉＶ－Ｇタンパク質または生物学的に活性な部分は、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号１、配列番号４または配列番号５）のＮ末端でまたはその近くで５アミノ酸の切断を有する。いくつかの実施形態では、ＮｉＶ－Ｇタンパク質またはその生物学的に活性な部分は、配列番号１２に示されるアミノ酸配列、または配列番号１２に示される配列と少なくとも８０％、８５％、９０％または９５％または約８０％、８５％、９０％または９５％の配列同一性を示すアミノ酸の配列を有する。いくつかの実施形

態では、ＮｉＶ－Ｇタンパク質または生物学的に活性な部分は、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号１、配列番号４または配列番号５）のＮ末端でまたはその近くで１０アミノ酸の切断を有し、任意にＮｉＶ－Ｇタンパク質またはその生物学的に活性な部分は、配列番号４４に示されるアミノ酸配列、または配列番号４４に示される配列と少なくとも８０％、８５％、９０％または９５％または約８０％、８５％、９０％または９５％の配列同一性を示すアミノ酸の配列を有する。いくつかの実施形態では、ＮｉＶ－Ｇタンパク質または生物学的に活性な部分は、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号１、配列番号４または配列番号５）のＮ末端でまたはその近くで１０アミノ酸の切断を有する。いくつかの実施形態では、ＮｉＶ－Ｇタンパク質またはその生物学的に活性な部分は、配列番号４４に示されるアミノ酸配列、または配列番号４４に示される配列と少なくとも８０％、８５％、９０％または９５％または約８０％、８５％、９０％または９５％の配列同一性を示すアミノ酸の配列を有する。いくつかの実施形態では、ＮｉＶ－Ｇタンパク質またはその生物学的に活性な部分は、配列番号４４に示されるアミノ酸配列を有する。いくつかの実施形態では、ＮｉＶ－Ｇタンパク質または生物学的に活性な部分は、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号９、配列番号４または配列番号５）のＮ末端でまたはその近くで１５アミノ酸の切断を有し、任意にＮｉＶ－Ｇタンパク質またはその生物学的に活性な部分は、配列番号４５に示されるアミノ酸配列、または配列番号４５に示される配列と少なくとも８０％、８５％、９０％または９５％または約８０％、８５％、９０％または９５％の配列同一性を示すアミノ酸の配列を有する。いくつかの実施形態では、ＮｉＶ－Ｇタンパク質またはその生物学的に活性な部分は、配列番号４５に示されるアミノ酸配列を有する。いくつかの実施形態では、ＮｉＶ－Ｇタンパク質または生物学的に活性な部分は、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号９、配列番号４または配列番号５）のＮ末端でまたはその近くで１５アミノ酸の切断を有する。いくつかの実施形態では、ＮｉＶ－Ｇタンパク質またはその生物学的に活性な部分は、配列番号４５に示されるアミノ酸配列、または配列番号４５に示される配列と少なくとも８０％、８５％、９０％または９５％または約８０％、８５％、９０％または９５％の配列同一性を示すアミノ酸の配列を有する。いくつかの実施形態では、ＮｉＶ－Ｇタンパク質または生物学的に活性な部分は、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号１、配列番号４または配列番号５）のＮ末端でまたはその近くで２０アミノ酸の切断を有し、任意にＮｉＶ－Ｇタンパク質またはその生物学的に活性な部分は、配列番号１３に示されるアミノ酸配列、または配列番号１３に示される配列と少なくとも８０％、８５％、９０％または９５％または約８０％、８５％、９０％または９５％の配列同一性を示すアミノ酸の配列を有する。いくつかの実施形態では、ＮｉＶ－Ｇタンパク質または生物学的に活性な部分は、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号１、配列番号４または配列番号５）のＮ末端でまたはその近くで２０アミノ酸の切断を有する。いくつかの実施形態では、ＮｉＶ－Ｇタンパク質またはその生物学的に活性な部分は、配列番号１３に示されるアミノ酸配列、または配列番号１３に示される配列と少なくとも８０％、８５％、９０％または９５％または約８０％、８５％、９０％または９５％の配列同一性を示すアミノ酸の配列を有する。いくつかの実施形態では、ＮｉＶ－Ｇタンパク質またはその生物学的に活性な部分は、配列番号１３に示されるアミノ酸配列を有する。いくつかの実施形態では、ＮｉＶ－Ｇタンパク質または生物学的に活性な部分は、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号１、配列番号４または配列番号５）のＮ末端でまたはその近くで２５アミノ酸の切断を有し、任意にＮｉＶ－Ｇタンパク質またはその生物学的に活性な部分は、配列番号１４に示されるアミノ酸配列、または配列番号１４に示される配列と少なくとも８０％、８５％、９０％または９５％または約８０％、８５％、９０％または９５％の配列同一性を示すアミノ酸の配列を有する。いくつかの実施形態では、ＮｉＶ－Ｇタンパク質または生物学的に活性な部分は、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号１、配列番号４または配列番号５）のＮ末端でまたはその近くで２５アミノ酸の切断を有する。いくつかの実施形態では、ＮｉＶ－Ｇタンパク質またはその生物学的に活性な部分は、配列番号１４に示されるアミノ酸配列、または配列番号１４に示される配列と少なくとも８０％、８５％、９０％または９５％または約８０％、８５％、９０％または９

５％の配列同一性を示すアミノ酸の配列を有する。いくつかの実施形態では、ＮｉＶ－Ｇタンパク質またはその生物学的に活性な部分は、配列番号１４に示されるアミノ酸配列を有する。いくつかの実施形態では、ＮｉＶ－Ｇタンパク質または生物学的に活性な部分は、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号１、配列番号４または配列番号５）のＮ末端でまたはその近くで３０アミノ酸の切断を有し、任意にＮｉＶ－Ｇタンパク質またはその生物学的に活性な部分は、配列番号４３に示されるアミノ酸配列、または配列番号４３に示される配列と少なくとも８０％、８５％、９０％または９５％または約８０％、８５％、９０％または９５％の配列同一性を示すアミノ酸の配列を有する。いくつかの実施形態では、ＮｉＶ－Ｇタンパク質または生物学的に活性な部分は、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号１、配列番号４または配列番号５）のＮ末端でまたはその近くで３０アミノ酸の切断を有する。いくつかの実施形態では、ＮｉＶ－Ｇタンパク質またはその生物学的に活性な部分は、配列番号４３に示されるアミノ酸配列、または配列番号４３に示される配列と少なくとも８０％、８５％、９０％または９５％または約８０％、８５％、９０％または９５％の配列同一性を示すアミノ酸の配列を有する。いくつかの実施形態では、ＮｉＶ－Ｇタンパク質またはその生物学的に活性な部分は、配列番号４３に示されるアミノ酸配列を有する。いくつかの実施形態では、ＮｉＶ－Ｇタンパク質または生物学的に活性な部分は、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号１、配列番号４または配列番号５）のＮ末端でまたはその近くで３４アミノ酸の切断を有し、任意にＮｉＶ－Ｇタンパク質またはその生物学的に活性な部分は、配列番号４２に示されるアミノ酸配列、または配列番号４２に示される配列と少なくとも８０％、８５％、９０％または９５％または約８０％、８５％、９０％または９５％の配列同一性を示すアミノ酸の配列を有する。いくつかの実施形態では、ＮｉＶ－Ｇタンパク質または生物学的に活性な部分は、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号１、配列番号４または配列番号５）のＮ末端でまたはその近くで３４アミノ酸の切断を有する。いくつかの実施形態では、ＮｉＶ－Ｇタンパク質またはその生物学的に活性な部分は、配列番号４２に示されるアミノ酸配列、または配列番号４２に示される配列と少なくとも８０％、８５％、９０％または９５％または約８０％、８５％、９０％または９５％の配列同一性を示すアミノ酸の配列を有する。いくつかの実施形態では、ＮｉＶ－Ｇタンパク質または生物学的に活性な部分は、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号１、配列番号４または配列番号５）のＮ末端でまたはその近くで３４アミノ酸の切断を有する。いくつかの実施形態では、ＮｉＶ－Ｇタンパク質またはその生物学的に活性な部分は、配列番号４２に示されるアミノ酸配列、または配列番号４２に示される配列と少なくとも８０％、８５％、９０％または９５％または約８０％、８５％、９０％または９５％の配列同一性を示すアミノ酸の配列を有する。

【００６１】

いくつかの実施形態では、ＮｉＶ－Ｇ－タンパク質またはその生物学的に活性な部分は、変異体ＮｉＶ－Ｇタンパク質である。提供される実施形態のいずれかの一部では、ＮｉＶ－Ｇ－タンパク質またはその生物学的に活性な部分は、エフリンＢ２またはエフリンＢ３への低減した結合を示す変異体ＮｉＶ－Ｇタンパク質である。提供される実施形態のいずれかの一部では、変異体ＮｉＶ－Ｇタンパク質または生物学的に活性な部分は、配列番号４に示される付番を参照してＥ５０１Ａ、Ｗ５０４Ａ、Ｑ５３０Ａ及びＥ５３３Ａからなる群から選択されるアミノ酸置換に対応する１つ以上のアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、変異体ＮｉＶ－Ｇタンパク質または生物学的に活性な部分は、配列番号１７に示されるアミノ酸配列または配列番号１７に示される配列と少なくとも８０％、８

５％、９０％または９５％または約８０％、８５％、９０％または９５％の配列同一性を示すアミノ酸の配列を有する。いくつかの実施形態では、変異体ＮｉＶ－Ｇタンパク質または生物学的に活性な部分は、配列番号１７に示されるアミノ酸配列を有する。いくつかの実施形態では、ＮｉＶ－Ｇタンパク質または生物学的に活性な部分は、配列番号１８に示されるアミノ酸配列または配列番号１８に示される配列と少なくとも８０％、８５％、９０％または９５％または約８０％、８５％、９０％または９５％の配列同一性を示すアミノ酸の配列を有する。いくつかの実施形態では、ＮｉＶ－Ｇタンパク質または生物学的に活性な部分は、配列番号１８に示されるアミノ酸配列を有する。

【００６２】

提供される実施形態のいずれかの一部では、ＮｉＶ－Ｆタンパク質またはその生物学的に活性な部分は、野生型ＮｉＶ－Ｆタンパク質であり、またはその機能的に活性なバリアントまたは生物学的に活性な部分である。提供される実施形態のいずれかの一部では、ＮｉＶ－Ｆタンパク質またはその生物学的に活性な部分は、野生型ＮｉＶ－Ｆタンパク質（配列番号４１またはシグナル配列を有しない配列番号４０）のＣ末端でまたはその近くで２０アミノ酸の切断を有し、任意にＮｉＶ－Ｆタンパク質またはその生物学的に活性な部分は、配列番号２０に示される配列または配列番号２０に示される配列と少なくとも８０％、８５％、９０％または９５％または約８０％、８５％、９０％または９５％の配列同一性を示すアミノ酸の配列を有する。提供される実施形態のいずれかの一部では、ＮｉＶ－Ｆタンパク質またはその生物学的に活性な部分は、野生型ＮｉＶ－Ｆタンパク質（配列番号４１）のＣ末端でまたはその近くで２０アミノ酸の切断を有する。いくつかの実施形態では、ＮｉＶ－Ｆタンパク質またはその生物学的に活性な部分は、配列番号２０に示される配列または配列番号２０に示される配列と少なくとも８０％、８５％、９０％または９５％または約８０％、８５％、９０％または９５％の配列同一性を示すアミノ酸の配列を有する。いくつかの実施形態では、ＮｉＶ－Ｆタンパク質またはその生物学的に活性な部分は、配列番号２０に示される配列を有する。提供される実施形態のいずれかの一部では、ＮｉＶ－Ｆタンパク質またはその生物学的に活性な部分は、ｉ）野生型ＮｉＶ－Ｆタンパク質（配列番号４１）のＣ末端でまたはその近くで２０アミノ酸の切断；及びｉｉ）Ｎ結合型グリコシル化部位上の点変異を含み、任意にＮｉＶ－Ｆタンパク質またはその生物学的に活性な部分は、配列番号１５に示される配列または配列番号１５に示される配列と少なくとも８０％、８５％、９０％または９５％または約８０％、８５％、９０％または９５％の配列同一性を示すアミノ酸の配列を有する。提供される実施形態のいずれかの一部では、ＮｉＶ－Ｆタンパク質またはその生物学的に活性な部分は、ｉ）野生型ＮｉＶ－Ｆタンパク質（配列番号４１またはシグナル配列を有しない配列番号４０）のＣ末端でまたはその近くで２０アミノ酸の切断；及びｉｉ）Ｎ結合型グリコシル化部位上の点変異を含む。いくつかの実施形態では、ＮｉＶ－Ｆタンパク質またはその生物学的に活性な部分は、配列番号１５に示される配列または配列番号１５に示される配列と少なくとも８０％、８５％、９０％または９５％または約８０％、８５％、９０％または９５％の配列同一性を示すアミノ酸の配列を有する。いくつかの実施形態では、ＮｉＶ－Ｆタンパク質またはその生物学的に活性な部分は、配列番号１５に示される配列を有する。提供される実施形態のいずれかの一部では、ＮｉＶ－Ｆタンパク質またはその生物学的に活性な部分は、野生型ＮｉＶ－Ｆタンパク質（配列番号４またはシグナル配列を有しない配列番号４０）のＣ末端でまたはその近くで２２アミノ酸の切断を有し、任意にＮｉＶ－Ｆタンパク質またはその生物学的に活性な部分は、配列番号１６または２１に示される配列または配列番号１６または２１に示される配列と少なくとも８０％、８５％、９０％または９５％または約８０％、８５％、９０％または９５％の配列同一性を示すアミノ酸の配列を有する。提供される実施形態のいずれかの一部では、ＮｉＶ－Ｆタンパク質またはその生物学的に活性な部分は、野生型ＮｉＶ－Ｆタンパク質（配列番号４１）のＣ末端でまたはその近くで２２アミノ酸の切断を有する。いくつかの実施形態では、ＮｉＶ－Ｆタンパク質またはその生物学的に活性な部分は、配列番号１６または２１に示される配列または配列番号１６または２１に示される配列と少なくとも８０％、８５％、９０％または９５％または

約８０％、８５％、９０％または９５％の配列同一性を示すアミノ酸の配列を有する。いくつかの実施形態では、ＮｉＶ－Ｆタンパク質またはその生物学的に活性な部分は、配列番号１６に示される配列または配列番号１６に示される配列と少なくとも８０％、８５％、９０％または９５％または約８０％、８５％、９０％または９５％の配列同一性を示すアミノ酸の配列を有する。いくつかの実施形態では、ＮｉＶ－Ｆタンパク質またはその生物学的に活性な部分は、配列番号１６に示される配列を有する。いくつかの実施形態では、ＮｉＶ－Ｆタンパク質またはその生物学的に活性な部分は、配列番号２１に示される配列または配列番号２１に示される配列と少なくとも８０％、８５％、９０％または９５％または約８０％、８５％、９０％または９５％の配列同一性を示すアミノ酸の配列を有する。いくつかの実施形態では、ＮｉＶ－Ｆタンパク質またはその生物学的に活性な部分は、配列番号２１に示される配列を有する。

【００６３】

いくつかの実施形態では、ＮｉＶ－Ｇタンパク質または生物学的に活性な部分は、配列番号１７に示されるアミノ酸配列を含み、ＮｉＶ－Ｆタンパク質またはその生物学的に活性な部分は、配列番号２１に示される配列を含む。いくつかの実施形態では、ＮｉＶ－Ｇタンパク質または生物学的に活性な部分は、配列番号１７に示されるアミノ酸配列からなり、ＮｉＶ－Ｆタンパク質またはその生物学的に活性な部分は、配列番号２１に示される配列からなる。

【００６４】

提供される実施形態のいずれかの一部では、レンチウイルスベクターは、導入遺伝子を含む。いくつかの実施形態では、導入遺伝子は、ＲＮＡ干渉が可能なＲＮＡ配列（例えば、ｐｒｅ－ｍｉＲＮＡ、ｓｉＲＮＡ、またはｓｈＲＮＡ）をコードする核酸配列を含む。いくつかの実施形態では、導入遺伝子は、治療的遺伝子、レポーター遺伝子、酵素をコードする遺伝子、プロドラッグ酵素をコードする遺伝子、アポトーシス誘導因子をコードする遺伝子、蛍光タンパク質をコードする遺伝子、プロドラッグ活性化酵素をコードする遺伝子、アポトーシスタンパク質をコードする遺伝子、アポトーシス酵素をコードする遺伝子、自殺タンパク質をコードする遺伝子、サイトカインをコードする遺伝子、抗免疫抑制性タンパク質をコードする遺伝子、エピジェネティック調節因子をコードする遺伝子、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）をコードする遺伝子、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）をコードする遺伝子、形質導入された細胞の細胞表面を修飾するタンパク質をコードする遺伝子、内因性ＴＣＲの発現を修飾するタンパク質をコードする遺伝子、及び腫瘍促進シグナルを抗腫瘍シグナルに変換するスイッチ受容体をコードする遺伝子からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、導入遺伝子は、疾患または病態に関連する細胞または病変（例えば、腫瘍）によって発現されるタンパク質または抗原に結合するまたはそれを認識する操作された受容体をコードし、任意に操作された受容体は、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）または操作されたＴ細胞受容体（ＴＣＲ）である。いくつかの実施形態では、導入遺伝子は、疾患または病態に関連する細胞または病変（例えば、腫瘍）によって発現されるタンパク質または抗原に結合するまたはそれを認識する操作された受容体をコードする。いくつかの実施形態では、操作された受容体は、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）または操作されたＴ細胞受容体（ＴＣＲ）である。

【００６５】

いくつかの実施形態では、導入遺伝子は、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）をコードする。いくつかの実施形態では、導入遺伝子は、操作されたＴ細胞受容体（ＴＣＲ）をコードする。

【００６６】

いくつかの実施形態では、接触は、閉鎖された液体回路を使用する対象へのレンチウイルスベクターのｅｘ　ｖｉｖｏ投与によって行われる。いくつかの実施形態では、投与は、閉鎖された液体回路を使用する対象へのレンチウイルスベクターのｅｘ　ｖｉｖｏ投与によって行われる。いくつかの実施形態では、ｅｘ　ｖｉｖｏ投与は、（ａ）対象から全血を得ること；（ｂ）Ｔ細胞（例えば、ＣＤ４＋Ｔ細胞）を含む白血球成分を含有する血

液の画分を収集すること；（ｃ）Ｔ細胞（例えば、ＣＤ４＋Ｔ細胞）を含む白血球成分を、レンチウイルスベクターを含む組成物と接触させること；及び（ｄ）接触させたＴ細胞（例えば、ＣＤ４＋Ｔ細胞）を含む白血球成分を対象に再注入することを含み、工程（ａ）～（ｄ）は、閉鎖された液体回路においてインラインで実施される。いくつかの実施形態では、工程（ｃ）における接触は、２４時間以下、１８時間以下、１２時間以下、または６時間以下である。

【００６７】

本出願で言及される特許文献、科学記事及びデータベースを含むすべての刊行物は、各々の個々の刊行物が参照により個々に開示されているのと同じ程度にすべての目的のためにそれらの全体が参照により組み込まれる。本明細書に示される定義が参照により本明細書に組み込まれる特許、出願、公開された出願及び他の刊行物に示される定義に反している場合またはそうでなければ矛盾する場合、本明細書に示される定義は、参照により本明細書に組み込まれる定義より優先する。

【００６８】

本明細書で使用される節の見出しは、組織的目的のためのものにすぎず、記載される主題を限定するものとして解釈されるべきではない。

【図面の簡単な説明】

【００６９】

【図１】ｅｘ　ｖｉｖｏ投薬のための例示的なシステムを示している。

【図２Ａ】生物発光イメージングによって評価された場合、ＣＤ４標的化ＣＤ１９　ＣＡＲフソソームの２．５Ｅ６、５Ｅ６、または１Ｅ７組み込み単位（ＩＵ）で処置されたＣＤ１９＋腫瘍保有マウスにおける２１日目での腫瘍負荷を示している。

【図２Ｂ】フローサイトメトリーによって評価された場合、ＣＤ４標的化ＣＤ１９　ＣＡＲフソソームの２．５Ｅ６、５Ｅ６、または１Ｅ７組み込み単位（ＩＵ）で処置されたＣＤ１９＋腫瘍保有マウスにおける１５日目でのＣＡＲを発現するＣＤ４＋Ｔ細胞のパーセンテージを示している。

【発明を実施するための形態】

【００７０】

Ｉ．定義

別途定義されない限り、本明細書で使用される当該技術分野のすべての用語、表記ならびに他の技術的及び科学的用語または専門用語は、請求される主題が関連する当該技術分野の当業者によって一般的に理解される意味と同じ意味を有することが意図されている。いくつかの場合では、一般に理解されている意味を有する用語を、明確にするため、及び／または容易に参照できるように本明細書で定義されており、そのような定義を本明細書に含めることは、必ずしも当技術分野で一般に理解されている意味との実質的な違いを表すと解釈されるべきではない。

【００７１】

別途示されない限り、化学的及び生化学的な名称のための略称及び記号は、ＩＵＰＡＣ－ＩＵＢ命名法に従う。別途示されない限り、すべての数値範囲は、範囲を定義する値ならびにその間のすべての整数値を包含する。

【００７２】

本明細書で使用される場合、冠詞「ａ」及び「ａｎ」は、冠詞の文法的対象物の１つまたは複数（すなわち、少なくとも１つ）を指す。例として、「ａｎ　ｅｌｅｍｅｎｔ」は、１つの要素または複数の要素を意味する。

【００７３】

本明細書で使用される場合、用語「約」は、当業者によって理解され、それが使用される文脈である程度異なるであろう。本明細書で使用される場合、「約」は、測定可能な値、例えば、量、時間的継続時間等に言及する場合、指定された値から±２０％または±１０％、より好ましくは±５％、さらにより好ましくは±１％、またより好ましくは±０．１％の変動を包含することを意味するが、それは、そのような変動が、開示される方法を

実施するために適切であるからである。

【００７４】

用語「ＣＤＲ」は、当業者に対する少なくとも１つの同定手法によって定義される相補性決定領域を示す。所与のＣＤＲまたはＦＲの正確なアミノ酸配列境界は、Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．（１９９１），“Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，” ５ｔｈ Ｅｄ．Ｐｕｂｌｉｃ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｅｒｖｉｃｅ，Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，ＭＤ（“Ｋａｂａｔ”付番スキーム）；Ａｌ－Ｌａｚｉｋａｎｉ ｅｔ ａｌ．，（１９９７）ＪＭＢ ２７３，９２７－９４８（“Ｃｈｏｔｈｉａ”付番スキーム）；ＭａｃＣａｌｌｕｍ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２６２：７３２－７４５（１９９６），“Ａｎｔｉｂｏｄｙ－ａｎｔｉｇｅｎ ｉｎｔｅｒａｃｔｉｏｎｓ：Ｃｏｎｔａｃｔ ａｎａｌｙｓｉｓ ａｎｄ ｂｉｎｄｉｎｇ ｓｉｔｅ ｔｏｐｏｇｒａｐｈｙ，” Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２６２，７３２－７４５．”（“Ｃｏｎｔａｃｔ”付番スキーム）；Ｌｅｆｒａｎｃ ＭＰ ｅｔ ａｌ．，“ＩＭＧＴ ｕｎｉｑｕｅ ｎｕｍｂｅｒｉｎｇ ｆｏｒ ｉｍｍｕｎｏｇｌｏｂｕｌｉｎ ａｎｄ Ｔ ｃｅｌｌ ｒｅｃｅｐｔｏｒ ｖａｒｉａｂｌｅ ｄｏｍａｉｎｓ ａｎｄ Ｉｇ ｓｕｐｅｒｆａｍｉｌｙ Ｖ－ｌｉｋｅ ｄｏｍａｉｎｓ，” Ｄｅｖ Ｃｏｍｐ Ｉｍｍｕｎｏｌ，２００３ Ｊａｎ；２７（１）：５５－７７（“ＩＭＧＴ”付番スキーム）；Ｈｏｎｅｇｇｅｒ Ａ ａｎｄ Ｐｌｕｃｋｔｈｕｎ Ａ，“Ｙｅｔ ａｎｏｔｈｅｒ ｎｕｍｂｅｒｉｎｇ ｓｃｈｅｍｅ ｆｏｒ ｉｍｍｕｎｏｇｌｏｂｕｌｉｎ ｖａｒｉａｂｌｅ ｄｏｍａｉｎｓ：ａｎ ａｕｔｏｍａｔｉｃ ｍｏｄｅｌｉｎｇ ａｎｄ ａｎａｌｙｓｉｓ ｔｏｏｌ，” Ｊ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ，２００１ Ｊｕｎ ８；３０９（３）：６５７－７０，（“Ａｈｏ”付番スキーム）；及びＭａｒｔｉｎ ｅｔ ａｌ．，“Ｍｏｄｅｌｉｎｇ ａｎｔｉｂｏｄｙ ｈｙｐｅｒｖａｒｉａｂｌｅ ｌｏｏｐｓ：ａ ｃｏｍｂｉｎｅｄ ａｌｇｏｒｉｔｈｍ，” ＰＮＡＳ，１９８９，８６（２３）：９２６８－９２７２，（“ＡｂＭ”付番スキーム）に記載されているものを含む、多数のよく知られているスキームのいずれかを使用して容易に決定され得る。

【００７５】

所与のＣＤＲまたはＦＲの境界は、同定に使用されるスキームに応じて様々であり得る。例えば、Ｋａｂａｔスキームは、構造アライメントに基づく一方で、Ｃｈｏｔｈｉａスキームは、構造情報に基づく。Ｋａｂａｔスキーム及びＣｈｏｔｈｉａスキームの両方についての付番は、挿入文字、例えば、「３０ａ」によって供与される挿入、及びいくつかの抗体において現われる欠失により、最も共通の抗体領域配列の長さに基づく。２つのスキームは、所定の挿入及び欠失（「インデル」）を異なる位置に置き、異なる付番をもたらす。Ｃｏｎｔａｃｔスキームは、複雑な結晶構造の分析に基づいており、Ｃｈｏｔｈｉａ付番スキームと多くの点で類似する。ＡｂＭスキームは、Ｏｘｆｏｒｄ ＭｏｌｅｃｕｌａｒのＡｂＭ抗体モデリングソフトウエアによって使用されるものに基づくＫａｂａｔ定義とＣｈｏｔｈｉａ定義との間の折衷案である。

【００７６】

いくつかの実施形態では、ＣＤＲは、Ｃｈｏｔｈｉａ付番スキーム、Ｋａｂａｔ付番スキーム、Ｋａｂａｔ及びＣｈｏｔｈｉａの組み合わせ、ＡｂＭ定義、及び／またはｃｏｎｔａｃｔ定義のいずれかに従って定義され得る。ＶＨＨは、ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３と指定された３つのＣＤＲを含む。以下の表１は、Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ、ＡｂＭ、及びＣｏｎｔａｃｔスキームによってそれぞれ同定されるＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、ＣＤＲ－Ｈ３の例示的な位置境界を列挙している。ＣＤＲ－Ｈ１の場合、残基付番は、Ｋａｂａｔ及びＣｈｏｔｈｉａ付番スキームの両方を使用して列挙される。ＦＲは、ＣＤＲ間に位置し、例えば、ＦＲ－Ｈ１は、ＣＤＲ－Ｈ１の前に位置し、ＦＲ－Ｈ２は、ＣＤＲ－Ｈ１とＣＤＲ－Ｈ２との間に位置し、ＦＲ－Ｈ３は、ＣＤＲ－Ｈ２とＣＤＲ－Ｈ３との間に位置する等である。示されるＫａｂａｔ付番スキームは、Ｈ３５Ａ及びＨ３５Ｂでの挿入を配置するので、Ｃｈｏｔｈｉａ ＣＤＲ－Ｈ１ループの端部は、示される

Ｋａｂａｔ付番規則を使用して付番された場合、ループの長さに応じて、Ｈ３２とＨ３４との間で変わることを留意されたい。

【００７７】

【表１】

表 1.様々な付番スキームに従う CDR の境界。

CDR	Kabat	Chothia	AbM	Contact
CDR-H1 (Kabat 付番 [1])	H31--H35B	H26--H32..34	H26--H35B	H30--H35B
CDR-H1 (Chothia 付番 [2])	H31--H35	H26--H32	H26--H35	H30--H35
CDR-H2	H50--H65	H52--H56	H50--H58	H47--H58
CDR-H3	H95--H102	H95--H102	H95--H102	H93--H101

１－Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．（１９９１），“Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，” ５ｔｈ Ｅｄ．Ｐｕｂｌｉｃ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｅｒｖｉｃｅ，Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，ＭＤ

２－Ａｌ－Ｌａｚｉｋａｎｉ ｅｔ ａｌ．，（１９９７）ＪＭＢ ２７３，９２７－９４８

【００７８】

よって、別途特定されない限り、所与の抗体またはその可変領域等のその領域の「ＣＤＲ」もしくは「相補性決定領域」、または個々の特定のＣＤＲ（例えば、ＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、ＣＤＲ－Ｈ３）は、前述したスキームのいずれかによって定義される（または特定の）相補性決定領域を包含するものと理解されるべきである。例えば、特定のＣＤＲ（例えば、ＣＤＲ－Ｈ３）が、所与のＶＨＨアミノ酸配列における対応するＣＤＲのアミノ酸配列を含有することが記述される場合、そのようなＣＤＲは、前述のスキームのいずれかによって定義される、ＶＨＨ内の対応するＣＤＲ（例えば、ＣＤＲ－Ｈ３）の配列を有することが理解される。いくつかの実施形態では、特定のＣＤＲ配列が特定される。提供される抗体の例示的なＣＤＲ配列は、様々な付番スキーム（例えば、表１を参照されたい）を使用して記載されるが、提供される抗体には、他の前述した付番スキームまたは当業者に知られている他の付番スキームのいずれかに従って記載されるＣＤＲが含まれ得ることが理解される。

【００７９】

本明細書で使用される場合、「フソソーム」は、内腔または腔を包囲する両親媒性脂質の二重層、及びその両親媒性脂質二重層と相互作用するフソゲンを含有する粒子を指す。実施形態では、フソソームは、核酸を含む。いくつかの実施形態では、フソソームは、膜包囲調製物である。いくつかの実施形態では、フソソームは、源細胞に由来する。いくつかの実施形態では、フソソームは、ベクター、例えば、ウイルスベクター（例えば、レンチウイルスベクター）に由来する。

【００８０】

本明細書で使用される場合、「フソソーム組成物」は、１つ以上のフソソームを含む組成物を指す。

【００８１】

本明細書で使用される場合、「フソゲン」は、２つの膜包囲内腔間の相互作用を生成する薬剤または分子を指す。実施形態では、フソゲンは、膜の融合を容易化する。他の実施形態では、フソゲンは、２つの内腔（例えば、レトロウイルスベクターの内腔及び標的細胞の細胞質）間の接続（例えば、孔）を生成する。いくつかの実施形態では、フソゲンは、２つ以上のタンパク質の複合体であって、例えば、いずれのタンパク質も単独では融合

活性を有しないものを含む。いくつかの実施形態では、フソゲンは、標的化ドメインを含む。

【００８２】

本明細書で使用される場合、「再標的化フソゲン」は、フソゲンの天然に存在する形態の一部ではない配列を有する標的化部位を含むフソゲンを指す。実施形態では、フソゲンは、フソゲンの天然に存在する形態における標的化部位と比べて異なる標的化部位を含む。実施形態では、フソゲンの天然に存在する形態は、標的化ドメインを欠き、再標的化フソゲンは、フソゲンの天然に存在する形態に存在しない標的化部位を含む。実施形態では、フソゲンは、標的化部位を含むように修飾される。実施形態では、フソゲンは、例えば、膜貫通ドメイン、フソゲン的に活性なドメイン、または細胞質ドメインにおいてフソゲンの天然に存在する形態に対して標的化部位の外側に１つ以上の配列改変を含む。

【００８３】

ヌクレオチドまたはアミノ酸位置が、配列表に示されるもの等の開示される配列におけるヌクレオチドまたはアミノ酸位置「に対応する」という記述等の、タンパク質の位置を参照した用語「に対応する」は、構造的配列アラインメントに基づいてまたはＧＡＰアルゴリズム等の標準的なアラインメントアルゴリズムを使用して開示される配列とのアラインメントにより同定されるヌクレオチドまたはアミノ酸位置を指す。例えば、同様の配列（例えば、断片または種バリアント）の対応する残基は、構造的アライメント法によって参照配列に対するアライメントによって決定され得る。配列をアライメントすることにより、当業者は、例えば、ガイドとして保存された同一のアミノ酸残基を使用して、対応する残基を同定し得る。

【００８４】

用語「有効量」は、本明細書で使用される場合、処置される症状及び／または病態を有意にかつ良好に修飾する（例えば、良好な臨床的反応を提供する）ために十分な薬学的組成物の量を意味する。薬学的組成物において使用するための活性成分の有効量は、処置されている特定の病態、病態の重症度、処置の継続期間、併用療法の特質、用いられる特定の活性成分（複数可）、利用される特定の薬学的に許容可能な賦形剤（複数可）及び／または担体（複数可）、及び同様の要因に応じて担当医の知識及び専門的技術を用いて変わる。

【００８５】

「外因性物質」は、ウイルスベクターに関して本明細書で使用される場合、対応する野生型源細胞から作製された対応する野生型ウイルスまたはフソゲンに含まれず、コードもされない物質を指す。いくつかの実施形態では、外因性物質は、天然に存在せず、例えば、天然に存在するタンパク質に対して（例えば、挿入、付加、または置換によって）改変された配列を有するタンパク質または核酸である。いくつかの実施形態では、外因性物質は、源細胞に天然に存在しない。いくつかの実施形態では、外因性物質は、源細胞に天然に存在しないが、ウイルスに対して外因性である。いくつかの実施形態では、外因性物質は、レシピエント細胞に天然に存在しない。いくつかの実施形態では、外因性物質は、レシピエント細胞に天然に存在するが、所望のレベルでまたは所望の時間で存在しない。いくつかの実施形態では、外因性物質は、ＲＮＡまたはタンパク質を含む。

【００８６】

本明細書で使用される場合、「プロモーター」は、遺伝子コード配列に機能可能に連結された場合、遺伝子の転写を誘導するシス制御性ＤＮＡ配列を指す。プロモーターは、転写因子結合部位を含み得る。いくつかの実施形態では、プロモーターは、遺伝子と遠位の１つ以上のエンハンサーと協働して作用する。

【００８７】

本明細書で使用される場合、「機能可能に連結された」または「機能可能に関連する」には、少なくとも２つの配列の機能的連結に対する言及が含まれる。例えば、機能可能に連結されたには、プロモーターと第２の配列との間の連結であって、プロモーター配列が、第２の配列に対応するＤＮＡ配列の転写を開始させ、それを媒介するものが含まれる。

機能可能に関連するには、誘導または抑制要素とプロモーターとの間の連結であって、誘導または抑制要素が、プロモーターの転写活性化因子として作用するものが含まれる。

【００８８】

本明細書で使用される場合、「レトロウイルス核酸」は、レトロウイルスまたはレトロウイルスベクターに、単独でまたはヘルパー細胞、ヘルパーウイルス、またはヘルパープラスミドと組み合わせてパッケージングするための少なくとも最小配列要件を含有する核酸を指す。いくつかの実施形態では、レトロウイルス核酸は、外因性物質、正の標的細胞特異的制御要素、非標的細胞特異的制御要素、または負のＴＣＳＲＥをさらに含み、またはコードする。いくつかの実施形態では、レトロウイルス核酸は、５’ＬＴＲ（例えば、組み込みを促進するため）、Ｕ３（例えば、ウイルスゲノムＲＮＡ転写を活性化するため）、Ｒ（例えば、Ｔａｔ結合領域）、Ｕ５、３’ＬＴＲ（例えば、組み込みを促進するため）、パッケージング部位（例えば、プサイ（Ψ））、ＲＲＥ（例えば、Ｒｅｖに結合し、核外搬出を促進するため）のうちの１つ以上を含む。レトロウイルス核酸は、ＲＮＡ（例えば、ビリオンの一部の場合）またはＤＮＡ（例えば、源細胞に導入される場合、またはレシピエント細胞における逆転写後の場合）を含み得る。いくつかの実施形態では、レトロウイルス核酸は、ｇａｇ、ｐｏｌ、及びｅｎｖのうちの１つ以上（例えば、すべて）を含むヘルパー細胞、ヘルパーウイルス、またはヘルパープラスミドを使用してパッケージングされる。

【００８９】

本明細書で使用される場合、用語「薬学的に許容可能な」は、化合物の生物学的活性または特性を抑止せず、かつ比較的非毒性である担体または希釈剤等の物質を指し、すなわち、その物質は、望ましくない生物学的効果を引き起こすことも、それが含有される組成物の成分のいずれとも有害な様態で相互作用することもなく、個体に投与され得る。

【００９０】

本明細書で使用される場合、用語「薬学的組成物」は、本発明の少なくとも１つの化合物と、担体、安定化剤、希釈剤、分散剤、懸濁剤、増粘剤、及び／または賦形剤等の他の化学成分との混合物を指す。薬学的組成物は、生物への化合物の投与を容易化する。静脈内、経口、エアロゾル、非経口、眼、肺及び局所投与を含むがこれらに限定されない化合物を投与する複数の技術が当該技術分野において存在する。

【００９１】

本明細書で使用される場合、用語「処置する」、「処置すること」、または「処置」は、疾患または障害を改善すること、例えば、疾患または障害、例えば、障害の主原因またはその臨床症状の少なくとも１つの進展を減速させることまたは停止させることまたは低減することを指す。

【００９２】

本明細書で使用される場合、用語「有効量」及び「薬学的有効量」は、非毒性であるが、所望の生物学的結果を提供するための薬剤または薬物の十分な量を指す。その結果は、兆候、症状、または疾患もしくは障害の原因の低減及び／または軽減、ｉｎ　ｖｉｔｒｏまたはｉｎ　ｖｉｖｏシステム（生存生物を含む）の画像化またはモニタリング、または生物学的システムの任意の他の所望の改変であり得る。個々の症例における適切な有効量は、慣例の実験を使用して当業者によって決定され得る。

【００９３】

ＩＩ．方法

本明細書では、Ｔ細胞またはその集団を形質導入する方法であって、非活性化Ｔ細胞またはその集団をＣＤ４結合物質を含むレンチウイルスベクターと接触させることを含み、レンチウイルスベクターは、非活性化Ｔ細胞（複数可）を形質導入する、方法が提供される。いくつかの実施形態では、非活性化Ｔ細胞の集団は、少なくとも１％の効率で形質導入される。

【００９４】

また、本明細書では、Ｔ細胞のｉｎ　ｖｉｖｏ形質導入方法であって、ＣＤ４結合物質

を含むレンチウイルスベクターを含む組成物を対象に投与することを含み、レンチウイルスベクターは、対象内のＴ細胞を形質導入する、方法が提供される。また、本明細書では、疾患または病態を有する対象を処置する方法であって、方法は、ＣＤ４結合物質を含むレンチウイルスベクターを含む組成物を対象に投与することを含む、方法が提供される。また、本明細書では、腫瘍細胞を認識及び殺傷することが可能なＴ細胞を、それを必要とする対象において増殖させるための方法であって、方法は、ＣＤ４結合物質を含むレンチウイルスベクターを含む組成物を対象に投与することを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態では、対象は、組成物の投与と共に（例えば、前、後、または同時に）Ｔ細胞活性化処置が施されない。

【００９５】

いくつかの態様では、休止または非活性化Ｔ細胞は、ＣＤ４結合物質を含むウイルスベクター（例えば、レトロウイルスベクターまたはレンチウイルスベクター）と接触させられる。接触は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで（例えば、健康ドナーまたは細胞療法を必要とするドナーに由来するＴ細胞で）または対象へのウイルスベクターの投与によってｉｎ　ｖｉｖｏで実施され得る。

【００９６】

いくつかの実施形態では、休止または非活性化Ｔ細胞は、１つ以上のＴ細胞刺激分子（例えば、抗ＣＤ－３抗体）、１つ以上のＴ細胞共刺激分子、及び／または１つ以上のＴ細胞活性化サイトカインで処置されない。いくつかの実施形態では、休止または非活性化Ｔ細胞は、１つ以上のＴ細胞刺激分子（例えば、抗ＣＤ－３抗体）、１つ以上のＴ細胞共刺激分子、及び／または１つ以上のＴ細胞活性化サイトカインのいずれかで処置されない。

【００９７】

追加の態様では、適用には、セクションＶＩ及びＶＩＩＩに記載されているもののいずれかを含む、対象への投与の方法が含まれる。いくつかの実施形態では、方法には、抗ＣＤ４結合物質を含むウイルスベクターの対象への投与が含まれ、対象は、Ｔ細胞活性化処置が施されないまたは施されていない。いくつかの実施形態では、Ｔ細胞活性化処置には、１つ以上のＴ細胞刺激分子（例えば、抗ＣＤ－３抗体）、１つ以上のＴ細胞共刺激分子、及び／または１つ以上のＴ細胞活性化サイトカインが含まれる。いくつかの実施形態では、対象は、１つ以上のＴ細胞刺激分子（例えば、抗ＣＤ－３抗体）、１つ以上のＴ細胞共刺激分子、及び／または１つ以上のＴ細胞活性化サイトカインのいずれかが投与されないまたは投与されていない。いくつかの実施形態では、Ｔ細胞活性化処置は、リンパ球枯渇である。いくつかの実施形態では、対象は、リンパ枯渇療法が施されないまたは施されていない。所定の実施形態では、対象は、ウイルスベクターの投与の前または後の１ヶ月以内にＴ細胞活性化処置が施されないまたは施されていない。いくつかの実施形態では、対象は、ウイルスベクターの投与の前の１ヶ月以内に、例えば、ウイルスベクターの投与の前の４週、３週、２週もしくは１週以内にまたは４週、３週、２週もしくは１週でまたは約４週、３週、２週もしくは１週で、例えば、１日、２日、３日、４日、５日、６日もしくは７日でまたは約１日、２日、３日、４日、５日、６日もしくは７日でＴ細胞活性化処置が施されないまたは施されていない。いくつかの実施形態では、対象は、ウイルスベクターの投与の後の１ヶ月以内に、例えば、ウイルスベクターの投与の後の４週、３週、２週もしくは１週以内にまたは４週、３週、２週もしくは１週でまたは約４週、３週、２週もしくは１週で、例えば、１日、２日、３日、４日、５日、６日もしくは７日でまたは約１日、２日、３日、４日、５日、６日もしくは７日でＴ細胞活性化処置が施されない。

【００９８】

いくつかの態様では、ウイルスベクターは、Ｔ細胞活性化剤を含まず、コードもしない。いくつかの実施形態では、ウイルスベクターは、膜結合Ｔ細胞活性化剤を含まず、コードもしない。いくつかの実施形態では、ウイルスベクターは、表面上に提示されたＴ細胞活性化剤を含まず、コードもしない。いくつかの実施形態では、Ｔ細胞活性化剤は、抗ＣＤ３抗体（例えば、抗ＣＤ３　ｓｃＦｖ）、Ｔ細胞活性化サイトカイン（例えば、ＩＬ－２、ＩＬ－７、ＩＬ－１５またはＩＬ－２１）、またはＴ細胞共刺激分子（例えば、抗Ｃ

Ｄ２８抗体、ＣＤ８０、ＣＤ８６、ＣＤ１３７ＬまたはＩＣＯＳ－Ｌである。いくつかの実施形態では、Ｔ細胞活性化剤は、ＣＤ３を結合させることが可能なポリペプチド、ＣＤ２８に結合することが可能なポリペプチド、またはその両方である。いくつかの態様では、ウイルスベクターは、１つ以上のＴ細胞刺激分子（例えば、抗ＣＤ３抗体）、１つ以上のＴ細胞共刺激分子、及び／または１つ以上のＴ細胞活性化サイトカインを含まない。

【００９９】

抗ＣＤ３抗体の使用は、Ｔ細胞の活性化のためによく知られている。抗ＣＤ３抗体は、任意の種、例えば、マウス、ウサギ、ヒト、ヒト化、またはラクダ科動物のものであり得る。例示的な抗体には、ＯＫＴ３、ＣＲＩＳ－７、ＤＹＮＡＢＥＡＤＳヒトＴ－活性化因子ＣＤ３／ＣＤ２８（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ）に含まれる抗ＣＤ３抗体であるＩ２Ｃ、ならびに承認され、かつ臨床的に研究された分子、例えば、ブリナツモマブ、カツマキソマブ、フォテツズマブ、テクリスタマブ、エルツマキソマブ、エプコリタマブ、タルケタマブ、オドロネクスタマブ、シビスタマブ、オブリンダタマブ、チデュタマブ、デュボルツキシズマブ、ソリトマブ、エルビクスタマブ、パブルタマブ、テポディタマブ、ビベコタマブ、プラモタマブ、グロフィタマブ、エテブリタマブ、及びタルラタマブの抗ＣＤ３ドメインが含まれる。

【０１００】

いくつかの実施形態では、１つ以上のＴ細胞共刺激分子には、ＣＤ２８リガンド（例えば、ＣＤ８０及びＣＤ８６）；ＣＤ２８に結合する抗体、例えば、ＤＹＮＡＢＥＡＤＳヒトＴ－活性化因子ＣＤ３／ＣＤ２８（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ）に含まれる抗ＣＤ２８抗体であるＣＤ２８．２ならびにＵＳ２０２０／０１９９２３４、ＵＳ２０２０／０２２３９２５、ＵＳ２０２０／０１８１２６０、ＵＳ２０２０／０２３９５７６、ＵＳ２０２０／０１９９２３３、ＵＳ２０１９／０３８９９５１、ＵＳ２０２０／０２９９３８８、ＵＳ２０２０／０３９９３６９、及びＵＳ２０２０／０１４０５５２に開示される抗ＣＤ２８ドメイン；ＣＤ１３７リガンド（ＣＤ１３７Ｌ）；抗ＣＤ１３７抗体、例えば、ウレルマブ及びウトミルマブ；ＩＣＯＳリガンド（ＩＣＯＳ－Ｌ）；ならびに抗ＩＣＯＳ抗体、例えば、フェラジリマブ、ボプラテリマブ、及びイズラリマブの抗ＩＣＯＳドメインが含まれる。

【０１０１】

いくつかの実施形態では、１つ以上のＴ細胞活性化サイトカインには、ＩＬ－２、ＩＬ－７、ＩＬ－１５、ＩＬ－２１、インターフェロン（例えば、インターフェロン－ガンマ）、ならびにその機能的バリアント及び修飾されたバージョンが含まれる。

【０１０２】

いくつかの態様では、ウイルスベクターは、Ｔ細胞活性化剤を含まず、コードもしない。いくつかの実施形態では、ウイルスベクターは、膜結合Ｔ細胞活性化剤を含まず、コードもしない。いくつかの実施形態では、ウイルスベクターは、表面上に提示されたＴ細胞活性化剤を含まず、コードもしない。いくつかの実施形態では、Ｔ細胞活性化剤は、リンパ増殖性要素である。いくつかの実施形態では、リンパ増殖性要素は、ＳＴＡＴ３経路、ＳＴＡＴ４経路、及び／またはＪａｋ／ＳＴＡＴ５経路を活性化するサイトカインまたはサイトカイン受容体またはそのシグナル伝達ドメインである。いくつかの実施形態では、リンパ増殖性要素は、Ｔ細胞生存モチーフ、例えば、ＩＬ－７受容体、ＩＬ－１５受容体、またはＣＤ２８、またはその機能的部分である。いくつかの実施形態では、リンパ増殖性要素は、ＳＴＡＴ５経路を刺激する、ＳＯＣＳ経路を阻害する、またはその両方であるマイクロＲＮＡ（ｍｉＲＮＡ）またはショートヘアピンＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）である。

【０１０３】

いくつかの実施形態では、ベクターは、阻害性ＲＮＡ分子を含まず、コードもしない。いくつかの実施形態では、阻害性ＲＮＡ分子は、Ｔ細胞によって発現する遺伝子、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）の成分をコードする遺伝子、またはその両方から転写されたｍＲＮＡを標的とする。いくつかの実施形態では、遺伝子は、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＣＲα、ＴＣＲβ、ＣＤ３ζ、ＳＯＣＳ１、ＳＭＡＤ２、ｍｉＲ－１５５標的、ＩＦＮγ、ＴＲＡＩ

Ｌ２、及び／またはＡＢＣＧ１である。
【０１０４】
いくつかの実施形態では、ベクターは、阻害性ＲＮＡ分子を含み、またはコードする。いくつかの実施形態では、阻害性ＲＮＡ分子は、Ｔ細胞によって発現する遺伝子、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）の成分をコードする遺伝子、またはその両方から転写されたｍＲＮＡを標的とする。いくつかの実施形態では、遺伝子は、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＣＲα、ＴＣＲβ、ＣＤ３ζ、ＳＯＣＳ１、ＳＭＡＤ２、ｍｉＲ－１５５標的、ＩＦＮγ、ＴＲＡＩＬ２、及び／またはＡＢＣＧ１である。
【０１０５】
いくつかの実施形態では、方法には、リンパ枯渇療法を対象に投与することがさらに含まれる。いくつかの実施形態では、Ｔ細胞活性化処置は、対象へのリンパ枯渇療法の投与を含む。リンパ球枯渇は、対象におけるリンパ球及びＴ細胞を破壊する様々な処置によって誘導され得る。例えば、リンパ球枯渇には、骨髄破壊的化学療法、例えば、フルダラビン、シクロホスファミド、ベンダムスチン、及びそれらの組み合わせが含まれ得る。リンパ球枯渇はまた、対象の照射（例えば、全身照射）によって誘導され得る。いくつかの実施形態では、リンパ枯渇療法は、シクロホスファミド及び／またはフルダラビンを含む。いくつかの実施形態では、方法は、シクロホスファミド及び／またはフルダラビンを投与することをさらに含む。
【０１０６】
ＩＩＩ．ウイルスベクター
本明細書では、例えば、Ｔ細胞を形質導入するための、ウイルスベクターが提供される。いくつかの実施形態では、膜融合を介する外因性物質（例えば、導入遺伝子）の送達のための細胞表面受容体を結合させるウイルスベクターは、「フソソーム」として提供される。よって、いくつかの場合では、フソソームは、本明細書に開示されるウイルスベクターを指す。
【０１０７】
いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるウイルスベクターは、レトロウイルスベクター（例えば、レンチウイルスベクター）である。いくつかの実施形態では、レトロウイルスベクターは、長い末端反復配列（ＬＴＲ）、例えば、モロニーマウス白血病ウイルス（ＭｏＭＬＶ）、骨髄増殖性肉腫ウイルス（ＭＰＳＶ）、マウス胚性幹細胞ウイルス（ＭＥＳＶ）、マウス幹細胞ウイルス（ＭＳＣＶ）、脾臓フォーカス形成ウイルス（ＳＦＦＶ）、またはアデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）に由来するレトロウイルスベクターを有する。ほとんどのレトロウイルスベクターは、マウスレトロウイルスに由来する。いくつかの実施形態では、レトロウイルスには、任意のトリまたは哺乳動物細胞源に由来するものが含まれる。レトロウイルスは、典型的には、ヒトを含むいくつかの種の宿主細胞を感染させることが可能であることを意味する両指向性である。一実施形態では、発現させられる遺伝子は、レトロウイルスのｇａｇ、ｐｏｌ及び／またはｅｎｖ配列と置き換わる。多数の例示的なレトロウイルスシステムが記載されている（例えば、米国特許番号５，２１９，７４０；６，２０７，４５３；５，２１９，７４０）。
【０１０８】
レンチウイルス形質導入方法は知られている。例示的な方法は、例えば、Ｗａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒ．３５（９）：６８９－７０１，２０１２；Ｃｏｏｐｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｂｌｏｏｄ．１０１：１６３７－１６４４，２００３；Ｖｅｒｈｏｅｙｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ．５０６：９７－１１４，２００９；及びＣａｖａｌｉｅｒｉ ｅｔ ａｌ．，Ｂｌｏｏｄ．１０２（２）：４９７－５０５，２００３に記載されている。
【０１０９】
いくつかの実施形態では、レトロウイルス核酸は、５’プロモーター（例えば、パッケージングされたＲＮＡ全体の発現をコントロールするためのもの）、５’ＬＴＲ（例えば、Ｒ（ポリアデニル化テールシグナルを含む）及び／またはプライマー活性化シグナルを

含むＵ５）、プライマー結合部位、プサイパッケージングシグナル、核外搬出のためのＲＲＥ要素、導入遺伝子発現をコントロールするための導入遺伝子の直接的上流のプロモーター、導入遺伝子（または他の外因性物質要素）、ポリプリントラクト、及び３’ＬＴＲ（例えば、変異したＵ３、Ｒ、及びＵ５を含む）のうちの１つ以上（例えば、すべて）を含む。いくつかの実施形態では、レトロウイルス核酸は、ｃＰＰＴ、ＷＰＲＥ、及び／またはインシュレーター要素のうちの１つ以上をさらに含む。

【０１１０】

レトロウイルスは、典型的には、そのゲノムＲＮＡの線状二本鎖ＤＮＡコピーへの逆転写によって複製し、その後、そのゲノムＤＮＡを宿主ゲノムに共有結合的に組み込む。特定の実施形態において使用するために好適な例示的なレトロウイルスには、モロニーマウス白血病ウイルス（Ｍ－ＭｕＬＶ）、モロニーマウス肉腫ウイルス（ＭｏＭＳＶ）、ハーベイマウス肉腫ウイルス（ＨａＭｕＳＶ）、マウス乳房腫瘍ウイルス（ＭｕＭＴＶ）、テナガザル白血病ウイルス（ＧａＬＶ）、ネコ白血病ウイルス（ＦＬＶ）、スピューマウイルス、フレンドマウス白血病ウイルス、マウス幹細胞ウイルス（ＭＳＣＶ）及びラウス肉腫ウイルス（ＲＳＶ）ならびにレンチウイルスが含まれるがこれらに限定されない。

【０１１１】

いくつかの実施形態ではレトロウイルスは、ガンマレトロウイルスである。いくつかの実施形態ではレトロウイルスは、イプシロンレトロウイルスである。いくつかの実施形態ではレトロウイルスは、アルファレトロウイルスである。いくつかの実施形態ではレトロウイルスは、ベータレトロウイルスである。いくつかの実施形態ではレトロウイルスは、デルタレトロウイルスである。いくつかの実施形態ではレトロウイルスは、レンチウイルスである。いくつかの実施形態ではレトロウイルスは、スプーマレトロウイルスである。いくつかの実施形態ではレトロウイルスは、内因性レトロウイルスである。

【０１１２】

例示的なレンチウイルスには、ＨＩＶ（ヒト免疫不全ウイルス；ＨＩＶ１型、及びＨＩＶ２型を含む）；ビスナ・マエディウイルス（ＶＭＶ）ウイルス；ヤギ関節炎・脳炎ウイルス（ＣＡＥＶ）；ウマ感染性貧血ウイルス（ＥＩＡＶ）；ネコ免疫不全ウイルス（ＦＩＶ）；ウシ免疫不全ウイルス（ＢＩＶ）；及びシミアン免疫不全ウイルス（ＳＩＶ）が含まれるがこれらに限定されない。いくつかの実施形態では、ＨＩＶベースのベクター骨格（すなわち、ＨＩＶシス作用性配列要素）が使用される。いくつかの実施形態では、ウイルス粒子は、レンチウイルスに由来する。いくつかの実施形態では、レンチウイルスベクター粒子は、ヒト免疫不全ウイルス－１（ＨＩＶ－１）である。

【０１１３】

いくつかの実施形態では、ウイルスベクター、例えば、レトロウイルスまたはレンチウイルスベクターは、ｇａｇポリタンパク質、ポリメラーゼ（例えば、ｐｏｌ）、インテグラーゼ（例えば、機能的または非機能的バリアント）、プロテアーゼ、及びフソゲンのうちの１つ以上を含む。いくつかの実施形態では、ベクターは、ｒｅｖをさらに含む。いくつかの実施形態では、前述のタンパク質の１つ以上は、レトロウイルスゲノムにおいてコードされ、いくつかの実施形態では、前述のタンパク質の１つ以上は、例えば、ヘルパー細胞、ヘルパーウイルス、またはヘルパープラスミドによってトランスで提供される。いくつかの実施形態では、レトロウイルス核酸は、以下の核酸配列：５’ＬＴＲ（例えば、Ｕ５を含み、機能性Ｕ３ドメインを欠く）、プサイパッケージング要素（Ｐｓｉ）、ペイロード遺伝子に機能可能に連結されたセントラルポリプリン配列（ｃＰＰＴ）プロモーター、ペイロード遺伝子（任意にオープンリーディングフレームの前のイントロンを含む）、ポリＡテール配列、ＷＰＲＥ、及び３’ＬＴＲ（例えば、Ｕ５を含み、機能性Ｕ３を欠く）のうちの１つ以上を含む。いくつかの実施形態では非レトロウイルス核酸は、１つ以上のインシュレーター要素をさらに含む。いくつかの実施形態では、認識部位は、ポリＡテール配列とＷＰＲＥとの間に位置する。

【０１１４】

１．トランスファーベクター

いくつかの実施形態では、ウイルスベクターは、典型的には核酸分子の移行または細胞のゲノムへのもしくは核酸移行を媒介するウイルス粒子への組み込みを容易化するウイルス由来核酸要素を含む核酸分子（例えば、トランスファープラスミド）を含む。いくつかの態様では、ベクター粒子には、典型的には、核酸（複数可）に加えて様々なウイルス成分及び時に宿主細胞成分も含まれるであろう。いくつかの実施形態では、ウイルスベクターは、例えば、核酸を細胞に、または移行した核酸（例えば、むき出しのｍＲＮＡ）に移行させることが可能なウイルスまたはウイルス粒子を含む。いくつかの実施形態では、ウイルスベクター及びトランスファープラスミドは、主にウイルスに由来する構造的及び／または機能的遺伝子要素を含む。レトロウイルスベクターは、主にレトロウイルスに由来する構造的及び／または機能的遺伝子要素、またはその一部分を含有するウイルスベクターまたはプラスミドを含み得る。レンチウイルスベクターは、主にレンチウイルスに由来する、ＬＴＲを含む、構造的及び／または機能的遺伝子要素、またはその一部を含有するウイルスベクターまたはプラスミドを含み得る。

【０１１５】

実施形態では、レンチウイルスベクター（例えば、レンチウイルス発現ベクター）は、レンチウイルストランスファープラスミド（例えば、むき出しのＤＮＡとして）または感染性レンチウイルス粒子を含み得る。クローニング部位、プロモーター、制御要素、異種核酸等の要素に関して、これらの要素の配列は、ＲＮＡ形態でレンチウイルス粒子に存在し得、ＤＮＡ形態でＤＮＡプラスミドに存在し得ることが理解されるべきである。

【０１１６】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のベクターにおいて、複製に寄与する、または必須である１つ以上のタンパク質コード領域の少なくとも一部は、対応する野生型ウイルスと比較して存在しない場合がある。いくつかの実施形態では、ウイルスベクターは、複製欠損性である。いくつかの実施形態では、ベクターは、標的非分裂宿主細胞を形質導入すること、及び／またはそのゲノムを宿主ゲノムに組み込むことが可能である。

【０１１７】

いくつかの実施形態では、野生型レトロウイルスゲノムの構造は、しばしば、５’長い末端反復（ＬＴＲ）及び３’ＬＴＲを含み、その間またはその中に、ゲノムがパッケージングされることを可能にするためのパッケージングシグナル、プライマー結合部位、宿主細胞ゲノムへの組み込みを可能とするための組み込み部位ならびにウイルス粒子の構築を促進するパッケージング成分をコードするｇａｇ、ｐｏｌ及びｅｎｖ遺伝子が位置する。より複雑なレトロウイルスは、追加の特徴、例えば、ＨＩＶにおけるｒｅｖ及びＲＲＥ配列を有し、これは、感染した標的細胞の核から細胞質への組み込まれたプロウイルスのＲＮＡ転写産物の効率的な搬出を可能とする。プロウイルスでは、ウイルス遺伝子は、長い末端反復（ＬＴＲ）と呼ばれる領域によって両端で挟まれている。いくつかの実施形態では、ＬＴＲは、プロウイルスの組み込み及び転写に関与する。いくつかの実施形態では、ＬＴＲは、エンハンサー－プロモーター配列として機能し、ウイルス遺伝子の発現をコントロールし得る。いくつかの実施形態では、レトロウイルスＲＮＡのカプシド形成は、ウイルスゲノムの５’末端に位置するプサイ配列により生じる。

【０１１８】

いくつかの実施形態では、ＬＴＲは、Ｕ３、Ｒ及びＵ５と呼ばれる３つの要素に分けられ得る同様の配列である。Ｕ３は、ＲＮＡの３’末端に特有の配列に由来する。Ｒは、ＲＮＡの両端で繰り返される配列に由来し、Ｕ５は、ＲＮＡの５’末端に特有の配列に由来する。３つの要素のサイズは、異なるレトロウイルス間で大幅に変化し得る。

【０１１９】

いくつかの実施形態では、ウイルスゲノムについては、転写開始の部位は、典型的には、一方のＬＴＲにおけるＵ３とＲとの間の境界であり、ポリ（Ａ）付加（終結）の部位は、他方のＬＴＲにおけるＲとＵ５との間の境界である。Ｕ３は、細胞性、及び一部の場合では、ウイルス性転写活性化因子タンパク質に対して反応性のプロモーター及び複数のエンハンサー配列を含む、プロウイルスの転写コントロール要素のほとんどを含有する。い

くつかの実施形態では、レトロウイルスは、遺伝子発現の制御に関与するタンパク質をコードする次の遺伝子：ｔａｔ、ｒｅｖ、ｔａｘ及びｒｅｘのうちの任意の１つ以上を含む。

【０１２０】

いくつかの実施形態では、構造遺伝子ｇａｇ、ｐｏｌ及びｅｎｖ、ｇａｇは、ウイルスの内部構造タンパク質をコードする。いくつかの実施形態では、Ｇａｇタンパク質は、成熟タンパク質ＭＡ（マトリックス）、ＣＡ（カプシド）及びＮＣ（ヌクレオカプシド）にタンパク質分解的に処理される。いくつかの実施形態では、ｐｏｌ遺伝子は、逆転写酵素（ＲＴ）をコードし、これは、ゲノムの複製を媒介する、ＤＮＡポリメラーゼ、関連するＲＮａｓｅ　Ｈ及びインテグラーゼ（ＩＮ）を含有する。いくつかの実施形態では、ｅｎｖ遺伝子は、細胞受容体タンパク質と特異的に相互作用する複合体を形成する、ビリオンの表面（ＳＵ）糖タンパク質及び膜貫通（ＴＭ）タンパク質をコードする。いくつかの実施形態では、相互作用は、ウイルス膜と細胞膜との融合によって感染を促進する。

【０１２１】

いくつかの実施形態では、複製欠損性レトロウイルスベクターゲノムのｇａｇ、ｐｏｌ及びｅｎｖは、非存在であり、機能的ではない場合がある。いくつかの実施形態では、ＲＮＡの両方の末端におけるＲ領域は、典型的には、繰り返される配列である。いくつかの実施形態では、Ｕ５及びＵ３は、ＲＮＡゲノムの５’及び３’末端における独自の配列をそれぞれ表す。

【０１２２】

いくつかの実施形態では、レトロウイルスはまた、ｇａｇ、ｐｏｌ及びｅｎｖ以外のタンパク質をコードする追加の遺伝子を含有し得る。追加の遺伝子の例には、（ＨＩＶにおいて）、ｖｉｆ、ｖｐｒ、ｖｐｘ、ｖｐｕ、ｔａｔ、ｒｅｖ及びｎｅｆのうちの１つ以上が含まれる。ＥＩＡＶは、（とりわけ）追加の遺伝子Ｓ２を有する。いくつかの実施形態では、追加の遺伝子によってコードされるタンパク質は、様々な機能を果たし、その一部は、細胞性タンパク質によって提供される機能の重複であり得る。ＥＩＡＶにおいて、例えば、ｔａｔは、ウイルスＬＴＲの転写活性化因子として作用する（Ｄｅｒｓｅ　ａｎｄ　Ｎｅｗｂｏｌｄ　１９９３　Ｖｉｒｏｌｏｇｙ　１９４：５３０－６；Ｍａｕｒｙ　ｅｔ　ａｌ．１９９４　Ｖｉｒｏｌｏｇｙ　２００：６３２－４２）。それは、ＴＡＲと称される安定なステムループＲＮＡ二次構造に結合する。Ｒｅｖは、ｒｅｖ－反応要素（ＲＲＥ）を介してウイルス遺伝子の発現を制御し、調整する（Ｍａｒｔａｒａｎｏ　ｅｔ　ａｌ．１９９４　Ｊ．Ｖｉｒｏｌ．６８：３１０２－１１）。

【０１２３】

いくつかの実施形態では、プロテアーゼ、逆転写酵素及びインテグラーゼに加えて、非霊長類レンチウイルスは、ｄＵＴＰａｓｅをコードする第４のｐｏｌ遺伝子産物を含有する。いくつかの実施形態では、これは、これらのレンチウイルスが、所定の非分裂細胞または徐々に分裂する細胞タイプに感染する能力において役割を果たす。

【０１２４】

実施形態では、組換えレンチウイルスベクター（ＲＬＶ）は、ＲＮＡゲノムを、パッケージング成分の存在下で、標的細胞に感染することが可能なウイルス粒子にパッケージングすることが可能となるように十分なレトロウイルス遺伝子情報を有するベクターである。いくつかの実施形態では、標的細胞の感染は、逆転写及び標的細胞ゲノムへの組み込みを含み得る。いくつかの実施形態では、ＲＬＶは、典型的には、ベクターによって標的細胞に送達される非ウイルスコード配列を運搬する。いくつかの実施形態では、ＲＬＶは、標的細胞内で感染性レトロウイルス粒子を生成するための独立した複製が不可能である。いくつかの実施形態では、ＲＬＶは、機能性ｇａｇ－ｐｏｌ及び／またはｅｎｖ遺伝子及び／または複製に関与する他の遺伝子を欠く。いくつかの実施形態では、ベクターは、例えば、ＰＣＴ特許出願ＷＯ９９／１５６８３（その全体が参照により本明細書に組み込まれる）に記載されているように、スプリット－イントロンベクターとして構成され得る。

【０１２５】

いくつかの実施形態では、レンチウイルスベクターは、最小ウイルスゲノムを含み、例えば、ウイルスベクターは、例えば、ＷＯ９８／１７８１５（その全体が参照により本明細書に組み込まれる）に記載されているように、対象となるヌクレオチド配列を標的宿主細胞に感染させ、形質導入し、送達するための必要とされる機能性を提供するために、非必須要素を除去し、必須要素を保持するように操作されている。

【０１２６】

いくつかの実施形態では、最小レンチウイルスゲノムは、例えば、（５’）Ｒ－Ｕ５－１つ以上の第１のヌクレオチド配列－Ｕ３－Ｒ（３’）を含み得る。いくつかの実施形態では、源細胞内でレンチウイルスゲノムを生成するために使用されるプラスミドベクターにはまた、源細胞におけるゲノムの転写を誘導するためのレンチウイルスゲノムに機能可能に連結された転写制御コントロール配列が含まれ得る。いくつかの実施形態では、制御配列は、転写されたレトロウイルス配列、例えば、５’Ｕ３領域に関連した天然配列を含み得、またはそれらは、異種プロモーター、例えば、別のウイルスプロモーター、例えばＣＭＶプロモーターを含み得る。いくつかの実施形態では、レンチウイルスゲノムは、効率的なウイルス生成を促進するための追加の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＨＩＶの場合、ｒｅｖ及びＲＲＥ配列が含まれ得る。いくつかの実施形態では、代替的にまたは組み合わせて、コドン最適化が使用され得、例えば、外因性物質をコードする遺伝子は、例えば、ＷＯ０１／７９５１８（その全体が参照により本明細書に組み込まれる）に記載されているように、コドン最適化され得る。いくつかの実施形態では、ｒｅｖ／ＲＲＥシステムと類似するまたは同じ機能を発揮する代替的配列も使用され得る。いくつかの実施形態では、ｒｅｖ／ＲＲＥシステムの機能性アナログは、Ｍａｓｏｎ　Ｐｆｉｚｅｒサルウイルスに見られる。いくつかの実施形態では、これは、ＣＴＥとして知られており、感染細胞における因子と相互作用すると考えられるゲノムにおけるＲＲＥ型配列を含む。細胞因子は、ｒｅｖアナログと考えられ得る。いくつかの実施形態では、ＣＴＥは、ｒｅｖ／ＲＲＥシステムの代替手段として使用され得る。いくつかの実施形態では、ＨＴＬＶ－ＩのＲｅｘタンパク質は、ＨＩＶ－ＩのＲｅｖタンパク質と機能的に置き換わり得る。Ｒｅｖ及びＲｅｘは、ＩＲＥ－ＢＰと類似する効果を有する。

【０１２７】

いくつかの実施形態では、レトロウイルス核酸（例えば、レンチウイルス核酸、例えば、霊長類または非霊長類レンチウイルス核酸）は、（１）欠失したｇａｇ遺伝子であって、ｇａｇにおける欠失が、ｇａｇコード配列の約ヌクレオチド３５０または３５４の下流の１つ以上のヌクレオチドを除去する、欠失したｇａｇ遺伝子を含む；（２）レトロウイルス核酸に存在しない１つ以上のアクセサリー遺伝子を有する；（３）ｔａｔ遺伝子を欠くが、ｇａｇの５’ＬＴＲの末端とＡＴＧとの間にリーダー配列を含む；及び（４）（１）、（２）及び（３）の組み合わせである。実施形態では、レンチウイルスベクターは、特徴（１）及び（２）及び（３）のすべてを含む。このストラテジーは、ＷＯ９９／３２６４６（その全体が参照により本明細書に組み込まれる）においてより詳細に記載されている。

【０１２８】

いくつかの実施形態では、霊長類レンチウイルス最小システムは、ベクター生成のためにまたは分裂細胞及び非分裂細胞の形質導入のためにＨＩＶ／ＳＩＶの追加の遺伝子ｖｉｆ、ｖｐｒ、ｖｐｘ、ｖｐｕ、ｔａｔ、ｒｅｖ及びｎｅｆのいずれも必要としない。いくつかの実施形態では、ＥＩＡＶ最小ベクターシステムは、ベクター生成のためにまたは分裂細胞及び非分裂細胞の形質導入のためにＳ２を必要としない。

【０１２９】

いくつかの実施形態では、追加の遺伝子の欠失により、レンチウイルス（例えば、ＨＩＶ）感染症における疾患に関連する遺伝子を伴わずにベクターを生成することが可能となり得る。いくつかの実施形態では、ｔａｔは、疾患に関連する。いくつかの実施形態では、追加の遺伝子の欠失により、ベクターは、より多くの異種ＤＮＡをパッケージングすることが可能となる。いくつかの実施形態では、Ｓ２等の機能が不明である遺伝子は、省略

され、よって、不要な効果を引き起こすリスクを低減し得る。最小レンチウイルスベクターの例は、ＷＯ９９／３２６４６及びＷＯ９８／１７８１５に開示されている。

【０１３０】

いくつかの実施形態では、レトロウイルス核酸は、少なくともｔａｔ及びＳ２（それがＥＩＡＶベクターシステムである場合）を欠き、場合によってはｖｉｆ、ｖｐｒ、ｖｐｘ、ｖｐｕ及びｎｅｆも欠く。いくつかの実施形態では、レトロウイルス核酸はまた、ｒｅｖ、ＲＲＥ、またはその両方を欠く。

【０１３１】

いくつかの実施形態ではレトロウイルス核酸は、ｖｐｘを含む。Ｖｐｘポリペプチドは、細胞質における遊離ｄＮＴＰを分解するＳＡＭＨＤ１制限因子に結合し、その分解を誘導する。いくつかの実施形態では、細胞質における遊離ｄＮＴＰの濃度は、ＶｐｘがＳＡＭＨＤ１を分解し、逆転写活性が増加するとともに増加し、よってレトロウイルスゲノムの逆転写及び標的細胞ゲノムへの組み込みを容易化する。

【０１３２】

いくつかの実施形態では、異なる細胞は、特定のコドンのそれらの使用頻度が異なる。いくつかの実施形態では、このコドンバイアスは、細胞タイプにおける特定のｔＲＮＡの相対的存在量におけるバイアスに対応する。いくつかの実施形態では、配列におけるコドンを改変して、対応するｔＲＮＡの相対存在量と一致させるようにそれらを調整することによって、発現を増加させることが可能である。いくつかの実施形態では、対応するｔＲＮＡが特定の細胞タイプにおいて希少であることが知られているコドンを故意に選択することによって発現を減少させることが可能である。いくつかの実施形態では、追加の程度の翻訳コントロールが可能である。コドン最適化の追加的説明は、例えば、ＷＯ９９／４１３９７（その全体が参照により本明細書に組み込まれる）に記載されている。

【０１３３】

いくつかの実施形態では、ＨＩＶ及び他のレンチウイルスを含むウイルスは、多数の希少コドンを使用し、これらを一般的に使用される哺乳動物コドンに対応するように変化させることによって、哺乳動物プロデューサー細胞におけるパッケージング成分の増加した発現が達成され得る。

【０１３４】

いくつかの実施形態では、コドン最適化は、多数の他の利点を有する。いくつかの実施形態では、それらの配列における改変により、パッケージング成分をコードするヌクレオチド配列は、それらからＲＮＡ不安定性配列（ＩＮＳ）が低減または排除され得る。同時に、パッケージング成分のためのアミノ酸配列コード配列は、その配列によってコードされるウイルス成分が、パッケージング成分の機能が損なわれないように同じ、または少なくとも十分に類似したままとなるように保持される。いくつかの実施形態では、コドン最適化はまた、搬出のためのＲｅｖ／ＲＲＥ要件を克服し、最適化された配列をＲｅｖ非依存的とする。いくつかの実施形態では、コドン最適化はまた、ベクターシステム内の異なるコンストラクト間（例えば、ｇａｇ－ｐｏｌ及びｅｎｖオープンリーディングフレームにおける重複の領域間）の相同組換えを低減する。いくつかの実施形態では、コドン最適化は、ウイルス力価の増加及び／または改善した安全性をもたらす。

【０１３５】

いくつかの実施形態では、ＩＮＳに関するコドンのみが、コドン最適化される。他の実施形態では、配列は、ｇａｇ－ｐｏｌのフレームシフト部位を包含する配列を除き、それらの全体がコドン最適化される。

【０１３６】

ｇａｇ－ｐｏｌ遺伝子は、ｇａｇ－ｐｏｌタンパク質をコードする２つの重複リーディングフレームを含む。両方のタンパク質の発現は、翻訳中のフレームシフトに依存する。このフレームシフトは、翻訳中のリボソーム「ずれ」の結果として生じる。このずれは、少なくとも部分的にリボソーム停滞ＲＮＡ二次構造によって引き起こされると考えられる。そのような二次構造は、ｇａｇ－ｐｏｌ遺伝子におけるフレームシフト部位の下流に存

在する。ＨＩＶの場合、重複の領域は、ｇａｇの開始の１２２２下流のヌクレオチド（ヌクレオチド１は、ｇａｇ　ＡＴＧのＡである）からｇａｇの最後（ｎｔ１５０３）まで伸長する。結果的に、フレームシフト部位及び２つのリーディングフレームの重複領域に及ぶ２８１ｂｐ断片は、好ましくはコドン最適化されない。いくつかの実施形態では、この断片を保持することにより、ｇａｇ－ｐｏｌタンパク質のより効率的な発現が可能となる。ＥＩＡＶの場合、重複の開始は、ｎｔ１２６２（ヌクレオチド１は、ｇａｇ　ＡＴＧのＡである）である。重複の最後は、ｎｔ１４６１である。フレームシフト部位及びｇａｇ－ｐｏｌ重複が保存されることを確保するために、野生型配列は、ｎｔ１１５６から１４６５まで保持され得る。

【０１３７】

いくつかの実施形態では、例えば、好都合な制限部位を提供するために、最適なコドン使用頻度からの逸脱がなされ得、保存的アミノ酸変化がｇａｇ－ｐｏｌタンパク質に導入され得る。

【０１３８】

いくつかの実施形態では、コドン最適化は、哺乳動物システムにおける不十分なコドン使用頻度を伴うコドンに基づく。３番目ならびに時に２番目及び３番目の塩基が変更され得る。

【０１３９】

いくつかの実施形態では、遺伝子コードの縮重特質により、多数のｇａｇ－ｐｏｌ配列が当業者によって達成され得ることが理解される。また、コドン最適化ｇａｇ－ｐｏｌ配列を生成するための足掛かりとして使用され得る記載される多くのレトロウイルスバリアントが存在する。レンチウイルスゲノムは、非常に可変性であり得る。例えば、依然として機能性であるＨＩＶ－Ｉの多くの準種が存在する。これは、ＥＩＡＶについても当てはまる。これらのバリアントは、形質導入プロセスの特定の部分を向上させるために使用され得る。ＨＩＶ－Ｉバリアントの例は、Ｌｏｓ　Ａｌａｍｏｓ　Ｎａｔｉｏｎａｌ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙによって維持されているＨＩＶデータベースで見ることができる。ＥＩＡＶクローンの詳細は、Ｎａｔｉｏｎａｌ　Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ　ｏｆ　Ｈｅａｌｔｈによって維持されているＮＣＢＩデータベースで見ることができる。

【０１４０】

いくつかの実施形態では、コドン最適化ｇａｇ－ｐｏｌ配列のためのストラテジーは、任意のレトロウイルス、例えば、ＥＩＡＶ、ＦＩＶ、ＢＩＶ、ＣＡＥＶ、ＶＭＲ、ＳＩＶ、ＨＩＶ－１及びＨＩＶ－２に関して使用され得る。また、この方法は、ＨＴＬＶ－Ｉ、ＨＴＬＶ－２、ＨＦＶ、ＨＳＲＶ及びヒト内因性レトロウイルス（ＨＥＲＶ）、ＭＬＶ及び他のレトロウイルスからの遺伝子の発現を増加させるために使用され得る。

【０１４１】

実施形態では、レトロウイルスベクターは、ｅｎｖ配列を依然として保持するベクターにおけるｇａｇの２５５～３６０ヌクレオチド、またはスプライスドナー変異、ｇａｇ及びｅｎｖ欠失の特定の組み合わせにおけるｇａｇの約４０ヌクレオチドを含むパッケージングシグナルを含む。いくつかの実施形態では、レトロウイルスベクターは、１つ以上の欠失を含むｇａｇ配列を含み、例えば、ｇａｇ配列は、Ｎ末端から誘導可能な約３６０ヌクレオチドを含む。

【０１４２】

いくつかの実施形態では、レトロウイルスベクター、ヘルパー細胞、ヘルパーウイルス、またはヘルパープラスミドは、レトロウイルス構造及びアクセサリータンパク質、例えばｇａｇ、ｐｏｌ、ｅｎｖ、ｔａｔ、ｒｅｖ、ｖｉｆ、ｖｐｒ、ｖｐｕ、ｖｐｘ、またはｎｅｆタンパク質または他のレトロウイルスタンパク質を含み得る。いくつかの実施形態ではレトロウイルスタンパク質は、同じレトロウイルスに由来する。いくつかの実施形態では、レトロウイルスタンパク質は、複数のレトロウイルス、例えば、２、３、４、またはそれを超えるレトロウイルスに由来する。

【０１４３】

いくつかの実施形態では、ｇａｇ及びｐｏｌをコードする配列は通常、ネイティブレンチウイルスにおいてＧａｇ－Ｐｏｌ前駆体として組織化される。ｇａｇ配列は、ｐ５５とも呼ばれる、５５ｋＤのＧａｇ前駆体タンパク質をコードする。ｐ５５は、ＭＡ（マトリックス［ｐ１７］）、ＣＡ（カプシド［ｐ２４］）、ＮＣ（ヌクレオカプシド［ｐ９］）、及びｐ６と指定された４つのより小さなタンパク質への成熟のプロセス中にウイルスにコードされるプロテアーゼ（ｐｏｌ遺伝子の生成物）によって切断される。ｐｏｌ前駆体タンパク質は、ウイルスにコードされるプロテアーゼによってＧａｇから切断され、さらに消化されてプロテアーゼ（ｐ１０）、ＲＴ（ｐ５０）、ＲＮａｓｅ　Ｈ（ｐ１５）、及びインテグラーゼ（ｐ３１）活性を分離する。

【０１４４】

いくつかの実施形態では、レンチウイルスベクターは、組み込み欠損性である。いくつかの実施形態では、ｐｏｌは、インテグラーゼ遺伝子における変異によりコードすること等によってインテグラーゼ欠損性となる。例えば、ｐｏｌコード配列は、例えば、触媒活性に関与するアミノ酸の１つ以上の変異、すなわち、アスパラギン６４、アスパラギン酸１１６及び／またはグルタミン酸１５２のうちの１つ以上の変異による、インテグラーゼにおける不活性化変異を含有し得る。いくつかの実施形態では、インテグラーゼ変異は、Ｄ６４Ｖ変異である。いくつかの実施形態では、インテグラーゼにおける変異は、ウイルスＲＮＡのレンチウイルスへのパッケージングを可能とする。いくつかの実施形態では、インテグラーゼにおける変異は、ウイルスタンパク質のレンチウイルスへのパッケージングを可能とする。いくつかの実施形態では、インテグラーゼにおける変異は、挿入変異生成の可能性を低減する。いくつかの実施形態では、インテグラーゼにおける変異は、複製能力のあるリコンビナント（ＲＣＲ）を生成する可能性を低下させる（Ｗａｎｉｓｃｈｅｔ　ａｌ．２００９．Ｍｏｌ　Ｔｈｅｒ．１７９８）：１３１６－１３３２）。いくつかの実施形態では、ネイティブＧａｇ－Ｐｏｌ配列がヘルパーベクター（例えば、ヘルパープラスミドまたはヘルパーウイルス）において利用され得、または修飾がなされ得る。これらの修飾には、キメラＧａｇ－Ｐｏｌであって、Ｇａｇ及びＰｏｌ配列が、異なるウイルス（例えば、異なる種、亜種、株、分岐群等）から得られ得、及び／または配列が、転写及び／または翻訳を改善するように、及び／または組換えを低減するように修飾されているものが含まれる。

【０１４５】

いくつかの実施形態では、レトロウイルス核酸には、（ｉ）野生型ＩＮＳ１と比べてＲＮＡの核外搬出の制限を低減する変異したＩＮＳ１阻害性配列を含む、（ｉｉ）フレームシフト及び未成熟終結をもたらす２つのヌクレオチド挿入を含有する、及び／または（ｉｉｉ）ｇａｇのＩＮＳ２、ＩＮＳ３、及びＩＮＳ４阻害性配列を含まないｇａｇタンパク質の１５０～２５０（例えば、１６８）ヌクレオチド部分をコードするポリヌクレオチドが含まれる。

【０１４６】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のベクターは、レトロウイルス（例えば、レンチウイルス）配列及び非レンチウイルス性ウイルス配列の両方を含むハイブリッドベクターである。いくつかの実施形態では、ハイブリッドベクターは、逆転写、複製、組み込み及び／またはパッケージングのためのレトロウイルス、例えば、レンチウイルスの配列を含む。

【０１４７】

いくつかの実施形態では、ウイルスベクター骨格配列のほとんどまたはすべては、レンチウイルス、例えば、ＨＩＶ－１に由来する。しかしながら、レトロウイルス及び／またはレンチウイルス配列の多くの異なる源が使用され、または組み合わされ得、所定のレンチウイルス配列における多数の置換及び改変が、トランスファーベクターが本明細書に記載の機能を発揮する能力を損なうことなく提供され得ることが理解されるべきである。多様なレンチウイルスベクターがＮａｌｄｉｎｉ　ｅｔ　ａｌ．，（１９９６ａ，１９９６ｂ，ａｎｄ　１９９８）；Ｚｕｆｆｅｒｅｙ　ｅｔ　ａｌ．，（１９９７）；Ｄｕｌｌ

ｅｔ　ａｌ．，１９９８、米国特許番号６，０１３，５１６；及び５，９９４，１３６に記載されており、その多くは、レトロウイルス核酸を生成するために適応され得る。

【０１４８】

いくつかの実施形態では、プロウイルスの各末端には、長い末端反復（ＬＴＲ）が典型的に見られる。ＬＴＲは、典型的には、それらの天然配列状況において、ダイレクトリピートであり、かつＵ３、Ｒ及びＵ５領域を含有するレトロウイルス核酸の末端に位置するドメインを含む。ＬＴＲは通常、レトロウイルス遺伝子の発現（例えば、遺伝子転写産物の促進、開始及びポリアデニル化）及びウイルス複製を促進する。ＬＴＲは、転写コントロール要素、ポリアデニル化シグナルならびにウイルスゲノムの複製及び組み込みのための配列を含む、多数の制御シグナルを含み得る。ウイルスＬＴＲは、典型的には、Ｕ３、Ｒ及びＵ５と呼ばれる３つの領域に分けられる。Ｕ３領域は、典型的には、エンハンサー及びプロモーター要素を含有する。Ｕ５領域は、典型的には、プライマー結合部位とＲ領域との間の配列であり、ポリアデニル化配列を含有し得る。Ｒ（リピート）領域は、Ｕ３及びＵ５領域によって挟まれ得る。ＬＴＲは、典型的には、Ｕ３、Ｒ及びＵ５領域から構成され、ウイルスゲノムの５′及び３′末端の両方に現れ得る。いくつかの実施形態では、５′ＬＴＲには、ゲノムの逆転写のための配列（ｔＲＮＡプライマー結合部位）及びウイルスＲＮＡの粒子への効率的なパッケージングのための配列（プサイ部位）が隣接する。

【０１４９】

いくつかの実施形態では、パッケージングシグナルは、ウイルスＲＮＡのウイルスカプシドまたは粒子への挿入を媒介するレトロウイルスゲノム内に位置する配列を含み得、例えば、Ｃｌｅｖｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，１９９５．Ｊ．ｏｆ　Ｖｉｒｏｌｏｇｙ，Ｖｏｌ．６９，Ｎｏ．４；ｐｐ．２１０１－２１０９を参照されたい。いくつかのレトロウイルスベクターは、ウイルスゲノムのカプシド形成のための最小パッケージングシグナル（プサイ［Ψ］配列）を使用する。

【０１５０】

様々な実施形態では、レトロウイルス核酸は、修飾された５′ＬＴＲ及び／または３′ＬＴＲを含む。ＬＴＲのいずれかまたは両方は、１つ以上の欠失、挿入、または置換を含むがこれらに限定されない１つ以上の修飾を含み得る。３′ＬＴＲの修飾は、しばしば、ウイルスを複製欠損性（例えば、感染性ビリオンが生成されないように完全で有効な複製が不可能なウイルス（例えば、複製欠損性レンチウイルス子孫））にすることによってレンチウイルスまたはレトロウイルスシステムの安全性を改善するために行われる。

【０１５１】

いくつかの実施形態では、ベクターは、自己不活性化（ＳＩＮ）ベクター、例えば、複製欠損性ベクター、例えば、レトロウイルスまたはレンチウイルスベクターであって、右の（３′）ＬＴＲエンハンサー－プロモーター領域（Ｕ３領域として知られている）が、ウイルス複製の第１ラウンドを超えてウイルス転写を防止するように（例えば、欠失または置換によって）修飾されているものである。これは、右の（３′）ＬＴＲ　Ｕ３領域がウイルス複製中に左の（５′）ＬＴＲ　Ｕ３領域のためのテンプレートとして使用され得、よって、Ｕ３エンハンサー－プロモーターの非存在がウイルス複製を阻害するからである。実施形態では、３′ＬＴＲは、Ｕ５領域が除去、改変、または例えば、外因性ポリ（Ａ）配列で置き換えられるように修飾される。３′ＬＴＲ、５′ＬＴＲ、または３′及び５′ＬＴＲの両方は、修飾されたＬＴＲであり得る。

【０１５２】

いくつかの実施形態では、５′ＬＴＲのＵ３領域は、ウイルス粒子の生成中にウイルスゲノムの転写を誘導するために異種プロモーターに置き換えられる。使用され得る異種プロモーターの例には、例えば、ウイルス性シミアンウイルス４０（ＳＶ４０）（例えば、初期または後期）、サイトメガロウイルス（ＣＭＶ）（例えば、前初期）、モロニーマウス白血病ウイルス（ＭｏＭＬＶ）、ラウス肉腫ウイルス（ＲＳＶ）、及び単純ヘルペスウイルス（ＨＳＶ）（チミジンキナーゼ）プロモーターが含まれる。いくつかの実施形態で

は、プロモーターは、Ｔａｔ非依存的様式で高レベルの転写を誘導することができる。所定の実施形態では、異種プロモーターは、ウイルスゲノムが転写される様式をコントロールする際に追加の利点を有する。例えば、異種プロモーターは、誘導性であり得、これによりウイルスゲノムのすべてまたは一部の転写が誘導因子が存在する場合にのみ生じる。誘導因子には、１つ以上の化学的化合物または宿主細胞が培養される温度またはｐＨ等の生理学的条件が含まれるがこれらに限定されない。

【０１５３】

いくつかの実施形態では、ウイルスベクターは、例えば、レンチウイルス（例えば、ＨＩＶ）ＬＴＲのＲ領域に位置する、ＴＡＲ（トランス活性化反応）要素を含む。この要素は、レンチウイルストランス活性化因子（ｔａｔ）遺伝子要素と相互作用してウイルス複製を向上させる。しかしながら、この要素は、例えば、５′ＬＴＲのＵ３領域が異種プロモーターによって置き換えられた実施形態では必要とされない。

【０１５４】

いくつかの実施形態では、Ｒ領域、例えば、キャッピング基の開始（すなわち、転写の開始）で始まり、ポリＡトラクトの開始の直前に終了するレトロウイルスＬＴＲ内の領域は、Ｕ３及びＵ５領域によって挟まれ得る。Ｒ領域は、ゲノムの一端から他端への発生段階ＤＮＡの転移において逆転写中に役割を果たす。

【０１５５】

いくつかの実施形態では、レトロウイルス核酸はまた、ＦＬＡＰ要素、例えば、配列がレトロウイルス、例えば、ＨＩＶ－１またはＨＩＶ－２のセントラルポリプリントラクト及びセントラル終結配列（ｃＰＰＴ及びＣＴＳ）を含む核酸を含み得る。好適なＦＬＡＰ要素は、米国特許番号６，６８２，９０７及びＺｅｎｎｏｕ，ｅｔ ａｌ．，２０００，Ｃｅｌｌ，１０１：１７３（それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる）に記載されている。ＨＩＶ－１逆転写中に、セントラルポリプリン配列（ｃＰＰＴ）でのプラス鎖ＤＮＡの中央開始及びセントラル終結配列（ＣＴＳ）での中央終結は、３本鎖ＤＮＡ構造：ＨＩＶ－１セントラルＤＮＡフラップの形成をもたらし得る。いくつかの実施形態では、レトロウイルスまたはレンチウイルスベクター骨格は、外因性物質をコードする遺伝子の上流または下流に１つ以上のＦＬＡＰ要素を含む。例えば、いくつかの実施形態では、トランスファープラスミドには、ＦＬＡＰ要素、例えば、ＨＩＶ－１に由来する、またはそれから単離されたＦＬＡＰ要素が含まれる。

【０１５６】

実施形態では、レトロウイルスまたはレンチウイルス核酸は、１つ以上の搬出要素、例えば、細胞の核から細胞質へのＲＮＡ転写産物の輸送を制御するシス作用性転写後制御要素を含む。ＲＮＡ搬出要素の例には、ヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）ｒｅｖ反応要素（ＲＲＥ）（例えば、Ｃｕｌｌｅｎ ｅｔ ａｌ．，１９９１．Ｊ．Ｖｉｒｏｌ．６５：１０５３；及びＣｕｌｌｅｎ ｅｔ ａｌ．，１９９１．Ｃｅｌｌ ５８：４２３を参照されたい）、及びＢ型肝炎ウイルス転写後制御要素（ＨＰＲＥ）が含まれるがこれらに限定されず、これらは、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。通常、ＲＮＡ搬出要素は、遺伝子の３′ＵＴＲ内に配置され、１つまたは複数のコピーとして挿入され得る。

【０１５７】

いくつかの実施形態では、ウイルスベクターにおける異種配列の発現は、転写後制御要素、ポリアデニル化部位、及び転写終結シグナルのうちの１つ以上、例えば、すべてをベクターに組み込むことによって増加する。多様な転写後制御要素、例えば、ウッドチャック肝炎ウイルス転写後制御要素（ＷＰＲＥ；Ｚｕｆｆｅｒｅｙ ｅｔ ａｌ．，１９９９，Ｊ．Ｖｉｒｏｌ．，７３：２８８６）；Ｂ型肝炎ウイルスに存在する転写後制御要素（ＨＰＲＥ）（Ｈｕａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ．Ｂｉｏｌ．，５：３８６４）；及び類似物（Ｌｉｕ ｅｔ ａｌ．，１９９５，Ｇｅｎｅｓ Ｄｅｖ．，９：１７６６）（これらの各々は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる）がタンパク質での異種核酸の発現を増加させ得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のレトロウ

イルス核酸は、転写後制御要素、例えば、ＷＰＲＥまたはＨＰＲＥを含む。

【０１５８】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のレトロウイルス核酸は、転写後制御要素、例えば、ＷＰＲＥまたはＨＰＲＥを欠くまたは含まない。

【０１５９】

いくつかの実施形態では、異種核酸転写産物の終結及びポリアデニル化を指示する要素が、例えば、外因性物質の発現を増加させるために、含まれ得る。転写終結シグナルは、ポリアデニル化シグナルの下流で見ることができる。いくつかの実施形態では、ベクターは、外因性物質をコードするポリヌクレオチドの３′にポリアデニル化配列を含む。ポリＡ部位は、ＲＮＡポリメラーゼＩＩによって発生段階ＲＮＡ転写産物の終結及びポリアデニル化の両方を指示するＤＮＡ配列を含み得る。ポリアデニル化配列は、コード配列の３′末端へのポリＡテールの付加によってｍＲＮＡ安定性を促進し、よって、増加した翻訳効率に寄与し得る。レトロウイルス核酸において使用され得るポリＡシグナルの例示的な例には、ＡＡＴＡＡＡ、ＡＴＴＡＡＡ、ＡＧＴＡＡＡ、ウシ成長ホルモンポリＡ配列（ＢＧＨｐＡ）、ウサギβ－グロビンポリＡ配列（ｒβｇｐＡ）、または別の好適な異種もしくは内因性ポリＡ配列が含まれる。

【０１６０】

いくつかの実施形態では、レトロウイルスまたはレンチウイルスベクターは、１つ以上のインシュレーター要素、例えば、本明細書に記載のインシュレーター要素をさらに含む。

【０１６１】

様々な実施形態では、ベクターは、外因性物質をコードするポリヌクレオチドに機能可能に連結されたプロモーターを含む。ベクターは、１つまたは複数のＬＴＲを有し得、いずれかのＬＴＲは、１つまたは複数の修飾、例えば、１つまたは複数のヌクレオチド置換、付加、または欠失を含む。ベクターは、形質導入効率を増加させるためのより多くのアクセサリー要素（例えば、ｃＰＰＴ／ＦＬＡＰ）、ウイルスパッケージング（例えば、プサイ（Ψ）パッケージングシグナル、ＲＲＥ）、及び／または外因性遺伝子発現を増加させる他の要素（例えば、ポリ（Ａ）配列）のうちの１つをさらに含み得、ＷＰＲＥまたはＨＰＲＥを含み得る。

【０１６２】

いくつかの実施形態では、レンチウイルス核酸は、例えば、５’から３’まで、プロモーター（例えば、ＣＭＶ）、Ｒ配列（例えば、ＴＡＲを含む）、Ｕ５配列（例えば、組み込みのため）、ＰＢＳ配列（例えば、逆転写のため）、ＤＩＳ配列（例えば、ゲノム二量化のため）、プサイパッケージングシグナル、部分的ｇａｇ配列、ＲＲＥ配列（例えば、核外搬出のため）、ｃＰＰＴ配列（例えば、核搬入のため）、外因性物質の発現を誘導するためのプロモーター、外因性物質をコードする遺伝子、ＷＰＲＥ配列（例えば、効率的な導入遺伝子発現のため）、ＰＰＴ配列（例えば、逆転写のため）、Ｒ配列（例えば、ポリアデニル化及び終結のため）、及びＵ５シグナル（例えば、組み込みのため）のうちの１つ以上、例えば、すべてを含む。

【０１６３】

いくつかのレンチウイルスベクターは、活性遺伝子の内部に組み込まれ、異常な、おそらくは切断型の転写産物の形成につながる可能性のある強力なスプライシング及びポリアデニル化シグナルを保有する。

【０１６４】

がん原遺伝子活性化のメカニズムは、挿入変異原のゲノムに含有されるプロモーター要素またはスプライス部位と、組み込みによって標的とされる細胞転写単位との相互作用から生じるキメラ転写産物の生成を伴い得る（Ｇａｂｒｉｅｌ ｅｔ ａｌ．２００９．Ｎａｔ Ｍｅｄ １５：１４３１－１４３６；Ｂｏｋｈｏｖｅｎ，ｅｔ ａｌ．Ｊ Ｖｉｒｏｌ ８３：２８３－２９）。ベクター配列及び細胞ｍＲＮＡを含むキメラ融合転写産物は、ベクター配列から開始し、隣接細胞遺伝子へ進行するリードスルー転写、またはその

逆のいずれかで生成され得る。

【０１６５】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のレンチウイルス核酸は、例えば、レンチウイルスベクターの安全性プロファイルを改善するために、スプライス部位の少なくとも２つが排除されたレンチウイルス骨格を含む。そのようなスプライス部位の種及び同定方法は、ＷＯ２０１２１５６８３９Ａ２（これらのすべてが参照により含まれる）に記載されている。

【０１６６】

２．パッケージングベクター

大規模なベクター粒子生成は、しばしば、ベクター粒子の所望の濃度を達成するために有用である。粒子は、ウイルス構造及び／またはアクセサリー遺伝子、例えば、ｇａｇ、ｐｏｌ、ｅｎｖ、ｔａｔ、ｒｅｖ、ｖｉｆ、ｖｐｒ、ｖｐｕ、ｖｐｘ、もしくはｎｅｆ遺伝子または他のレトロウイルス遺伝子を含むパッケージング細胞株にトランスファーベクターをトランスフェクションすることによって生成され得る。

【０１６７】

いくつかの実施形態では、パッケージングベクターは、パッケージングシグナルを欠き、かつ１、２、３、４またはそれを超えるウイルス構造及び／またはアクセサリー遺伝子をコードするポリヌクレオチドを含む発現ベクターまたはウイルスベクターである。典型的には、パッケージングベクターは、プロデューサー細胞に含まれ、トランスフェクション、形質導入または感染を介して細胞に導入される。レトロウイルス、例えば、レンチウイルストランスファーベクターは、源細胞または細胞株を生成するためにトランスフェクション、形質導入または感染を介してプロデューサー細胞株に導入され得る。パッケージングベクターは、例えば、リン酸カルシウムトランスフェクション、リポフェクションまたはエレクトロポレーションを含む標準的な方法によってヒト細胞または細胞株に導入され得る。いくつかの実施形態では、パッケージングベクターは、顕性選択マーカー、例えば、ネオマイシン、ハイグロマイシン、ピューロマイシン、ブラストサイジン、ゼオシン、チミジンキナーゼ、ＤＨＦＲ、ＧｌｎシンテターゼまたはＡＤＡと共に細胞に導入され、続いて適切な薬物の存在下で選択され、クローンが単離される。選択マーカー遺伝子は、パッケージングベクターによって、例えば、ＩＲＥＳまたは自己切断性ウイルスペプチドによって、コードする遺伝子に物理的に連結され得る。

【０１６８】

いくつかの実施形態では、プロデューサー細胞株には、パッケージングシグナルを含有しないが、ウイルス粒子をパッケージングし得るウイルス構造タンパク質及び複製酵素（例えば、ｇａｇ、ｐｏｌ及びｅｎｖ）を安定的にまたは一過性で発現する細胞株が含まれる。任意の好適な細胞株、例えば、哺乳動物細胞、例えば、ヒト細胞が用いられ得る。使用され得る好適な細胞株には、例えば、ＣＨＯ細胞、ＢＨＫ細胞、ＭＤＣＫ細胞、Ｃ３Ｈ１０Ｔ１／２細胞、ＦＬＹ細胞、Ｐｓｉ－２細胞、ＢＯＳＣ　２３細胞、ＰＡ３１７細胞、ＷＥＨＩ細胞、ＣＯＳ細胞、ＢＳＣ　１細胞、ＢＳＣ　４０細胞、ＢＭＴ　１０細胞、ＶＥＲＯ細胞、Ｗ１３８細胞、ＭＲＣ５細胞、Ａ５４９細胞、ＨＴ１０８０細胞、２９３細胞、２９３Ｔ細胞、Ｂ－５０細胞、３Ｔ３細胞、ＮＩＨ３Ｔ３細胞、ＨｅｐＧ２細胞、Ｓａｏｓ－２細胞、Ｈｕｈ７細胞、ＨｅＬａ細胞、Ｗ１６３細胞、２１１細胞、及び２１１Ａ細胞が含まれる。実施形態では、パッケージング細胞は、２９３細胞、２９３Ｔ細胞、またはＡ５４９細胞である。

【０１６９】

いくつかの実施形態では、源細胞株には、プロデューサー細胞株及びパッケージングシグナルを含むトランスファーベクターコンストラクトを含む組換えレトロウイルス粒子を生成することが可能な細胞株が含まれる。ウイルスストック溶液を調製する方法は、例えば、Ｙ．Ｓｏｎｅｏｋａ　ｅｔ　ａｌ．（１９９５）Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ　Ｒｅｓ．２３：６２８－６３３、及びＮ．Ｒ．Ｌａｎｄａｕ　ｅｔ　ａｌ．（１９９２）Ｊ．Ｖｉｒｏｌ．６６：５１１０－５１１３（参照により本明細書に組み込まれる）によって説明さ

れている。感染性ウイルス粒子は、例えば、細胞溶解または、細胞培養物の上清の収集によって、プロデューサー細胞から収集され得る。収集されたウイルス粒子は、濃縮または精製され得る。

【０１７０】

いくつかの実施形態では、源細胞は、ウイルス粒子をパッケージングし得るウイルス構造タンパク質及び複製酵素（例えば、ｇａｇ、ｐｏｌ及びｅｎｖ）をコードする１つ以上のプラスミドを含む。いくつかの実施形態では、ｇａｇ、ｐｏｌ、及びｅｎｖ前駆体のうちの少なくとも２つをコードする配列は、同じプラスミド上にある。いくつかの実施形態では、ｇａｇ、ｐｏｌ、及びｅｎｖ前駆体をコードする配列は、異なるプラスミド上にある。いくつかの実施形態では、ｇａｇ、ｐｏｌ、及びｅｎｖ前駆体をコードする配列は、同じ発現シグナル、例えば、プロモーターを有する。いくつかの実施形態では、ｇａｇ、ｐｏｌ、及びｅｎｖ前駆体をコードする配列は、異なる発現シグナル、例えば、異なるプロモーターを有する。いくつかの実施形態では、ｇａｇ、ｐｏｌ、及びｅｎｖ前駆体の発現は、誘導性である。いくつかの実施形態では、ウイルス構造タンパク質及び複製酵素をコードするプラスミドは、同時にまたは異なる時間でトランスフェクションされる。いくつかの実施形態では、ウイルス構造タンパク質及び複製酵素をコードするプラスミドは、パッケージングベクターと同じ時間または異なる時間にトランスフェクションされる。

【０１７１】

いくつかの実施形態では、源細胞株は、１つ以上の安定的に組み込まれたウイルス構造遺伝子を含む。いくつかの実施形態では、安定的に組み込まれたウイルス構造遺伝子の発現は、誘導性である。

【０１７２】

いくつかの実施形態では、ウイルス構造遺伝子の発現は、転写レベルで制御される。いくつかの実施形態では、ウイルス構造遺伝子の発現は、翻訳レベルで制御される。いくつかの実施形態では、ウイルス構造遺伝子の発現は、翻訳後レベルで制御される。

【０１７３】

いくつかの実施形態では、ウイルス構造遺伝子の発現は、テトラサイクリン（Ｔｅｔ）依存性システムによって制御され、この場合、Ｔｅｔ制御転写リプレッサー（Ｔｅｔ－Ｒ）が、プロモーターに含まれるＤＮＡ配列に結合し、立体障害によって転写を抑制する（Ｙａｏ　ｅｔ　ａｌ，１９９８；Ｊｏｎｅｓ　ｅｔ　ａｌ，２００５）。ドキシサイクリン（ｄｏｘ）を添加すると、Ｔｅｔ－Ｒが放出され、転写が可能となる。複数の他の好適な転写制御プロモーター、転写因子、及び小分子誘導因子は、ウイルス構造遺伝子の転写を制御するために好適である。

【０１７４】

いくつかの実施形態では、Ｔｅｔ制御プロモーターのコントロール下にあり、かつ抗生物質耐性カセットと結合した第３世代レンチウイルス成分であるヒト免疫不全ウイルス１型（ＨＩＶ）Ｒｅｖ、Ｇａｇ／Ｐｏｌ、及びエンベロープが源細胞ゲノムに別々に組み込まれる。いくつかの実施形態では、源細胞は、ゲノムに組み込まれたＲｅｖ、Ｇａｇ／Ｐｏｌ、及びエンベロープタンパク質の各々の１つのコピーのみを有する。

【０１７５】

いくつかの実施形態では、外因性物質をコードする核酸（例えば、外因性物質をコードするレトロウイルス核酸）もまた、源細胞ゲノムに組み込まれる。

【０１７６】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のレトロウイルス核酸は、逆転写を受けることができない。そのような核酸は、実施形態では、外因性物質を一過性に発現することができる。レトロウイルスまたはＶＬＰは、無効化された逆転写酵素タンパク質を含む場合があり、または逆転写酵素タンパク質を含まない場合がある。実施形態では、レトロウイルス核酸は、無効化されたプライマー結合部位（ＰＢＳ）及び／またはａｔｔ部位を含む。実施形態では、ｒｅｖ、ｔａｔ、ｖｉｆ、ｎｅｆ、ｖｐｒ、ｖｐｕ、ｖｐｘ及びＳ２またはその機能的同等物を含む１つ以上のウイルスアクセサリー遺伝子は、機能不全とされ

ており、またはレトロウイルス核酸に存在しない。実施形態では、Ｓ２、ｒｅｖ及びｔａｔから選択される１つ以上のアクセサリー遺伝子は、機能不全とされており、またはレトロウイルス核酸には存在しない。

【０１７７】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のレトロウイルスベクターシステムは、転写、逆転写、組み込み、翻訳及びウイルスＲＮＡのウイルス粒子へのパッケージングのためのシス作用性ベクター配列を保有するウイルスゲノム、及び（２）ウイルス粒子の生成のために必要とされるトランス作用性レトロウイルス遺伝子配列（例えば、ｇａｇ、ｐｏｌ及びｅｎｖ）を発現するプロデューサー細胞株を含む。いくつかの実施形態では、シス作用性ベクター配列とトランス作用性ベクター配列を完全に分離することにより、ウイルスは、感染の複数のサイクルのための複製を維持できなくなる。生存ウイルスの生成は、いくつかのストラテジーによって、例えば、シス作用性配列とトランス作用性配列との間の重複を最小限に抑えて組換えを回避することによって回避され得る。

【０１７８】

いくつかの実施形態では、ウイルスＲＮＡを欠如するまたは欠く配列を含むウイルスベクター粒子は、その配列からウイルスＲＮＡを除去または排除した結果であり得る。一実施形態では、これは、ｇａｇ上の内因性パッケージングシグナル結合部位を使用することによって達成され得る。いくつかの実施形態では、内因性パッケージングシグナル結合部位は、ｐｏｌ上にある。この実施形態では、送達されるＲＮＡは、同族のパッケージングシグナルを含む。別の実施形態では、送達されるＲＮＡ上に位置する異種結合ドメイン（ｇａｇに対して異種である）、及びｇａｇまたはｐｏｌ上に位置する同族結合部位は、送達されるＲＮＡのパッケージングを確保にするために使用され得る。いくつかの実施形態では、異種配列は、非ウイルス性であり得、またはそれはウイルス性であり得、その場合、それは異なるウイルスに由来し得る。いくつかの実施形態では、ベクター粒子は、治療的ＲＮＡを送達するため使用され、その場合、機能的インテグラーゼ及び／または逆転写酵素は必要とされない。いくつかの実施形態では、ベクター粒子はまた、対象となる治療的遺伝子を送達するため使用され得、その場合、ｐｏｌが典型的に含まれる。

【０１７９】

いくつかの実施形態では、ｇａｇ－ｐｏｌは改変され、パッケージングシグナルは、対応するパッケージングシグナルで置き換えられる。この実施形態では、粒子は、ＲＮＡを新たなパッケージングシグナルでパッケージングし得る。このアプローチの利点は、ウイルス配列を欠くＲＮＡ配列、例えば、ＲＮＡｉをパッケージングすることが可能であることである。

【０１８０】

いくつかの実施形態では、代替的アプローチは、パッケージングされるＲＮＡの過剰発現に依存することである。一実施形態では、パッケージングされるＲＮＡは、パッケージングシグナルを含有する任意のＲＮＡの非存在下で過剰発現する。これは、有意なレベルのパッケージングされている治療的ＲＮＡをもたらし得、この量は、細胞を形質導入し、生物学的効果を有するために十分である。

【０１８１】

いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、ウイルスｇａｇタンパク質またはレトロウイルスｇａｇ及びｐｏｌタンパク質をコードするヌクレオチド配列を含み、ｇａｇタンパク質またはｐｏｌタンパク質は、ウイルスベクター粒子へのＲＮＡ配列のパッケージングを容易化するためにＲＮＡ配列における対応する配列を認識することが可能な異種ＲＮＡ結合ドメインを含む。

【０１８２】

いくつかの実施形態では、異種ＲＮＡ結合ドメインは、バクテリオファージコートタンパク質、Ｒｅｖタンパク質、Ｕ１核内低分子リボ核タンパク質粒子のタンパク質、Ｎｏｖａタンパク質、ＴＦ１１１Ａタンパク質、ＴＩＳ１１タンパク質、ｔｒｐ　ＲＮＡ結合減弱タンパク質（ＴＲＡＰ）またはシュードウリジンシンターゼに由来するＲＮＡ結合ドメ

インを含む。
【０１８３】
いくつかの実施形態では、本明細書における方法は、複製可能なレトロウイルスの非存在を検出または確認することを含む。方法には、複製可能なレトロウイルス、例えば、ガンマレトロウイルスまたはレンチウイルスで感染した所定の細胞において遺伝子産物が発現するが、細胞を異種核酸で形質導入するために使用されるウイルスベクターには存在せず、複製可能なレトロウイルスを含有しない細胞では存在及び／または発現しない、または存在及び／または発現することが予測されないウイルス遺伝子（例えば、構造またはパッケージング遺伝子）等の１つ以上の標的遺伝子のＲＮＡレベルを評価することが含まれ得る。１つ以上の標的遺伝子のＲＮＡレベルが、例えば、標的遺伝子を含有する陽性対照サンプルから、直接的にまたは間接的に測定され得る参照値よりも高い場合、複製可能なレトロウイルスが存在すると決定され得る。さらなる開示については、ＷＯ２０１８０２３０９４Ａ１を参照されたい。
【０１８４】
ＩＶ．フソゲン
いくつかの実施形態では、ウイルスベクターは、フソソームとして提供される。いくつかの実施形態では、ウイルスベクターは、１つ以上のフソゲンを含む。いくつかの実施形態では、フソゲンは、ウイルスベクターの膜への融合を容易化する。いくつかの実施形態では、膜は、血漿細胞膜である。
【０１８５】
いくつかの実施形態では、フソゲンを含むウイルスベクター（本明細書で「フソソーム」とも呼ばれる）は、標的細胞の脂質二重層内に膜内に組み込まれる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のフソゲンの１つ以上が、ウイルスベクターに含まれ得る。
【０１８６】
Ａ．タンパク質フソゲン
いくつかの実施形態では、フソゲンは、タンパク質フソゲン、例えば、哺乳動物タンパク質または哺乳動物タンパク質のホモログ（例えば、５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、またはそれを超える同一性を有する）、非哺乳動物タンパク質、例えば、ウイルスタンパク質またはウイルスタンパク質のホモログ（例えば、５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、またはそれを超える同一性を有する）、天然タンパク質または天然タンパク質の誘導体、合成タンパク質、その断片、そのバリアント、１つ以上のフソゲンを含むタンパク質融合体または断片、及びそれらの任意の組み合わせである。
【０１８７】
いくつかの実施形態では、フソゲンは、ウイルスベクターにおける脂質と標的細胞における脂質との間の混和をもたらす。いくつかの実施形態では、フソゲンは、ウイルスベクターの内部と標的細胞のサイトゾルとの間に１つ以上の孔の形成をもたらす。
【０１８８】
１．哺乳動物タンパク質
いくつかの実施形態では、フソゲンには、哺乳動物タンパク質が含まれ得る。哺乳動物フソゲンの例には、ＳＮＡＲＥファミリータンパク質、例えば、ｖＳＮＡＲＥ及びｔＳＮＡＲＥ、シンシチンタンパク質、例えば、シンシチン－１（ＤＯＩ：１０．１１２８／ＪＶＩ．７６．１３．６４４２－６４５２．２００２）、及びシンチシン－２、ｍｙｏｍａｋｅｒ（ｂｉｏｒｘｉｖ．ｏｒｇ／ｃｏｎｔｅｎｔ／ｅａｒｌｙ／２０１７／０４／０２／１２３１５８，ｄｏｉ．ｏｒｇ／１０．１１０１／１２３１５８、ｄｏｉ：１０．１０９６／ｆｊ．２０１６００９４５Ｒ、ｄｏｉ：１０．１０３８／ｎａｔｕｒｅ１２３４３）、ｍｙｏｍｉｘｅｒ（ｗｗｗ．ｎａｔｕｒｅ．ｃｏｍ／ｎａｔｕｒｅ／ｊｏｕｒｎａｌ／ｖ４９９／ｎ７４５８／ｆｕｌｌ／ｎａｔｕｒｅ１２３４３．ｈｔｍｌ、ｄｏｉ：１０．１０３８／ｎａｔｕｒｅ１２３４３）、ｍｙｏｍｅｒｇｅｒ（ｓｃｉｅｎｃｅ．ｓｃｉ

ｅｎｃｅｍａｇ．ｏｒｇ／ｃｏｎｔｅｎｔ／ｅａｒｌｙ／２０１７／０４／０５／ｓｃｉｅｎｃｅ．ａａｍ９３６１、ＤＯＩ：１０．１１２６／ｓｃｉｅｎｃｅ．ａａｍ９３６１）、ＦＧＦＲＬ１（線維芽細胞増殖因子受容体様１）、Ｍｉｎｉｏｎ（ｄｏｉ．ｏｒｇ／１０．１１０１／１２２６９７）、グリセルアルデヒド－３－リン酸デヒドロゲナーゼ（ＧＡＰＤＨ）のアイソフォーム（例えば、ＵＳ６，０９９，８５７Ａに開示されるもの）、ギャップ結合タンパク質、例えば、コネキシン４３、コネキシン４０、コネキシン４５、コネキシン３２またはコネキシン３７（例えば、ＵＳ２００７／０２２４１７６に開示されるもの、Ｈａｐ２、異種細胞間でシンシチウムの形成を誘導することが可能な任意のタンパク質（表３参照）、フソゲン特性を有する任意のタンパク質、そのホモログ、その断片、そのバリアント、ならびに１つ以上のタンパク質またはその断片を含むタンパク質融合体が含まれ得るがこれらに限定されない。いくつかの実施形態では、フソゲンは、ヒトゲノムに見られるヒト内因性レトロウイルス要素（ｈＥＲＶ）によってコードされる。追加の例示的なフソゲンは、ＵＳ６，０９９，８５７Ａ及びＵＳ２００７／０２２４１７６（その内容全体は、参照により本明細書に組み込まれる）に開示されている。

【０１８９】

２．ウイルスタンパク質

いくつかの実施形態では、フソゲンには、非哺乳動物タンパク質、例えば、ウイルスタンパク質が含まれ得る。いくつかの実施形態では、ウイルスフソゲンは、クラスＩのウイルス膜融合タンパク質、クラスＩＩのウイルス膜タンパク質、クラスＩＩＩのウイルス膜融合タンパク質、ウイルス膜糖タンパク質、もしくは他のウイルス融合タンパク質、またはそのホモログ、その断片、そのバリアント、もしくは１つ以上のタンパク質またはその断片を含むタンパク質融合体である。

【０１９０】

いくつかの実施形態では、クラスＩのウイルス膜融合タンパク質には、バキュロウイルスＦタンパク質、例えば、核多角体病ウイルス（ＮＰＶ）属のＦタンパク質、例えば、Ｓｐｏｄｏｐｔｅｒａ ｅｘｉｇｕａ ＭＮＰＶ（ＳｅＭＮＰＶ）Ｆタンパク質及びＬｙｍａｎｔｒｉａ ｄｉｓｐａｒ ＭＮＰＶ（ＬｄＭＮＰＶ）、及びパラミクソウイルスＦタンパク質が含まれるがこれらに限定されない。

【０１９１】

いくつかの実施形態では、クラスＩＩのウイルス膜タンパク質には、ダニ媒介性脳炎Ｅ（ＴＢＥＶ Ｅ）、セムリキフォレストウイルスＥ１／Ｅ２が含まれるがこれらに限定されない。

【０１９２】

いくつかの実施形態では、クラスＩＩＩのウイルス膜融合タンパク質には、ラブドウイルスＧ（例えば、水疱性口内炎ウイルスの融合性タンパク質Ｇ（ＶＳＶ－Ｇ）、コカルウイルスＧタンパク質）、ヘルペスウイルス糖タンパク質Ｂ（例えば、単純ヘルペスウイルス１（ＨＳＶ－１）ｇＢ））、エプスタイン・バーウイルス糖タンパク質Ｂ（ＥＢＶ ｇＢ）、トゴトウイルスＧ、バキュロウイルスｇｐ６４（例えば、Ａｕｔｏｇｒａｐｈａ Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ ｍｕｌｔｉｐｌｅ ＮＰＶ（ＡｃＭＮＰＶ）ｇｐ６４）、及びボルナ病ウイルス（ＢＤＶ）糖タンパク質（ＢＤＶ Ｇ）が含まれるがこれらに限定されない。

【０１９３】

他のウイルスフソゲン、例えば、膜糖タンパク質及びウイルス融合タンパク質の例には、インフルエンザヘマグルチニン（ＨＡ）もしくは変異体等のウイルスシンシチウムタンパク質、またはそれらの融合タンパク質；ヒト免疫不全ウイルス１型エンベロープタンパク質（ＨＩＶ－１ ＥＮＶ）、リンパ球シンシチウムを形成するためのＨＩＶ結合ＬＦＡ－１由来ｇｐ１２０、ＨＩＶ ｇｐ４１、ＨＩＶ ｇｐ１６０、またはＨＩＶの転写のトランス活性化因子（ＴＡＴ）；ウイルス糖タンパク質ＶＳＶ－Ｇ、ラブドウイルス科の水疱性口内炎ウイルス由来ウイルス糖タンパク質；水痘帯状疱疹ウイルス（ＶＺＶ）の糖タンパク質ｇＢ及びｇＨ－ｇＬ；マウス白血病ウイルス（ＭＬＶ）－１０Ａ１；テナガザル

白血病ウイルス糖タンパク質（ＧａＬＶ）；狂犬病、モコラ、水疱性口内炎ウイルス及びトガウイルスのＧ型糖タンパク質；マウス肝炎ウイルスＪＨＭ表面突起タンパク質；ブタ呼吸器コロナウイルススパイク及び膜糖タンパク質；鳥類伝染性気管支炎スパイク糖タンパク質及びその前駆体；ウシ腸コロナウイルススパイクタンパク質；モルビリウイルス（例えば、麻疹ウイルス（ＭｅＶ）、イヌジステンパーウイルス、クジラ目モルビリウイルス、小反芻獣疫ウイルス、アザラシジステンパーウイルス、牛疫ウイルス）、ニューカッスル病ウイルス、ヒトパラインフルエンザウイルス３、シミアンウイルス４１、センダイウイルス及びヒト呼吸器多核体ウイルスのＦ及びＨ、ＨＮまたはＧ遺伝子；シャペロンタンパク質ｇＬを伴う、ヒトヘルペスウイルス１型及びサル水痘ウイルスのｇＨ；ヒト、ウシ及びオナガザルヘルペスウイルスｇＢ；フレンドマウス白血病ウイルス及びメイソンファイザーモンキーウイルスのエンベロープ糖タンパク質；ムンプスウイルスヘマグルチニンノイラミニダーゼ、及び糖タンパク質Ｆ１及びＦ２；ベネズエラ馬脳脊髄炎からの膜糖タンパク質；パラミクソウイルスＦタンパク質；ＳＩＶ　ｇｐ１６０タンパク質；エボラウイルスＧタンパク質；またはセンダイウイルス融合タンパク質、またはそのホモログ、その断片、そのバリアント、ならびに１つ以上のタンパク質またはその断片を含むタンパク質融合体が含まれるがこれらに限定されない。

【０１９４】

非哺乳動物フソゲンには、ウイルスフソゲン、そのホモログ、その断片、及び１つ以上のタンパク質またはその断片を含む融合タンパク質が含まれる。ウイルスフソゲンには、クラスＩのフソゲン、クラスＩＩのフソゲン、クラスＩＩＩのフソゲン、及びクラスＩＶのフソゲンが含まれる。実施形態では、クラスＩのフソゲン、例えば、ヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）ｇｐ４１は、中央のコイルドコイル構造を有するα－らせん形ヘアピンの特有の三量体を有する特徴的融合後コンフォメーションを有する。クラスＩのウイルス融合タンパク質には、中央の融合後６－ヘリックス束を有するタンパク質が含まれる。クラスＩのウイルス融合タンパク質には、インフルエンザＨＡ、パラインフルエンザＦ、ＨＩＶ　Ｅｎｖ、エボラＧＰ、オルトミクソウイルスからのヘマグルチニン、パラミクソウイルス（例えば、麻疹、（Ｋａｔｏｈ　ｅｔ　ａｌ．ＢＭＣ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ　２０１０，１０：３７））からのＦタンパク質、レトロウイルスからのＥＮＶタンパク質、ならびにフィロウイルス及びコロナウイルスのフソゲンが含まれる。実施形態では、クラスＩＩのウイルス性フソゲン、例えば、デングＥ糖タンパク質は、ヘアピンの三量体をもたらすように再フォールディングする細長いエクトドメインを形成するβ－シートの構造的シグネチャを有する。実施形態では、クラスＩＩのウイルスフソゲンは、中央コイルドコイルを欠く。クラスＩＩのウイルスフソゲンは、アルファウイルス（例えば、Ｅ１タンパク質）及びフラビウイルス（例えば、Ｅ糖タンパク質）で見ることができる。クラスＩＩのウイルスフソゲンには、セムリキフォレストウイルス、シンビス、風疹ウイルス、及びデングウイルスからのフソゲンが含まれる。実施形態では、クラスＩＩＩのウイルスフソゲン、例えば、水胞性口炎ウイルスＧ糖タンパク質は、クラスＩ及びＩＩに見られる構造的シグネチャを組み合わせる。実施形態では、クラスＩＩＩのウイルスフソゲンは、クラスＩＩＩのウイルスフソゲンは、αヘリックス（例えば、クラスＩのウイルスフソゲンと同様に６ヘリックスバンドルを形成してタンパク質を折り返す）、及びその末端に両親媒性融合ペプチドを有するβシートを含み、クラスＩＩのウイルスフソゲンに似ている。クラスＩＩＩのウイルス性フソゲンは、ラブドウイルス及びヘルペスウイルスで見ることができる。実施形態では、クラスＩＶのウイルスフソゲンは、融合関連小膜貫通（ＦＡＳＴ）タンパク質であり（ｄｏｉ：１０．１０３８／ｓｊ．ｅｍｂｏｊ．７６００７６７，Ｎｅｓｂｉｔｔ，Ｒａｅ　Ｌ．，“Ｔａｒｇｅｔｅｄ　Ｉｎｔｒａｃｅｌｌｕｌａｒ　Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ　Ｄｅｌｉｖｅｒｙ　Ｕｓｉｎｇ　Ｌｉｐｏｓｏｍｅｓ　Ｆｏｒｍｕｌａｔｅｄ　ｗｉｔｈ　Ｍｕｌｔｉｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ　ＦＡＳＴ　ｐｒｏｔｅｉｎｓ”（２０１２）．Ｅｌｅｃｔｒｏｎｉｃ　Ｔｈｅｓｉｓ　ａｎｄ　Ｄｉｓｓｅｒｔａｔｉｏｎ　Ｒｅｐｏｓｉｔｏｒｙ．Ｐａｐｅｒ　３８８）、これは、非エンベロープレオウイルスによってコードされる。実施形態では、クラスＩＶのウイルスフソゲンは、ヘア

ピンを形成しないように十分に小さい（ｄｏｉ：１０．１１４６／ａｎｎｕｒｅｖ－ｃｅｌｌｂｉｏ－１０１５１２－１２２４２２，ｄｏｉ：１０．１０１６／ｊ．ｄｅｖｃｅｌ．２００７．１２．００８）。

【０１９５】

ａ．Ｇタンパク質

いくつかの実施形態ではＧタンパク質は、パラミクソウイルス（例えば、モルビリウイルスまたはヘニパウイルス）Ｇタンパク質またはその生物学的に活性な部分である。いくつかの実施形態では、ヘニパウイルスＧタンパク質は、ヘンドラ（ＨｅＶ）ウイルスＧタンパク質、ニパ（ＮｉＶ）ウイルスＧ－タンパク質（ＮｉＶ－Ｇ）、シダー（ＣｅｄＰＶ）ウイルスＧ－タンパク質、ＭｏｊｉａｎｇウイルスＧ－タンパク質、コウモリパラミクソウイルスＧ－タンパク質またはその生物学的に活性な部分である。例示的なＧタンパク質の非限定リストが表２に示されている。

【０１９６】

結合Ｇタンパク質は、Ｎ末端細胞質尾部（例えば、配列番号１のアミノ酸１～４９に対応する）、膜貫通ドメイン（例えば、配列番号１のアミノ酸５０～７０に対応する）、及び細胞外茎部を含有する細胞外ドメイン（例えば、配列番号１のアミノ酸７１～１８７に対応する）、及び球状頭部（配列番号１のアミノ酸１８８～６０２に対応する）を含むＩＩ型膜貫通糖タンパク質である。Ｎ末端細胞質ドメインは、脂質二重層の内側内腔内にあり、Ｃ末端部分は、脂質二重層の外側で露出した細胞外ドメインである。Ｃ末端領域における茎部の領域（例えば、ＮｉＶ－Ｇのアミノ酸１５９～１６７に対応する）は、Ｆタンパク質との相互作用及びＦタンパク質融合の誘発に関与することが示されている（Ｌｉｕ　ｅｔ　ａｌ．２０１５　Ｊ　ｏｆ　Ｖｉｒｏｌｏｇｙ　８９：１８３８）。野生型Ｇタンパク質において、球状頭部は、ヘニパウイルス侵入受容体エフリンＢ２及びエフリンＢ３への受容体結合を媒介するが、膜融合にとって不必要である（Ｂｒａｎｄｅｌ－Ｔｒｅｔｈｅｗａｙ　ｅｔ　ａｌ．Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｖｉｒｏｌｏｇｙ．２０１９．９３（１３）ｅ００５７７－１９）。

【０１９７】

本明細書における特定の実施形態では、Ｇタンパク質の指向性が修飾される。結合パートナーへのＧタンパク質の結合は、適合性Ｆタンパク質またはその生物学的に活性な部分によって媒介される融合を誘発し得る。本明細書に開示されるＧタンパク質配列は主に、翻訳の開始に必要とされるＮ末端メチオニンを含む発現した配列として開示される。そのようなＮ末端メチオニンは、一般的に、翻訳と共にまたは翻訳後に切断されるので、本明細書に開示されるすべてのＧタンパク質配列についての成熟タンパク質配列はまた、Ｎ末端メチオニンを欠くものとして企図される。

【０１９８】

Ｇ糖タンパク質は、ヘニパウイルス種間で高度に保存されている。例えば、ＮｉＶ及びＨｅＶウイルスのＧタンパク質は、７９％のアミノ酸同一性を共有する。研究から、異なる型の融合の活性化によって実証されるように、Ｇタンパク質の中でも異なる種のＦタンパク質との高度の適合性が示された（Ｂｒａｎｄｅｌ－Ｔｒｅｔｈｅｗａｙ　ｅｔ　ａｌ．Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｖｉｒｏｌｏｇｙ．２０１９）。以下に記載されるように、再標的化脂質粒子は、異なる種からの異種タンパク質を含有し得る。

【０１９９】

【表２】

表 2: 例示的なヘニパウイルス G タンパク質

ウイルス G タンパク質	配列	配列番号	配列番号 (N 末端メチオニンを有しない)
ヘンドラウイルス G タンパク質	MMADSKLVSLNNNLSGKIKDQGKVIKNYYGTM DIKKINDGLLDSKILGAFNTVIALLGSIIIIVMNIMII QNYTRTTDNQALIKESLQSVQQQIKALTDKIGTEI GPKVSLIDTSSTITIPANIGLLGSKISQSTSSINENV NDKCKFTLPPLKIHECNISCPNPLPFREYRPISQGV SDLVGLPNQICLQKTTSTILKPRLISYTLPINTREG VCITDPLLAVDNGFFAYSHLEKIGSCTRGIAKQRII GVGEVLDRGDKVPSMFMTNVWTPPNPSTIHHCS STYHEDFYYTLCAVSHVGDPILNSTSWTESLSLIR LAVRPKSDSGDYNQKYIAITKVERGKYDKVMPY GPSGIKQGDTLYFPAVGFLPRTEFQYNDSNCPIIH CKYSKAENCRLSMGVNSKSHYILRSGLLKYNLSL GGDIILQFIEIADNRLTIGSPSKIYNSLGQPVFYQA SYSWDTMIKLGDVDTVDPLRVQWRNNSVISRPG QSQCPRFNVCPEVCWEGTYNDAFLIDRLNWVSA GVYLNSNQTAENPVFAVFKDNEILYQVPLAEDD TNAQKTITDCFLLENVIWCISLVEIYDTGDSVIRP KLFAVKIPAQCSES	2	3
ニパウイルス G タンパク質	MPAENKKVRFENTTSDKGKIPSKVIKSYYGTMDI KKINEGLLDSKILSAFNTVIALLGSIVIIVMNIMIIQ NYTRSTDNQAVIKDALQGIQQQIKGLADKIGTEI GPKVSLIDTSSTITIPANIGLLGSKISQSTASINENV NEKCKFTLPPLKIHECNISCPNPLPFREYRPQTEG VSNLVGLPNNICLQKTSNQILKPKLISYTLPVVGQ SGTCITDPLLAMDEGYFAYSHLERIGSCSRGVSK QRIIGVGEVLDRGDEVPSLFMTNVWTPPNPNTVY HCSAVYNNEFYYVLCAVSTVGDPILNSTYWSGS LMMTRLAVKPKSNGGGYNQHQLALRSIEKGRY DKVMPYGPSGIKQGDTLYFPAVGFLVRTEFKYN DSNCPITKCQYSKPENCRLSMGIRPNSHYILRSGL LKYNLSDGENPKVVFIEISDQRLSIGSPSKIYDSLG QPVFYQASFSWDTMIKFGDVLTVNPLVVNWRNN TVISRPGQSQCPRFNTCPEICWEGVYNDAFLIDRI NWISAGVFLDSNQTAENPVFTVFKDNEILYRAQL ASEDTNAQKTITNCFLLKNKIWCISLVEIYDTGDN VIRPKLFAVKIPEQCT	4	5

シダーウイルスGタンパク質	MLSQLQKNYLDNSNQQGDKMNNPDKKLSVNFN PLELDKGQKDLNKSYYVKNKNYNVSNLLNESLH DIKFCIYCIFSLLIIITIINIITISIVITRLKVHEENNGM ESPNLQSIQDSLSSLTNMINTEITPRIGILVTATSVT LSSSINYVGTKTNQLVNELKDYITKSCGFKVPEL KLHECNISCADPKISKSAMYSTNAYAELAGPPKIF CKSVSKDPDFRLKQIDYVIPVQQDRSICMNNPLL DISDGFFTYIHYEGINSCKKSDSFKVLLSHGEIVD RGDYRPSLYLLSSHYHPYSMQVINCVPVTCNQSS FVFCHISNNTKTLDNSDYSSDEYYITYFNGIDRPK TKKIPINNMTADNRYIHFTFSGGGGVCLGEEFIIP VTTVINTDVFTHDYCESFNCSVQTGKSLKEICSES LRSPTNSSRYNLNGIMIISQNNMTDFKIQLNGITY NKLSFGSPGRLSKTLGQVLYYQSSMSWDTYLKA GFVEKWKPFTPNWMNNTVISRPNQGNCPRYHKC PEICYGGTYNDIAPLDLGKDMYVSVILDSDQLAE NPEITVFNSTTILYKERVSKDELNTRSTTTSCFLFL DEPWCISVLETNRFNGKSIRPEIYSYKIPKYC	6	7
コウモリパラミクソウイルスGタンパク質, Eid_hel/GH-M74a/GHA/2009	MPQKTVEFINMNSPLERGVSTLSDKKTLNQSKIT KQGYFGLGSHSERNWKKQKNQNDHYMTVSTMI LEILVVLGIMFNLIVLTMVYYQNDNINQRMAELT SNITVLNLNLNQLTNKIQREIIPRITLIDTATTITIPS AITYILATLTTRISELLPSINQKCEFKTPTLVLNDC RINCTPPLNPSDGVKMSSLATNLVAHGPSPCRNF SSVPTIYYYRIPGLYNRTALDERCILNPRLTISSTK FAYVHSEYDKNCTRGFKYYELMTFGEILEGPEKE PRMFSRSFYSPTNAVNYHSCTPIVTVNEGYFLCLE CTSSDPLYKANLSNSTFHLVILRHNKDEKIVSMPS FNLSTDQEYVQIIPAEGGGTAESGNLYFPCIGRLL HKRVTHPLCKKSNCSRTDDESCLKSYYNQGSPQ HQVVNCLIRIRNAQRDNPTWDVITVDLTNTYPGS RSRIFGSFSKPMLYQSSVSWHTLLQVAEITDLDK YQLDWLDTPYISRPGGSECPFGNYCPTVCWEGT YNDVYSLTPNNDLFVTVYLKSEQVAENPYFAIFS RDQILKEFPLDAWISSARTTTISCFMFNNEIWCIA ALEITRLNDDIIRPIYYSFWLPTDCRTPYPHTGKM TRVPLRSTYNY	8	9

Mojiang ウイルス, Tongguan 1 Gタンパク質	MATNRDNTITSAEVSQEDKVKKYYGVETAEKVA DSISGNKVFILMNTLLILTGAIITITLNITNLTAAKS QQNMLKIIQDDVNAKLEMFVNLDQLVKGEIKPK VSLINTAVSVSIPGQISNLQTKFLQKYVYLEESITK QCTCNPLSGIFPTSGPTYPPTDKPDDDTTDDDKV DTTIKPIEYPKPDGCNRTGDHFTMEPGANFYTVP NLGPASSNSDECYTNPSFSIGSSIYMFSQEIRKTDC TAGEILSIQIVLGRIVDKGQQGPQASPLLVWAVPN PKIINSCAVAAGDEMGWVLCSVTLTAASGEPIPH MFDGFWLYKLEPDTEVVSYRITGYAYLLDKQYD SVFIGKGGGIQKGNDLYFQMYGLSRNRQSFKAL CEHGSCLGTGGGGYQVLCDRAVMSFGSEESLITN AYLKVNDLASGKPVIIGQTFPPSDSYKGSNGRMY TIGDKYGLYLAPSSWNRYLRFGITPDISVRSTTWL KSQDPIMKILSTCTNTDRDMCPEICNTRGYQDIFP LSEDSEYYTYIGITPNNGGTKNFVAVRDSDGHIAS IDILQNYYSITSATISCFMYKDEIWCIAITEGKKQK DNPQRIYAHSYKIRQMCYNMKSATVTVGNAKNI TIRRY	10	11

【０２００】

いくつかの実施形態では、Ｇタンパク質は、配列番号１～１１のいずれかに示される配列を有し、または配列番号１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０または１１のいずれか１つと少なくとも８０％または約８０％、少なくとも８１％または約８１％、少なくとも８２％または約８２％、少なくとも８３％または約８３％、少なくとも８４％または約８４％、少なくとも８５％または約８５％、少なくとも８６％または約８６％、少なくとも８７％または約８７％、少なくとも８８％または約８８％、少なくとも８９％または約８９％、少なくとも９０％または約９０％、少なくとも９１％または約９１％、少なくとも９２％または約９２％、少なくとも９３％または約９３％、少なくとも９４％または約９４％、少なくとも９５％または約９５％、少なくとも９６％または約９６％、少なくとも９７％または約９７％、少なくとも９８％または約９８％、または少なくとも９９％または約９９％同一である配列を有するその機能的に活性なバリアントまたは生物学的に活性な部分である。いくつかの実施形態では、Ｇタンパク質は、配列番号１に示される配列を有し、または配列番号１と少なくとも８０％または約８０％、少なくとも９０％または約９０％、少なくとも９５％または約９５％、または少なくとも９９％または約９９％同一である配列を有するその機能的に活性なバリアントまたは生物学的に活性な部分である。いくつかの実施形態では、Ｇタンパク質は、配列番号４に示される配列を有し、または配列番号４と少なくとも８０％または約８０％、少なくとも９０％または約９０％、少なくとも９５％または約９５％、または少なくとも９９％または約９９％同一である配列を有するその機能的に活性なバリアントまたは生物学的に活性な部分である。いくつかの実施形態では、Ｇタンパク質は、配列番号５に示される配列を有し、または配列番号５と少なくとも８０％または約８０％、少なくとも９０％または約９０％、少なくとも９５％または約９５％、または少なくとも９９％または約９９％同一である配列を有するその機能的に活性なバリアントまたは生物学的に活性な部分である。

【０２０１】

特定の実施形態では、Ｇタンパク質または機能的に活性なバリアントもしくは生物学的に活性な部分は、ヘニパウイルスＦタンパク質、例えば、ＮｉＶ－ＦまたはＨｅＶ－Ｆと

併せて融合活性を保持するタンパク質である。融合活性には、２つの膜内腔、例えば、その脂質二重層にヘニパウイルスＦ及びＧタンパク質が埋め込まれた標的化脂質粒子の内腔、ならびに標的細胞、例えば、標的化エンベロープタンパク質によって認識されるまたは結合する表面受容体または分子を含有する細胞の細胞質の融合を促進または容易化するためのヘニパウイルスＦタンパク質と併せたＧタンパク質の活性が含まれる。いくつかの実施形態では、Ｆタンパク質及びＧタンパク質は、同じヘニパウイルス種からのものである（例えば、ＮｉＶ－Ｇ及びＮｉＶ－Ｆ）。いくつかの実施形態では、Ｆタンパク質及びＧタンパク質は、異なるヘニパウイルス種からのものである（例えば、ＮｉＶ－Ｇ及びＨｅＶ－Ｆ）。

【０２０２】

特定の実施形態では、Ｇタンパク質は、配列番号１、配列番号２、配列番号３、配列番号４、配列番号５、配列番号６、配列番号７、配列番号８、配列番号９、配列番号１０または配列番号１１に示されるアミノ酸の配列を有し、または融合活性を保持するその機能的に活性なバリアントまたは生物学的に活性な部分である。いくつかの実施形態では、機能的に活性なバリアントは、配列番号１、配列番号２、配列番号３、配列番号４、配列番号５、配列番号６、配列番号７、配列番号８、配列番号９、配列番号１０または配列番号１１と少なくとも８０％または約８０％、少なくとも８５％または約８５％、少なくとも９０％または約９０％、少なくとも９１％または約９１％、少なくとも９２％または約９２％、少なくとも９３％または約９３％、少なくとも９４％または約９４％、少なくとも９５％または約９５％、９６％または約９６％、少なくとも９７％または約９７％、少なくとも９８％または約９８％、または少なくとも９９％または約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、ヘニパウイルスＦタンパク質（例えば、ＮｉＶ－ＦまたはＨｅＶ－Ｆ）と併せて融合活性を保持する。いくつかの実施形態では、生物学的に活性な部分は、配列番号１、配列番号２、配列番号３、配列番号４、配列番号５、配列番号６、配列番号７、配列番号８、配列番号９、配列番号１０または配列番号１１と少なくとも８０％または約８０％、少なくとも８５％または約８５％、少なくとも９０％または約９０％、少なくとも９１％または約９１％、少なくとも９２％または約９２％、少なくとも９３％または約９３％、少なくとも９４％または約９４％、少なくとも９５％または約９５％、９６％または約９６％、少なくとも９７％または約９７％、少なくとも９８％または約９８％、または少なくとも９９％または約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、ヘニパウイルスＦタンパク質（例えば、ＮｉＶ－ＦまたはＨｅＶ－Ｆ）と併せて融合活性を保持する。

【０２０３】

融合活性を保持することに対する言及には、配列番号１、配列番号２、配列番号３、配列番号４、配列番号５、配列番号６、配列番号７、配列番号８、配列番号９、配列番号１０または配列番号１１に示されるような対応する野生型Ｇタンパク質の結合のレベルまたは程度の１０％または約１０％～１５０％または約１５０％の間またはそれを超え、例えば、対応する野生型Ｇタンパク質の融合活性のレベルまたは程度の少なくとも１０％または少なくとも約１０％、例えば、対応する野生型Ｇタンパク質の融合活性のレベルまたは程度の少なくとも１５％または少なくとも約１５％、例えば、対応する野生型Ｇタンパク質の融合活性のレベルまたは程度の少なくとも２０％または少なくとも約２０％、例えば、対応する野生型Ｇタンパク質の融合活性のレベルまたは程度の少なくとも２５％または少なくとも約２５％、例えば、対応する野生型Ｇタンパク質の融合活性のレベルまたは程度の少なくとも３０％または少なくとも約３０％、例えば、対応する野生型Ｇタンパク質の融合活性のレベルまたは程度の少なくとも３５％または少なくとも約３５％、例えば、対応する野生型Ｇタンパク質の融合活性のレベルまたは程度の少なくとも４０％または少なくとも約４０％、例えば、対応する野生型Ｇタンパク質の融合活性のレベルまたは程度の少なくとも４５％または少なくとも約４５％、例えば、対応する野生型Ｇタンパク質の融合活性のレベルまたは程度の少なくとも５０％または少なくとも約５０％、例えば、対応する野生型Ｇタンパク質の融合活性のレベルまたは程度の少なくとも５５％または少な

くとも約５５％、例えば、対応する野生型Ｇタンパク質の融合活性のレベルまたは程度の少なくとも６０％または少なくとも約６０％、例えば、対応する野生型Ｇタンパク質の融合活性のレベルまたは程度の少なくとも６５％または少なくとも約６５％、例えば、対応する野生型Ｇタンパク質の融合活性のレベルまたは程度の少なくとも７０％または少なくとも約７０％、例えば、対応する野生型Ｇタンパク質の融合活性のレベルまたは程度の少なくとも７５％または少なくとも約７５％、例えば、対応する野生型Ｇタンパク質の融合活性のレベルまたは程度の少なくとも８０％または少なくとも約８０％、例えば、対応する野生型Ｇタンパク質の融合活性のレベルまたは程度の少なくとも８５％または少なくとも約８５％、例えば、対応する野生型Ｇタンパク質の融合活性のレベルまたは程度の少なくとも９０％または少なくとも約９０％、例えば、対応する野生型Ｇタンパク質の融合活性のレベルまたは程度の少なくとも９５％または少なくとも約９５％、例えば、対応する野生型Ｇタンパク質の融合活性のレベルまたは程度の少なくとも１００％または少なくとも約１００％、または例えば、対応する野生型Ｇタンパク質の融合活性のレベルまたは程度の少なくとも１２０％または少なくとも約１２０％である（ヘニパウイルスＦタンパク質と併せた）活性が含まれる。

【０２０４】

いくつかの実施形態では、Ｇタンパク質は、１つ以上のアミノ酸変異、例えば、１つ以上のアミノ酸挿入、欠失、置換または切断を含有する機能的に活性なバリアントまたは生物学的に活性な部分である変異体Ｇタンパク質である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の変異は、参照Ｇタンパク質配列と比較したアミノ酸のアミノ酸挿入、欠失、置換または切断に関する。いくつかの実施形態では、参照Ｇタンパク質配列は、Ｇタンパク質またはその生物学的に活性な部分の野生型配列である。いくつかの実施形態では、その機能的に活性なバリアントまたは生物学的に活性な部分は、野生型ヘンドラ（ＨｅＶ）ウイルスＧタンパク質、野生型ニパ（ＮｉＶ）ウイルスＧ－タンパク質（ＮｉＶ－Ｇ）、野生型シダー（ＣｅｄＰＶ）ウイルスＧ－タンパク質、野生型Ｍｏｊｉａｎｇウイルス Ｇ－タンパク質、野生型コウモリパラミクソウイルスＧ－タンパク質またはその生物学的に活性な部分の変異体である。いくつかの実施形態では、野生型Ｇタンパク質は、配列番号１、配列番号２、配列番号３、配列番号４、配列番号５、配列番号６、配列番号７、配列番号８、配列番号９、配列番号１０または配列番号１１のいずれか１つに示される配列を有する。

【０２０５】

いくつかの実施形態では、Ｇタンパク質は、野生型ヘンドラ（ＨｅＶ）ウイルスＧタンパク質、野生型ニパ（ＮｉＶ）ウイルスＧ－タンパク質（ＮｉＶ－Ｇ）、野生型シダー（ＣｅｄＰＶ）ウイルスＧ－タンパク質、野生型Ｍｏｊｉａｎｇウイルス Ｇ－タンパク質、野生型コウモリパラミクソウイルスＧ－タンパク質のＮ末端及び／またはＣ末端で切断された断片である生物学的に活性な部分である変異体Ｇタンパク質である。特定の実施形態では、切断は、細胞質ドメインのすべてまたは一部分のＮ末端切断である。いくつかの実施形態では、変異体Ｇタンパク質は、切断型であり、かつ配列番号１、配列番号２、配列番号３、配列番号４、配列番号５、配列番号６、配列番号７、配列番号８、配列番号９、配列番号１０または配列番号１１のいずれか１つに示される野生型Ｇタンパク質等の野生型ＧタンパクのＮ末端でまたはその近くで最大で４９個の連続アミノ酸残基を欠く生物学的に活性な部分である。いくつかの実施形態では、変異体Ｆタンパク質は、切断型であり、野生型ＧタンパクのＮ末端で最大で４９個の連続アミノ酸、例えば、最大で４９、４８、４７、４６、４５、４４、４３、４２、４１、４０、３０、３８、３７、３６、３５、３４、３３、３２、３１、３０、２９、２８、２７、２６、２５、２４、２３、２２、２１、２０、１９、１８、１７、１６、１５、１４、１３、１２、１１、１０、９、８、７、６、５、４、３、２または１個の連続アミノ酸を欠く。

【０２０６】

いくつかの実施形態では、Ｇタンパク質は、野生型ニパウイルスＧ（ＮｉＶ－Ｇ）タンパク質またはヘンドラウイルスＧタンパク質であり、またはその機能的に活性なバリアン

トもしくは生物学的に活性な部分である。いくつかの実施形態では、Ｇタンパク質は、配列番号１、配列番号４または配列番号５に示される配列を有するＮｉＶ－Ｇタンパク質であり、または配列番号１、配列番号４または配列番号５と少なくとも８０％または約８０％、少なくとも８１％または約８１％、少なくとも８２％または約８２％、少なくとも８３％または約８３％、少なくとも８４％または約８４％、少なくとも８５％または約８５％、少なくとも８６％または約８６％、少なくとも８７％または約８７％、少なくとも８８％または約８８％、少なくとも８９％または約８９％、少なくとも９０％または約９０％、少なくとも９１％または約９１％、少なくとも９２％または約９２％、少なくとも９３％または約９３％、少なくとも９４％または約９４％、少なくとも９５％または約９５％、９６％または約９６％、少なくとも９７％または約９７％、少なくとも９８％または約９８％、少なくとも９９％または約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を有する機能的バリアントまたはその生物学的に活性な部分である。いくつかの実施形態では、Ｇタンパク質は、配列番号１に示される配列を有するＮｉＶ－Ｇタンパク質であり、または配列番号１と少なくとも８０％または約８０％、少なくとも８１％または約８１％、少なくとも８２％または約８２％、少なくとも８３％または約８３％、少なくとも８４％または約８４％、少なくとも８５％または約８５％、少なくとも８６％または約８６％、少なくとも８７％または約８７％、少なくとも８８％または約８８％、少なくとも８９％または約８９％、少なくとも９０％または約９０％、少なくとも９１％または約９１％、少なくとも９２％または約９２％、少なくとも９３％または約９３％、少なくとも９４％または約９４％、少なくとも９５％または約９５％、９６％または約９６％、少なくとも９７％または約９７％、少なくとも９８％または約９８％、少なくとも９９％または約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を有する機能的バリアントまたはその生物学的に活性な部分である。いくつかの実施形態では、Ｇタンパク質は、配列番号１に示される配列を有するＮｉＶ－Ｇタンパク質である。いくつかの実施形態では、Ｇタンパク質は、配列番号４に示される配列を有するＮｉＶ－Ｇタンパク質であり、または配列番号４と少なくとも８０％または約８０％、少なくとも８１％または約８１％、少なくとも８２％または約８２％、少なくとも８３％または約８３％、少なくとも８４％または約８４％、少なくとも８５％または約８５％、少なくとも８６％または約８６％、少なくとも８７％または約８７％、少なくとも８８％または約８８％、少なくとも８９％または約８９％、少なくとも９０％または約９０％、少なくとも９１％または約９１％、少なくとも９２％または約９２％、少なくとも９３％または約９３％、少なくとも９４％または約９４％、少なくとも９５％または約９５％、９６％または約９６％、少なくとも９７％または約９７％、少なくとも９８％または約９８％、少なくとも９９％または約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を有する機能的バリアントまたはその生物学的に活性な部分である。いくつかの実施形態では、Ｇタンパク質は、配列番号４に示される配列を有するＮｉＶ－Ｇタンパク質である。いくつかの実施形態では、Ｇタンパク質は、配列番号５に示される配列を有するＮｉＶ－Ｇタンパク質であり、または配列番号５と少なくとも８０％または約８０％、少なくとも８１％または約８１％、少なくとも８２％または約８２％、少なくとも８３％または約８３％、少なくとも８４％または約８４％、少なくとも８５％または約８５％、少なくとも８６％または約８６％、少なくとも８７％または約８７％、少なくとも８８％または約８８％、少なくとも８９％または約８９％、少なくとも９０％または約９０％、少なくとも９１％または約９１％、少なくとも９２％または約９２％、少なくとも９３％または約９３％、少なくとも９４％または約９４％、少なくとも９５％または約９５％、９６％または約９６％、少なくとも９７％または約９７％、少なくとも９８％または約９８％、少なくとも９９％または約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を有する機能的バリアントまたはその生物学的に活性な部分である。いくつかの実施形態では、Ｇタンパク質は、配列番号５に示される配列を有するＮｉＶ－Ｇタンパク質である。

【０２０７】

いくつかの実施形態では、Ｇタンパク質は、野生型ＮｉＶ－Ｇの生物学的に活性な部分である変異体ＮｉＶ－Ｇタンパク質である。いくつかの実施形態では、生物学的に活性な

部分は、Ｎ末端で切断された断片である。いくつかの実施形態では、変異体ＮｉＶ－Ｇタンパク質は、切断型であり、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号１、配列番号４または配列番号５）のＮ末端でまたはその近くで最大で５個の連続アミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号１、配列番号４または配列番号５）のＮ末端でまたはその近くで最大で６個の連続アミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号１、配列番号４または配列番号５）のＮ末端でまたはその近くで最大で７個の連続アミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号１、配列番号４または配列番号５）のＮ末端でまたはその近くで最大で８個の連続アミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号１、配列番号４または配列番号５）のＮ末端でまたはその近くで最大で９個の連続アミノ酸残基野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号１、配列番号４または配列番号５）のＮ末端でまたはその近くで最大で１０個の連続アミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号１、配列番号４または配列番号５）のＮ末端でまたはその近くで最大で１１個の連続アミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号１、配列番号４または配列番号５）のＮ末端でまたはその近くで最大で１２個の連続アミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号１、配列番号４または配列番号５）のＮ末端でまたはその近くで最大で１３個の連続アミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号１、配列番号４または配列番号５）のＮ末端でまたはその近くで最大で１４個の連続アミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号１、配列番号４または配列番号５）のＮ末端でまたはその近くで最大で１５個の連続アミノ酸残基野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号１、配列番号４または配列番号５）のＮ末端でまたはその近くで最大で１６個の連続アミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号１、配列番号４または配列番号５）のＮ末端でまたはその近くで最大で１７個の連続アミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号１、配列番号４または配列番号５）のＮ末端でまたはその近くで最大で１８個の連続アミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号１、配列番号４または配列番号５）のＮ末端でまたはその近くで最大で１９個の連続アミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号１、配列番号４または配列番号５）のＮ末端でまたはその近くで最大で２０個の連続アミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号１、配列番号４または配列番号５）のＮ末端でまたはその近くで最大で２１個の連続アミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号１、配列番号４または配列番号５）のＮ末端でまたはその近くで最大で２２個の連続アミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号１、配列番号４または配列番号５）のＮ末端でまたはその近くで最大で２３個の連続アミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号１、配列番号４または配列番号５）のＮ末端でまたはその近くで最大で２４個の連続アミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号１、配列番号４または配列番号５）のＮ末端でまたはその近くで最大で２５個の連続アミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号１、配列番号４または配列番号５）のＮ末端でまたはその近くで最大で２６個の連続アミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号１、配列番号４または配列番号５）のＮ末端でまたはその近くで最大で２７個の連続アミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号１、配列番号４または配列番号５）のＮ末端でまたはその近くで最大で２８個の連続アミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号１、配列番号４または配列番号５）のＮ末端でまたはその近くで最大で２９個の連続アミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号１、配列番号４または配列番号５）のＮ末端でまたはその近くで最大で３０個の連続アミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号１、配列番号４または配列番号５）のＮ末端でまたはその近くで最大で３１個の連続アミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号１、配列番号４または配列番号５）のＮ末端でまたはその近くで最大で３２個の連続アミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号１、配列番号４または配列番号５）のＮ末端でまたはその近くで最大で３３個の連続アミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号１、配列番号４または配列番号５）のＮ末端でまたはその近くで最大で３４個の連続アミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号１、配列番号４または配列番号５）のＮ末端でまたはその近くで最大で３５個の連続アミノ酸残基、野

生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号１、配列番号４または配列番号５）のＮ末端でまたはその近くで最大で３６個の連続アミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号１、配列番号４または配列番号５）のＮ末端でまたはその近くで最大で３７個の連続アミノ酸残基野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号１、配列番号４または配列番号５）のＮ末端でまたはその近くで最大で３８個の連続アミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号１、配列番号４または配列番号５）のＮ末端でまたはその近くで最大で３９個の連続アミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号１、配列番号４または配列番号５）のＮ末端でまたはその近くで最大で４０個の連続アミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号１、配列番号４または配列番号５）のＮ末端でまたはその近くで最大で４１個の連続アミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号１、配列番号４または配列番号５）のＮ末端でまたはその近くで最大で４２個の連続アミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号１、配列番号４または配列番号５）のＮ末端でまたはその近くで最大で４３個の連続アミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号１、配列番号４または配列番号５）のＮ末端でまたはその近くで最大で４４個の連続アミノ酸残基、または野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号１、配列番号４または配列番号５）のＮ末端でまたはその近くで最大で４５個の連続アミノ酸残基を欠く。

【０２０８】

いくつかの実施形態では、変異体ＮｉＶ－Ｇタンパク質は、切断型であり、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号１、配列番号４または配列番号５）のＮ末端でまたはその近くで５個の連続アミノ酸残基を欠く。いくつかの実施形態では、変異体ＮｉＶ－Ｇタンパク質は、配列番号１２に示されるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、変異体ＮｉＶ－Ｇタンパク質は、切断型であり、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号１、配列番号４または配列番号１０）のＮ末端でまたはその近くで５個の連続アミノ酸残基を欠く。いくつかの実施形態では、変異体ＮｉＶ－Ｇタンパク質は、配列番号４４に示されるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、変異体ＮｉＶ－Ｇタンパク質は、切断型であり、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号１、配列番号４または配列番号５）のＮ末端でまたはその近くで１５個の連続アミノ酸残基を欠く。いくつかの実施形態では、変異体ＮｉＶ－Ｇタンパク質は、配列番号４５に示されるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、変異体ＮｉＶ－Ｇタンパク質は、切断型であり、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号１、配列番号４または配列番号５）のＮ末端でまたはその近くで２０個の連続アミノ酸残基を欠く。いくつかの実施形態では、変異体ＮｉＶ－Ｇタンパク質は、配列番号１３に示されるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、変異体ＮｉＶ－Ｇタンパク質は、切断型であり、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号１、配列番号４または配列番号５）のＮ末端でまたはその近くで２５個の連続アミノ酸残基を欠く。いくつかの実施形態では、変異体ＮｉＶ－Ｇタンパク質は、配列番号１４に示されるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、変異体ＮｉＶ－Ｇタンパク質は、切断型であり、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号１、配列番号４または配列番号５）のＮ末端でまたはその近くで３０個の連続アミノ酸残基を欠く。いくつかの実施形態では、変異体ＮｉＶ－Ｇタンパク質は、配列番号４３に示されるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、変異体ＮｉＶ－Ｇタンパク質は、切断型であり、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号１、配列番号４または配列番号５）のＮ末端でまたはその近くで３４個の連続アミノ酸残基を欠く。いくつかの実施形態では、変異体ＮｉＶ－Ｇタンパク質は、配列番号４２に示されるアミノ酸配列を含む。

【０２０９】

いくつかの実施形態では、ＮｉＶ－Ｇタンパク質は、細胞質ドメインを含有しない生物学的に活性な部分である。いくつかの実施形態では、細胞質ドメインを有しないＮｉＶ－Ｇタンパク質は、配列番号２２によってコードされる。

【０２１０】

いくつかの実施形態では、変異体ＮｉＶ－Ｇタンパク質は、配列番号１２～１４、１７、１８及び２２、または４２～４５のいずれかに示される配列を含み、または配列番号１

２～１４、１７、１８及び２２または４２～４５と少なくとも８０％または８０％、少なくとも８１％または約８１％、少なくとも８２％または約８２％、少なくとも８３％または約８３％、８４％または約８４％、少なくとも８５％または約８５％、少なくとも８６％または約８６％、または少なくとも８７％または約８７％、少なくとも８８％または約８８％、または少なくとも８９％または約８９％、約９０％、少なくとも９１％または約９１％、少なくとも９２％または約９２％、少なくとも９３％または約９３％、少なくとも９４％または約９４％、少なくとも９５％または約９５％、９６％または約９６％、少なくとも９７％または約９７％、少なくとも９８％または約９８％、または少なくとも９９％または約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するその機能的バリアントである。

【０２１１】

いくつかの実施形態では、変異体ＮｉＶ－Ｇタンパク質は、配列番号１２または配列番号１２と少なくとも８０％または約８０％、少なくとも８１％または約８１％、少なくとも８２％または約８２％、少なくとも８３％または約８３％、８４％または約８４％、少なくとも８５％または約８５％、少なくとも８６％または約８６％、または少なくとも８７％または約８７％、少なくとも８８％または約８８％、または少なくとも８９％または約８９％、少なくとも９０％または約９０％、少なくとも９１％または約９１％、少なくとも９２％または約９２％、少なくとも９３％または約９３％、少なくとも９４％または約９４％、少なくとも９５％または約９５％、９６％または約９６％、少なくとも９７％または約９７％、少なくとも９８％または約９８％、または少なくとも９９％または約９９％の配列同一性を有するその機能的バリアントに示されるように、または配列番号１７または配列番号１７と少なくとも８０％または約８０％、少なくとも８１％または約８１％、少なくとも８２％または約８２％、少なくとも８３％または約８３％、８４％または約８４％、少なくとも８５％または約８５％、少なくとも８６％または約８６％、または少なくとも８７％または約８７％、少なくとも８８％または約８８％、または少なくとも８９％または約８９％、少なくとも９０％または約９０％、少なくとも９１％または約９１％、少なくとも９２％または約９２％、少なくとも９３％または約９３％、少なくとも９４％または約９４％、少なくとも９５％または約９５％、９６％または約９６％、少なくとも９７％または約９７％、少なくとも９８％または約９８％、または少なくとも９９％または約９９％の配列同一性を有するその機能的バリアントに示されるように、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号１、配列番号４または配列番号５）のＮ末端でまたはその近くで５アミノ酸の切断を有する。いくつかの実施形態では、変異体ＮｉＶ－Ｇタンパク質は、配列番号４４または配列番号４４と少なくとも８０％または約８０％、少なくとも８１％または約８１％、少なくとも８２％または約８２％、少なくとも８３％または約８３％、８４％または約８４％、少なくとも８５％または約８５％、少なくとも８６％または約８６％、または少なくとも８７％または約８７％、少なくとも８８％または約８８％、または少なくとも８９％または約８９％、少なくとも９０％または約９０％、少なくとも９１％または約９１％、少なくとも９２％または約９２％、少なくとも９３％または約９３％、少なくとも９４％または約９４％、少なくとも９５％または約９５％、９６％または約９６％、少なくとも９７％または約９７％、少なくとも９８％または約９８％、または少なくとも９９％または約９９％の配列同一性を有するその機能的バリアントに示されるように、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号１、配列番号４または配列番号５）のＮ末端でまたはその近くで１０アミノ酸の切断を有する。いくつかの実施形態では、変異体ＮｉＶ－Ｇタンパク質は、配列番号１３または配列番号１３と少なくとも８０％または約８０％、少なくとも８１％または約８１％、少なくとも８２％または約８２％、少なくとも８３％または約８３％、８４％または約８４％、少なくとも８５％または約８５％、少なくとも８６％または約８６％、または少なくとも８７％または約８７％、少なくとも８８％または約８８％、または少なくとも８９％または約８９％、少なくとも９０％または約９０％、少なくとも９１％または約９１％、少なくとも９２％または約９２％、少なくとも９３％または約９３％、少なくとも９４％または約９４％、少なくとも９５％

または約９５％、９６％または約９６％、少なくとも９７％または約９７％、少なくとも９８％または約９８％、または少なくとも９９％または約９９％の配列同一性を有するその機能的バリアントに示されるように、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号１、配列番号４または配列番号５）のＮ末端でまたはその近くで２０アミノ酸の切断を有する。いくつかの実施形態では、変異体ＮｉＶ－Ｇタンパク質は、配列番号１４または配列番号１４と少なくとも８０％または約８０％、少なくとも８１％または約８１％、少なくとも８２％または約８２％、少なくとも８３％または約８３％、８４％または約８４％、少なくとも８５％または約８５％、少なくとも８６％または約８６％、または少なくとも８７％または約８７％、少なくとも８８％または約８８％、または少なくとも８９％または約８９％、少なくとも９０％または約９０％、少なくとも９１％または約９１％、少なくとも９２％または約９２％、少なくとも９３％または約９３％、少なくとも９４％または約９４％、少なくとも９５％または約９５％、９６％または約９６％、少なくとも９７％または約９７％、少なくとも９８％または約９８％、または少なくとも９９％または約９９％の配列同一性を有するその機能的バリアントに示されるように、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号１、配列番号４または配列番号５）のＮ末端でまたはその近くで２５アミノ酸の切断を有する。いくつかの実施形態では、変異体ＮｉＶ－Ｇタンパク質は、配列番号１７または配列番号１７と少なくとも８０％または約８０％、少なくとも８１％または約８１％、少なくとも８２％または約８２％、少なくとも８３％または約８３％、８４％または約８４％、少なくとも８５％または約８５％、少なくとも８６％または約８６％、または少なくとも８７％または約８７％、少なくとも８８％または約８８％、または少なくとも８９％または約８９％、少なくとも９０％または約９０％、少なくとも９１％または約９１％、少なくとも９２％または約９２％、少なくとも９３％または約９３％、少なくとも９４％または約９４％、少なくとも９５％または約９５％、９６％または約９６％、少なくとも９７％または約９７％、少なくとも９８％または約９８％、または少なくとも９９％または約９９％の配列同一性を有するその機能的バリアントに示されるように、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号１、配列番号４または配列番号５）のＮ末端でまたはその近くで３３アミノ酸の切断を有する。いくつかの実施形態では、変異体ＮｉＶ－Ｇタンパク質は、配列番号１８または配列番号１８と少なくとも８０％または約８０％、少なくとも８１％または約８１％、少なくとも８２％または約８２％、少なくとも８３％または約８３％、８４％または約８４％、少なくとも８５％または約８５％、少なくとも８６％または約８６％、または少なくとも８７％または約８７％、または少なくとも８８％または約８８％、または少なくとも８９％または約８９％、少なくとも９０％または約９０％、少なくとも９１％または約９１％、少なくとも９２％または約９２％、少なくとも９３％または約９３％、少なくとも９４％または約９４％、少なくとも９５％または約９５％、９６％または約９６％、少なくとも９７％または約９７％、少なくとも９８％または約９８％、または少なくとも９９％または約９９％の配列同一性を有するその機能的バリアントに示されるように、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号１、配列番号４または配列番号５）のＮ末端でまたはその近くで３４アミノ酸の切断を有する。いくつかの実施形態では、変異体ＮｉＶ－Ｇタンパク質は、配列番号２２または配列番号２２と少なくとも８０％または約８０％、少なくとも８１％または約８１％、少なくとも８２％または約８２％、少なくとも８３％または約８３％、８４％または約８４％、少なくとも８５％または約８５％、少なくとも８６％または約８６％、または少なくとも８７％または約８７％、少なくとも８８％または約８８％、または少なくとも８９％または約８９％、少なくとも９０％または約９０％、少なくとも９１％または約９１％、少なくとも９２％または約９２％、少なくとも９３％または約９３％、少なくとも９４％または約９４％、少なくとも９５％または約９５％、９６％または約９６％、少なくとも９７％または約９７％、少なくとも９８％または約９８％、または少なくとも９９％または約９９％の配列同一性を有するその機能的バリアントに示されるように、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号１、配列番号４または配列番号５）のＮ末端でまたはその近くで４８アミノ酸の切断を有する。

【０２１２】
いくつかの実施形態では、変異体ＮｉＶ－Ｇタンパク質は、配列番号４５または配列番号４５と少なくとも８０％または約８０％、少なくとも８１％または約８１％、少なくとも８２％または約８２％、少なくとも８３％または約８３％、８４％または約８４％、少なくとも８５％または約８５％、少なくとも８６％または約８６％、または少なくとも８７％または約８７％、少なくとも８８％または約８８％、または少なくとも８９％または約８９％、少なくとも９０％または約９０％、少なくとも９１％または約９１％、少なくとも９２％または約９２％、少なくとも９３％または約９３％、少なくとも９４％または約９４％、少なくとも９５％または約９５％、９６％または約９６％、少なくとも９７％または約９７％、少なくとも９８％または約９８％、または少なくとも９９％または約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するその機能的バリアントに示されるように、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号１、配列番号４または配列番号５）のＮ末端またはその近くで１５アミノ酸の切断を有する。
【０２１３】
いくつかの実施形態では、変異体ＮｉＶ－Ｇタンパク質は、配列番号１３または配列番号１３と少なくとも８０％または約８０％、少なくとも８１％または約８１％、少なくとも８２％または約８２％、少なくとも８３％または約８３％、８４％または約８４％、少なくとも８５％または約８５％、少なくとも８６％または約８６％、または少なくとも８７％または約８７％、少なくとも８８％または約８８％、または少なくとも８９％または約８９％、少なくとも９０％または約９０％、少なくとも９１％または約９１％、少なくとも９２％または約９２％、少なくとも９３％または約９３％、少なくとも９４％または約９４％、少なくとも９５％または約９５％、９６％または約９６％、少なくとも９７％または約９７％、少なくとも９８％または約９８％、または少なくとも９９％または約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するその機能的バリアントに示されるように、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号１、配列番号４または配列番号５）のＮ末端またはその近くで２０アミノ酸の切断を有する。
【０２１４】
いくつかの実施形態では、変異体ＮｉＶ－Ｇタンパク質は、配列番号１４または配列番号１４と少なくとも８０％または約８０％、少なくとも８１％または約８１％、少なくとも８２％または約８２％、少なくとも８３％または約８３％、８４％または約８４％、少なくとも８５％または約８５％、少なくとも８６％または約８６％、または少なくとも８７％または約８７％、少なくとも８８％または約８８％、または少なくとも８９％または約８９％、少なくとも９０％または約９０％、少なくとも９１％または約９１％、少なくとも９２％または約９２％、少なくとも９３％または約９３％、少なくとも９４％または約９４％、少なくとも９５％または約９５％、９６％または約９６％、少なくとも９７％または約９７％、少なくとも９８％または約９８％、または少なくとも９９％または約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するその機能的バリアントに示されるように、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号１、配列番号４または配列番号５）のＮ末端またはその近くで２５アミノ酸の切断を有する。
【０２１５】
いくつかの実施形態では、変異体ＮｉＶ－Ｇタンパク質は、配列番号４３または配列番号４３と少なくとも８０％または約８０％、少なくとも８１％または約８１％、少なくとも８２％または約８２％、少なくとも８３％または約８３％、８４％または約８４％、少なくとも８５％または約８５％、少なくとも８６％または約８６％、または少なくとも８７％または約８７％、少なくとも８８％または約８８％、または少なくとも８９％または約８９％、少なくとも９０％または約９０％、少なくとも９１％または約９１％、少なくとも９２％または約９２％、少なくとも９３％または約９３％、少なくとも９４％または約９４％、少なくとも９５％または約９５％、９６％または約９６％、少なくとも９７％または約９７％、少なくとも９８％または約９８％、または少なくとも９９％または約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するその機能的バリアントに示されるように

、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号１、配列番号４または配列番号５）のＮ末端でまたはその近くで３０アミノ酸の切断を有する。

【０２１６】

いくつかの実施形態では、変異体ＮｉＶ－Ｇタンパク質は、配列番号４２または配列番号４２と少なくとも８０％または約８０％、少なくとも８１％または約８１％、少なくとも８２％または約８２％、少なくとも８３％または約８３％、８４％または約８４％、少なくとも８５％または約８５％、少なくとも８６％または約８６％、または少なくとも８７％または約８７％、少なくとも８８％または約８８％、または少なくとも８９％または約８９％、少なくとも９０％または約９０％、少なくとも９１％または約９１％、少なくとも９２％または約９２％、少なくとも９３％または約９３％、少なくとも９４％または約９４％、少なくとも９５％または約９５％、９６％または約９６％、少なくとも９７％または約９７％、少なくとも９８％または約９８％、または少なくとも９９％または約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するその機能的バリアントに示されるように、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号４または配列番号５）のＮ末端でまたはその近くで３４アミノ酸の切断を有する。

【０２１７】

いくつかの実施形態では、変異体ＮｉＶ－Ｇタンパク質は、配列番号２２または配列番号２２と少なくとも８０％または約８０％、少なくとも８１％または約８１％、少なくとも８２％または約８２％、少なくとも８３％または約８３％、８４％または約８４％、少なくとも８５％または約８５％、少なくとも８６％または約８６％、または少なくとも８７％または約８７％、少なくとも８８％または約８８％、または少なくとも８９％または約８９％、少なくとも９０％または約９０％、少なくとも９１％または約９１％、少なくとも９２％または約９２％、少なくとも９３％または約９３％、少なくとも９４％または約９４％、少なくとも９５％または約９５％、９６％または約９６％、少なくとも９７％または約９７％、少なくとも９８％または約９８％、または少なくとも９９％または約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するその機能的バリアントに示されるように、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号１、配列番号４または配列番号５）のＮ末端でまたはその近くで４８アミノ酸の切断を有する。

【０２１８】

いくつかの実施形態では、Ｇタンパク質は、野生型ＨｅＶ－Ｇの生物学的に活性な部分である変異体ＨｅＶ－Ｇタンパク質である。いくつかの実施形態では、生物学的に活性な部分は、Ｎ末端で切断された断片である。

【０２１９】

いくつかの実施形態では、Ｇタンパク質は、配列番号２３または２４に示される配列を有する野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質であり、または配列番号２３または２４と少なくとも８０％または約８０％、少なくとも８１％または約８１％、少なくとも８２％または約８２％、少なくとも８３％または約８３％、少なくとも８４％または約８４％、８５％または約８５％、少なくとも８６％または約８６％、少なくとも８７％または約８７％、８８％または約８８％、少なくとも８９％または約８９％、少なくとも９０％または約９０％、少なくとも９１％または約９１％、少なくとも９２％または約９２％、少なくとも９３％または約９３％、少なくとも９４％または約９４％、少なくとも９５％または約９５％、９６％または約９６％、少なくとも９７％または約９７％、少なくとも９８％または約９８％、または少なくとも９９％または約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するその機能的バリアントまたは生物学的に活性な部分である。

【０２２０】

いくつかの実施形態では、Ｇタンパク質は、野生型ＨｅＶ－Ｇ（配列番号２３または配列番号２４）の生物学的に活性な部分である変異体ＨｅＶ－Ｇタンパク質である。いくつかの実施形態では、生物学的に活性な部分は、Ｎ末端で切断された断片である。いくつかの実施形態では、変異体ＨｅＶ－Ｇタンパク質は、切断型であり、野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号２３または２４）のＮ末端でまたはその近くで最大で５個の連続アミノ

酸残基、野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号２３または２４）のＮ末端でまたはその近くで最大で６個の連続アミノ酸残基、野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号２３または２４）のＮ末端でまたはその近くで最大で７個の連続アミノ酸残基または野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号２３または２４）のＮ末端でまたはその近くで最大で８個の連続アミノ酸残基、野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号２３または２４）のＮ末端でまたはその近くで最大で９個の連続アミノ酸残基、野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号２３または２４）のＮ末端でまたはその近くで最大で１０個の連続アミノ酸残基、野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号２３または２４）のＮ末端でまたはその近くで最大で１１個の連続アミノ酸残基、野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号２３または２４）のＮ末端でまたはその近くで最大で１２個の連続アミノ酸残基、野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号２３または２４）のＮ末端でまたはその近くで最大で１３個の連続アミノ酸残基、野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号２３または２４）のＮ末端でまたはその近くで最大で１４個の連続アミノ酸残基、野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号２３または２４）のＮ末端でまたはその近くで最大で１５個の連続アミノ酸残基、野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号２３または２４）のＮ末端でまたはその近くで最大で１６個の連続アミノ酸残基、野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号２３または２４）のＮ末端でまたはその近くで最大で１７個の連続アミノ酸残基、野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号２３または２４）のＮ末端でまたはその近くで最大で１８個の連続アミノ酸残基、野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号２３または２４）のＮ末端でまたはその近くで最大で１９個の連続アミノ酸残基、野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号２３または２４）のＮ末端でまたはその近くで最大で２０個の連続アミノ酸残基、野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号２３または２４）のＮ末端でまたはその近くで最大で２１個の連続アミノ酸残基、野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号２３または２４）のＮ末端でまたはその近くで最大で２２個の連続アミノ酸残基、野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号２３または２４）のＮ末端でまたはその近くで最大で２３個の連続アミノ酸残基、野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号２３または２４）のＮ末端でまたはその近くで最大で２４個の連続アミノ酸残基、野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号２３または２４）のＮ末端でまたはその近くで最大で２５個の連続アミノ酸残基、野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号２３または２４）のＮ末端でまたはその近くで最大で２６個の連続アミノ酸残基、野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号２３または２４）のＮ末端でまたはその近くで最大で２７個の連続アミノ酸残基、野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号２３または２４）のＮ末端でまたはその近くで最大で２８個の連続アミノ酸残基、野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号２３または２４）のＮ末端でまたはその近くで最大で２９個の連続アミノ酸残基、野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号２３または２４）のＮ末端でまたはその近くで最大で３０個の連続アミノ酸残基、野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号２３または２４）のＮ末端でまたはその近くで最大で３１個の連続アミノ酸残基、野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号２３または２４）のＮ末端でまたはその近くで最大で３２個の連続アミノ酸残基、野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号２３または２４）のＮ末端でまたはその近くで最大で３３個の連続アミノ酸残基、野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号２３または２４）のＮ末端でまたはその近くで最大で３４個の連続アミノ酸残基、野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号２３または２４）のＮ末端でまたはその近くで最大で３５個の連続アミノ酸残基、野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号２３または２４）のＮ末端でまたはその近くで最大で３６個の連続アミノ酸残基、野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号２３または２４）のＮ末端でまたはその近くで最大で３７個の連続アミノ酸残基、野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号２３または２４）のＮ末端でまたはその近くで最大で３８個の連続アミノ酸残基、野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号２３または２４）のＮ末端でまたはその近くで最大で３９個の連続アミノ酸残基、野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号２３または２４）のＮ末端でまたはその近くで最大で４０個の連続アミノ酸残基、野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号２３または２４）のＮ末端でまたはその近くで最大で４１個の連続アミノ酸残基、野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号

２３または２４）のＮ末端でまたはその近くで最大で４２個の連続アミノ酸残基、野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号２３または２４）のＮ末端でまたはその近くで最大で４３個の連続アミノ酸残基、野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号２３または２４）のＮ末端でまたはその近くで最大で４４個の連続アミノ酸残基、または野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号２３または２４）のＮ末端でまたはその近くで最大で４５個の連続アミノ酸残基を欠く。

【０２２１】

いくつかの実施形態では、ＨｅＶ－Ｇタンパク質は、細胞質ドメインを含有しない生物学的に活性な部分である。いくつかの実施形態では、変異体ＨｅＶ－Ｇタンパク質は、配列番号２５または配列番号２５と少なくとも８０％または約８０％、少なくとも８１％または約８１％、少なくとも８２％または約８２％、少なくとも８３％または約８３％、８４％または約８４％、少なくとも８５％または約８５％、少なくとも８６％または約８６％、または少なくとも８７％または約８７％、少なくとも８８％または約８８％、または少なくとも８９％または約８９％、少なくとも９０％または約９０％、少なくとも９１％または約９１％、少なくとも９２％または約９２％、少なくとも９３％または約９３％、少なくとも９４％または約９４％、少なくとも９５％または約９５％、９６％または約９６％、少なくとも９７％または約９７％、少なくとも９８％または約９８％、または少なくとも９９％または約９９％の配列同一性を有するその機能的バリアントに示されるように、野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号２３または２４）のＮ末端細胞質ドメインを欠く。いくつかの実施形態では、変異体ＨｅＶ－Ｇタンパク質は、配列番号２６または配列番号２６と少なくとも８０％または約８０％、少なくとも８１％または約８１％、少なくとも８２％または約８２％、少なくとも８３％または約８３％、８４％または約８４％、少なくとも８５％または約８５％、少なくとも８６％または約８６％、または少なくとも８７％または約８７％、少なくとも８８％または約８８％、または少なくとも８９％または約８９％、少なくとも９０％または約９０％、少なくとも９１％または約９１％、少なくとも９２％または約９２％、少なくとも９３％または約９３％、少なくとも９４％または約９４％、少なくとも９５％または約９５％、９６％または約９６％、少なくとも９７％または約９７％、少なくとも９８％または約９８％、または少なくとも９９％または約９９％の配列同一性を有するその機能的バリアントに示されるように、野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号２３または２４）のＮ末端細胞質ドメインを欠く。

【０２２２】

いくつかの実施形態では、Ｇタンパク質またはその機能的に活性なバリアントもしくは生物学的に活性な部分は、エフリンＢ２またはエフリンＢ３に結合する。いくつかの態様では、Ｇタンパク質は、配列番号２４、配列番号２３、配列番号４、配列番号６、配列番号５、配列番号８または配列番号１０のいずれか１つに示されるアミノ酸の配列を有し、またはエフリンＢ２またはエフリンＢ３に結合することができるその機能的に活性なバリアントまたはその生物学的に活性な部分である。いくつかの実施形態では、機能的に活性なバリアントまたは生物学的に活性な部分は、配列番号２４、配列番号２３、配列番号４、配列番号６、配列番号５、配列番号８または配列番号１０のいずれかと少なくとも８０％または約８０％、少なくとも８１％または約８１％、少なくとも８２％または約８２％、少なくとも８３％または約８３％、少なくとも８４％または約８４％、少なくとも８５％または約８５％、８６％または約８６％、少なくとも８７％または約８７％、少なくとも８８％または約８８％、または少なくとも８９％または約８９％、少なくとも９０％または約９０％、少なくとも９１％または約９１％、少なくとも９２％または約９２％、少なくとも９３％または約９３％、少なくとも９４％または約９４％、少なくとも９５％または約９５％、９６％または約９６％、少なくとも９７％または約９７％、少なくとも９８％または約９８％、または少なくとも９９％または約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列、またはその機能的に活性なバリアントもしくは生物学的に活性な部分を有し、エフリンＢ２またはＢ３への結合を保持する。

【０２２３】

いくつかの実施形態では、機能的に活性なバリアントまたは生物学的に活性な部分は、配列番号２７、配列番号２３、配列番号４、配列番号６、配列番号５、配列番号８または配列番号１０と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも９０％または約９０％、少なくとも９１％または約９１％、少なくとも９２％または約９２％、少なくとも９３％または約９３％、少なくとも９４％または約９４％、少なくとも９５％または約９５％、９６％または約９６％、少なくとも９７％または約９７％、少なくとも９８％または約９８％、または少なくとも９９％または約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列、またはその機能的に活性なバリアントもしくは生物学的に活性な部分を有し、エフリンＢ２またはＢ３への結合を保持する。エフリンＢ２またはＢ３への結合を保持することに対する言及には、配列番号２７、配列番号２３、配列番号４、配列番号６、配列番号５、配列番号８または配列番号１０に示されるような対応する野生型Ｇタンパク質、またはその機能的に活性なバリアントもしくは生物学的に活性な部分の結合のレベルまたは程度の少なくとも５％または少なくとも約５％少なくとも約５％、配列番号２７、配列番号２３、配列番号４、配列番号６、配列番号５、配列番号８または配列番号１０に示されるような対応する野生型Ｇタンパク質、またはその機能的に活性なバリアントもしくは生物学的に活性な部分の結合のレベルまたは程度の１０％、配列番号２７、配列番号２３、配列番号４、配列番号６、配列番号５、配列番号８または配列番号１０に示されるような対応する野生型Ｇタンパク質、またはその機能的に活性なバリアントもしくは生物学的に活性な部分の結合のレベルまたは程度の１５％、配列番号２７、配列番号２３、配列番号４、配列番号６、配列番号５、配列番号８または配列番号１０に示されるような対応する野生型Ｇタンパク質、またはその機能的に活性なバリアントもしくは生物学的に活性な部分の結合のレベルまたは程度の２０％、配列番号２７、配列番号２３、配列番号４、配列番号６、配列番号５、配列番号８または配列番号１０に示されるような対応する野生型Ｇタンパク質、または機能的に活性なバリアントもしくは生物学的に活性な部分の結合のレベルまたは程度の２５％、配列番号２７、配列番号２３、配列番号４、配列番号６、配列番号５、配列番号８または配列番号１０に示されるような対応する野生型Ｇタンパク質、またはその機能的に活性なバリアントもしくは生物学的に活性な部分の結合のレベルまたは程度の３０％、配列番号２７、配列番号２３、配列番号４、配列番号６、配列番号５、配列番号８または配列番号１０に示されるような対応する野生型Ｇタンパク質、またはその機能的に活性なバリアントもしくは生物学的に活性な部分の結合のレベルまたは程度の３５％、配列番号２７、配列番号２３、配列番号４、配列番号６、配列番号５、配列番号８または配列番号１０に示されるような対応する野生型Ｇタンパク質、またはその機能的に活性なバリアントもしくは生物学的に活性な部分の結合のレベルまたは程度の４０％、配列番号２７、配列番号２３、配列番号４、配列番号６、配列番号５、配列番号８または配列番号１０に示されるような対応する野生型Ｇタンパク質、またはその機能的に活性なバリアントもしくは生物学的に活性な部分の結合のレベルまたは程度の４５％、配列番号２７、配列番号２３、配列番号４、配列番号６、配列番号５、配列番号８または配列番号１０に示されるような対応する野生型Ｇタンパク質、またはその機能的に活性なバリアントもしくは生物学的に活性な部分の結合のレベルまたは程度の５０％、配列番号２７、配列番号２３、配列番号４、配列番号６、配列番号５、配列番号８または配列番号１０に示されるような対応する野生型Ｇタンパク質、またはその機能的に活性なバリアントもしくは生物学的に活性な部分の結合のレベルまたは程度の５５％、配列番号２７、配列番号２３、配列番号４、配列番号６、配列番号５、配列番号８または配列番号１０に示されるような対応する野生型Ｇタンパク質、またはその機能的に活性なバリアントもしくは生物学的に活性な部分の結合のレベルまたは程度の６０％、配列番号２７、配列番号２３、配列番号４、配列番号６、配列番号５、配列番号８または配列番号１０に示されるような対応する野生型Ｇタンパク質、またはその機能的に活性なバリアントもしくは生物学的に活性な部分の結合のレベルまたは程度の６５％、配列番号２７、配列番号２３、配列番号４、配列番号６、配列番号５、配列番号８または配列番号１０に示されるような対応する野生型Ｇタンパク質またはその機能的に活性なバリアントもしくは生物学的に活性な部分の結合のレ

ベルまたは程度の７０％、例えば、配列番号２７、配列番号２３、配列番号４、配列番号６、配列番号５、配列番号８または配列番号１０に示されるような対応する野生型Ｇタンパク質、またはその機能的に活性なバリアントもしくは生物学的に活性な部分の結合のレベルまたは程度の少なくとも７５％または少なくとも約７５％、例えば、配列番号２７、配列番号２３、配列番号４、配列番号６、配列番号５、配列番号８または配列番号１０に示されるような対応する野生型Ｇタンパク質、またはその機能的に活性なバリアントもしくは生物学的に活性な部分の結合のレベルまたは程度の少なくとも８０％または少なくとも約８０％、例えば、配列番号２７、配列番号２３、配列番号４、配列番号６、配列番号５、配列番号８または配列番号１０に示されるような対応する野生型Ｇタンパク質、またはその機能的に活性なバリアントもしくは生物学的に活性な部分の結合のレベルまたは程度の少なくとも８５％または少なくとも約８５％、例えば、配列番号２７、配列番号２３、配列番号４、配列番号６、配列番号５、配列番号８または配列番号１０に示されるような対応する野生型Ｇタンパク質、またはその機能的に活性なバリアントもしくは生物学的に活性な部分の結合のレベルまたは程度の少なくとも９０％または少なくとも約９０％、または例えば、配列番号２７、配列番号２３、配列番号４、配列番号６、配列番号５、配列番号８または配列番号１０に示されるような対応する野生型Ｇタンパク質、またはその機能的に活性なバリアントもしくは生物学的に活性な部分の結合のレベルまたは程度の少なくとも９５％または少なくとも約９５％である結合が含まれる。いくつかの実施形態では、Ｇタンパク質は、ＮｉＶ－Ｇまたはその機能的に活性なバリアントもしくは生物学的に活性な部分であり、エフリンＢ２またはエフリンＢ３に結合する。いくつかの態様では、ＮｉＶ－Ｇは、配列番号４、配列番号５または配列番号２７に示されるアミノ酸の配列を有し、またはエフリンＢ２またはエフリンＢ３に結合することができるその機能的に活性なバリアントまたはその生物学的に活性な部分である。いくつかの実施形態では、機能的に活性なバリアントまたは生物学的に活性な部分は、配列番号４、配列番号５または配列番号２７と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも９０％または約９０％、少なくとも９１％または約９１％、少なくとも９２％または約９２％、少なくとも９３％または約９３％、少なくとも９４％または約９４％、少なくとも９５％または約９５％、９６％または約９６％、少なくとも９７％または約９７％、少なくとも９８％または約９８％、または少なくとも９９％または約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を有し、エフリンＢ２またはＢ３への結合を保持する。例示的な生物学的に活性な部分には、細胞質ドメインのすべてまたは一部分、例えば、１つ以上、例えば、１～４９個の連続Ｎ末端アミノ酸残基を欠くＮ末端切断バリアントが含まれる。エフリンＢ２またはＢ３への結合を保持することに対する言及には、配列番号４、配列番号５または配列番号２７に示されるような対応する野生型ＮｉＶ－Ｇの結合のレベルまたは程度の少なくとも５％または少なくとも約５％、配列番号４、配列番号５または配列番号２７に示されるような対応する野生型ＮｉＶ－Ｇの結合のレベルまたは程度の１０％、配列番号４、配列番号５または配列番号２７に示されるような対応する野生型ＮｉＶ－Ｇの結合のレベルまたは程度の１５％、配列番号４、配列番号５または配列番号２７に示されるような対応する野生型ＮｉＶ－Ｇの結合のレベルまたは程度の２０％、配列番号４、配列番号５または配列番号２７に示されるような対応する野生型ＮｉＶ－Ｇの結合のレベルまたは程度の２５％、配列番号４、配列番号５または配列番号２７に示されるような対応する野生型ＮｉＶ－Ｇの結合のレベルまたは程度の３０％、配列番号４、配列番号５または配列番号２７に示されるような対応する野生型ＮｉＶ－Ｇの結合のレベルまたは程度の３５％、配列番号４、配列番号５または配列番号２７に示されるような対応する野生型ＮｉＶ－Ｇの結合のレベルまたは程度の４０％、配列番号４、配列番号５または配列番号２７に示されるような対応する野生型ＮｉＶ－Ｇの結合のレベルまたは程度の４５％、配列番号４、配列番号５または配列番号２７に示されるような対応する野生型ＮｉＶ－Ｇの結合のレベルまたは程度の５０％、配列番号４、配列番号５または配列番号２７に示されるような対応する野生型ＮｉＶ－Ｇの結合のレベルまたは程度の５５％、配列番号４、配列番号５または配列番号２７に示されるような対応する野生型ＮｉＶ－Ｇの結合のレベルまたは程度の６０％、配列

番号４、配列番号５または配列番号２７に示されるような対応する野生型ＮｉＶ－Ｇの結合のレベルまたは程度の６５％、配列番号４、配列番号５または配列番号２７に示されるような対応する野生型ＮｉＶ－Ｇの結合のレベルまたは程度の７０％、例えば、配列番号４、配列番号５または配列番号２７に示されるような対応する野生型ＮｉＶ－Ｇの結合のレベルまたは程度の少なくとも７５％または少なくとも約７５％、例えば、配列番号４、配列番号５または配列番号２７に示されるような対応する野生型ＮＩＶ－Ｇの結合のレベルまたは程度の少なくとも８０％または少なくとも約８０％、例えば、配列番号４、配列番号５または配列番号２７に示されるような対応する野生型ＮｉＶ－Ｇの結合のレベルまたは程度の少なくとも８５％または少なくとも約８５％、例えば、配列番号４、配列番号５または配列番号２７に示されるような対応する野生型ＮｉＶ－Ｇの結合のレベルまたは程度の少なくとも９０％または少なくとも約９０％、または例えば、配列番号４、配列番号５または配列番号２７に示されるような対応する野生型ＮｉＶ－Ｇの結合のレベルまたは程度の少なくとも９５％または少なくとも約９５％である結合が含まれる。

【０２２４】

いくつかの実施形態では、Ｇタンパク質またはその生物学的は、野生型Ｇタンパク質のネイティブ結合パートナーについて低減した結合を示す変異体Ｇタンパク質である。いくつかの実施形態では、変異体Ｇタンパク質またはその生物学的に活性な部分は、野生型Ｎｉｖ－Ｇの変異体であり、ネイティブ結合パートナーエフリンＢ２またはエフリンＢ３の一方または両方への低減した結合を示す。いくつかの実施形態では、変異体Ｇ－タンパク質または生物学的に活性な部分、例えば、変異体ＮｉＶ－Ｇタンパク質は、ネイティブ結合パートナーへの低減した結合を示す。いくつかの実施形態では、エフリンＢ２またはエフリンＢ３への低減した結合は、５％または約５％、１０％または約１０％、１５％または約１５％、２０％または約２０％、２５％または約２５％、３０％または約３０％、４０％または約４０％、５０％または約５０％、６０％または約６０％、７０％または約７０％、８０％または約８０％、９０％または約９０％、または１００％または約１００％を超えて低減する。

【０２２５】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の変異は、形質導入効率を改善し得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の変異は、エフリンＢ２またはエフリンＢ３ではない他の所望の細胞タイプの特異的標的化を可能とする。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の変異は、少なくとも１つの天然受容体への結合を少なくとも部分的に不可能にし、例えば、エフリンＢ２またはエフリンＢ３のうちの少なくとも１つへの結合を低減した。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の変異は、天然受容体認識と干渉する。

【０２２６】

いくつかの実施形態では、Ｇタンパク質は、ＨｅＶ－Ｇまたはその機能的に活性なバリアントもしくは生物学的に活性な部分であり、エフリンＢ２またはエフリンＢ３に結合する。いくつかの態様では、ＨｅＶ－Ｇは、配列番号２３または２４に示されるアミノ酸の配列を有し、またはエフリンＢ２またはエフリンＢ３に結合することができるその機能的に活性なバリアントまたはその生物学的に活性な部分である。いくつかの実施形態では、機能的に活性なバリアントまたは生物学的に活性な部分は、配列番号２３または２４と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも９０％または約９０％、少なくとも９１％または約９１％、少なくとも９２％または約９２％、少なくとも９３％または約９３％、少なくとも９４％または約９４％、少なくとも９５％または約９５％、９６％または約９６％、少なくとも９７％または約９７％、少なくとも９８％または約９８％、または少なくとも９９％または約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を有し、エフリンＢ２またはＢ３への結合を保持する。例示的な生物学的に活性な部分には、細胞質ドメインのすべてまたは一部分、例えば、１つ以上、例えば、１～４９個の連続Ｎ末端アミノ酸残基を欠くＮ末端切断バリアントが含まれる。エフリンＢ２またはＢ３への結合を保持することに対する言及には、配列番号２３または２４に示されるような対応する野生型ＨｅＶ－Ｇの結合のレベルまたは程度の少なくとも５％または少なくとも約５％、配列番号２

３または２４に示されるような対応する野生型ＨｅＶ－Ｇの結合のレベルまたは程度の１０％、配列番号２３または２４に示されるような対応する野生型ＨｅＶ－Ｇの結合のレベルまたは程度の１５％、配列番号２３または２４に示されるような対応する野生型ＨｅＶ－Ｇの結合のレベルまたは程度の２０％、配列番号２３または２４に示されるような対応する野生型ＨｅＶ－Ｇの結合のレベルまたは程度の２５％、配列番号２３または２４に示されるような対応する野生型ＨｅＶ－Ｇの結合のレベルまたは程度の３０％、配列番号２３または２４に示されるような対応する野生型ＨｅＶ－Ｇの結合のレベルまたは程度の３５％、配列番号２３または２４に示されるような対応する野生型ＨｅＶ－Ｇの結合のレベルまたは程度の４０％、配列番号２３または２４に示されるような対応する野生型ＨｅＶ－Ｇの結合のレベルまたは程度の４５％、配列番号２３または２４に示されるような対応する野生型ＨｅＶ－Ｇの結合のレベルまたは程度の５０％、配列番号２３または２４に示されるような対応する野生型ＨｅＶ－Ｇの結合のレベルまたは程度の５５％、配列番号２３または２４に示されるような対応する野生型ＨｅＶ－Ｇの結合のレベルまたは程度の６０％、配列番号２３または２４に示されるような対応する野生型ＨｅＶ－Ｇの結合のレベルまたは程度の６５％、配列番号２３または２４に示されるような対応する野生型ＨｅＶ－Ｇの結合のレベルまたは程度の７０％、例えば、配列番号２３または２４に示されるような対応する野生型ＨｅＶ－Ｇの結合のレベルまたは程度の少なくとも７５％または少なくとも約７５％、例えば、配列番号２３または２４に示されるような対応する野生型ＨｅＶ－Ｇの結合のレベルまたは程度の少なくとも８０％または少なくとも約８０％、例えば、配列番号２３または２４に示されるような対応する野生型ＮＩＶ－Ｇの結合のレベルまたは程度の少なくとも８５％または少なくとも約８５％、例えば、配列番号２３または２４に示されるような対応する野生型ＨｅＶ－Ｇの結合のレベルまたは程度の少なくとも９０％または少なくとも約９０％、または例えば、配列番号２３または２４に示されるような対応する野生型ＨｅＶ－Ｇの結合のレベルまたは程度の少なくとも９５％または少なくとも約９５％である結合が含まれる。

【０２２７】

いくつかの実施形態では、Ｇタンパク質またはその生物学的は、野生型Ｇタンパク質のネイティブ結合パートナーについて低減した結合を示す変異体Ｇタンパク質である。いくつかの実施形態では、変異体Ｇタンパク質またはその生物学的に活性な部分は、野生型Ｎｉｖ－Ｇの変異体であり、ネイティブ結合パートナーエフリンＢ２またはエフリンＢ３の一方または両方への低減した結合を示す。いくつかの実施形態では、変異体Ｇ－タンパク質または生物学的に活性な部分、例えば、変異体ＮｉＶ－Ｇタンパク質は、ネイティブ結合パートナーへの低減した結合を示す。いくつかの実施形態では、エフリンＢ２またはエフリンＢ３への低減した結合は、５％または約５％、１０％または約１０％、１５％または約１５％、２０％または約２０％、２５％または約２５％、３０％または約３０％、４０％または約４０％、５０％または約５０％、６０％または約６０％、７０％または約７０％、８０％または約８０％、９０％または約９０％、または１００％または約１００％を超えて低減する。

【０２２８】

いくつかの実施形態では、Ｇタンパク質は、エフリンＢ２及びエフリンＢ３の一方または両方との相互作用に関与する残基における１つ以上のアミノ酸置換を含有する。いくつかの実施形態では、アミノ酸置換は、配列番号４に示される付番を参照して変異Ｅ５０１Ａ、Ｗ５０４Ａ、Ｑ５３０Ａ及びＥ５３３Ａに対応する。

【０２２９】

いくつかの実施形態では、Ｇタンパク質は、変異体Ｇタンパク質である。いくつかの実施形態では、Ｇタンパク質は、配列番号４に示される付番を参照してＥ５０１Ａ、Ｗ５０４Ａ、Ｑ５３０Ａ及びＥ５３３Ａからなる群から選択される１つ以上のアミノ酸置換を含有する変異体Ｇタンパク質である。いくつかの実施形態では、Ｇタンパク質は、配列番号４を参照してＥ５０１Ａ、Ｗ５０４Ａ、Ｑ５３０Ａ及びＥ５３３Ａからなる群から選択される１つ以上のアミノ酸置換を含有する変異体Ｇタンパク質であり、Ｎ末端切断を含有す

るその生物学的に活性な部分である。いくつかの実施形態では、変異体ＮｉＶ－Ｇタンパク質またはその生物学的に活性な部分は、切断型であり、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号４）のＮ末端でまたはその近くで最大で５個の連続アミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号４）のＮ末端でまたはその近くで６個の連続アミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号４）のＮ末端でまたはその近くで７個の連続アミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号４）のＮ末端でまたはその近くで８個の連続アミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号４）のＮ末端でまたはその近くで９個の連続アミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号４）のＮ末端でまたはその近くで最大で１０個の連続アミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号４）のＮ末端でまたはその近くで１１個の連続アミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号４）のＮ末端でまたはその近くで１２個の連続アミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号４）のＮ末端でまたはその近くで１３個の連続アミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号４）のＮ末端でまたはその近くで１４個の連続アミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号４）のＮ末端でまたはその近くで最大で１５個の連続アミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号４）のＮ末端でまたはその近くで１６個の連続アミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号４）のＮ末端でまたはその近くで１７個の連続アミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号４）のＮ末端でまたはその近くで１８個の連続アミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号４）のＮ末端でまたはその近くで１９個の連続アミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号４）のＮ末端でまたはその近くで最大で２０個の連続アミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号４）のＮ末端でまたはその近くで２１個の連続アミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号４）のＮ末端でまたはその近くで２２個の連続アミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号４）のＮ末端でまたはその近くで２３個の連続アミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号４）のＮ末端でまたはその近くで２４個の連続アミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号４）のＮ末端でまたはその近くで最大で２５個の連続アミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号４）のＮ末端でまたはその近くで２６個の連続アミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号４）のＮ末端でまたはその近くで２７個の連続アミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号４）のＮ末端でまたはその近くで２８個の連続アミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号４）のＮ末端でまたはその近くで２９個の連続アミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号４）のＮ末端でまたはその近くで最大で３０個の連続アミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号４）のＮ末端でまたはその近くで最大で３１個の連続アミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号４）のＮ末端でまたはその近くで３２個の連続アミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号４）のＮ末端でまたはその近くで３３個の連続アミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号４）のＮ末端でまたはその近くで３４個の連続アミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号４）のＮ末端でまたはその近くで３５個の連続アミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号４）のＮ末端でまたはその近くで最大で３６個の連続アミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号４）のＮ末端でまたはその近くで最大で３７個の連続アミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号４）のＮ末端でまたはその近くで最大で３８個の連続アミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号４）のＮ末端でまたはその近くで最大で３９個の連続アミノ酸残基、または野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号４）のＮ末端でまたはその近くで最大で４０個の連続アミノ酸残基を欠く。

【０２３０】

いくつかの実施形態では、変異体ＮｉＶ－Ｇタンパク質は、配列番号１７または１８に示されるアミノ酸配列または配列番号１７または１８と少なくとも９０％または約９０％、少なくとも９１％または約９１％、少なくとも９２％または約９２％、少なくとも９３％または約９３％、少なくとも９４％または約９４％、少なくとも９５％または約９５％、９６％または約９６％、少なくとも９７％または約９７％、少なくとも９８％または約

９８％、または少なくとも９９％または約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を有する。特定の実施形態では、Ｇタンパク質は、配列番号１７または１８に示されるアミノ酸の配列を有する。いくつかの実施形態では、変異体ＮｉＶ－Ｇタンパク質は、配列番号１７に示されるアミノ酸配列または配列番号１７と少なくとも９０％または約９０％、少なくとも９１％または約９１％、少なくとも９２％または約９２％、少なくとも９３％または約９３％、少なくとも９４％または約９４％、少なくとも９５％または約９５％、９６％または約９６％、少なくとも９７％または約９７％、少なくとも９８％または約９８％、または少なくとも９９％または約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を有する。特定の実施形態では、Ｇタンパク質は、配列番号１７に示されるアミノ酸の配列を有する。いくつかの実施形態では、変異体ＮｉＶ－Ｇタンパク質は、配列番号１８に示されるアミノ酸配列または配列番号１８と少なくとも９０％または約９０％、少なくとも９１％または約９１％、少なくとも９２％または約９２％、少なくとも９３％または約９３％、少なくとも９４％または約９４％、少なくとも９５％または約９５％、９６％または約９６％、少なくとも９７％または約９７％、少なくとも９８％または約９８％、または少なくとも９９％または約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を有する。特定の実施形態では、Ｇタンパク質は、配列番号１８に示されるアミノ酸の配列を有する。

【０２３１】

いくつかの実施形態では、Ｇタンパク質は、配列番号４に示される付番を参照してＥ５０１Ａ、Ｗ５０４Ａ、Ｑ５３０Ａ及びＥ５３３Ａからなる群から選択される１つ以上のアミノ酸置換を含有する変異体Ｇタンパク質である。いくつかの実施形態では、Ｇタンパク質は、配列番号４を参照してＥ５０１Ａ、Ｗ５０４Ａ、Ｑ５３０Ａ及びＥ５３３Ａからなる群から選択される１つ以上のアミノ酸置換を含有する変異体Ｇタンパク質であり、Ｎ末端切断を含有するその生物学的に活性な部分である。

【０２３２】

ｂ．Ｆタンパク質

いくつかの実施形態では、ベクター－表面標的化部位は、疎水性融合ペプチドドメインを有するタンパク質を含むいくつかの実施形態では、ベクター－表面標的化部位は、ヘニパウイルスＦタンパク質分子またはその生物学的に活性な部分を含む。いくつかの実施形態では、ヘニパウイルスＦタンパク質は、ヘンドラ（Ｈｅｖ）ウイルスＦタンパク質、ニパ（ＮｉＶ）ウイルスＦ－タンパク質、シダー（ＣｅｄＰＶ）ウイルスＦタンパク質、Ｍｏｊｉａｎｇウイルスタンパク質またはコウモリパラミクソウイルスＦタンパク質またはその生物学的に活性な部分である。

【０２３３】

表３は、Ｆタンパク質の非限定的な例を提供する。いくつかの実施形態では、Ｆタンパク質分子またはその生物学的に活性な部分のＮ末端疎水性融合ペプチドドメインは、脂質二重層の外側に露出される。

【０２３４】

ヘニパウイルスのＦタンパク質は、シグナルペプチド（例えば、配列番号２８のアミノ酸残基１～２６に対応する）を含むＦ$_0$前駆体としてコードされる。シグナルペプチドの切断後、成熟Ｆ$_0$（例えば、配列番号２９）は、細胞表面に輸送され、次いでエンドサイトーシスされ、カテプシンＬによって切断されて成熟融合サブユニットＦ１及びＦ２となる。いくつかの実施形態では、シグナルペプチドは、配列番号３８に示されるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、Ｆ$_0$は、配列番号４１のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、Ｆ１サブユニットは、配列番号４６に示される配列アミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、Ｆ２サブユニットは、配列番号３９に示される配列アミノ酸配列を含む。Ｆ１及びＦ２サブユニットは、ジスルフィド結合によって会合され、細胞表面に戻ってリサイクルされる。Ｆ１サブユニットは、融合を誘導するために細胞膜に挿入することができる、Ｆ１サブユニットのＮ末端に位置する融合ペプチドドメインを含有する。いくつかの態様では、Ｇタンパク質が標的分子と係合し、Ｆからのその解離及び膜融合を媒介するための融合ペプチドの曝露をもたらすまで、融合は、Ｆタンパク質とＧ

タンパク質との会合によってブロックされる。

【０２３５】

異なるヘニパウイルス種間で、Ｆタンパク質の配列及び活性は、高度に保存されている。例えば、ＮｉＶ及びＨｅＶウイルスのＦタンパク質は、８９％のアミノ酸配列同一性を共有する。さらに、いくつかの場合では、ヘニパウイルスＦタンパク質は、融合を誘発するための他の種からのＧタンパク質との適合性を示す（Ｂｒａｎｄｅｌ－Ｔｒｅｔｈｅｗａｙ ｅｔ ａｌ．Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｖｉｒｏｌｏｇｙ．２０１９．９３（１３）：ｅ００５７７－１９）。いくつかの態様または提供される再標的化脂質粒子において、Ｆタンパク質は、Ｇタンパク質に対して異種であり、すなわち、Ｆ及びＧタンパク質または生物学的に活性な部分は、異なるヘニパウイルス種からのものである。例えば、Ｆタンパク質は、ヘンドラウイルスからのものであり、Ｇタンパク質は、ニパウイルスからのものである。他の態様では、Ｆタンパク質は、ヘニパウイルスの異なる種からのＦタンパク質の領域を含有するキメラＦタンパク質であり得る。いくつかの実施形態では、Ｆタンパク質のアミノ酸残基の領域をヘニパウイルスのある種から別のものに交換することは、アミノ酸挿入を含む種のＧタンパク質への融合をもたらし得る。（Ｂｒａｎｄｅｌ－Ｔｒｅｔｈｅｗａｙ ｅｔ ａｌ．Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｖｉｒｏｌｏｇｙ．２０１９．９３（１３）：ｅ００５７７－１９）。いくつかの場合では、キメラＦタンパク質は、あるヘニパウイルス種からの細胞外ドメイン及び異なるヘニパウイルス種からの膜貫通及び／または細胞質ドメインを含有する。例えば、Ｆタンパク質は、ヘンドラウイルスの細胞外ドメイン及びニパウイルスの膜貫通／細胞質ドメインを含有する。本明細書に開示されるＦタンパク質配列は主に、Ｎ末端シグナル配列を含む発現した配列として開示される。そのようなＮ末端シグナル配列は、一般的に、翻訳と共にまたは翻訳後に切断されるので、本明細書に開示されるすべてのＦタンパク質配列についての成熟タンパク質配列はまた、Ｎ末端シグナル配列を欠くものとして企図される。

【０２３６】

【表３】

表 3: F タンパク質

完全遺伝子名	配列	配列番号	配列番号(シグナル配列を有しない)
ヘンドラウイルスＦタンパク質	MATQEVRLKCLLCGIIVLVLSLEGLGILHYEKLSKIGLV KGITRKYKIKSNPLTKDIVIKMIPNVSNVSKCTGTVME NYKSRLTGILSPIKGAIELYNNNTHDLVGDVKLAGVV MAGIAIGIATAAQITAGVALYEAMKNADNINKLKSSIE STNEAVVKLQETAEKTVYVLTALQDYINTNLVPTIDQI SCKQTELALDLALSKYLSDLLFVFGPNLQDPVSNSMTI QAISQAFGGNYETLLRTLGYATEDFDDLLESDSIAGQI VYVDLSSYYIIVRVYFPILTEIQQAYVQELLPVSFNNDN SEWISIVPNFVLIRNTLISNIEVKYCLITKKSVICNQDYA TPMTASVRECLTGSTDKCPRELVVSSHVPRFALSGGVL FANCISVTCQCQTTGRAISQSGEQTLLMIDNTTCTTVV LGNIIISLGKYLGSINYNSESIAVGPPVYTDKVDISSQISS MNQSLQQSKDYIKEAQKILDTVNPSLISMLSMIILYVLS IAALCIGLITFISFVIVEKKRGNYSRLDDRQVRPVSNGD LYYIGT	28	29
ニパウイルスＦタンパク質	MVVILDKRCYCNLLILILMISECSVGILHYEKLSKIGLV KGVTRKYKIKSNPLTKDIVIKMIPNVSNMSQCTGSVME NYKTRLNGILTPIKGALEIYKNNTHDLVGDVRLAGVIM AGVAIGIATAAQITAGVALYEAMKNADNINKLKSSIES TNEAVVKLQETAEKTVYVLTALQDYINTNLVPTIDKIS CKQTELSLDLALSKYLSDLLFVFGPNLQDPVSNSMTIQ AISQAFGGNYETLLRTLGYATEDFDDLLESDSITGQIIY VDLSSYYIIVRVYFPILTEIQQAYIQELLPVSFNNDNSE WISIVPNFILVRNTLISNIEIGFCLITKRSVICNQDYATPM TNNMRECLTGSTEKCPRELVVSSHVPRFALSNGVLFA NCISVTCQCQTTGRAISQSGEQTLLMIDNTTCPTAVLG NVIISLGKYLGSVNYNSEGIAIGPPVFTDKVDISSQISSM NQSLQQSKDYIKEAQRLLDTVNPSLISMLSMIILYVLSI ASLCIGLITFISFIIVEKKRNTYSRLEDRRVRPTSSGDLY YIGT	30	31

シダーウイルス F タンパク質	MSNKRTTVLIIISYTLFYLNNAAIVGFDFDKLNKIGVVQ GRVLNYKIKGDPMTKDLVLKFIPNIVNITECVREPLSR YNETVRRLLLPIHNMLGLYLNNTNAKMTGLMIAGVIM GGIAIGIATAAQITAGFALYEAKKNTENIQKLTDSIMKT QDSIDKLTDSVGTSILILNKLQTYINNQLVPNLELLSCR QNKIEFDLMLTKYLVDLMTVIGPNINNPVNKDMTIQSL SLLFDGNYDIMMSELGYTPQDFLDLIESKSITGQIIYVD MENLYVVIRTYLPTLIEVPDAQIYEFNKITMSSNGGEY LSTIPNFILIRGNYMSNIDVATCYMTKASVICNQDYSLP MSQNLRSCYQGETEYCPVEAVIASHSPRFALTNGVIFA NCINTICRCQDNGKTITQNINQFVSMIDNSTCNDVMVD KFTIKVGKYMGRKDINNINIQIGPQIIIDKVDLSNEINK MNQSLKDSIFYLREAKRILDSVNISLISPSVQLFLIIISVL SFIILLIIIVYLYCKSKHSYKYNKFIDDPDYYNDYKRERI NGKASKSNNIYYVGD	32	33
Mojiang ウイルス, Tongguan 1 F タンパク質	MALNKNMFSSLFLGYLLVYATTVQSSIHYDSLSKVGVI KGLTYNYKIKGSPSTKLMVVKLIPNIDSVKNCTQKQY DEYKNLVRKALEPVKMAIDTMLNNVKSGNNKYRFAG AIMAGVALGVATAATVTAGIALHRSNENAQAIANMK SAIQNTNEAVKQLQLANKQTLAVIDTIRGEINNNIIPVI NQLSCDTIGLSVGIRLTQYYSEIITAFGPALQNPVNTRIT IQAISSVFNGNFDELLKIMGYTSGDLYEILHSELIRGNII DVDVDAGYIALEIEFPNLTLVPNAVVQELMPISYNIDG DEWVTLVPRFVLTRTTLLSNIDTSRCTITDSSVICDNDY ALPMSHELIGCLQGDTSKCAREKVVSSYVPKFALSDG LVYANCLNTICRCMDTDTPISQSLGATVSLLDNKRCSV YQVGDVLISVGSYLGDGEYNADNVELGPPIVIDKIDIG NQLAGINQTLQEAEDYIEKSEEFLKGVNPSIITLGSMVV LYIFMILIAIVSVIALVLSIKLTVKGNVVRQQFTYTQHV PSMENINYVSH	34	35

コウモリパラミクソウイルス Eid_hel/GH-M74a/GHA/2009 Fタンパク質	MKKKTDNPTISKRGHNHSRGIKSRALLRETDNYSNGLI VENLVRNCHHPSKNNLNYTKTQKRDSTIPYRVEERKG HYPKIKHLIDKSYKHIKRGKRRNGHNGNIITIILLLILIL KTQMSEGAIHYETLSKIGLIKGITREYKVKGTPSSKDIV IKLIPNVTGLNKCTNISMENYKEQLDKILIPINNIIELYA NSTKSAPGNARFAGVIIAGVALGVAAAAQITAGIALHE ARQNAERINLLKDSISATNNAVAELQEATGGIVNVITG MQDYINTNLVPQIDKLQCSQIKTALDISLSQYYSEILTV FGPNLQNPVTTSMSIQAISQSFGGNIDLLLNLLGYTAN DLLDLLESKSITGQITYINLEHYFMVIRVYYPIMTTISNA YVQELIKISFNVDGSEWVSLVPSYILIRNSYLSNIDISEC LITKNSVICRHDFAMPMSYTLKECLTGDTEKCPREAVV TSYVPRFAISGGVIYANCLSTTCQCYQTGKVIAQDGSQ TLMMIDNQTCSIVRIEEILISTGKYLGSQEYNTMHVSV GNPVFTDKLDITSQISNINQSIEQSKFYLDKSKAILDKIN LNLIGSVPISILFIIAILSLILSIITFVIVMIIVRRYNKYTPLI NSDPSSRRSTIQDVYIIPNPGEHSIRSAARSIDRDRD	36	37

【０２３７】

いくつかの実施形態では、Ｆタンパク質は、配列番号２８、配列番号２９、配列番号３０、配列番号３１、配列番号３２、配列番号３３、配列番号３４、配列番号３５、配列番号３６、または配列番号３７のいずれか１つによって示される配列をコードするヌクレオチド配列によってコードされ、または配列番号２８、配列番号２９、配列番号３０、配列番号３１、配列番号３２、配列番号３３、配列番号３４、配列番号３５、配列番号３６、または配列番号３７のいずれか１つと少なくとも８０％または約８０％、少なくとも８５％または約８５％、少なくとも９０％または約９０％、少なくとも９１％または約９１％、少なくとも９２％または約９２％、少なくとも９３％または約９３％、少なくとも９４％または約９４％、少なくとも９５％または約９５％、少なくとも９６％または約９６％、少なくとも９７％または約９７％、少なくとも９８％または約９８％、または少なくとも９９％または約９９％同一である配列を有するその機能的に活性なバリアントまたは生物学的に活性な部分である。いくつかの実施形態では、Ｆタンパク質は、配列番号２８、配列番号２９、配列番号３０、配列番号３１、配列番号３２、配列番号３３、配列番号３４、配列番号３５、配列番号３６、または配列番号３７のいずれか１つによって示される配列をコードするヌクレオチド配列によってコードされる。

【０２３８】

特定の実施形態では、Ｆタンパク質またはその機能的に活性なバリアントもしくは生物学的に活性な部分は、ヘニパウイルスＧタンパク質、例えば、セクションＩＶ．Ａ．２に示されるＧタンパク質（例えば、ＮｉＶ－ＧまたはＨｅＶ－Ｇ）と併せて融合活性を保持する。融合活性には、２つの膜内腔、例えば、その脂質二重層にヘニパウイルスＦ及びＧタンパク質が埋め込まれた標的化脂質粒子の内腔、ならびに標的細胞、例えば、標的化エンベロープタンパク質によって認識されるまたは結合する表面受容体または分子を含有する細胞の細胞質の融合を促進または容易化するためのＧタンパク質と併せたＦタンパク質の活性が含まれる。いくつかの実施形態では、Ｆタンパク質及びＧタンパク質は、同じヘニパウイルス種からのものである（例えば、ＮｉＶ－Ｇ及びＮｉＶ－Ｆ）。いくつかの実施形態では、Ｆタンパク質及びＧタンパク質は、異なるヘニパウイルス種からのものである（例えば、ＮｉＶ－Ｇ及びＨｅＶ－Ｆ）。特定の実施形態では、Ｆタンパク質またはその機能的に活性なバリアントもしくは生物学的に活性な部分は、カテプシンＬによって切

断される切断部位（例えば、配列番号３０のアミノ酸１０９～１１０の間の切断部位に対応する）を保持する。

【０２３９】

特定の実施形態では、Ｆタンパク質は、配列番号２８、配列番号２９、配列番号３０、配列番号３１、配列番号３２、配列番号３３、配列番号３４、配列番号３５、配列番号３６、または配列番号３７に示されるアミノ酸の配列を有し、または融合活性を保持するその機能的に活性なバリアントまたはその生物学的に活性な部分である。いくつかの実施形態では、機能的に活性なバリアントは、配列番号２８、配列番号２９、配列番号３０、配列番号３１、配列番号３２、配列番号３３、配列番号３４、配列番号３５、配列番号３６、または配列番号３７と少なくとも８０％または約８０％、少なくとも８５％または約８５％、少なくとも９０％または約９０％、少なくとも９１％または約９１％、少なくとも９２％または約９２％、少なくとも９３％または約９３％、少なくとも９４％または約９４％、少なくとも９５％または約９５％、９６％または約９６％、少なくとも９７％または約９７％、少なくとも９８％または約９８％、または少なくとも９９％または約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、ヘニパウイルスＧタンパク質（例えば、ＮｉＶ－ＧまたはＨｅＶ－Ｇ）と併せて融合活性を保持する。いくつかの実施形態では、生物学的に活性な部分は、配列番号２８、配列番号２９、配列番号３０、配列番号３１、配列番号３２、配列番号３３、配列番号３４、配列番号３５、配列番号３６、または配列番号３７と少なくとも８０％または約８０％、少なくとも８５％または約８５％、少なくとも９０％または約９０％、少なくとも９１％または約９１％、少なくとも９２％または約９２％、少なくとも９３％または約９３％、少なくとも９４％または約９４％、少なくとも９５％または約９５％、９６％または約９６％、少なくとも９７％または約９７％、少なくとも９８％または約９８％、または少なくとも９９％または約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【０２４０】

融合活性を保持することに対する言及には、配列番号２８、配列番号２９、配列番号３０、配列番号３１、配列番号３２、配列番号３３、配列番号３４、配列番号３５、配列番号３６、または配列番号３７に示されるような対応する野生型Ｆタンパク質の結合のレベルまたは程度の１０％または約１０％～１５０％または約１５０％またはそれを超え、例えば、対応する野生型Ｆタンパク質の融合活性のレベルまたは程度の少なくとも１０％または少なくとも約１０％、例えば、対応する野生型Ｆタンパク質の融合活性のレベルまたは程度の少なくとも１５％または少なくとも約１５％、例えば、対応する野生型Ｆタンパク質の融合活性のレベルまたは程度の少なくとも２０％または少なくとも約２０％、例えば、対応する野生型Ｆタンパク質の融合活性のレベルまたは程度の少なくとも２５％または少なくとも約２５％、例えば、対応する野生型Ｆタンパク質の融合活性のレベルまたは程度の少なくとも３０％または少なくとも約３０％、例えば、対応する野生型Ｆタンパク質の融合活性のレベルまたは程度の少なくとも３５％または少なくとも約３５％、例えば、対応する野生型Ｆタンパク質の融合活性のレベルまたは程度の少なくとも４０％または少なくとも約４０％、例えば、対応する野生型Ｆタンパク質の融合活性のレベルまたは程度の少なくとも４５％または少なくとも約４５％、例えば、対応する野生型Ｆタンパク質の融合活性のレベルまたは程度の少なくとも５０％または少なくとも約５０％、例えば、対応する野生型Ｆタンパク質の融合活性のレベルまたは程度の少なくとも５５％または少なくとも約５５％、例えば、対応する野生型Ｆタンパク質の融合活性のレベルまたは程度の少なくとも６０％または少なくとも約６０％、例えば、対応する野生型Ｆタンパク質の融合活性のレベルまたは程度の少なくとも６５％または少なくとも約６５％、例えば、対応する野生型Ｆタンパク質の融合活性のレベルまたは程度の少なくとも７０％または少なくとも約７０％、例えば、対応する野生型Ｆタンパク質の融合活性のレベルまたは程度の少なくとも７５％または少なくとも約７５％、例えば、対応する野生型Ｆタンパク質の融合活性のレベルまたは程度の少なくとも８０％または少なくとも約８０％、例えば、対応する野生型Ｆタンパク質の融合活性のレベルまたは程度の少なくとも８５％または少なく

とも約８５％、例えば、対応する野生型Ｆタンパク質の融合活性のレベルまたは程度の少なくとも９０％または少なくとも約９０％、例えば、対応する野生型Ｆタンパク質の融合活性のレベルまたは程度の少なくとも９５％または少なくとも約９５％、例えば、対応する野生型Ｆタンパク質の融合活性のレベルまたは程度の少なくとも１００％または少なくとも約１００％、または例えば、対応する野生型Ｆタンパク質の融合活性のレベルまたは程度の少なくとも１２０％または少なくとも約１２０％である（ニパウイルスＧタンパク質と併せた）活性が含まれる。

【０２４１】

いくつかの実施形態では、Ｆタンパク質は、１つ以上のアミノ酸変異、例えば、１つ以上のアミノ酸挿入、欠失、置換または切断を含有する機能的に活性な断片または生物学的に活性な部分である変異体Ｆタンパク質である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の変異は、参照Ｆタンパク質配列と比較したアミノ酸のアミノ酸挿入、欠失、置換または切断に関する。いくつかの実施形態では、参照Ｆタンパク質配列は、Ｆタンパク質またはその生物学的に活性な部分の野生型配列である。いくつかの実施形態では、変異体Ｆタンパク質またはその生物学的に活性な部分は、野生型ヘンドラ（Ｈｅｖ）ウイルスＦタンパク質、ニパ（ＮｉＶ）ウイルスＦ－タンパク質、シダー（ＣｅｄＰＶ）ウイルスＦタンパク質、Ｍｏｊｉａｎｇウイルスタンパク質またはコウモリパラミクソウイルスＦタンパク質の変異体である。いくつかの実施形態では、野生型Ｆタンパク質は、配列番号２８、配列番号２９、配列番号３０、配列番号３１、配列番号３２、配列番号３３、配列番号３４、配列番号３５、配列番号３６、または配列番号３７のいずれか１つコードするヌクレオチドの配列によってコードされる。

【０２４２】

いくつかの実施形態では、変異体Ｆタンパク質は、Ｎ末端及び／またはＣ末端で切断された断片である野生型Ｆタンパク質の生物学的に活性な部分である。いくつかの実施形態では、変異体Ｆタンパク質またはその野生型Ｆタンパク質の生物学的に活性な部分は、１つ以上のアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の変異は、形質導入効率を改善し得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の変異は、融合能力を増加させ得る。例示的な変異には、記載されている任意のものが含まれ、例えば、Ｋｈｅｔａｗａｔ ａｎｄ Ｂｒｏｄｅｒ ２０１０ Ｖｉｒｏｌｏｇｙ Ｊｏｕｒｎａｌ ７：３１２；Ｗｉｔｔｉｎｇ ｅｔ ａｌ．２０１３ Ｇｅｎｅ Ｔｈｅｒａｐｙ ２０：９９７－１００５；公開国際；特許出願番号ＷＯ／２０１３／１４８３２７を参照されたい。

【０２４３】

いくつかの実施形態では、変異体Ｆタンパク質は、切断型であり、かつ配列番号２８～３７のいずれか１つに示されるＦタンパク質をコードするヌクレオチドの配列によってコードされる野生型Ｆタンパク質等の野生型Ｆタンパク質のＣ末端でまたはその近くで最大で２０個の連続アミノ酸残基を欠く生物学的に活性な部分である。いくつかの実施形態では、変異体Ｆタンパク質は、切断型であり、野生型Ｆタンパク質のＣ末端で最大で２０個の連続アミノ酸、例えば、最大で１９、１８、１７、１６、１５、１４、１３、１２、１１、１０、９、８、７、６、５、４、３、２、または１個の連続アミノ酸を欠く。いくつかの実施形態では、変異体Ｆタンパク質は、配列番号１５に示される配列を含む。いくつかの実施形態では、変異体Ｆタンパク質は、配列番号２０に示される配列を含む。いくつかの実施形態では、変異体Ｆタンパク質は、切断型であり、野生型Ｆタンパク質のＣ末端で最大で１９個の連続アミノ酸、例えば、最大で１８、１７、１６、１５、１４、１３、１２、１１、１０、９、８、７、６、５、４、３、２、または１個の連続アミノ酸を欠く。

【０２４４】

いくつかの実施形態では、Ｆタンパク質またはその機能的に活性なバリアントもしくは生物学的に活性な部分は、Ｆ１サブユニットまたはその融合部分を含む。いくつかの実施形態では、Ｆ１サブユニットは、F_0前駆体のタンパク質分解的に切断された部分である

。いくつかの実施形態では、F_0前駆体は、不活性である。いくつかの実施形態では、F_0前駆体の切断は、ジスルフィド連結Ｆ１＋Ｆ２ヘテロ二量体を形成する。いくつかの実施形態では、切断は、融合ペプチドを露出させ、成熟Ｆタンパク質を生成する。いくつかの実施形態では、切断は、単一の塩基性残基でまたはその周りで生じる。いくつかの実施形態では、切断は、ＮｉＶ－Ｆタンパク質のアルギニン１０９で生じる。いくつかの実施形態では、切断は、ヘンドラウイルスＦタンパク質のリジン１０９で生じる。

【０２４５】

いくつかの実施形態では、Ｆタンパク質は、野生型ニパウイルスＦ（ＮｉＶ－Ｆ）タンパク質であり、またはその機能的に活性なバリアントもしくは生物学的に活性な部分である。いくつかの実施形態では、F_0前駆体は、配列番号２０に示される配列をコードするヌクレオチドの配列によってコードされる。コードする核酸は、配列ＭＶＶＩＬＤＫＲＣＹ　ＣＮＬＬＩＬＩＬＭＩ　ＳＥＣＳＶＧ（配列番号３８）を有するシグナルペプチド配列をコードし得る。いくつかの例では、Ｆタンパク質は、配列番号４６に示される配列を含むＦ１サブユニット及び配列番号３９に示される配列を含むＦ２サブユニットに切断される。

【０２４６】

いくつかの実施形態では、Ｆタンパク質は、配列番号３０に示される配列をコードするヌクレオチドの配列によってコードされるＮｉＶ－Ｆタンパク質であり、または配列番号３０と少なくとも８０％または約８０％、少なくとも８１％または約８１％、少なくとも８２％または約８２％、少なくとも８３％または約８３％、少なくとも８４％または約８４％、少なくとも８５％または約８５％、８６％または約８６％、少なくとも８７％または約８７％、少なくとも８８％または約８８％、または少なくとも８９％または約８９％、少なくとも９０％または約９０％、少なくとも９１％または約９１％、少なくとも９２％または約９２％、少なくとも９３％または約９３％、少なくとも９４％または約９４％、少なくとも９５％または約９５％、９６％または約９６％、少なくとも９７％または約９７％、少なくとも９８％または約９８％、または少なくとも９９％または約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するその機能的に活性なバリアントまたは生物学的に活性な部分である。いくつかの実施形態では、Ｆタンパク質は、配列番号３０に示される配列をコードするヌクレオチドの配列によってコードされるＮｉＶ－Ｆタンパク質である。いくつかの実施形態では、ＮｉＶ－Ｆ－タンパク質は、３０に示される配列を有し、または３０と少なくとも８０％または約８０％、少なくとも８１％または約８１％、少なくとも８２％または約８２％、少なくとも８３％または約８３％、少なくとも８４％または約８４％、少なくとも８５％または約８５％、８６％または約８６％、少なくとも８７％または約８７％、少なくとも８８％または約８８％、または少なくとも８９％または約８９％、少なくとも９０％または約９０％、少なくとも９１％または約９１％、少なくとも９２％または約９２％、少なくとも９３％または約９３％、少なくとも９４％または約９４％、少なくとも９５％または約９５％、９６％または約９６％、少なくとも９７％または約９７％、少なくとも９８％または約９８％、または少なくとも９９％または約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するその機能的に活性なバリアントまたは生物学的に活性な部分である。いくつかの実施形態では、ＮｉＶ－Ｆ－タンパク質は、３０に示される配列を有する。特定の実施形態では、Ｆタンパク質またはその機能的に活性なバリアントもしくは生物学的に活性な部分は、カテプシンＬによって切断される切断部位を保持する。

【０２４７】

いくつかの実施形態では、Ｆタンパク質またはその機能的に活性なバリアントもしくは生物学的に活性な部分には、配列番号４６に示される配列、または配列番号４６と少なくとも９０％または約９０％、少なくとも９１％または約９１％、少なくとも９２％または約９２％、少なくとも９３％または約９３％、少なくとも９４％または約９４％、少なくとも９５％または約９５％、９６％または約９６％、少なくとも９７％または約９７％、少なくとも９８％または約９８％、または少なくとも９９％または約９９％の配列同一性

を有するアミノ酸配列を有するＦ１サブユニットが含まれる。
【０２４８】
いくつかの実施形態では、Ｆタンパク質またはその機能的に活性なバリアントもしくは生物学的に活性な部分には、配列番号３９に示される配列、または配列番号３９と少なくとも９０％または約９０％、少なくとも９１％または約９１％、少なくとも９２％または約９２％、少なくとも９３％または約９３％、少なくとも９４％または約９４％、少なくとも９５％または約９５％、９６％または約９６％、少なくとも９７％または約９７％、少なくとも９８％または約９８％、または少なくとも９９％または約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するＦ２サブユニットが含まれる。
【０２４９】
いくつかの実施形態では、Ｆタンパク質またはその機能的に活性なバリアントもしくは生物学的に活性な部分には、配列番号４６に示される配列、または配列番号４６と少なくとも８０％または約８０％、少なくとも８１％または約８１％、少なくとも８２％または約８２％、少なくとも８３％または約８３％、少なくとも８４％または約８４％、少なくとも８５％または約８５％、８６％または約８６％、少なくとも８７％または約８７％、少なくとも８８％または約８８％、または少なくとも８９％または約８９％少なくとも９０％または約９０％、少なくとも９１％または約９１％、少なくとも９２％または約９２％、少なくとも９３％または約９３％、少なくとも９４％または約９４％、少なくとも９５％または約９５％、９６％または約９６％、少なくとも９７％または約９７％、少なくとも９８％または約９８％、または少なくとも９９％または約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するＦ１サブユニットが含まれる。
【０２５０】
いくつかの実施形態では、Ｆタンパク質またはその機能的に活性なバリアントもしくは生物学的に活性な部分には、配列番号３９に示される配列、または配列番号３９と少なくとも８０％または約８０％、少なくとも８１％または約８１％、少なくとも８２％または約８２％、少なくとも８３％または約８３％、少なくとも８４％または約８４％、少なくとも８５％または約８５％、８６％または約８６％、少なくとも８７％または約８７％、少なくとも８８％または約８８％、または少なくとも８９％または約８９％少なくとも９０％または約９０％、少なくとも９１％または約９１％、少なくとも９２％または約９２％、少なくとも９３％または約９３％、少なくとも９４％または約９４％、少なくとも９５％または約９５％、９６％または約９６％、少なくとも９７％または約９７％、少なくとも９８％または約９８％、または少なくとも９９％または約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するＦ２サブユニットが含まれる。
【０２５１】
いくつかの実施形態では、Ｆタンパク質は、切断型であり、かつ野生型ＮｉＶ－Ｆタンパク質（例えば、配列番号４０に示される）のＣ末端でまたはその近くで最大で２０個の連続アミノ酸残基を欠くその生物学的に活性な部分である変異体ＮｉＶ－Ｆタンパク質である。いくつかの実施形態では、変異体ＮｉＶ－Ｆタンパク質は、配列番号２０に示されるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、変異体ＮｉＶ－Ｆタンパク質は、配列番号２０と少なくとも９０％または約９０％、少なくとも９１％または約９１％、少なくとも９２％または約９２％、少なくとも９３％または約９３％、少なくとも９４％または約９４％、少なくとも９５％または約９５％、９６％または約９６％、少なくとも９７％または約９７％、少なくとも９８％または約９８％、または少なくとも９９％または約９９％の配列同一性を有する配列を有する。いくつかの実施形態では、変異体Ｆタンパク質は、配列番号４６に示される配列を有するＦ１タンパク質を含有する。いくつかの実施形態では、変異体Ｆタンパク質は、配列番号４６と少なくとも９０％または約９０％、少なくとも９１％または約９１％、少なくとも９２％または約９２％、少なくとも９３％または約９３％、少なくとも９４％または約９４％、少なくとも９５％または約９５％、９６％または約９６％、少なくとも９７％または約９７％、少なくとも９８％または約９８％、または少なくとも９９％または約９９％の配列同一性を有する配列を有する。

【０２５２】
いくつかの実施形態では、Ｆタンパク質は、野生型ＮｉＶ－Ｆタンパク質（配列番号４０）のＣ末端でまたはその近くで２０アミノ酸の切断；及びＮ結合型グリコシル化部位上の点変異を有するその生物学的に活性な部分である変異体ＮｉＶ－Ｆタンパク質である。いくつかの実施形態では、変異体ＮｉＶ－Ｆタンパク質は、配列番号１５に示されるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、変異体ＮｉＶ－Ｆタンパク質は、配列番号１５と少なくとも９０％または約９０％、少なくとも９１％または約９１％、少なくとも９２％または約９２％、少なくとも９３％または約９３％、少なくとも９４％または約９４％、少なくとも９５％または約９５％、９６％または約９６％、少なくとも９７％または約９７％、少なくとも９８％または約９８％、または少なくとも９９％または約９９％の配列同一性を有する配列を有する。

【０２５３】
いくつかの実施形態では、Ｆタンパク質は、野生型ＮｉＶ－Ｆタンパク質（配列番号４０）のＣ末端でまたはその近くで２５アミノ酸の切断を有するその生物学的に活性な部分である変異体ＮｉＶ－Ｆタンパク質である。いくつかの実施形態では、Ｆタンパク質は、野生型ＮｉＶ－Ｆタンパク質（配列番号４０）のＣ末端でまたはその近くで２２アミノ酸の切断を有するその生物学的に活性な部分である変異体ＮｉＶ－Ｆタンパク質である。いくつかの実施形態では、ＮｉＶ－Ｆタンパク質は、配列番号２０に示される配列をコードするヌクレオチド配列によってコードされる。いくつかの実施形態では、ＮｉＶ－Ｆタンパク質は、配列番号２０と少なくとも９０％または約９０％、少なくとも９１％または約９１％、少なくとも９２％または約９２％、少なくとも９３％または約９３％、少なくとも９４％または約９４％、少なくとも９５％または約９５％、９６％または約９６％、少なくとも９７％または約９７％、少なくとも９８％または約９８％、または少なくとも９９％または約９９％の配列同一性を有する配列をコードするヌクレオチド配列によってコードされる。

【０２５４】
いくつかの実施形態では、Ｆタンパク質は、野生型ＮｉＶ－Ｆタンパク質（配列番号４０）のＣ末端でまたはその近くで２２アミノ酸の切断を有するその生物学的に活性な部分である変異体ＮｉＶ－Ｆタンパク質である。いくつかの実施形態では、ＮｉＶ－Ｆタンパク質は、配列番号２１に示されるアミノ酸配列、または配列番号２１と少なくとも９０％または約９０％、少なくとも９１％または約９１％、少なくとも９２％または約９２％、少なくとも９３％または約９３％、少なくとも９４％または約９４％、少なくとも９５％または約９５％、９６％または約９６％、少なくとも９７％または約９７％、少なくとも９８％または約９８％、または少なくとも９９％または約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＮｉＶ－Ｆタンパク質は、配列番号２１に示される配列をコードするヌクレオチド配列によってコードされる。いくつかの実施形態では、ＮｉＶ－Ｆタンパク質は、配列番号２１と少なくとも９０％または約９０％、少なくとも９１％または約９１％、少なくとも９２％または約９２％、少なくとも９３％または約９３％、少なくとも９４％または約９４％、少なくとも９５％または約９５％、９６％または約９６％、少なくとも９７％または約９７％、少なくとも９８％または約９８％、または少なくとも９９％または約９９％の配列同一性を有する配列をコードするヌクレオチド配列によってコードされる。

【０２５５】
Ｂ．ＣＤ４結合物質
いくつかの実施形態では、本明細書に記載のウイルスベクターは、結合物質（例えば、ＣＤ４結合物質）により再標的化される。例えば、いくつかの場合では、ウイルスベクターは、膜へのウイルスベクターの融合を容易化するためのフソゲンを含み、フソゲンは、ウイルスベクターを再標的化するためにＣＤ４結合物質を含むように修飾される。いくつかの場合では、フソゲンは、ニパウイルスＦ糖タンパク質（ＮｉＶ－Ｆ）またはその生物学的に活性な部分及びニパウイルスＧ糖タンパク質（ＮｉＶ－Ｇ）またはその生物学的に

活性な部分を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、ＮｉＶ－Ｇタンパク質に融合されている。よって、いくつかの場合では、ウイルスベクターは、ＣＤ４結合物質に融合されたＮｉＶ－Ｇを含む再標的化フソゲンを含むことにより再標的化される。

【０２５６】

本明細書に開示されるウイルスベクターには、１つ以上のＣＤ４結合物質が含まれる。例えば、ＣＤ４結合物質は、タンパク質フソゲンまたはウイルスエンベロープタンパク質に融合され、または組み込まれ得る。別の実施形態では、ＣＤ４結合物質は、膜貫通ドメインとの融合を介してウイルスエンベロープに組み込まれ得る。

【０２５７】

例示的なＣＤ４結合物質には、ＣＤ４に結合する抗体及びその断片（例えば、ｓｃＦｖ、ＶＨＨ）が含まれる。そのような抗体は、任意の種に由来し得、例えば、マウス、ウサギ、ヒト、ヒト化、またはラクダ科動物抗体であり得る。例示的な抗体には、イバリズマブ、ザノリムマブ、トレガリズマブ、プリリキシマブ、セデリズマブ、クレノリキシマブ、ケリキシマブ、及びＷＯ２００２１０２８５３、ＷＯ２００４０８３２４７、ＷＯ２００４０６７５５４、ＷＯ２００７１０９０５２、ＷＯ２００８１３４０４６、ＷＯ２０１００７４２６６、ＷＯ２０１２１１３３４８、ＷＯ２０１３１８８７０、ＷＯ２０１７１０４７３５、ＷＯ２０１８０３５００１、ＷＯ２０１８１７００９６、ＷＯ２０１９２０３４９７、ＷＯ２０１９２３６６８４、ＷＯ２０２０２２８８２４、ＵＳ５，８７１，７３２、ＵＳ７，３３８，６５８、ＵＳ７，７２２，８７３、ＵＳ８，３９９，６２１、ＵＳ８，９１１，７２８、ＵＳ９，００５，９６３、ＵＳ９，５８７，０２２、ＵＳ９，７４５，５５２、米国仮出願番号６３／３２６，２６９、米国仮出願番号６３／３４１，６８１に開示される抗ＣＤ４抗体；ならびに抗体Ｂ４８６Ａ１、ＲＰＡ－Ｔ４、ＣＥ９．１（Ｎｏｖｕｓ Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌｓ）；ＧＫ１．５、ＲＭ４－５、ＲＰＡ－Ｔ４、ＯＫＴ４、４ＳＭ９５、Ｓ３．５、Ｎ１ＵＧ０（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ）；ＧＴＸ５０９８４、ＳＴ０４８８、１０Ｂ５、ＥＰ２０４ （ＧｅｎｅＴｅｘ）；ＧＫ１．３、５Ａ８、１０Ｃ１２、Ｗ３／２５、８Ａ５、１３Ｂ８．２、６Ｇ５ （Ａｂｓｏｌｕｔｅ Ａｎｔｉｂｏｄｙ）；ＶＩＴ４、Ｍ－Ｔ４６６、Ｍ－Ｔ３２１、ＲＥＡ６２３、（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ）；ＭＥＭ１１５、ＭＴ３１０ （Ｅｎｚｏ Ｌｉｆｅ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）；Ｈ１２９．１９、５Ｂ４、６Ａ１７、１８－４６、Ａ－１、Ｃ－１、ＯＸ６８（Ｓａｎｔａ Ｃｒｕｚ）；ＥＰ２０４、Ｄ２Ｅ６Ｍ（Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ）が含まれる。他の例示的な結合物質には、設計されたアンキリンリピートタンパク質（ＤＡＲＰｉｎ）（例えば、ＷＯ２０１７１８２５８５に開示される抗ＣＤ４ＤＡＲＰｉｎ）及びフィブロネクチンＩＩＩ型（Ｆｎ３）骨格を基礎とする結合物質が含まれる。ＵＳ９，００５，９６３、米国仮出願番号６３／３２６，２６９、及び米国仮出願番号６３／３４１，６８１の各々は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【０２５８】

いくつかの実施形態では、タンパク質フソゲンまたはウイルスエンベロープタンパク質は、融合タンパク質または標的化タンパク質（例えば、ヘマグルチニン（Ｈ）タンパク質またはＧタンパク質）におけるアミノ酸残基を変異させることによって再標的化され得る。特定の実施形態では、フソゲン（例えば、Ｇタンパク質）は、フソゲンのネイティブ結合パートナーに対する結合を低減するように変異させられる。いくつかの実施形態では、フソゲンは、野生型Ｎｉｖ－Ｇの変異体である変異体Ｇタンパク質またはその生物学的に活性な部分であり、またはそれを含み、上述したいずれかを含む、ネイティブ結合パートナーエフリンＢ２またはエフリンＢ３の一方または両方への低減した結合を示す。よって、いくつかの態様では、フソゲンは、改変された指向性を示すように再標的化され得る。いくつかの実施形態では、結合は、野生型表面糖タンパク質の結合と比較して再標的化された結合を付与し、新たなまたは異なる結合活性が付与される。特定の実施形態では、結合は、野生型Ｇタンパク質の結合と比較して再標的化された結合を付与し、新たなまたは異なる結合活性が付与される。いくつかの実施形態ではフソゲンは、ランダムに変異している。いくつかの実施形態ではフソゲンは、合理的に変異している。いくつかの実施形態

ではフソゲンは、指向進化に供される。いくつかの実施形態ではフソゲンは、切断型であり、ペプチドのサブセットのみがウイルスベクターにおいて使用される。いくつかの実施形態では、麻疹ヘマグルチニンタンパク質におけるアミノ酸残基は、タンパク質の結合特性を改変し、融合を再誘導するように変異させられ得る（ｄｏｉ：１０．１０３８／ｎｂｔ９４２，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｔｈｅｒａｐｙ　ｖｏｌ．１６　ｎｏ．８，１４２７－１４３６　Ａｕｇ．２００８，ｄｏｉ：１０．１０３８／ｎｂｔ１０６０，ＤＯＩ：１０．１１２８／ＪＶＩ．７６．７．３５５８－３５６３．２００２，ＤＯＩ：１０．１１２８／ＪＶＩ．７５．１７．８０１６－８０２０．２００１，ｄｏｉ：１０．１０７３ｐｎａｓ．０６０４９９３１０３）。

【０２５９】

いくつかの実施形態では、タンパク質フソゲンは、ＣＤ４結合物質を融合タンパク質または標的化タンパク質（例えば、ヘマグルチニンタンパク質）に共有結合的にコンジュゲートすることによって再標的化され得る。いくつかの実施形態では、フソゲン及びＣＤ４結合物質は、ＣＤ４結合物質に連結されたフソゲンを含むキメラタンパク質の発現によって共有結合的にコンジュゲートされる。いくつかの実施形態では、一本鎖可変断片（ｓｃＦｖ）は、ｓｃＦｖ結合標的を提示する細胞への融合活性を再誘導するためにフソゲンにコンジュゲートされ得る（ｄｏｉ：１０．１０３８／ｎｂｔ１０６０，ＤＯＩ　１０．１１８２／ｂｌｏｏｄ－２０１２－１１－４６８５７９，ｄｏｉ：１０．１０３８／ｎｍｅｔｈ．１５１４，ｄｏｉ：１０．１００６／ｍｔｈｅ．２００２．０５５０，ＨＵＭＡＮ　ＧＥＮＥ　ＴＨＥＲＡＰＹ　１１：８１７－８２６，ｄｏｉ：１０．１０３８／ｎｂｔ９４２，ｄｏｉ：１０．１３７１／ｊｏｕｒｎａｌ．ｐｏｎｅ．００２６３８１，ＤＯＩ　１０．１１８６／ｓ１２８９６－０１５－０１４２－ｚ）。いくつかの実施形態では、設計されたアンキリンリピートタンパク質（ＤＡＲＰｉｎ）は、ＤＡＲＰｉｎ結合標的（ｄｏｉ：１０．１０３８／ｍｔ．２０１３．１６，ｄｏｉ：１０．１０３８／ｍｔ．２０１０．２９８，ｄｏｉ：１０．４０４９／ｊｉｍｍｕｎｏｌ．１５００９５６）、及び異なるＤＡＲＰｉｎの組み合わせ（ｄｏｉ：１０．１０３８／ｍｔｏ．２０１６．３）を提示する細胞への融合活性を再誘導するためにフソゲンにコンジュゲートされ得る。いくつかの実施形態では、受容体リガンド及び抗原は、標的受容体を提示する細胞への融合活性を再誘導するためにフソゲンにコンジュゲートされ得る（ＤＯＩ：１０．１０８９／ｈｇｔｂ．２０１２．０５４，ＤＯＩ：１０．１１２８／ＪＶＩ．７６．７．３５５８－３５６３．２００２）。いくつかの実施形態では、標的化タンパク質にはまた、抗体またはその抗原結合断片（例えば、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、Ｆｖ断片、ｓｃＦｖ抗体断片、ジスルフィド連結したＦｖ（ｓｄＦｖ）、ＶＨ及びＣＨ１ドメインからなるＦｄ断片、線状抗体、シングルドメイン抗体、例えば、ｓｄＡｂ（ＶＬまたはＶＨのいずれか）、ナノボディ、またはラクダ科動物ＶＨＨドメイン）、抗原結合フィブロネクチンＩＩＩ型（Ｆｎ３）骨格、例えば、フィブロネクチンポリペプチドミニボディ、リガンド、サイトカイン、ケモカイン、またはＴ細胞受容体（ＴＣＲ）が含まれ得る。いくつかの実施形態では、ＶＨＨドメインは、ＶＨＨ結合標的を提示する細胞への融合活性を再誘導するためにフソゲンにコンジュゲートされ得る。いくつかの実施形態では、タンパク質フソゲンは、ＣＤ４結合物質を融合タンパク質または標的化タンパク質（例えば、ヘマグルチニンタンパク質）に非共有結合的にコンジュゲートすることによって再標的化され得る。いくつかの実施形態では、融合タンパク質は、標的細胞上の抗原を標的とする抗体のＦｃ領域を結合させるように操作され得、抗体の標的を提示する細胞への融合活性を再誘導する（ＤＯＩ：１０．１１２８／ＪＶＩ．７５．１７．８０１６－８０２０．２００１，ｄｏｉ：１０．１０３８／ｎｍ１１９２）。いくつかの実施形態では、改変された及び改変されていないフソゲンは、同じレトロウイルスベクターまたはＶＬＰ上に提示され得る（ｄｏｉ：１０．１０１６／ｊ．ｂｉｏｍａｔｅｒｉａｌｓ．２０１４．０１．０５１）。

【０２６０】

いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、ヒト化抗体分子、インタクトＩｇＡ、ＩｇＧ、ＩｇＥまたはＩｇＭ抗体；二重または多重特異的抗体（例えば、Ｚｙｂｏｄｉｅｓ

（登録商標）等）；抗体断片、例えば、Ｆａｂ断片、Ｆａｂ’断片、Ｆ（ａｂ’）2断片、Ｆｄ’断片、Ｆｄ断片、及び単離されたＣＤＲまたはそのセット；一本鎖Ｆｖｓ；ポリペプチド－Ｆｃ融合体；シングルドメイン抗体（例えば、サメシングルドメイン抗体、例えば、ＩｇＮＡＲまたはその断片）；ラクダ科動物抗体；マスク化抗体（例えば、Ｐｒｏｂｏｄｉｅｓ（登録商標））；小モジュール免疫薬剤（「ＳＭＩＰｓＴＭ」）；一本鎖またはタンデムダイアボディ（ＴａｎｄＡｂ（登録商標））；ＶＨＨ；Ａｎｔｉｃａｌｉｎｓ（登録商標）；Ｎａｎｏｂｏｄｉｅｓ（登録商標）；ミニボディ；ＢｉＴＥ（登録商標）；アンキリンリピートタンパク質またはＤＡＲＰＩＮｓ（登録商標）；Ａｖｉｍｅｒｓ（登録商標）；ＤＡＲＴ；ＴＣＲ様抗体；Ａｄｎｅｃｔｉｎｓ（登録商標）；Ａｆｆｉｌｉｎｓ（登録商標）；Ｔｒａｎｓ－ｂｏｄｉｅｓ（登録商標）；Ａｆｆｉｂｏｄｉｅｓ（登録商標）；ＴｒｉｍｅｒＸ（登録商標）；ＭｉｃｒｏＰｒｏｔｅｉｎｓ；Ｆｙｎｏｍｅｒｓ（登録商標）、Ｃｅｎｔｙｒｉｎｓ（登録商標）；及びＫＡＬＢＩＴＯＲ（登録商標）を含む。

【０２６１】

いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、ペプチドである。

【０２６２】

いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、抗体、例えば、一本鎖可変断片（ｓｃＦｖ）である。

【０２６３】

いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、配列番号１４９、１５０、及び１５１にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、配列番号１５２、１５３、及び１５４にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、配列番号１４９、１５０、及び１５１にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３；ならびに配列番号１５２、１５３、及び１５４にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、配列番号２０７、２０８、及び２０９にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、配列番号２１０、２１１、及び１５４にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、配列番号２０７、２０８、及び２０９にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３；ならびに配列番号２１０、２１１、及び１５４にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、配列番号２１２、２１３、及び２０９にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、配列番号２１０、２１１、及び１５４にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、配列番号２１２、２１３、及び２０９にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３；ならびに配列番号２１０、２１１、及び１５４にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、配列番号１５５に示されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、配列番号１５６に示されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、配列番号１５５に示されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）；及び配列番号１５６に示されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む。いくつかの実施形態では、ＶＨ及びＶＬは、リンカーによって接続される。いくつかの実施形態では、リンカーは、配列番号１４３に示されるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、配列番号１５７に示されるアミノ酸配列

を含む。

【０２６４】

いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、配列番号１５８、１５９、及び１６０にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、配列番号１６１、１６２、及び１６３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、配列番号１５８、１５９、及び１６０にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３；ならびに配列番号１６１、１６２、及び１６３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、配列番号２１４、２１５、及び２１６にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、配列番号２１７、２１８、及び１６３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、配列番号２１４、２１５、及び２１６にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３；ならびに配列番号２１７、２１８、及び１６３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、配列番号２１９、２２０、及び２１６にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、配列番号２１７、２１８、及び１６３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、配列番号２１９、２２０、及び２１６にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３；ならびに配列番号２１７、２１８、及び１６３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、配列番号１６４に示されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、配列番号１６５に示されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、配列番号１６４に示されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）；及び配列番号１６５に示されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む。いくつかの実施形態では、ＶＨ及びＶＬは、リンカーによって接続される。いくつかの実施形態では、リンカーは、配列番号１４３に示されるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、配列番号１６６に示されるアミノ酸配列を含む。

【０２６５】

いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、配列番号１６７、１６８、及び１６９にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、配列番号１７０、１７１、及び１７２にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、配列番号１６７、１６８、及び１６９にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３；ならびに配列番号１７０、１７１、及び１７２にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、配列番号２２１、２２２、２２３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、配列番号２２４、２２５、及び１７２にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、配列番号２２１、２２２、２２３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３；ならびに配列番号２２４、２２５、及び１７２にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２

、及びＣＤＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、配列番号２２６、２２７、２２３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、配列番号２２４、２２５、及び１７２にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、配列番号２２６、２２７、２２３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３；ならびに配列番号２２４、２２５、及び１７２にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、配列番号１７３に示されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、配列番号１７４に示されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、配列番号１７３に示されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）；及び配列番号１７４に示されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む。いくつかの実施形態では、ＶＨ及びＶＬは、リンカーによって接続される。いくつかの実施形態では、リンカーは、配列番号１４３に示されるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、配列番号１７５に示されるアミノ酸配列を含む。

【０２６６】

いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、配列番号１７６、１７７、及び１７８にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、配列番号１７９、１８０、及び１８１にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、配列番号１７６、１７７、及び１７８にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３；ならびに配列番号１７９、１８０、及び１８１にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、配列番号２２８、２２９、２３０にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、配列番号２３１、２３２、及び１８１にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、配列番号２２８、２２９、２３０にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３；ならびに配列番号２３１、２３２、及び１８１にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、配列番号２３３、２３４、２３０にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、配列番号２３１、２３２、及び１８１にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、配列番号２３３、２３４、２３０にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３；ならびに配列番号２３１、２３２、及び１８１にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、配列番号１８２に示されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、配列番号１８３に示されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、配列番号１８２に示されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）；及び配列番号１８３に示されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む。いくつかの実施形態では、ＶＨ及びＶＬは、リンカーによって接続される。いくつかの実施形態では、リンカーは、配列番号１４３に示されるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、配列番号１８４に示されるアミノ酸配列を含む。

【０２６７】

いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、配列番号１８５、１８６、及び１８７に

それぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、配列番号１８８、１７１、及び１８９にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、配列番号１８５、１８６、及び１８７にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３；ならびに配列番号１８８、１７１、及び１８９にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、配列番号２３５、２３６、及び２３７にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、配列番号２３８、２３９、及び１８９にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、配列番号２３５、２３６、及び２３７にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３；ならびに配列番号２３８、２３９、及び１８９にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、配列番号２４０、２４１、及び２３７にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、配列番号２３８、２３９、及び１８９にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、配列番号２４０、２４１、及び２３７にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３；ならびに配列番号２３８、２３９、及び１８９にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、配列番号１９０に示されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、配列番号１９１に示されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、配列番号１９０に示されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）；及び配列番号１９１に示されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む。いくつかの実施形態では、ＶＨ及びＶＬは、リンカーによって接続される。いくつかの実施形態では、リンカーは、配列番号１４３に示されるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、配列番号１９２に示されるアミノ酸配列を含む。

【０２６８】

いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、配列番号１９３、１９４、及び１９５にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、配列番号１９６、１９７、及び１９８にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、配列番号１９３、１９４、及び１９５にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３；ならびに配列番号１９６、１９７、及び１９８にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、配列番号２４２、２４３、及び２４４にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、配列番号２４５、２４６、及び１９８にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、配列番号２４２、２４３、及び２４４にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３；ならびに配列番号２４５、２４６、及び１９８にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、配列番号２４７、２４８、及び２４４にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、

配列番号２４５、２４６、及び１９８にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、配列番号２４７、２４８、及び２４４にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３；ならびに配列番号２４５、２４６、及び１９８にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、配列番号１９９に示されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、配列番号２００に示されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、配列番号１９９に示されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）；及び配列番号２００に示されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む。いくつかの実施形態では、ＶＨ及びＶＬは、リンカーによって接続される。いくつかの実施形態では、リンカーは、配列番号１４３に示されるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、配列番号２０１に示されるアミノ酸配列を含む。

【０２６９】

いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、抗体、例えば、シングルドメイン抗体である。いくつかの実施形態では、抗体は、ヒトまたはヒト化であり得る。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、ＶＨＨである。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、配列番号１４５、１４６、及び１４７にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、配列番号２０２、２０３、及び２０４にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、配列番号２０５、２０６、及び２０４にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、配列番号１４８に示されるアミノ酸配列を含む。

【０２７０】

いくつかの実施形態では、抗体またはその一部分は、天然に存在する。いくつかの実施形態では、抗体またはその一部分は、合成である。

【０２７１】

いくつかの実施形態では、抗体は、所望の標的リガンドに対する特異性を有するようにファージディスプレイライブラリから生成され得る。いくつかの実施形態では、ファージディスプレイライブラリは、Ａｒｂａｂｉ ｅｔ ａｌ．，ＦＥＢＳ Ｌｅｔｔｅｒｓ，４１４，５２１－５２６（１９９７）；Ｌａｕｗｅｒｅｙｓ ｅｔ ａｌ．，ＥＭＢＯ Ｊ．，１７，３５１２－３５２０（１９９８）；Ｄｅｃａｎｎｉｅｒｅ ｅｔ ａｌ．，Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ，７，３６１－３７０（１９９９）に記載されているように、様々な抗原で免疫されたラクダ科動物のＶＨＨレパートリーから生成される。いくつかの実施形態では、非免疫ラクダ科動物の抗体断片を含むファージディスプレイライブラリが生成される。いくつかの実施形態では、ヒトシングルドメイン抗体のライブラリは、１つ以上の骨格に多様性を導入することによって合成的に生成される。

【０２７２】

いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質のＣ末端は、Ｇタンパク質（例えば、フソゲン）またはその生物学的に活性な部分のＣ末端に結合されている。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質のＮ末端は、脂質二重層の外部表面に露出される。

【０２７３】

いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、ウイルスベクターの表面のみに提示された非ウイルス配列である。いくつかの実施形態では、ＣＤ４結合物質は、ウイルスベクターの膜結合非ウイルス配列のみである。いくつかの実施形態では、ウイルスベクターは、ＣＤ４結合物質以外のＴ細胞に係合するまたはそれを刺激する分子を含有しない。

【０２７４】

いくつかの実施形態では、ウイルスベクターは、標的化部位によって結合される細胞へ

の融合活性を再誘導するために、またはホーミングに影響を及ぼすためにタンパク質フソゲンにコンジュゲートされていないＣＤ４結合物質を提示し得る。

【０２７５】

いくつかの実施形態では、ヒトに感染しないウイルスまたは生物に由来するタンパク質フソゲンは、患者における天然融合標的を有さず、よって、高い特異性を有する。

【０２７６】

Ｖ．操作された受容体ペイロード

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるウイルスベクターは、操作された受容体をコードする。いくつかの実施形態では、提供される方法において使用するためのまたはそれと関連して投与される細胞は、操作された受容体、例えば、操作された抗原受容体、例えば、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）を含有する、または含有するように操作される。また、そのような細胞の集団、そのような細胞を含有する及び／またはそのような細胞が濃縮された組成物（例えば、所定のタイプの細胞、例えば、Ｔ細胞またはＣＤ４＋細胞が濃縮または選択されている）が提供される。組成物には、投与のための、例えば、養子細胞療法のための薬学的組成物及び製剤がある。また、提供される方法に従って、及び／または提供される製造品または組成物を用いて、細胞及び組成物を対象、例えば、患者に投与するための治療方法が提供される。

【０２７７】

いくつかの実施形態では、遺伝子移行は、サイトカインまたは活性化マーカーの発現によって測定されるような、分裂増殖、生存、及び／または活性化等の反応を誘導する刺激物と組み合わせ、続いて、例えば、形質導入によって核酸を刺激された細胞に導入し、任意に臨床適用のために十分な数まで培養下でインキュベートまたは増殖させること等、最初に細胞を刺激せずによって達成される。

【０２７８】

ウイルスベクターは、組換え受容体、例えば、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）を含む抗原受容体、及び他の抗原結合受容体、例えば、トランスジェニックＴ細胞受容体（ＴＣＲ）を発現し得る。また、受容体には、他のキメラ受容体がある。

【０２７９】

Ａ．キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）

提供される方法及び使用のいくつかの実施形態では、キメラ受容体、例えば、キメラ抗原受容体は、所望の抗原（例えば、腫瘍抗原）に対する特異性を提供する抗原またはリガンド結合ドメイン（例えば、抗体または抗体断片）を細胞内シグナル伝達ドメインと組み合わせる１つ以上のドメインを含有する。いくつかの実施形態では、細胞内シグナル伝達ドメインは、刺激または活性化細胞内ドメイン部分、例えば、Ｔ細胞刺激または活性化ドメイン（一次活性化シグナルまたは一次シグナルによる）である。いくつかの実施形態では、細胞内シグナル伝達ドメインは、エフェクター機能を容易化するために共刺激シグナル伝達ドメインを含有する、または追加的に含有する。いくつかの実施形態では、キメラ受容体は、免疫細胞に遺伝子的に操作された場合、Ｔ細胞活性を調節し得、いくつかの場合では、Ｔ細胞分化またはホメオスタシスを調節し得、それにより、例えば、養子細胞療法において使用するための、ｉｎ　ｖｉｖｏでの改善された寿命、生存及び／または持続性を有する遺伝子的に操作された細胞をもたらす。

【０２８０】

ＣＡＲを含む例示的な抗原受容体、及びそのような受容体を操作し、細胞に導入する方法には、例えば、ＷＯ２０００１４２５７、ＷＯ２０１３１２６７２６、ＷＯ２０１２／１２９５１４、ＷＯ２０１４０３１６８７、ＷＯ２０１３／１６６３２１、ＷＯ２０１３／０７１１５４、ＷＯ２０１３／１２３０６１、米国特許出願公開番号ＵＳ２００２１３１９６０、ＵＳ２０１３２８７７４８、ＵＳ２０１３０１４９３３７、米国特許番号６，４５１，９９５、７，４４６，１９０、８，２５２，５９２、８，３３９，６４５、８，３９８，２８２、７，４４６，１７９、６，４１０，３１９、７，０７０，９９５、７，２６５，２０９、７，３５４，７６２、７，４４６，１９１、８，３２４，３５３、及び

８，４７９，１１８、ならびに欧州特許出願番号ＥＰ２５３７４１６に記載されているもの、及び／またはＳａｄｅｌａｉｎ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｄｉｓｃｏｖ．２０１３ Ａｐｒｉｌ；３（４）：３８８－３９８；Ｄａｖｉｌａ ｅｔ ａｌ．（２０１３）ＰＬｏＳ ＯＮＥ ８（４）：ｅ６１３３８；Ｔｕｒｔｌｅ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，２０１２ Ｏｃｔｏｂｅｒ；２４（５）：６３３－３９；Ｗｕ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ，２０１２ Ｍａｒｃｈ １８（２）：１６０－７５によって記載されているものが含まれる。いくつかの態様では、抗原受容体には、米国特許番号７，４４６，１９０に記載されているＣＡＲ、及びＷＯ／２０１４０５５６６８に記載されているものが含まれる。ＣＡＲの例には、前述した刊行物、例えば、ＷＯ２０１４０３１６８７、ＵＳ８，３３９，６４５、ＵＳ７，４４６，１７９、ＵＳ２０１３／０１４９３３７、ＵＳ７，４４６，１９０、ＵＳ８，３８９，２８２、Ｋｏｃｈｅｎｄｅｒｆｅｒ ｅｔ ａｌ．，（２０１３）Ｎａｔｕｒｅ Ｒｅｖｉｅｗｓ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｏｎｃｏｌｏｇｙ，１０，２６７－２７６；Ｗａｎｇ ｅｔ ａｌ．（２０１２）Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒ．３５（９）：６８９－７０１；及びＢｒｅｎｔｊｅｎｓ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉ Ｔｒａｎｓｌ Ｍｅｄ．２０１３ ５（１７７）のいずれかに開示されているＣＡＲが含まれる。ＷＯ２０１４０３１６８７、ＵＳ８，３３９，６４５、ＵＳ７，４４６，１７９、ＵＳ２０１３／０１４９３３７、ＵＳ７，４４６，１９０、及びＵＳ８，３８９，２８２も参照されたい。組換え受容体、例えば、ＣＡＲには通常、細胞外抗原結合ドメイン、例えば、抗体分子の一部分、通常は抗体の可変重（ＶＨ）鎖領域及び／または可変軽（ＶＬ）鎖領域、例えば、ｓｃＦｖ抗体断片が含まれる。いくつかの実施形態では、ＣＡＲ分子の抗原結合ドメインは、抗体、抗体断片、ｓｃＦｖ、Ｆｖ、Ｆａｂ、（Ｆａｂ′）$_2$、シングルドメイン抗体（ＳｄＡｂ）、ＶＨまたはＶＬドメイン、またはラクダ科動物ＶＨＨドメインを含む。

【０２８１】

いくつかの実施形態では、ＣＡＲ抗原結合ドメインは、抗体またはその抗原結合部分であり、またはそれを含む。いくつかの実施形態では、ＣＡＲ抗原結合ドメインは、ｓｃＦｖまたはＦａｂであり、またはそれを含む。いくつかの実施形態では、ＣＡＲ抗原結合ドメインは、ＣＤ１９抗体；ＣＤ２２抗体；Ｔ細胞アルファ鎖抗体；Ｔ細胞β鎖抗体；Ｔ細胞γ鎖抗体；Ｔ細胞δ鎖抗体；ＣＣＲ７抗体；ＣＤ３抗体；ＣＤ４抗体；ＣＤ５抗体；ＣＤ７抗体；ＣＤ８抗体；ＣＤ１１ｂ抗体；ＣＤ１１ｃ抗体；ＣＤ１６抗体；ＣＤ２０抗体；ＣＤ２１抗体；ＣＤ２５抗体；ＣＤ２８抗体；ＣＤ３４抗体；ＣＤ３５抗体；ＣＤ４０抗体；ＣＤ４５ＲＡ抗体；ＣＤ４５ＲＯ抗体；ＣＤ５２抗体；ＣＤ５６抗体；ＣＤ６２Ｌ抗体；ＣＤ６８抗体；ＣＤ８０抗体；ＣＤ９５抗体；ＣＤ１１７抗体；ＣＤ１２７抗体；ＣＤ１３３抗体；ＣＤ１３７（４－１ＢＢ）抗体；ＣＤ１６３抗体；Ｆ４／８０抗体；ＩＬ－４Ｒａ抗体；Ｓｃａ－１抗体；ＣＴＬＡ－４抗体；ＧＩＴＲ抗体ＧＡＲＰ抗体；ＬＡＰ抗体；グランザイムＢ抗体；ＬＦＡ－１抗体；ＭＲ１抗体；ｕＰＡＲ抗体；またはトランスフェリン受容体抗体のｓｃＦｖまたはＦａｂ断片を含む。

【０２８２】

いくつかの実施形態では、ＣＡＲは、共刺激ドメインであるシグナル伝達ドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＣＡＲは、第２の共刺激ドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＣＡＲは、少なくとも２つの共刺激ドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＣＡＲは、少なくとも３つの共刺激ドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＣＡＲは、ＣＤ２７、ＣＤ２８、４－１ＢＢ、ＣＤ１３４／ＯＸ４０、ＣＤ３０、ＣＤ４０、ＰＤ－１、ＩＣＯＳ、リンパ球機能関連抗原－１（ＬＦＡ－１）、ＣＤ２、ＣＤ７、ＬＩＧＨＴ、ＮＫＧ２Ｃ、Ｂ７－Ｈ３、ＣＤ８３と特異的に結合するリガンドのうちの１つ以上から選択される共刺激ドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＣＡＲが２つ以上の共刺激ドメインを含む場合、２つの共刺激ドメインは、異なる。いくつかの実施形態では、ＣＡＲが２つ以上の共刺激ドメインを含む場合、２つの共刺激ドメインは、同じである。

【０２８３】

本明細書に記載のＣＡＲに加えて、様々なキメラ抗原受容体及びそれをコードするヌク

レオチド配列が当該技術分野で知られており、本明細書に記載されるｉｎ　ｖｉｖｏ及びｉｎ　ｖｉｔｒｏでの標的細胞のフソソーム送達及び再プログラム化に好適であろう。例えば、ＷＯ２０１３０４０５５７；ＷＯ２０１２０７９０００；ＷＯ２０１６０３０４１４；Ｓｍｉｔｈ　Ｔ，ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ　Ｎａｎｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ．２０１７．ＤＯＩ：１０．１０３８／ＮＮＡＮＯ．２０１７．５７（その開示は、参照により本明細書に組み込まれる）を参照されたい。

【０２８４】

いくつかの実施形態では、受容体によって標的とされる抗原は、ポリペプチドである。いくつかの実施形態では、それは、炭水化物または他の分子である。いくつかの実施形態では、抗原は、正常なまたは非標的化細胞または組織と比較して、疾患または病態の細胞、例えば、腫瘍または病原性細胞上で選択的に発現し、または過剰発現する。他の実施形態では、抗原は、正常な細胞上に発現し、及び／または操作された細胞上に発現する。

【０２８５】

いくつかの実施形態では、受容体によって標的とされる抗原には、Ｂ細胞悪性腫瘍に関連する抗原、例えば、多数の既知のＢ細胞マーカーのいずれかが含まれる。いくつかの実施形態では、受容体によって標的とされる抗原は、ＣＤ２０、ＣＤ１９、ＣＤ２２、ＲＯＲ１、ＣＤ４５、ＣＤ４７、ＣＤ２１、ＣＤ５、ＣＤ３３、Ｉｇカッパ、Ｉｇラムダ、ＣＤ７９ａ、ＣＤ７９ｂまたはＣＤ３０である。

【０２８６】

いくつかの実施形態では、ＣＡＲは、ＣＤ１９に結合する。いくつかの実施形態では、ＣＡＲは、ＣＤ２２に結合する。いくつかの実施形態では、ＣＡＲは、ＣＤ１９及びＣＤ２２に結合する。いくつかの実施形態では、ＣＡＲは、第１世代ＣＡＲ、第２世代ＣＡＲ、第３世代ＣＡＲ、及び第４世代ＣＡＲからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、ＣＡＲには、単一の標的抗原に結合する単一の結合ドメインが含まれる。いくつかの実施形態では、ＣＡＲには、複数の標的抗原、例えば、２つ、３つ、またはそれを超える標的抗原に結合する単一の結合ドメインが含まれる。いくつかの実施形態では、ＣＡＲには、各結合ドメインが、異なる標的抗原に結合するように２つの結合ドメインが含まれる。いくつかの実施形態では、ＣＡＲには、各結合ドメインが、同じ標的抗原に結合するように２つの結合ドメインが含まれる。ＣＤ１９特異的、ＣＤ２２特異的及びＣＤ１９／ＣＤ２２二重特異的ＣＡＲを含む例示的なＣＡＲの詳細な説明は、ＷＯ２０１２／０７９０００、ＷＯ２０１６／１４９５７８及びＷＯ２０２０／０１４４８２（配列表及び図を含む開示は、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる）で見ることができる。

【０２８７】

いくつかの実施形態では、キメラ抗原受容体には、抗体または抗体断片を含有する細胞外部分が含まれる。いくつかの態様では、キメラ抗原受容体には、抗体または断片を含有する細胞外部分及び細胞内シグナル伝達ドメインが含まれる。いくつかの実施形態では、抗体または断片には、ｓｃＦｖが含まれる。

【０２８８】

いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインによって標的とされる抗原は、ＣＤ１９である。いくつかの態様では、組換え受容体、例えば、ＣＡＲの抗原結合ドメイン、及び抗原結合ドメインは、ヒトＣＤ１９等のＣＤ１９を結合させ、例えば、特異的に結合させ、または特異的に認識する。いくつかの実施形態では、ｓｃＦｖは、ＣＤ１９に特異的な抗体または抗体断片に由来するＶＨ及びＶＬを含有する。いくつかの実施形態では、ＣＤ１９に結合する抗体または抗体断片は、マウス由来抗体、例えば、ＦＭＣ６３及びＳＪ２５Ｃ１である。いくつかの実施形態では、抗体または抗体断片は、例えば、米国特許公開番号ＵＳ２０１６／０１５２７２３に記載される、ヒト抗体である。

【０２８９】

いくつかの実施形態では、抗原は、ＣＤ１９である。いくつかの実施形態では、ｓｃＦｖは、ＣＤ１９に特異的な抗体または抗体断片に由来するＶＨ及びＶＬを含有する。いくつかの実施形態では、ＣＤ１９に結合する抗体または抗体断片は、マウス由来抗体、例え

ば、ＦＭＣ６３及びＳＪ２５Ｃ１である。いくつかの実施形態では、抗体または抗体断片は、例えば、米国特許公開番号ＵＳ２０１６／０１５２７２３に記載される、ヒト抗体である。

【０２９０】

いくつかの実施形態では、ｓｃＦｖは、ＦＭＣ６３に由来する。ＦＭＣ６３は通常、ヒト起源のＣＤ１９を発現するＮａｉｍ－１細胞及びＮａｉｍ－１６細胞に対して樹立されたマウスモノクローナルＩｇＧｌ抗体を指す（Ｆｉｎｇ，Ｎ．Ｒ．，ｅｔ　ａｌ．（１９８７）．Ｌｅｕｃｏｃｙｔｅ　ｔｙｐｉｎｇ　ＩＩＩ．３０２）。

【０２９１】

いくつかの実施形態では、組換え受容体（例えば、ＣＡＲ）の抗体部分には、膜貫通ドメインと細胞外抗原結合ドメインとの間にスペーサーがさらに含まれる。いくつかの実施形態では、スペーサーには、免疫グロブリン定常領域の少なくとも一部分、例えば、ヒンジ領域、例えば、ＩｇＧ４ヒンジ領域、及び／またはＣＨ１／ＣＬ及び／またはＦｃ領域が含まれる。いくつかの実施形態では、定常領域または部分は、ヒトＩｇＧ、例えば、ＩｇＧ４またはＩｇＧｌのものである。いくつかの態様では、定常領域の部分は、抗原認識成分（例えば、ｓｃＦｖ）と膜貫通ドメインとの間のスペーサー領域として機能する。スペーサーは、スペーサーの非存在下と比較した場合、抗原結合後の細胞の増加した反応性を提供する長さのものであり得る。例示的なスペーサーには、Ｈｕｄｅｃｅｋ　ｅｔ　ａｌ．（２０１３）Ｃｌｉｎ．Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．，１９：３１５３、ＷＯ２０１４０３１６８７、米国特許番号８，８２２，６４７または公開された出願番号ＵＳ２０１４／０２７１６３５に記載されているものが含まれるがこれらに限定されない。いくつかの実施形態では、定常領域または部分は、ヒトＩｇＧ、例えば、ＩｇＧ４またはＩｇＧｌのものである。

【０２９２】

いくつかの実施形態では、抗原受容体は、細胞外ドメインに直接的または間接的に連結された細胞内ドメインを含む。いくつかの実施形態では、キメラ抗原受容体には、細胞外ドメイン及び細胞内シグナル伝達ドメインを連結させる膜貫通ドメインが含まれる。いくつかの実施形態では、細胞内シグナル伝達ドメインは、ＩＴ　ＡＭを含む。例えば、いくつかの態様では、抗原認識ドメイン（例えば、細胞外ドメイン）は通常、１つ以上の細胞内シグナル伝達成分、例えば、抗原受容体複合体、例えば、ＣＡＲの場合はＴＣＲ複合体を介する活性化、及び／または別の細胞表面受容体を介するシグナルを模倣するシグナル伝達成分と連結される。いくつかの実施形態では、キメラ受容体は、細胞外ドメイン（例えば、ｓｃＦｖ）と細胞内シグナル伝達ドメインとの間で連結または融合された膜貫通ドメインを含む。よって、いくつかの実施形態では、抗原結合成分（例えば、抗体）は、１つ以上の膜貫通及び細胞内シグナル伝達ドメインに連結される。

【０２９３】

一実施形態では、受容体、例えば、ＣＡＲにおけるドメインの１つ以上に自然に会合する膜貫通ドメインが使用される。いくつかの例では、膜貫通ドメインは、受容体複合体の他のメンバーとの相互作用を最小化するために同じまたは異なる表面膜タンパク質の膜貫通ドメインへのそのようなドメインの結合を回避するようにアミノ酸置換によって選択または修飾される。

【０２９４】

いくつかの実施形態では、ＣＡＲ膜貫通ドメインは、Ｔ細胞受容体、ＣＤ２８、ＣＤ３イプシロン、ＣＤ４５、ＣＤ４、ＣＤ５、ＣＤ８、ＣＤ９、ＣＤ１６、ＣＤ２２、ＣＤ３３、ＣＤ３７、ＣＤ６４、ＣＤ８０、ＣＤ８６、ＣＤ１３４、ＣＤ１３７、ＣＤ１５４、またはその機能的バリアントのアルファ、ベータまたはゼータ鎖の少なくとも膜貫通領域を含む。いくつかの実施形態では、膜貫通ドメインは、ＣＤ８α、ＣＤ８β、４－１ＢＢ／ＣＤ１３７、ＣＤ２８、ＣＤ３４、ＣＤ４、ＦｃεＲＩγ、ＣＤ１６、ＯＸ４０／ＣＤ１３４、ＣＤ３ζ、ＣＤ３ε、ＣＤ３γ、ＣＤ３δ、ＴＣＲα、ＴＣＲβ、ＴＣＲζ、ＣＤ３２、ＣＤ６４、ＣＤ６４、ＣＤ４５、ＣＤ５、ＣＤ９、ＣＤ２２、ＣＤ３７、ＣＤ８

０、ＣＤ８６、ＣＤ４０、ＣＤ４０Ｌ／ＣＤ１５４、ＶＥＧＦＲ２、ＦＡＳ、及びＦＧＦＲ２Ｂ、またはその機能的バリアントの少なくとも膜貫通領域（複数可）を含む。膜貫通ドメインは、いくつかの実施形態では、天然または合成源のいずれかに由来する。源が天然である場合、ドメインは、いくつかの態様では、任意の膜結合または膜貫通タンパク質に由来する。膜貫通領域には、Ｔ細胞受容体、ＣＤ２８、ＣＤ３イプシロン、ＣＤ４５、ＣＤ４、ＣＤ５、ＣＤ８、ＣＤ９、ＣＤ１６、ＣＤ２２、ＣＤ３３、ＣＤ３７、ＣＤ６４、ＣＤ８０、ＣＤ８６、ＣＤ１３４、ＣＤ１３７、ＣＤ１５４のアルファ、ベータまたはゼータ鎖に由来する（すなわち、その少なくとも膜貫通領域（複数可）を含む）ものが含まれる。代替的には、膜貫通ドメインは、いくつかの実施形態では、合成である。いくつかの態様では、合成膜貫通ドメインは、主に疎水性の残基、例えば、ロイシン及びバリンを含む。いくつかの態様では、フェニルアラニン、トリプトファン及びバリンのトリプレットは、合成膜貫通ドメインの各末端に見られるであろう。いくつかの実施形態では、連結は、リンカー、スペーサー、及び／または膜貫通ドメイン（複数可）によるものである。いくつかの態様では、膜貫通ドメインは、ＣＤ２８の膜貫通部分を含有する。

【０２９５】

いくつかの実施形態では、細胞外ドメイン及び膜貫通ドメインは、直接的または間接的に連結され得る。いくつかの実施形態では、細胞外ドメイン及び膜貫通は、スペーサー、例えば、本明細書に記載の任意のものによって連結される。いくつかの実施形態では、受容体は、膜貫通ドメインの由来となった分子の細胞外部分、例えば、ＣＤ２８細胞外部分を含有する。

【０２９６】

細胞内シグナル伝達ドメインには、天然抗原受容体を介するシグナル、共刺激受容体と組み合わせたそのような受容体を介するシグナル、及び／または共刺激受容体単独を介するシグナルを模倣または近似するドメインがある。いくつかの実施形態では、短いオリゴまたはポリペプチドリンカー、例えば、長さが２～１０アミノ酸のリンカー、例えば、グリシン及びセリンを含有するもの、例えば、グリシン－セリンダブレットが、ＣＡＲの膜貫通ドメインと細胞質シグナル伝達ドメインとの間に存在し、連結を形成する。

【０２９７】

Ｔ細胞活性化は、いくつかの態様では、２つのクラスの細胞質シグナル伝達配列：ＴＣＲを介して抗原依存性一次活性化を開始させるもの（一次細胞質シグナル伝達配列）、及び抗原非依存性様式で作用して、二次シグナルまたは共刺激シグナルを提供するもの（二次細胞質シグナル伝達配列）によって媒介されるものとして記載される。いくつかの態様では、ＣＡＲには、そのようなシグナル伝達成分の一方または両方が含まれる。

【０２９８】

受容体、例えば、ＣＡＲには通常、少なくとも１つの細胞内シグナル伝達成分（複数可）が含まれる。いくつかの態様では、ＣＡＲには、ＴＣＲ複合体の一次活性化を制御する一次細胞質シグナル伝達配列が含まれる。刺激的様式で作用する一次細胞質シグナル伝達配列は、免疫受容体チロシンベース活性化モチーフまたはＩＴＡＭとして知られているシグナル伝達モチーフを含有し得る。一次細胞質シグナル伝達配列を含有するＩＴＡＭの例には、ＣＤ３ゼータ鎖、ＦｃＲガンマ、ＣＤ３ガンマ、ＣＤ３デルタ及びＣＤ３イプシロンに由来するものが含まれる。いくつかの実施形態では、ＣＡＲにおける細胞質シグナル伝達分子（複数可）は、細胞質シグナル伝達ドメイン、その一部分、またはＣＤ３ゼータに由来する配列を含有する。

【０２９９】

いくつかの実施形態では、受容体には、ＴＣＲ複合体の細胞内成分、例えば、Ｔ細胞活性化及び細胞傷害を媒介するＴＣＲ　ＣＤ３鎖、例えば、ＣＤ３ゼータ鎖が含まれる。よって、いくつかの態様では、抗原結合部分は、１つ以上の細胞シグナル伝達モジュールに連結される。いくつかの実施形態では、細胞シグナル伝達モジュールには、ＣＤ３膜貫通ドメイン、ＣＤ３細胞内シグナル伝達ドメイン、及び／または他のＣＤ膜貫通ドメインが含まれる。いくつかの実施形態では、細胞内成分は、ＣＤ３－ゼータ細胞内シグナル伝達

ドメインであり、またはそれを含む。いくつかの実施形態では、細胞内成分は、Ｆｃ受容体ガンマ鎖からのシグナル伝達ドメインであり、またはそれを含む。いくつかの実施形態では、受容体、例えば、ＣＡＲには、細胞内シグナル伝達ドメインが含まれ、１つ以上の追加の分子、例えば、ＣＤ８、ＣＤ４、ＣＤ２５、またはＣＤ１６の膜貫通ドメイン及び／またはヒンジ部分等の部分がさらに含まれる。例えば、いくつかの態様では、ＣＡＲまたは他のキメラ受容体は、ＣＤ３－ゼータ（ＣＤ３－ｚ）またはＦｃ受容体及びＣＤ８、ＣＤ４、ＣＤ２５またはＣＤ１６のうちの１つの一部分のキメラ分子である。

【０３００】

いくつかの実施形態では、ＣＡＲまたは他のキメラ受容体のライゲーションにより、受容体の細胞質ドメインまたは細胞内シグナル伝達ドメインは、例えば、ＣＡＲを発現するように操作されたＴ細胞等の免疫細胞の正常なエフェクター機能または反応のうちの少なくとも１つを活性化する。例えば、いくつかの背景では、ＣＡＲは、Ｔ細胞の機能、例えば、細胞溶解活性またはＴ－ヘルパー活性、例えば、サイトカインまたは他の因子の分泌を誘導する。いくつかの実施形態では、抗原受容体成分または共刺激分子の細胞内シグル伝達ドメインの切断された部分は、例えば、それがエフェクター機能シグナルを伝達する場合、インタクトな免疫刺激鎖の代わりに使用される。いくつかの実施形態では、細胞内シグナル伝達ドメイン（複数可）には、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）の細胞質配列が含まれ、いくつかの態様では、抗原受容体係合の後にシグナル伝達を開始させるために天然の状況においてそのような受容体と協調して作用する共受容体のものも含まれる。

【０３０１】

天然ＴＣＲとの関連で、十分は活性化は通常、ＴＣＲを介するシグナル伝達だけでなく、共刺激シグナルも必要とする。よって、いくつかの実施形態では、十分な活性化を促進するために、二次または共刺激シグナルを生成するための成分もＣＡＲに含まれる。他の実施形態では、ＣＡＲは、共刺激シグナルを生成するための成分を含まない。いくつかの態様では、追加のＣＡＲが同じ細胞において発現され、二次または共刺激シグナルを生成するための成分を提供する。

【０３０２】

いくつかの実施形態では、キメラ抗原受容体は、Ｔ細胞共刺激分子の細胞内ドメインを含有する。いくつかの実施形態では、ＣＡＲには、共刺激受容体、例えば、ＣＤ２８、４－１ＢＢ、ＯＸ４０、ＤＡＰ１０、及びＩＣＯＳのシグナル伝達ドメイン及び／または膜貫通部分が含まれる。いくつかの態様では、同じＣＡＲには、活性化及び共刺激成分の両方が含まれる。いくつかの実施形態では、キメラ抗原受容体は、例えば、膜貫通ドメインと細胞内シグナル伝達ドメインの間に、Ｔ細胞共刺激分子に由来する細胞内ドメインまたはその機能的バリアントを含有する。いくつかの態様では、Ｔ細胞共刺激分子は、ＣＤ２８または４１ＢＢである。いくつかの態様では、Ｔ細胞共刺激分子は、４１ＢＢである。

【０３０３】

いくつかの実施形態では、活性化ドメインは、あるＣＡＲ内に含まれる一方で、共刺激成分は、別の抗原を認識する別のＣＡＲによって提供される。いくつかの実施形態では、ＣＡＲには、活性化または刺激性ＣＡＲ、共刺激ＣＡＲが含まれ、その両方は、同じ細胞上に発現する（ＷＯ２０１４／０５５６６８を参照されたい）。いくつかの態様では、細胞には、１つ以上の刺激性または活性化ＣＡＲ及び／または共刺激ＣＡＲが含まれる。いくつかの実施形態では、細胞には、阻害性ＣＡＲ（ｉＣＡＲ、Ｆｅｄｏｒｏｖ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉ．Ｔｒａｎｓｌ．Ｍｅｄｉｃｉｎｅ，５（２１５）（Ｄｅｃｅｍｂｅｒ，２０１３）を参照されたい）、例えば、疾患または病態に関連する及び／またはそれに特異的なもの以外の抗原を認識するＣＡＲがさらに含まれ、これにより、疾患標的化ＣＡＲを介して送達される活性化シグナルが、阻害性ＣＡＲのそのリガンドへの結合によって減弱または阻害されて、例えば、オフターゲット効果が低減される。

【０３０４】

所定の実施形態では、細胞内シグナル伝達ドメインは、ＣＤ３（例えば、ＣＤ３－ゼータ）細胞内ドメインに連結されたＣＤ２８膜貫通及びシグナル伝達ドメインを含む。いく

つかの実施形態では、細胞内シグナル伝達ドメインは、ＣＤ３ゼータ細胞内ドメインに連結された、キメラＣＤ２８及びＣＤ１３７（４－１ＢＢ、ＴＮＦＲＳＦ９）共刺激ドメインを含む。

【０３０５】

いくつかの実施形態では、ＣＡＲは、細胞質部分において、１つ以上の、例えば、２つ以上の、共刺激ドメイン及び活性化ドメイン、例えば、一次活性化ドメインを包含する。例示的なＣＡＲには、ＣＤ３－ゼータ、ＣＤ２８、及び４－１ＢＢの細胞内成分が含まれる。

【０３０６】

いくつかの実施形態では、細胞内シグナル伝達ドメインには、４－１ＢＢシグナル伝達ドメイン及びＣＤ３－ゼータシグナル伝達ドメインの細胞内成分が含まれる。いくつかの実施形態では、細胞内シグナル伝達ドメインには、ＣＤ２８シグナル伝達ドメイン及びＣＤ３ゼータシグナル伝達ドメインの細胞内成分が含まれる。

【０３０７】

いくつかの実施形態では、ＣＤ１９特異的ＣＡＲには、抗ＣＤ１９一本鎖抗体断片（ｓｃＦｖ）、膜貫通ドメイン、例えば、ヒトＣＤ８αに由来するもの、４－１ＢＢ（ＣＤ１３７）共刺激シグナル伝達ドメイン、及びＣＤ３ζシグナル伝達ドメインが含まれる。いくつかの実施形態では、ＣＤ２２特異的ＣＡＲには、抗ＣＤ２２ｓｃＦｖ、膜貫通ドメイン、例えば、ヒトＣＤ８αに由来するもの、４－１ＢＢ（ＣＤ１３７）共刺激シグナル伝達ドメイン、及びＣＤ３ζシグナル伝達ドメインが含まれる。いくつかの実施形態では、ＣＤ１９／ＣＤ２２二重特異的ＣＡＲには、抗ＣＤ１９ｓｃＦｖ、抗ＣＤ２２ｓｃＦｖ、膜貫通ドメイン、例えば、ヒトＣＤ８αに由来するもの、４－１ＢＢ（ＣＤ１３７）共刺激シグナル伝達ドメイン、及びＣＤ３ζシグナル伝達ドメインが含まれる。

【０３０８】

いくつかの実施形態では、ＣＡＲは、Ｔ細胞によって運搬される市販ＣＡＲ構築物を含む。市販ＣＡＲ－Ｔ細胞ベース療法の非限定的な例には、ブレクスカブタゲンアウトルーセル（ＴＥＣＡＲＴＵＳ（登録商標））、アキシカブタゲンシロルユーセル（ＹＥＳＣＡＲＴＡ（登録商標））、イデカブタゲンビクルユーセル（ＡＢＥＣＭＡ（登録商標））、リソカブタゲンマラルユーセル（ＢＲＥＹＡＮＺＩ（登録商標））、チサゲンレクルユーセル（ＫＹＭＲＩＡＨ（登録商標））、Ｃａｒｔｅｓｉａｎ ＴｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓからのＤｅｓｃａｒｔｅｓ－０８及びＤｅｓｃａｒｔｅｓ－１１、ＮｏｖａｒｔｉｓからのＣＴＬ１１０、Ｐｏｓｅｉｄａ ＴｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓからのＰ－ＢＭＣＡ－１０１、Ａｕｔｏｌｕｓ ＬｉｍｉｔｅｄからのＡＵＴＯ４、ＣｅｌｌｅｃｔｉｓからのＵＣＡＲＴＣＳ、Ｐｒｅｃｉｓｉｏｎ ＢｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓからのＰＢＣＡＲ１９Ｂ及びＰＢＣＡＲ２６９Ａ、Ｆａｔｅ ＴｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓからのＦＴ８１９、ならびにＣｌｙａｄ ＯｎｃｏｌｏｇｙからのＣＹＡＤ－２１１が含まれる。

【０３０９】

また、本明細書では、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）を含む細胞が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の細胞は、抗原結合ドメインを含むキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）をコードするポリヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の細胞は、抗原結合ドメインを含むキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）を含む。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、抗原結合ドメイを含むキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）であり、またはそれを含む。いくつかの実施形態では、ＣＡＲは、抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン、及び少なくとも１つのシグナル伝達ドメイン（例えば、１、２、または３つのシグナル伝達ドメイン）を含む第１世代ＣＡＲであり、またはそれを含む。いくつかの実施形態では、ＣＡＲは、抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン、及び少なくとも２つのシグナル伝達ドメインを含む第２世代ＣＡＲを含む。いくつかの実施形態では、ＣＡＲは、抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン、及び少なくとも３つのシグナル伝達ドメインを含む第３世代ＣＡＲを含む。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン、３つまたは４つのシグナル伝達ドメイン、及びＣＡＲのシグナル伝達の成功時にサイトカ

インを遺伝子の発現を誘導するドメインを含む第４世代ＣＡＲ。いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、抗体、抗体断片、ｓｃＦｖまたはＦａｂであり、またはそれを含む。

【０３１０】

いくつかの実施形態では、抗原結合ドメイン（ＡＢＤ）は、新生物細胞に特有の抗原を標的とする。すなわち、抗原結合ドメインは、新生物細胞またはがん細胞によって発現される抗原を標的とする。いくつかの実施形態では、ＡＢＤは、腫瘍関連抗原を結合させる。いくつかの実施形態では、新生物細胞に特有の抗原（例えば、新生物またはがん細胞に関連する抗原）または腫瘍関連抗原は、細胞表面受容体、イオンチャネル連結受容体、酵素連結受容体、Ｇタンパク質共役型受容体、受容体チロシンキナーゼ、チロシンキナーゼ関連受容体、受容体様チロシンホスファターゼ、受容体セリン／トレオニンキナーゼ、受容体グアニリルシクラーゼ、ヒスチジンキナーゼ関連受容体、上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）（ＥｒｂＢ１／ＥＧＦＲ、ＥｒｂＢ２／ＨＥＲ２、ＥｒｂＢ３／ＨＥＲ３、及びＥｒｂＢ４／ＨＥＲ４を含む）、線維芽細胞増殖因子受容体（ＦＧＦＲ）（ＦＧＦ１、ＦＧＦ２、ＦＧＦ３、ＦＧＦ４、ＦＧＦ５、ＦＧＦ６、ＦＧＦ７、ＦＧＦ１８、及びＦＧＦ２１を含む）、血管内皮細胞増殖因子受容体（ＶＥＧＦＲ）（ＶＥＧＦ－Ａ、ＶＥＧＦ－Ｂ、ＶＥＧＦ－Ｃ、ＶＥＧＦ－Ｄ、及びＰＩＧＦを含む）、ＲＥＴ受容体及びＥｐｈ受容体ファミリー（ＥｐｈＡ１、ＥｐｈＡ２、ＥｐｈＡ３、ＥｐｈＡ４、ＥｐｈＡ５、ＥｐｈＡ６、ＥｐｈＡ７、ＥｐｈＡ８、ＥｐｈＡ９、ＥｐｈＡ１０、ＥｐｈＢ１、ＥｐｈＢ２、ＥｐｈＢ３、ＥｐｈＢ４、及びＥｐｈＢ６を含む）、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、ＣＸＣＲ３、ＣＸＣＲ４、ＣＸＣＲ６、ＣＣＲ１、ＣＣＲ２、ＣＣＲ３、ＣＣＲ４、ＣＣＲ５、ＣＣＲ６、ＣＣＲ８、ＣＦＴＲ、ＣＩＣ－１、ＣＩＣ－２、ＣＩＣ－４、ＣＩＣ－５、ＣＩＣ－７、ＣＩＣ－Ｋａ、ＣＩＣ－Ｋｂ、ベストロフィン、ＴＭＥＭ１６Ａ、ＧＡＢＡ受容体、グリシン受容体、ＡＢＣトランスポーター、ＮＡＶ１．１、ＮＡＶ１．２、ＮＡＶ１．３、ＮＡＶ１．４、ＮＡＶ１．５、ＮＡＶ１．６、ＮＡＶ１．７、ＮＡＶ１．８、ＮＡＶ１．９、スフィンゴシン－１－ホスフェート受容体（Ｓ１Ｐ１Ｒ）、ＮＭＤＡチャネル、膜貫通タンパク質、マルチスパン膜貫通タンパク質、Ｔ細胞受容体モチーフ、Ｔ細胞アルファ鎖、Ｔ細胞β鎖、Ｔ細胞γ鎖、Ｔ細胞δ鎖、ＣＣＲ７、ＣＤ３、ＣＤ４、ＣＤ５、ＣＤ７、ＣＤ８、ＣＤ１１ｂ、ＣＤ１１ｃ、ＣＤ１６、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ２１、ＣＤ２２、ＣＤ２５、ＣＤ２８、ＣＤ３４、ＣＤ３５、ＣＤ４０、ＣＤ４５ＲＡ、ＣＤ４５ＲＯ、ＣＤ５２、ＣＤ５６、ＣＤ６２Ｌ、ＣＤ６８、ＣＤ８０、ＣＤ９５、ＣＤ１１７、ＣＤ１２７、ＣＤ１３３、ＣＤ１３７（４－１ＢＢ）、ＣＤ１６３、Ｆ４／８０、ＩＬ－４Ｒａ、Ｓｃａ－１、ＣＴＬＡ－４、ＧＩＴＲ、ＧＡＲＰ、ＬＡＰ、グランザイムＢ、ＬＦＡ－１、トランスフェリン受容体、ＮＫｐ４６、パーフォリン、ＣＤ４＋、Ｔｈ１、Ｔｈ２、Ｔｈ１７、Ｔｈ４０、Ｔｈ２２、Ｔｈ９、Ｔｆｈ、標準的Ｔｒｅｇ、ＦｏｘＰ３＋、Ｔｒ１、Ｔｈ３、Ｔｒｅｇ１７、T_{REG}；ＣＤＣＰ、ＮＴ５Ｅ、ＥｐＣＡＭ、ＣＥＡ、ｇｐＡ３３、ムチン、ＴＡＧ－７２、炭酸脱水酵素ＩＸ、ＰＳＭＡ、葉酸結合タンパク質、ガングリオシド（例えば、ＣＤ２、ＣＤ３、ＧＭ２）、ルイス－γ^2、ＶＥＧＦ、ＶＥＧＦＲ１／２／３、αＶβ３、α５β１、ＥｒｂＢ１／ＥＧＦＲ、ＥｒｂＢ１／ＨＥＲ２、ＥｒＢ３、ｃ－ＭＥＴ、ＩＧＦ１Ｒ、ＥｐｈＡ３、ＴＲＡＩＬ－Ｒ１、ＴＲＡＩＬ－Ｒ２、ＲＡＮＫＬ、ＦＡＰ、テネイシン、ＰＤＬ－１、ＢＡＦＦ、ＨＤＡＣ、ＡＢＬ、ＦＬＴ３、ＫＩＴ、ＭＥＴ、ＲＥＴ、ＩＬ－１β、ＡＬＫ、ＲＡＮＫＬ、ｍＴＯＲ、ＣＴＬＡ－４、ＩＬ－６、ＩＬ－６Ｒ、ＪＡＫ３、ＢＲＡＦ、ＰＴＣＨ、スムーズンド、ＰＩＧＦ、ＡＮＰＥＰ、ＴＩＭＰ１、ＰＬＡＵＲ、ＰＴＰＲＪ、ＬＴＢＲ、ＡＮＴＸＲ１、葉酸受容体アルファ（ＦＲａ）、ＥＲＢＢ２（Ｈｅｒ２／ｎｅｕ）、ＥｐｈＡ２、ＩＬ－１３Ｒａ２、上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）、メソテリン、ＴＳＨＲ、ＣＤ１９、ＣＤ１２３、ＣＤ２２、ＣＤ３０、ＣＤ１７１、ＣＳ－１、ＣＬＬ－１、ＣＤ３３、ＥＧＦＲｖＩＩＩ、ＧＤ２、ＧＤ３、ＢＣＭＡ、ＭＵＣ１６（ＣＡ１２５）、Ｌ１ＣＡＭ、ＬｅＹ、ＭＳＬＮ、ＩＬ１３Ｒα１、Ｌ１－ＣＡＭ、Ｔｎ　Ａｇ、前立腺特異的膜抗原（ＰＳＭＡ）、ＲＯＲ１、ＦＬＴ３、ＦＡＰ、ＴＡＧ７２、ＣＤ３８、ＣＤ４４ｖ６、ＣＥＡ、ＥＰＣ

ＡＭ、Ｂ７Ｈ３、ＫＩＴ、インターロイキン－１１受容体（ＩＬ－１１Ｒａ）、ＰＳＣＡ、ＰＲＳＳ２１、ＶＥＧＦＲ２、ＬｅｗｉｓＹ、ＣＤ２４、血小板由来成長因子受容体－ベータ（ＰＤＧＦＲ－ベータ）、ＳＳＥＡ－４、ＣＤ２０、ＭＵＣ１、ＮＣＡＭ、プロスターゼ、ＰＡＰ、ＥＬＦ２Ｍ、エフリンＢ２、ＩＧＦ－１受容体、ＣＡＩＸ、ＬＭＰ２、ｇｐｌ００、ｂｃｒ－ａｂｌ、チロシナーゼ、フコシルＧＭ１、ｓＬｅ、ＧＭ３、ＴＧＳ５、ＨＭＷＭＡＡ、ｏ－アセチル－ＧＤ２、葉酸受容体ベータ、ＴＥＭ１／ＣＤ２４８、ＴＥＭ７Ｒ、ＣＬＤＮ６、ＧＰＲＣ５Ｄ、ＣＸＯＲＦ６１、ＣＤ９７、ＣＤ１７９ａ、ＡＬＫ、ポリシアル酸、ＰＬＡＣｌ、ＧｌｏｂｏＨ、ＮＹ－ＢＲ－１、ＵＰＫ２、ＨＡＶＣＲ１、ＡＤＲＢ３、ＰＡＮＸ３、ＧＰＲ２０、ＬＹ６Ｋ、ＯＲ５１Ｅ２、ＴＡＲＰ、ＷＴ１、ＮＹ－ＥＳＯ－１、ＬＡＧＥ－ｌａ、ＭＡＧＥ－Ａ１、レグマイン、ＨＰＶ　Ｅ６、Ｅ７、ＥＴＶ６－ＡＭＬ、精液タンパク質１７、ＸＡＧＥ１、Ｔｉｅ２、ＭＡＤ－ＣＴ－１、ＭＡＤ－ＣＴ－２、主要組織適合性複合体クラスＩ関連遺伝子タンパク質（ＭＲ１）、ウロキナーゼ型プラスミノーゲン活性化因子受容体（ｕＰＡＲ）、Ｆｏｓ関連抗原１、ｐ５３、ｐ５３変異体、プロステイン、スルビビン、テロメラーゼ、ＰＣＴＡ－１／ガレクチン８、メランＡ／ＭＡＲＴ１、Ｒａｓ変異体、ｈＴＥＲＴ、肉腫転座ブレークポイント、ＭＬ－ＩＡＰ、ＥＲＧ（ＴＭＰＲＳＳ２　ＥＴＳ融合遺伝子）、ＮＡ１７、ＰＡＸ３、アンドロゲン受容体、サイクリンＢ１、ＭＹＣＮ、ＲｈｏＣ、ＴＲＰ－２、ＣＹＰＩＢＩ、ＢＯＲＩＳ、ＳＡＲＴ３、ＰＡＸ５、ＯＹ－ＴＥＳ１、ＬＣＫ、ＡＫＡＰ－４、ＳＳＸ２、ＲＡＧＥ－１、ヒトテロメラーゼ逆転写酵素、ＲＵ１、ＲＵ２、腸カルボキシルエステラーゼ、ｍｕｔ　ｈｓｐ７０－２、ＣＤ７９ａ、ＣＤ７９ｂ、ＣＤ７２、ＬＡＩＲ１、ＦＣＡＲ、ＬＩＬＲＡ２、ＣＤ３００ＬＦ、ＣＬＥＣ１２Ａ、ＢＳＴ２、ＥＭＲ２、ＬＹ７５、ＧＰＣ３、ＦＣＲＬ５、ＩＧＬＬ１、新抗原、ＣＤ１３３、ＣＤ１５、ＣＤ１８４、ＣＤ２４、ＣＤ５６、ＣＤ２６、ＣＤ２９、ＣＤ４４、ＨＬＡ－Ａ、ＨＬＡ－Ｂ、ＨＬＡ－Ｃ、（ＨＬＡ－Ａ、Ｂ、Ｃ）ＣＤ４９ｆ、ＣＤ１５１　ＣＤ３４０、ＣＤ２００、ｔｋｒＡ、ｔｒｋＢ、もしくはｔｒｋＣ、またはそれらの抗原性断片もしくは抗原性部分から選択される。

【０３１１】

いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、Ｔ細胞に特有の抗原を標的とする。いくつかの実施形態では、ＡＢＤは、Ｔ細胞に関連する抗原を結合させる。一部の事例では、そのような抗原は、Ｔ細胞によって発現され、またはＴ細胞の表面上に位置する。いくつかの実施形態では、Ｔ細胞に特有の抗原またはＴ細胞関連抗原は、Ｔ細胞に特徴的な細胞表面受容体、膜輸送タンパク質（例えば、能動的または受動的輸送タンパク質、例えば、イオンチャネルタンパク質、孔形成タンパク質等）、膜貫通受容体、膜酵素、及び／または細胞接着タンパク質から選択される。いくつかの実施形態では、Ｔ細胞に特有の抗原は、Ｇタンパク質共役型受容体、受容体チロシンキナーゼ、チロシンキナーゼ関連受容体、受容体様チロシンホスファターゼ、受容体セリン／トレオニンキナーゼ、受容体グアニリルシクラーゼ、ヒスチジンキナーゼ関連受容体、ＡＫＴ１；ＡＫＴ２；ＡＫＴ３；ＡＴＦ２；ＢＣＬ１０；ＣＡＬＭ１；ＣＤ３Ｄ（ＣＤ３δ）；ＣＤ３Ｅ（ＣＤ３ε）；ＣＤ３Ｇ（ＣＤ３γ）；ＣＤ４；ＣＤ８；ＣＤ２８；ＣＤ４５；ＣＤ８０（Ｂ７－１）；ＣＤ８６（Ｂ７－２）；ＣＤ２４７（ＣＤ３ζ）；ＣＴＬＡ－４（ＣＤ１５２）；ＥＬＫ１；ＥＲＫ１（ＭＡＰＫ３）；ＥＲＫ２；ＦＯＳ；ＦＹＮ；ＧＲＡＰ２（ＧＡＤＳ）；ＧＲＢ２；ＨＬＡ－ＤＲＡ；ＨＬＡ－ＤＲＢ１；ＨＬＡ－ＤＲＢ３；ＨＬＡ－ＤＲＢ４；ＨＬＡ－ＤＲＢ５；ＨＲＡＳ；ＩＫＢＫＡ（ＣＨＵＫ）；ＩＫＢＫＢ；ＩＫＢＫＥ；ＩＫＢＫＧ（ＮＥＭＯ）；ＩＬ２；ＩＴＰＲ１；ＩＴＫ；ＪＵＮ；ＫＲＡＳ２；ＬＡＴ；ＬＣＫ；ＭＡＰ２Ｋ１（ＭＥＫ１）；ＭＡＰ２Ｋ２（ＭＥＫ２）；ＭＡＰ２Ｋ３（ＭＫＫ３）；ＭＡＰ２Ｋ４（ＭＫＫ４）；ＭＡＰ２Ｋ６（ＭＫＫ６）；ＭＡＰ２Ｋ７（ＭＫＫ７）；ＭＡＰ３Ｋ１（ＭＥＫＫ１）；ＭＡＰ３Ｋ３；ＭＡＰ３Ｋ４；ＭＡＰ３Ｋ５；ＭＡＰ３Ｋ８；ＭＡＰ３Ｋ１４（ＮＩＫ）；ＭＡＰＫ８（ＪＮＫ１）；ＭＡＰＫ９（ＪＮＫ２）；ＭＡＰＫ１０（ＪＮＫ３）；ＭＡＰＫ１１（ｐ３８β）；ＭＡＰＫ１２（ｐ３８γ）；ＭＡＰＫ１３（ｐ３８δ）；ＭＡＰＫ１４（ｐ３８α）；ＮＣＫ；ＮＦＡＴ１；ＮＦＡＴ２；ＮＦＫＢ

１；ＮＦＫＢ２；ＮＦＫＢＩＡ；ＮＲＡＳ；ＰＡＫ１；ＰＡＫ２；ＰＡＫ３；ＰＡＫ４；ＰＩＫ３Ｃ２Ｂ；ＰＩＫ３Ｃ３（ＶＰＳ３４）；ＰＩＫ３ＣＡ；ＰＩＫ３ＣＢ；ＰＩＫ３ＣＤ；ＰＩＫ３Ｒ１；ＰＫＣＡ；ＰＫＣＢ；ＰＫＣＭ；ＰＫＣＱ；ＰＬＣＹ１；ＰＲＦ１（パーフォリン）；ＰＴＥＮ；ＲＡＣ１；ＲＡＦ１；ＲＥＬＡ；ＳＤＦ１；ＳＨＰ２；ＳＬＰ７６；ＳＯＳ；ＳＲＣ；ＴＢＫ１；ＴＣＲＡ；ＴＥＣ；ＴＲＡＦ６；ＶＡＶ１；ＶＡＶ２；またはＺＡＰ７０であり得る。

【０３１２】

いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、自己免疫性または炎症性障害に特有の抗原を標的とする。いくつかの実施形態では、ＡＢＤは、自己免疫性または炎症性障害に関連する抗原を結合させる。いくつかの例では、抗原は、自己免疫性または炎症性障害に関連する細胞によって発現される。いくつかの実施形態では、自己免疫性または炎症性障害は、慢性移植片対宿主病（ＧＶＨＤ）、狼瘡、関節炎、免疫複合体糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群、ぶどう膜炎、肝炎、全身性硬化症または強皮症、Ｉ型糖尿病、多発性硬化症、寒冷凝集素病、尋常性天疱瘡、グレーヴス病、自己免疫溶血性貧血、血友病Ａ、原発性シェーグレン症候群、血栓性血小板減少性紫斑病、視神経脊髄炎、エバンス症候群、ＩｇＭ媒介性ニューロパシー、クリオグロブリン血症皮膚筋炎、特発性血小板減少症、強直性脊椎炎、水疱性類天疱瘡、後天性血管浮腫、慢性蕁麻疹、抗リン脂質脱髄性多発神経障害、及び自己免疫性血小板減少症または好中球減少症または純赤血球無形成症から選択されるが、同種異系免疫疾患の例示的な非限定的な例には、同種異系感作（例えば、Ｂｌａｚａｒ　ｅｔ　ａｌ．，２０１５，Ａｍ．Ｊ．Ｔｒａｎｓｐｌａｎｔ，１５（４）：９３１－４１を参照されたい）または造血細胞移植もしくは固形臓器移植からの異種感作、輸血、胎児同種異系感作を伴う妊娠、新生児同種異系免疫性血小板減少症、新生児溶血性疾患、外因性抗原への感作、例えば、酵素またはタンパク質補充療法、血液製剤、及び遺伝子療法により処置される遺伝性または後天性の欠乏症障害の補充に伴い生じ得るものが含まれる。いくつかの実施形態では、自己免疫性または炎症性障害に特有の抗原は、細胞表面受容体、イオンチャネル連結受容体、酵素連結受容体、Ｇタンパク質共役型受容体、受容体チロシンキナーゼ、チロシンキナーゼ関連受容体、受容体様チロシンホスファターゼ、受容体セリン／トレオニンキナーゼ、受容体グアニリルシクラーゼ、またはヒスチジンキナーゼ関連受容体から選択される。

【０３１３】

いくつかの実施形態では、ＣＡＲの抗原結合ドメインは、Ｂ細胞、血漿細胞、または形質芽球に発現したリガンドに結合する。いくつかの実施形態では、ＣＡＲの抗原結合ドメインは、ＣＤ１０、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ２２、ＣＤ２４、ＣＤ２７、ＣＤ３８、ＣＤ４５Ｒ、ＣＤ１３８、ＣＤ３１９、ＢＣＭＡ、ＣＤ２８、ＴＮＦ、インターフェロン受容体、ＧＭ－ＣＳＦ、ＺＡＰ－７０、ＬＦＡ－１、ＣＤ３ガンマ、ＣＤ５またはＣＤ２に結合する。例えば、ＵＳ２００３／００７７２４９；ＷＯ２０１７／０５８７５３；ＷＯ２０１７／０５８８５０（これらの内容は、参照により本明細書に組み込まれる）を参照されたい。

【０３１４】

いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、老化細胞に特有の抗原、例えば、ウロキナーゼ型プラスミノーゲン活性化因子受容体（ｕＰＡＲ）を標的とする。いくつかの実施形態では、ＡＢＤは、老化細胞に関連する抗原を結合させる。いくつかの例では、抗原は、老化細胞によって発現される。いくつかの実施形態では、ＣＡＲは、老化細胞の異常な蓄積を特徴とする障害、例えば、肝臓及び肺線維症、アテローム性動脈硬化症、糖尿病ならびに変形性関節症の処置または予防に使用され得る。

【０３１５】

いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、感染性疾患に特有の抗原を標的とする。いくつかの実施形態では、ＡＢＤは、感染性疾患に関連する抗原を結合させる。一部の事例では、抗原は、感染性疾患に罹患した細胞によって発現される。いくつかの実施形態では、感染性疾患は、ＨＩＶ、Ｂ型肝炎ウイルス、Ｃ型肝炎ウイルス、ヒトヘルペスウイ

ルス、ヒトヘルペスウイルス８（ＨＨＶ－８、カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス（ＫＳＨＶ））、ヒトＴリンパ向性ウイルス－１（ＨＴＬＶ－１）、メルケル細胞ポリオーマウイルス（ＭＣＶ）、シミアンウイルス４０（ＳＶ４０）、エプスタイン・バーウイルス、ＣＭＶ、ヒトパピローマウイルスから選択される。いくつかの実施形態では、感染性疾患に特有の抗原は、細胞表面受容体、イオンチャネル連結受容体、酵素連結受容体、Ｇタンパク質共役型受容体、受容体チロシンキナーゼ、チロシンキナーゼ会合受容体、受容体様チロシンホスファターゼ、受容体セリン／トレオニンキナーゼ、受容体グアニリルシクラーゼ、ヒスチジンキナーゼ会合受容体、ＨＩＶ　Ｅｎｖ、ｇｐｌ２０、またはＨＩＶ－１　Ｅｎｖ上のＣＤ４誘導エピトープから選択される。

【０３１６】

いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、細胞の細胞表面抗原に結合する。いくつかの実施形態では、細胞表面抗原は、特定のまたは具体的な細胞タイプに特有である（例えば、それによって発現される）。いくつかの実施形態では、細胞表面抗原は、複数のタイプの細胞に特有である。

【０３１７】

いくつかの実施形態では、ＣＡＲの抗原結合ドメインは、Ｔ細胞上の細胞表面抗原等の、Ｔ細胞に特有の細胞表面抗原を結合させる。いくつかの実施形態では、Ｔ細胞に特有の抗原は、Ｔ細胞に特有の細胞表面受容体、膜輸送タンパク質（例えば、能動的または受動的輸送タンパク質、例えば、イオンチャネルタンパク質、孔形成タンパク質等）、膜貫通受容体、膜酵素、及び／または細胞接着タンパク質であり得る。いくつかの実施形態では、Ｔ細胞に特有の抗原は、Ｇタンパク質共役型受容体、受容体チロシンキナーゼ、チロシンキナーゼ関連受容体、受容体様チロシンホスファターゼ、受容体セリン／トレオニンキナーゼ、受容体グアニリルシクラーゼ、またはヒスチジンキナーゼ関連受容体であり得る。

【０３１８】

いくつかの実施形態では、ＣＡＲの抗原結合ドメインは、Ｔ細胞受容体を結合させる。いくつかの実施形態では、Ｔ細胞受容体は、ＡＫＴ１；ＡＫＴ２；ＡＫＴ３；ＡＴＦ２；ＢＣＬ１０；ＣＡＬＭ１；ＣＤ３Ｄ（ＣＤ３δ）；ＣＤ３Ｅ（ＣＤ３ε）；ＣＤ３Ｇ（ＣＤ３γ）；ＣＤ４；ＣＤ８；ＣＤ２８；ＣＤ４５；ＣＤ８０（Ｂ７－１）；ＣＤ８６（Ｂ７－２）；ＣＤ２４７（ＣＤ３ζ）；ＣＴＬＡ－４（ＣＤ１５２）；ＥＬＫ１；ＥＲＫ１（ＭＡＰＫ３）；ＥＲＫ２；ＦＯＳ；ＦＹＮ；ＧＲＡＰ２（ＧＡＤＳ）；ＧＲＢ２；ＨＬＡ－ＤＲＡ；ＨＬＡ－ＤＲＢ１；ＨＬＡ－ＤＲＢ３；ＨＬＡ－ＤＲＢ４；ＨＬＡ－ＤＲＢ５；ＨＲＡＳ；ＩＫＢＫＡ（ＣＨＵＫ）；ＩＫＢＫＢ；ＩＫＢＫＥ；ＩＫＢＫＧ（ＮＥＭＯ）；ＩＬ２；ＩＴＰＲ１；ＩＴＫ；ＪＵＮ；ＫＲＡＳ２；ＬＡＴ；ＬＣＫ；ＭＡＰ２Ｋ１（ＭＥＫ１）；ＭＡＰ２Ｋ２（ＭＥＫ２）；ＭＡＰ２Ｋ３（ＭＫＫ３）；ＭＡＰ２Ｋ４（ＭＫＫ４）；ＭＡＰ２Ｋ６（ＭＫＫ６）；ＭＡＰ２Ｋ７（ＭＫＫ７）；ＭＡＰ３Ｋ１（ＭＥＫＫ１）；ＭＡＰ３Ｋ３；ＭＡＰ３Ｋ４；ＭＡＰ３Ｋ５；ＭＡＰ３Ｋ８；ＭＡＰ３Ｋ１４（ＮＩＫ）；ＭＡＰＫ８（ＪＮＫ１）；ＭＡＰＫ９（ＪＮＫ２）；ＭＡＰＫ１０（ＪＮＫ３）；ＭＡＰＫ１１（ｐ３８β）；ＭＡＰＫ１２（ｐ３８γ）；ＭＡＰＫ１３（ｐ３８δ）；ＭＡＰＫ１４（ｐ３８α）；ＮＣＫ；ＮＦＡＴ１；ＮＦＡＴ２；ＮＦＫＢ１；ＮＦＫＢ２；ＮＦＫＢＩＡ；ＮＲＡＳ；ＰＡＫ１；ＰＡＫ２；ＰＡＫ３；ＰＡＫ４；ＰＩＫ３Ｃ２Ｂ；ＰＩＫ３Ｃ３（ＶＰＳ３４）；ＰＩＫ３ＣＡ；ＰＩＫ３ＣＢ；ＰＩＫ３ＣＤ；ＰＩＫ３Ｒ１；ＰＫＣＡ；ＰＫＣＢ；ＰＫＣＭ；ＰＫＣＱ；ＰＬＣＹ１；ＰＲＦ１（パーフォリン）；ＰＴＥＮ；ＲＡＣ１；ＲＡＦ１；ＲＥＬＡ；ＳＤＦ１；ＳＨＰ２；ＳＬＰ７６；ＳＯＳ；ＳＲＣ；ＴＢＫ１；ＴＣＲＡ；ＴＥＣ；ＴＲＡＦ６；ＶＡＶ１；ＶＡＶ２；またはＺＡＰ７０であり得る。

【０３１９】

いくつかの実施形態では、ＣＡＲは、抗原（例えば、腫瘍抗原）に結合する細胞外抗原結合ドメイン（例えば、抗体または抗体断片、例えば、ｓｃＦｖ）、スペーサー（例えば、本明細書に記載される任意のもの等のヒンジドメインを含有する）、膜貫通ドメイン（

例えば、本明細書に記載される任意のもの）、及び細胞内シグナル伝達ドメイン（例えば、任意の細胞内シグナル伝達ドメイン、例えば、本明細書に記載される一次シグナル伝達ドメインまたは共刺激シグナル伝達ドメイン）を含む。いくつかの実施形態では、細胞内シグナル伝達ドメインは、一次細胞質シグナル伝達ドメインであり、またはそれを含む。いくつかの実施形態では、細胞内シグナル伝達ドメインには、共刺激分子の細胞内シグナル伝達ドメイン（例えば、共刺激ドメイン）が追加的に含まれる。ＣＡＲの例示的な成分の例は、表４に記載されている。提供される態様では、ＣＡＲにおける各成分の配列には、表４に列挙される任意の組み合わせが含まれ得る。

【０３２０】

【表４】

表 4:CAR 成分及び例示的な配列

成分	配列
細胞外結合ドメイン	
抗 CD19 scFv (FMC63) 配列番号 63	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEITGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSS
抗 CD19 scFv (FMC63) 配列番号 73	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEITGGGGSGGGGSGGGGSEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSS
スペーサー (例えば、ヒンジ)	
IgG4 ヒンジ 配列番号 53	ESKYGPPCPPCP
CD8 ヒンジ 配列番号 142	TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPE
CD28 配列番号 51	IEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKP
膜貫通	
CD8 配列番号 141	ACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC
CD28 配列番号 57	FWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWV
CD28 配列番号 58	FWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWV
共刺激ドメイン	
CD28 配列番号 60	RSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS
4-1BB 配列番号 59	KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL

一次シグナル伝達ドメイン	
CD3ゼータ 配列番号61	RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRR GRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMK GERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
CD3ゼータ 配列番号62	RVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRR GRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMK GERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

【０３２１】

いくつかの実施形態では、抗原受容体には、マーカーがさらに含まれ、及び／またはＣＡＲまたは他の抗原受容体を発現する細胞には、代用マーカー、例えば、細胞表面マーカーがさらに含まれ、これは、受容体を発現する細胞の形質導入または操作を確認するために使用され得る。いくつかの態様では、マーカーには、ＣＤ３４、ＮＧＦＲ、または上皮成長因子受容体のすべてまたは一部（例えば、切断された形態）、例えば、そのような細胞表面受容体の切断されたバージョン（例えば、ｔＥＧＦＲ）が含まれる。いくつかの実施形態では、マーカーをコードする核酸は、リンカー配列、例えば、切断性リンカー配列、例えば、Ｔ２Ａをコードするポリヌクレオチドに機能可能に連結される。例えば、マーカー、及び任意にリンカー配列は、公開された特許出願番号ＷＯ２０１４０３１６８７に開示されている任意のものであり得る。例えば、マーカーは、リンカー配列、例えば、Ｔ２Ａ切断性リンカー配列に任意に連結された切断されたＥＧＦＲ（ｔＥＧＦＲ）であり得る。

【０３２２】

いくつかの実施形態では、マーカーは、Ｔ細胞上に天然に見られないまたはＴ細胞の表面上に天然に見られない分子、例えば、細胞表面タンパク質、またはその一部である。いくつかの実施形態では、分子は、非自己分子（例えば、非自己タンパク質）、すなわち、細胞が養子移入される宿主の免疫系によって「自己」として認識されないものである。

【０３２３】

いくつかの実施形態では、マーカーは、治療的機能を果たさない、及び／または遺伝子操作のための、例えば、成功裡に操作された細胞の選択のためのマーカーとして使用される以外の効果を生じない。他の実施形態では、マーカーは、治療分子またはそうでなければいくらかの所望の効果を発揮する分子、例えば、細胞がｉｎ　ｖｉｖｏで遭遇するリガンド、例えば、養子移入及びリガンドとの遭遇により細胞の反応を向上させる及び／または減弱するための共刺激または免疫チェックポイント分子であり得る。

【０３２４】

いくつかの場合では、ＣＡＲは、第１、第２、及び／または第３世代ＣＡＲと称される。いくつかの態様では、第１世代ＣＡＲは、抗原結合によりＣＤ３鎖誘導シグナルを単独で提供するものである；いくつかの態様では、第２世代ＣＡＲは、そのようなシグナル及び共刺激シグナルを提供するもの、例えば、共刺激受容体、例えば、ＣＤ２８またはＣＤ１３７からの細胞内シグナル伝達ドメインを含むものである；いくつかの態様では、第３世代ＣＡＲは、異なる共刺激受容体の複数の共刺激ドメインを含むものである。

【０３２５】

例えば、いくつかの実施形態では、ＣＡＲは、抗体、例えば、抗体断片、ＣＤ２８の膜貫通部分またはその機能的バリアントであり、またはそれを含有する膜貫通ドメイン、ならびにＣＤ２８のシグナル伝達部分またはその機能的バリアント及びＣＤ３ゼータのシグナル伝達部分またはその機能的バリアントを含有する細胞内シグナル伝達ドメインを含有する。いくつかの実施形態では、ＣＡＲは、抗体、例えば、抗体断片、ＣＤ２８の膜貫通部分またはその機能的バリアントであり、またはそれを含有する膜貫通ドメイン、ならびに４－ＩＢＢのシグナル伝達部分またはその機能的バリアント及びＣＤ３ゼータのシグナ

ル伝達部分またはその機能的バリアントを含有する細胞内シグナル伝達ドメインを含有する。いくつかのそのような実施形態では、受容体には、Ｉｇ分子、例えば、ヒトＩｇ分子の一部分、例えば、ＩｇヒンジＩ、例えば、ＩｇＧ４ヒンジを含有するスペーサー、例えば、ヒンジのみのスペーサーがさらに含まれる。

【０３２６】

いくつかの態様では、スペーサーは、ＩｇＧのヒンジ領域のみ、例えば、ＩｇＧ４またはＩｇＧｌのヒンジのみを含有する。他の実施形態では、スペーサーは、任意にＣＨ２及び／またはＣＨ３ドメインに連結されたＩｇヒンジ、例えば、ＩｇＧ４由来ヒンジであり、またはそれを含有する。いくつかの実施形態では、スペーサーは、ＣＨ２及びＣＨ３ドメインに連結されたＩｇヒンジ、例えば、ＩｇＧ４ヒンジである。いくつかの実施形態では、スペーサーは、ＣＨ３ドメインのみに連結されたＩｇヒンジ、例えば、ＩｇＧ４ヒンジである。いくつかの実施形態では、スペーサーは、グリシン－セリンリッチ配列または他のフレキシブルリンカー、例えば、既知のフレキシブルリンカーであり、またはそれを含む。

【０３２７】

例えば、いくつかの実施形態では、ＣＡＲには、抗体、例えば、ｓｃＦｖを含む抗体断片、スペーサー、例えば、免疫グロブリン分子の一部分、例えば、ヒンジ領域及び／または重鎖分子の１つ以上の定常領域を含有するスペーサー、例えば、Ｉｇ－ヒンジ含有スペーサー、ＣＤ２８由来膜貫通ドメインのすべてまたは一部分を含有する膜貫通ドメイン、ＣＤ２８由来細胞内シグナル伝達ドメイン、及びＣＤ３ゼータシグナル伝達ドメインが含まれる。いくつかの実施形態では、ＣＡＲには、抗体または断片、例えば、ｓｃＦｖ、スペーサー、例えば、Ｉｇ－ヒンジ含有スペーサー、ＣＤ２８由来膜貫通ドメイン、４－１ＢＢ由来細胞内シグナル伝達ドメイン、及びＣＤ３ゼータ由来シグナル伝達ドメインのいずれかが含まれる。

【０３２８】

対象に投与される細胞によって発現されるＣＡＲ等の組換え受容体は通常、処置されている疾患もしくは病態またはその細胞において発現される、それに関連する、及び／またはそれに特異的である分子を認識し、またはそれに特異的に結合する。分子、例えば、抗原への特異的結合により、受容体は通常、免疫刺激性シグナル、例えば、ＩＴＡＭ形質導入シグナルを細胞に送達し、それにより疾患または病態へ標的とされた免疫反応を促進する。例えば、いくつかの実施形態では、細胞は、疾患または病態の細胞または組織によって発現されるまたは疾患または病態に関連する抗原に特異的に結合するＣＡＲを発現する。

【０３２９】

Ｂ．Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）

いくつかの実施形態では、提供される方法、使用、製造品または組成物に関連して使用される操作された細胞、例えば、Ｔ細胞は、腫瘍、ウイルスまたは自己免疫性タンパク質の抗原等の標的ポリペプチドのペプチドエピトープまたはＴ細胞エピトープを認識するＴ細胞受容体（ＴＣＲ）またはその抗原結合部分を発現する細胞である。

【０３３０】

いくつかの実施形態では、「Ｔ細胞受容体」または「ＴＣＲ」は、可変ａ及びｂ鎖（それぞれＴＣＲアルファ及びＴＣＲベータとしても知られている）または可変ｇ及びｄ鎖（それぞれＴＣＲアルファ及びＴＣＲベータとしても知られている）、またはその抗原結合部分を含有し、かつＭＨＣ分子に結合したペプチドに特異的に結合すること可能な分子である。いくつかの実施形態では、ＴＣＲは、ａｂ形態である。典型的には、アルファ－ベータ及びガンマ－デルタ形態で存在するＴＣＲは通常、構造的に同様であるが、それらを発現するＴ細胞は、異なる身体構造上の位置または機能を有し得る。ＴＣＲは、細胞の表面上でまたは可溶性形態で見られ得る。通常、ＴＣＲは、Ｔ細胞（またはＴリンパ球）の表面上に見られ、通常、主要組織適合性複合体（ＭＨＣ）分子に結合した抗原の認識を担う。

【０３３１】
別途記述されない限り、用語「ＴＣＲ」は、完全なＴＣＲならびにその抗原結合部分または抗原結合断片を包含することが理解されるべきである。いくつかの実施形態では、ＴＣＲは、ａｂ形態またはｇｄ形態のＴＣＲを含む、インタクトまたは全長ＴＣＲである。いくつかの実施形態では、ＴＣＲは、全長ＴＣＲ未満であるが、ＭＨＣ分子において結合した特定のペプチドに結合する、例えば、ＭＨＣ－ペプチド複合体に結合する抗原結合部分である。いくつかの場合では、ＴＣＲの抗原結合部分または断片は、全長またはインタクトＴＣＲの構造ドメインの一部分のみを含有し得るが、それでもなお、完全なＴＣＲが結合するＭＨＣ－ペプチド複合体等のペプチドエピトープを結合させることが可能である。いくつかの場合では、抗原結合部分は、特定のＭＨＣ－ペプチド複合体に結合するための結合部位を形成するために十分なＴＣＲの可変ａ鎖及び可変ｂ鎖等のＴＣＲの可変ドメインを含有する。通常、ＴＣＲの可変鎖は、ペプチド、ＭＨＣ及び／またはＭＨＣ－ペプチド複合体の認識に関与する相補性決定領域を含有する。

【０３３２】
Ｃ．多重標的化
いくつかの実施形態では、提供される方法、使用、製造品及び組成物に関連して使用される細胞には、多重標的化ストラテジー、例えば、細胞上で２つ以上の遺伝子的に操作された受容体の発現（それぞれが同じまたは異なる抗原を認識し、典型的にはそれぞれが異なる細胞内シグナル伝達成分を含む）を採用する細胞が含まれる。そのような多重標的化ストラテジーは、例えば、ＷＯ２０１４０５５６６８（例えば、オフターゲット、例えば、正常な細胞に個々に存在するが、処置される疾患または病態の細胞でのみ一緒に存在する２つの異なる抗原を標的とする、活性化ＣＡＲ及び共刺激ＣＡＲの組み合わせを記載している）及びＦｅｄｏｒｏｖ　ｅｔ　ａｌ．，Ｓｃｉ．Ｔｒａｎｓｌ．Ｍｅｄｉｃｉｎｅ，５（２１５）（２０１３）（活性化ＣＡＲ及び阻害性ＣＡＲを発現する細胞、例えば、活性化ＣＡＲは、正常または非罹患細胞及び処置される疾患または病態の細胞の両方で発現する１つの抗原に結合し、阻害性ＣＡＲは、正常細胞または処置することが所望ではない細胞のみに発現する別の抗原に結合するものを記載している）に記載されている。

【０３３３】
例えば、いくつかの実施形態では、細胞には、第１の遺伝子的に操作された抗原受容体（例えば、ＣＡＲ）を発現する受容体が含まれ、これは、通常は第１の受容体によって認識される抗原、例えば、第１の抗原への特異的結合により、活性化または刺激性シグナルを細胞に誘導することが可能である。いくつかの実施形態では、細胞には、第２の遺伝子的に操作された抗原受容体（例えば、ＣＡＲ）、例えば、キメラ共刺激受容体がさらに含まれ、これは、通常は第２の受容体によって認識される第２の抗原への特異的結合により、共刺激シグナルを免疫細胞に誘導することが可能である。いくつかの実施形態では、第１の抗原及び第２の抗原は、同じである。いくつかの実施形態では、第１の抗原及び第２の抗原は、異なる。

【０３３４】
いくつかの実施形態では、第１及び／または第２の遺伝子的に操作された抗原受容体（例えば、ＣＡＲ）は、活性化シグナルを細胞に誘導することが可能である。いくつかの実施形態では、受容体には、ＩＴＡＭまたはＩＴＡＭ様モチーフを含有する細胞内シグナル伝達成分が含まれる。いくつかの実施形態では、第１の受容体によって誘導される活性化は、細胞におけるシグナル伝達またはタンパク質発現の変化を伴って、免疫反応の開始、例えば、ＩＴＡＭリン酸化及び／またはＩＴＡＭ媒介シグナル伝達カスケードの開始、免疫学的シナプスの形成及び／または結合した受容体（例えば、ＣＤ４またはＣＤ８等）の近くでの分子のクラスタリング、１つ以上の転写因子、例えば、ＮＦ－ＫＢ及び／またはＡＰ－１の活性化、及び／またはサイトカイン等の因子の遺伝子発現の誘導、分裂増殖、及び／または生存をもたらす。

【０３３５】
いくつかの実施形態では、第１及び／または第２の受容体には、共刺激受容体、例えば

、ＣＤ２８、ＣＤ１３７（４－１ＢＢ）、ＯＸ４０、及び／またはＩＣＯＳの細胞内シグナル伝達ドメインまたは領域が含まれる。いくつかの実施形態では、第１及び第２の受容体には、異なる共刺激受容体の細胞内シグナル伝達ドメインが含まれる。一実施形態では、第１の受容体は、ＣＤ２８共刺激シグナル伝達領域を含有し、第２の受容体は、４－ＩＢＢ共刺激シグナル伝達領域を含有し、またはその逆もあり得る。

【０３３６】

いくつかの実施形態では、第１及び／または第２の受容体には、ＩＴＡＭまたはＩＴＡＭ様モチーフを含有する細胞内シグナル伝達ドメイン及び共刺激受容体の細胞内シグナル伝達ドメインの両方が含まれる。

【０３３７】

いくつかの実施形態では、第１の受容体は、ＩＴＡＭまたはＩＴＡＭ様モチーフを含有する細胞内シグナル伝達ドメインを含有し、第２の受容体は、共刺激受容体の細胞内シグナル伝達ドメインを含有する。同じ細胞において誘導される活性化シグナルと組み合わせた共刺激シグナルは、免疫反応、例えば、頑強で持続した免疫反応、例えば、増加した遺伝子発現、サイトカイン及び他の因子の分泌、及びＴ細胞媒介エフェクター機能、例えば、細胞殺傷をもたらすものである。

【０３３８】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のＣＡＲは、Ｂ７－１／ＣＤ８０；Ｂ７－２／ＣＤ８６；Ｂ７－Ｈ１／ＰＤ－Ｌ１；Ｂ７－Ｈ２；Ｂ７－Ｈ３；Ｂ７－Ｈ４；Ｂ７－Ｈ６；Ｂ７－Ｈ７；ＢＴＬＡ／ＣＤ２７２；ＣＤ２８；ＣＴＬＡ－４；Ｇｉ２４／ＶＩＳＴＡ／Ｂ７－Ｈ５；ＩＣＯＳ／ＣＤ２７８；ＰＤ－１；ＰＤ－Ｌ２／Ｂ７－ＤＣ；ＰＤＣＤ６）；４－１ＢＢ／ＴＮＦＳＦ９／ＣＤ１３７；４－１ＢＢリガンド／ＴＮＦＳＦ９；ＢＡＦＦ／ＢＬｙＳ／ＴＮＦＳＦ１３Ｂ；ＢＡＦＦ　Ｒ／ＴＮＦＲＳＦ１３Ｃ；ＣＤ２７／ＴＮＦＲＳＦ７；ＣＤ２７リガンド／ＴＮＦＳＦ７；ＣＤ３０／ＴＮＦＲＳＦ８；ＣＤ３０リガンド／ＴＮＦＳＦ８；ＣＤ４０／ＴＮＦＲＳＦ５；ＣＤ４０／ＴＮＦＳＦ５；ＣＤ４０リガンド／ＴＮＦＳＦ５；ＤＲ３／ＴＮＦＲＳＦ２５；ＧＩＴＲ／ＴＮＦＲＳＦ１８；ＧＩＴＲリガンド／ＴＮＦＳＦ１８；ＨＶＥＭ／ＴＮＦＲＳＦ１４；ＬＩＧＨＴ／ＴＮＦＳＦ１４；リンホトキシン－アルファ／ＴＮＦ－ベータ；ＯＸ４０／ＴＮＦＲＳＦ４；ＯＸ４０リガンド／ＴＮＦＳＦ４；ＲＥＬＴ／ＴＮＦＲＳＦ１９Ｌ；ＴＡＣＩ／ＴＮＦＲＳＦ１３Ｂ；ＴＬ１Ａ／ＴＮＦＳＦ１５；ＴＮＦ－アルファ；ＴＮＦ　ＲＩＩ／ＴＮＦＲＳＦ１Ｂ）；２Ｂ４／ＣＤ２４４／ＳＬＡＭＦ４；ＢＬＡＭＥ／ＳＬＡＭＦ８；ＣＤ２；ＣＤ２Ｆ－１０／ＳＬＡＭＦ９；ＣＤ４８／ＳＬＡＭＦ２；ＣＤ５８／ＬＦＡ－３；ＣＤ８４／ＳＬＡＭＦ５；ＣＤ２２９／ＳＬＡＭＦ３；ＣＲＡＣＣ／ＳＬＡＭＦ７；ＮＴＢ－Ａ／ＳＬＡＭＦ６；ＳＬＡＭ／ＣＤ１５０）；ＣＤ２；ＣＤ７；ＣＤ５３；ＣＤ８２／Ｋａｉ－１；ＣＤ９０／Ｔｈｙ１；ＣＤ９６；ＣＤ１６０；ＣＤ２００；ＣＤ３００ａ／ＬＭＩＲ１；ＨＬＡクラスＩ；ＨＬＡ－ＤＲ；イカロス；インテグリンアルファ４／ＣＤ４９ｄ；インテグリンアルファ４ベータ１；インテグリンアルファ４ベータ７／ＬＰＡＭ－１；ＬＡＧ－３；ＴＣＬ１Ａ；ＴＣＬ１Ｂ；ＣＲＴＡＭ；ＤＡＰ１２；デクチン－１／ＣＬＥＣ７Ａ；ＤＰＰＩＶ／ＣＤ２６；ＥｐｈＢ６；ＴＩＭ－１／ＫＩＭ－１／ＨＡＶＣＲ；ＴＩＭ－４；ＴＳＬＰ；ＴＳＬＰ　Ｒ；リンパ球機能関連抗原－１（ＬＦＡ－１）；ＮＫＧ２Ｃ、ＣＤ３ゼータドメイン、免疫受容体チロシンベース活性化モチーフ（ＩＴＡＭ）、ＣＤ２７、ＣＤ２８、４－１ＢＢ、ＣＤ１３４／ＯＸ４０、ＣＤ３０、ＣＤ４０、ＰＤ－１、ＩＣＯＳ、リンパ球機能関連抗原－１（ＬＦＡ－１）、ＣＤ２、ＣＤ７、ＬＩＧＨＴ、ＮＫＧ２Ｃ、Ｂ７－Ｈ３、ＣＤ８３と特異的に結合するリガンド、またはそれらの機能的断片のうちの１つ以上から選択される１つまたは少なくとも１つのシグナル伝達ドメインを含む。

【０３３９】

いくつかの実施形態では、少なくとも１つのシグナル伝達ドメインは、ＣＤ３ゼータドメインもしくは免疫受容体チロシンベース活性化モチーフ（ＩＴＡＭ）、またはそれらの機能的バリアントを含む。他の実施形態では、少なくとも１つのシグナル伝達ドメインは

、（ｉ）ＣＤ３ゼータドメイン、または免疫受容体チロシンベース活性化モチーフ（ＩＴＡＭ）、またはその機能的バリアント；及び（ｉｉ）ＣＤ２８ドメイン、または４－１ＢＢドメイン、またはその機能的バリアントを含む。さらに他の実施形態では、少なくとも１つのシグナル伝達ドメインは、（ｉ）ＣＤ３ゼータドメイン、または免疫受容体チロシンベース活性化モチーフ（ＩＴＡＭ）、またはその機能的バリアント；（ｉｉ）ＣＤ２８ドメインまたはその機能的バリアント；及び（ｉｉｉ）４－１ＢＢドメイン、またはＣＤ１３４ドメイン、またはその機能的バリアントを含む。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのシグナル伝達ドメインは、（ｉ）ＣＤ３ゼータドメイン、または免疫受容体チロシンベース活性化モチーフ（ＩＴＡＭ）、またはその機能的バリアント；（ｉｉ）ＣＤ２８ドメインまたはその機能的バリアント；（ｉｉｉ）４－１ＢＢドメイン、またはＣＤ１３４ドメイン、またはその機能的バリアント；及び（ｉｖ）サイトカインまたは共刺激リガンド導入遺伝子を含む。

【０３４０】

いくつかの実施形態では、少なくとも２つのシグナル伝達ドメインは、ＣＤ３ゼータドメインまたは免疫受容体チロシンベース活性化モチーフ（ＩＴＡＭ）、またはその機能的バリアントを含む。他の実施形態では、少なくとも２つのシグナル伝達ドメインは、（ｉ）ＣＤ３ゼータドメイン、または免疫受容体チロシンベース活性化モチーフ（ＩＴＡＭ）、またはその機能的バリアント；及び（ｉｉ）ＣＤ２８ドメイン、または４－１ＢＢドメイン、またはその機能的バリアントを含む。さらに他の実施形態では、少なくとも１つのシグナル伝達ドメインは、（ｉ）ＣＤ３ゼータドメイン、または免疫受容体チロシンベース活性化モチーフ（ＩＴＡＭ）、またはその機能的バリアント；（ｉｉ）ＣＤ２８ドメインまたはその機能的バリアント；及び（ｉｉｉ）４－１ＢＢドメイン、またはＣＤ１３４ドメイン、またはその機能的バリアントを含む。いくつかの実施形態では、少なくとも２つのシグナル伝達ドメインは、（ｉ）ＣＤ３ゼータドメイン、または免疫受容体チロシンベース活性化モチーフ（ＩＴＡＭ）、またはその機能的バリアント；（ｉｉ）ＣＤ２８ドメインまたはその機能的バリアント；（ｉｉｉ）４－１ＢＢドメイン、またはＣＤ１３４ドメイン、またはその機能的バリアント；及び（ｉｖ）サイトカインまたは共刺激リガンド導入遺伝子を含む。

【０３４１】

いくつかの実施形態では、少なくとも３つのシグナル伝達ドメインは、ＣＤ３ゼータドメインまたは免疫受容体チロシンベース活性化モチーフ（ＩＴＡＭ）、またはその機能的バリアントを含む。他の実施形態では、少なくとも３つのシグナル伝達ドメインは、（ｉ）ＣＤ３ゼータドメイン、または免疫受容体チロシンベース活性化モチーフ（ＩＴＡＭ）、またはその機能的バリアント；及び（ｉｉ）ＣＤ２８ドメイン、または４－１ＢＢドメイン、またはその機能的バリアントを含む。さらに他の実施形態では、少なくとも３つのシグナル伝達ドメインは、（ｉ）ＣＤ３ゼータドメイン、または免疫受容体チロシンベース活性化モチーフ（ＩＴＡＭ）、またはその機能的バリアント；（ｉｉ）ＣＤ２８ドメインまたはその機能的バリアント；及び（ｉｉｉ）４－１ＢＢドメイン、またはＣＤ１３４ドメイン、またはその機能的バリアントを含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つのシグナル伝達ドメインは、（ｉ）ＣＤ３ゼータドメイン、または免疫受容体チロシンベース活性化モチーフ（ＩＴＡＭ）、またはその機能的バリアント；（ｉｉ）ＣＤ２８ドメインまたはその機能的バリアント；（ｉｉｉ）４－１ＢＢドメイン、またはＣＤ１３４ドメイン、またはその機能的バリアント；及び（ｉｖ）サイトカインまたは共刺激リガンド導入遺伝子を含む。

【０３４２】

いくつかの実施形態では、ＣＡＲは、ＣＤ３ゼータドメインまたは免疫受容体チロシンベース活性化モチーフ（ＩＴＡＭ）、またはその機能的バリアントを含む。いくつかの実施形態では、ＣＡＲは、（ｉ）ＣＤ３ゼータドメイン、または免疫受容体チロシンベース活性化モチーフ（ＩＴＡＭ）、またはその機能的バリアント；及び（ｉｉ）ＣＤ２８ドメイン、または４－１ＢＢドメイン、またはその機能的バリアントを含む。

【０３４３】
いくつかの実施形態では、ＣＡＲは、（ｉ）ＣＤ３ゼータドメイン、または免疫受容体チロシンベース活性化モチーフ（ＩＴＡＭ）、またはその機能的バリアント；（ｉｉ）ＣＤ２８ドメインまたはその機能的バリアント；及び（ｉｉｉ）４－１ＢＢドメイン、またはＣＤ１３４ドメイン、またはその機能的バリアントを含む。
【０３４４】
いくつかの実施形態では、ＣＡＲは、（ｉ）ＣＤ３ゼータドメイン、または免疫受容体チロシンベース活性化モチーフ（ＩＴＡＭ）、またはその機能的バリアント；（ｉｉ）ＣＤ２８ドメイン、または４－１ＢＢドメイン、またはその機能的バリアント、及び／または（ｉｉｉ）４－１ＢＢドメイン、またはＣＤ１３４ドメイン、またはその機能的バリアントを含む。
【０３４５】
いくつかの実施形態では、ＣＡＲは、（ｉ）ＣＤ３ゼータドメイン、または免疫受容体チロシンベース活性化モチーフ（ＩＴＡＭ）、またはその機能的バリアント；（ｉｉ）ＣＤ２８ドメインまたはその機能的バリアント；（ｉｉｉ）４－１ＢＢドメイン、またはＣＤ１３４ドメイン、またはその機能的バリアント；及び（ｉｖ）サイトカインまたは共刺激リガンド導入遺伝子を含む。
【０３４６】
ＣＡＲのシグナル伝達の成功時にサイトカイン遺伝子の発現を誘導するドメイン
【０３４７】
いくつかの実施形態では、第１、第２、第３、または第４世代ＣＡＲは、ＣＡＲのシグナル伝達の成功時にサイトカイン遺伝子の発現を誘導するドメインをさらに含む。いくつかの実施形態では、サイトカイン遺伝子は、ＣＡＲのシグナル伝達の成功時にサイトカイン遺伝子の発現を誘導するドメインを含むＣＡＲを含む標的細胞に対して内因性または外因性である。いくつかの実施形態では、サイトカイン遺伝子は、炎症誘発性サイトカインをコードする。いくつかの実施形態では、サイトカイン遺伝子は、ＩＬ－１、ＩＬ－２、ＩＬ－９、ＩＬ－１２、ＩＬ－１８、ＴＮＦ、またはＩＦＮ－ガンマ、またはそれらの機能的断片をコードする。いくつかの実施形態では、ＣＡＲのシグナル伝達の成功時にサイトカイン遺伝子の発現を誘導するドメインは、転写因子またはその機能的ドメインもしくは断片であり、またはそれを含む。いくつかの実施形態では、ＣＡＲのシグナル伝達の成功時にサイトカイン遺伝子の発現を誘導するドメインは、転写因子またはその機能的ドメインもしくは断片であり、またはそれを含む。いくつかの実施形態では、転写因子またはその機能的ドメインもしくは断片は、活性化Ｔ細胞の核因子（ＮＦＡＴ）、ＮＦ－ｋＢ、またはその機能的ドメインもしくは断片であり、またはそれを含む。例えば、Ｚｈａｎｇ．Ｃ．ｅｔ ａｌ．，Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ ＣＡＲ－Ｔ ｃｅｌｌｓ．Ｂｉｏｍａｒｋｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ．５：２２（２０１７）；ＷＯ ２０１６１２６６０８；Ｓｈａ，Ｈ．ｅｔ ａｌ．Ｃｈｉｍａｅｒｉｃ ａｎｔｉｇｅｎ ｒｅｃｅｐｔｏｒ Ｔ－ｃｅｌｌ ｔｈｅｒａｐｙ ｆｏｒ ｔｕｍｏｕｒ ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒａｐｙ．Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ Ｒｅｐｏｒｔｓ Ｊａｎ ２７，２０１７，３７（１）を参照されたい。
【０３４８】
いくつかの実施形態では、ＣＡＲは、１つ以上のスペーサーをさらに含み、例えば、スペーサーは、抗原結合ドメインと膜貫通ドメインとの間の第１のスペーサーである。いくつかの実施形態では、第１のスペーサーには、免疫グロブリン定常領域もしくはバリアントまたはその修飾されたバージョンの少なくとも一部分が含まれる。いくつかの実施形態では、スペーサーは、膜貫通ドメインとシグナル伝達ドメインとの間の第２のスペーサーである。いくつかの実施形態では、第２のスペーサーは、オリゴペプチドであり、例えば、オリゴペプチドは、グリシン及びセリン残基、例えば、限定されないが、グリシン－セリンダブレットを含む。いくつかの実施形態では、ＣＡＲは、２つ以上のスペーサー、例えば、抗原結合ドメインと膜貫通ドメインとの間のスペーサー及び膜貫通ドメインとシグナル伝達ドメインとの間のスペーサーを含む。

【０３４９】
いくつかの実施形態では、本明細書に記載の細胞のいずれか１つは、ＣＡＲまたは第１世代ＣＡＲをコードする核酸を含む。いくつかの実施形態では、第１世代ＣＡＲは、抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン、及びシグナル伝達ドメインを含む。いくつかの実施形態では、シグナル伝達ドメインは、Ｔ細胞活性化中に下流シグナル伝達を媒介する。
【０３５０】
いくつかの実施形態では、本明細書に記載の細胞のいずれか１つは、ＣＡＲまたは第２世代ＣＡＲをコードする核酸を含む。いくつかの実施形態では、第２世代ＣＡＲは、抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン、及び２つのシグナル伝達ドメインを含む。いくつかの実施形態では、シグナル伝達ドメインは、Ｔ細胞活性化中に下流シグナル伝達を媒介する。いくつかの実施形態では、シグナル伝達ドメインは、共刺激ドメインである。いくつかの実施形態では、共刺激ドメインは、Ｔ細胞活性化中のサイトカイン産生、ＣＡＲ－Ｔ細胞分裂増殖、及び／またはＣＡＲ－Ｔ細胞持続を向上させる。
【０３５１】
いくつかの実施形態では、本明細書に記載の細胞のいずれか１つは、ＣＡＲまたは第３世代ＣＡＲをコードする核酸を含む。いくつかの実施形態では、第３世代ＣＡＲは、抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン、及び少なくとも３つのシグナル伝達ドメインを含む。いくつかの実施形態では、シグナル伝達ドメインは、Ｔ細胞活性化中に下流シグナル伝達を媒介する。いくつかの実施形態では、シグナル伝達ドメインは、共刺激ドメインである。いくつかの実施形態では、共刺激ドメインは、Ｔ細胞活性化中のサイトカイン産生、ＣＡＲ－Ｔ細胞分裂増殖、及び／またはＣＡＲ－Ｔ細胞持続を向上させる。いくつかの実施形態では、第３世代ＣＡＲは、少なくとも２つの共刺激ドメインを含む。いくつかの実施形態では、少なくとも２つの共刺激ドメインは、同じではない。
【０３５２】
いくつかの実施形態では、本明細書に記載の細胞のいずれか１つは、ＣＡＲまたは第４世代ＣＡＲをコードする核酸を含む。いくつかの実施形態では、第４世代ＣＡＲは、抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン、及び少なくとも２、３、または４つのシグナル伝達ドメインを含む。いくつかの実施形態では、シグナル伝達ドメインは、Ｔ細胞活性化中に下流シグナル伝達を媒介する。いくつかの実施形態では、シグナル伝達ドメインは、共刺激ドメインである。いくつかの実施形態では、共刺激ドメインは、Ｔ細胞活性化中のサイトカイン産生、ＣＡＲ－Ｔ細胞分裂増殖、及び／またはＣＡＲ－Ｔ細胞持続を向上させる。
【０３５３】
いくつかの実施形態では、第１の受容体単独でのライゲーションも、第２の受容体単独でのライゲーションも、頑強な免疫反応を誘導しない。いくつかの態様では、１つのみの受容体がライゲーションされる場合、細胞は、抗原に対して寛容化もしくは無応答性になり、または阻害されるようになる、及び／または分裂増殖、因子の分泌、もしくはエフェクター機能の実行は誘導されない。しかしながら、いくつかのそのような実施形態では、複数の受容体が、例えば、第１及び第２の抗原を発現する細胞の遭遇により、ライゲーションされる場合、例えば、１つ以上のサイトカインの分泌、分裂増殖、持続性、及び／または免疫エフェクター機能、例えば、標的細胞の細胞傷害性殺傷の発揮によって示されるように、完全な免疫活性化または刺激等の所望の反応が達成される。
【０３５４】
いくつかの実施形態では、２つの受容体は、それぞれ、受容体の１つがその抗原に結合することが、細胞を活性化する、または反応を誘導するが、第２の阻害性受容体がその抗原に結合することが、その反応を抑制または弱めるシグナルを誘導するように、活性化及び阻害性シグナルを細胞に誘導する。例は、活性化ＣＡＲ及び阻害性ＣＡＲまたはｉＣＡＲの組み合わせである。例えば、活性化ＣＡＲが、疾患または病態で発現するが正常細胞でも発現する抗原に結合し、かつ阻害性受容体が、正常細胞で発現するが疾患または病態の細胞では発現しない別の抗原に結合するようなストラテジーが使用され得る。
【０３５５】

いくつかの実施形態では、特定の疾患または病態に関連する抗原が、一過性（例えば、遺伝子操作と関連する刺激により）または永続的のいずれかで、非罹患細胞で発現する、及び／または操作された細胞自体で発現する場合において多重標的化ストラテジーが用いられる。そのような場合では、２つの別個の及び個々に特異的な抗原受容体のライゲーションを必要とすることにより、特異性、選択性、及び／または有効性が改善され得る。

【０３５６】

いくつかの実施形態では、複数の抗原、例えば、第１及び第２の抗原は、標的とされている細胞、組織、または疾患または病態、例えば、がん細胞上で発現する。いくつかの態様では、細胞、組織、疾患または病態は、多発性骨髄腫または多発性骨髄腫細胞である。いくつかの実施形態では、複数の抗原の１つ以上は、通常、細胞療法で標的とすることが所望されない細胞、例えば、正常または非罹患細胞または組織、及び／または操作された細胞自体でも発現する。そのような実施形態では、細胞の反応を達成するために複数の受容体のライゲーションを必要とすることにより、特異性及び／または有効性が達成される。

【０３５７】

Ｄ．キメラ自己抗体受容体（ＣＡＡＲ）

いくつかの実施形態では、組換え受容体は、キメラ自己抗体受容体（ＣＡＡＲ）である。いくつかの実施形態では、ＣＡＡＲは、例えば、自己抗体を特異的に結合させ、または認識する。いくつかの実施形態では、ＣＡＡＲを発現する細胞、例えば、ＣＡＡＲを発現するように操作されたＴ細胞は、自己抗体を発現する細胞に結合し、それを殺傷するが、正常な抗体を発現する細胞に結合せず、殺傷もしないように使用され得る。いくつかの実施形態では、ＣＡＡＲ発現細胞は、自己免疫疾患等の自己抗原の発現に関連する自己免疫疾患を処置するために使用され得る。いくつかの実施形態では、ＣＡＡＲ発現細胞は、最終的に自己抗体を生成し、自己抗体をそれらの細胞表面上に提示するＢ細胞を標的とし、治療的介入のための疾患特異的標的としてこれらのＢ細胞をマークし得る。いくつかの実施形態では、ＣＡＡＲ発現細胞は、抗原特異的キメラ自己抗体受容体を使用して疾患を引き起こすＢ細胞を標的とすることによって自己免疫疾患における病原性Ｂ細胞を効率的に標的とし、殺傷するために使用され得る。いくつかの実施形態では、組換え受容体は、ＣＡＡＲ、例えば、米国特許出願公開番号ＵＳ２０１７／００５１０３５に記載されているものである。

【０３５８】

いくつかの実施形態では、ＣＡＡＲは、自己抗体結合ドメイン、膜貫通ドメイン、及び１つ以上の細胞内シグナル伝達領域またはドメイン（互換的に細胞質シグナル伝達ドメインまたは領域とも呼ばれる）を含む。いくつかの実施形態では、細胞内シグナル伝達領域は、細胞内シグナル伝達ドメインを含む。いくつかの実施形態では、細胞内シグナル伝達ドメインは、一次シグナル伝達ドメイン、Ｔ細胞における一次活性化シグナルを刺激及び／または誘導することが可能なシグナル伝達ドメイン、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）成分のシグナル伝達ドメイン（例えば、ＣＤ３－ゼータの細胞内シグナル伝達ドメインまたは領域）鎖またはその機能的バリアントもしくはシグナル伝達部分）、及び／または免疫受容体チロシンベース活性化モチーフ（ＩＴＡＭ）を含むシグナル伝達ドメインであり、またはそれを含む。

【０３５９】

いくつかの実施形態では、自己抗体結合ドメインは、自己抗原またはその断片を含む。自己抗原の選択は、標的とされる自己抗体のタイプに依存し得る。例えば、自己抗原は、特定の疾患状態、例えば、自己免疫疾患、例えば、自己抗体媒介性自己免疫疾患と関連する標的細胞、例えば、Ｂ細胞上の自己抗体を認識するので、選択され得る。いくつかの実施形態では、自己免疫疾患には、尋常性天疱瘡（ＰＶ）が含まれる。例示的な自己抗原には、デスモグレイン１（Ｄｓｇｌ）及びＤｓｇ３が含まれる。

【０３６０】

いくつかの実施形態では、コードされる核酸は、「正の標的細胞特異的制御要素」（ま

たは正のＴＣＳＲＥ）に機能可能に連結される。いくつかの実施形態では、正のＴＣＳＲＥは、機能的核酸配列である。いくつかの実施形態では、正のＴＣＳＲＥは、プロモーターまたはエンハンサーを含む。いくつかの実施形態では、ＴＣＳＲＥは、標的細胞における外因性物質のレベルを増加させる核酸配列である。いくつかの実施形態では、正の標的細胞特異的制御要素は、Ｔ細胞特異的プロモーター、Ｔ細胞特異的エンハンサー、Ｔ細胞特異的スプライス部位、ＲＮＡまたはタンパク質の半減期を延長させるＴ細胞特異的部位、Ｔ細胞特異的ｍＲＮＡ核外搬出促進部位、Ｔ細胞特異的翻訳増強部位、またはＴ細胞特異的翻訳後修飾部位を含むいくつかの実施形態では、Ｔ細胞特異的プロモーターは、Ｉｍｍｇｅｎコンソーシアム（その全体が参照により本明細書に組み込まれる）に記載のプロモーターであり、例えば、Ｔ細胞特異的プロモーターは、ＩＬ２ＲＡ（ＣＤ２５）、ＬＲＲＣ３２、ＦＯＸＰ３、またはＩＫＺＦ２プロモーターである。いくつかの実施形態では、Ｔ細胞特異的プロモーターまたはエンハンサーは、Ｓｃｈｍｉｄｌ　ｅｔ　ａｌ．，Ｂｌｏｏｄ．２０１４　Ａｐｒ　２４；１２３（１７）：ｅ６８－７８．（その全体が参照により本明細書に組み込まれる）に記載のプロモーターまたはエンハンサーである。いくつかの実施形態では、Ｔ細胞特異的プロモーターは、前述のいずれかの転写活性断片である。いくつかの実施形態では、Ｔ細胞特異的プロモーターは、前述のいずれかと少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の同一性を有するバリアントである。

【０３６１】

いくつかの実施形態では、コードされる核酸は、「負の標的細胞特異的制御要素」（または負のＴＣＳＲＥ）に機能可能に連結される。いくつかの実施形態では、負のＴＣＳＲＥは、機能的核酸配列である。いくつかの実施形態では、負のＴＣＳＲＥは、非標的細胞におけるウイルスベクターの分解または阻害を引き起こすｍｉＲＮＡ認識部位である。いくつかの実施形態では、外因性物質は、「非標的細胞特異的制御要素」（またはＮＴＣＳＲＥ）に機能可能に連結される。いくつかの実施形態では、ＮＴＣＳＲＥは、標的細胞と比較して非標的細胞における外因性物質のレベルを低下させる核酸配列を含むいくつかの実施形態では、ＮＴＣＳＲＥは、非標的細胞特異的ｍｉＲＮＡ認識配列、非標的細胞特異的プロテアーゼ認識部位、非標的細胞特異的ユビキチンリガーゼ部位、非標的細胞特異的転写抑制部位、または非標的細胞特異的エピジェネティック抑制部位を含む。いくつかの実施形態では、ＮＴＣＳＲＥは、組織特異的ｍｉＲＮＡ認識配列、組織特異的プロテアーゼ認識部位、組織特異的ユビキチンリガーゼ部位、組織特異的転写抑制部位、または組織特異的エピジェネティック抑制部位を含む。いくつかの実施形態では、ＮＴＣＳＲＥは、非標的細胞特異的ｍｉＲＮＡ認識配列、非標的細胞特異的プロテアーゼ認識部位、非標的細胞特異的ユビキチンリガーゼ部位、非標的細胞特異的転写抑制部位、または非標的細胞特異的エピジェネティック抑制部位を含む。いくつかの実施形態では、ＮＴＣＳＲＥは、非標的細胞特異的ｍｉＲＮＡ認識配列を含み、ｍｉＲＮＡ認識配列は、ｍｉＲ３１、ｍｉＲ３６３、またはｍｉＲ２９ｃのうちの１つ以上によって結合され得る。いくつかの実施形態では、ＮＴＣＳＲＥは、外因性物質をコードする転写領域内に位置し、またはコードされ、任意に、転写領域によって生成されるＲＮＡは、ＵＴＲまたはコード領域内にｍｉＲＮＡ認識配列を含む。

【０３６２】

Ｅ．ＣＡＲの追加の説明

所定の実施形態では、細胞は、ＣＡＲをコードする外因性ポリヌクレオチドを含み得る。ＣＡＲ（キメラ免疫受容体、キメラＴ細胞受容体、または人工Ｔ細胞受容体としても知られている）は、宿主細胞（例えば、Ｔ細胞）に、特定のタンパク質を標的とする新たな能力を付与するように操作された受容体タンパク質である。その受容体は、抗原結合及びＴ細胞活性化機能の両方を単一の受容体に組み合わせるのでキメラである。本開示のポリシストロン性ベクターは、様々な標的抗原に対する細胞ベースの療法において使用するための宿主細胞（例えば、Ｔ細胞）において１つ以上のＣＡＲを発現させるために使用され得る。１つ以上の発現カセットによって発現するＣＡＲは、同じであり、または異なり得

る。これらの実施形態では、ＣＡＲは、標的抗原、膜貫通ドメイン、及び細胞内シグナル伝達ドメインに特異的に結合する細胞外結合ドメイン（「結合因子」とも称される）を含み得る。所定の実施形態では、ＣＡＲは、１つ以上のシグナルペプチド、１つ以上の細胞外ヒンジドメイン、及び／または１つ以上の細胞内共刺激ドメインを含む１つ以上の追加の要素をさらに含み得る。ドメインは、互いに直接的に隣接し得、またはドメインを連結させる１つ以上のアミノ酸が存在し得る。ＣＡＲをコードするヌクレオチド配列は、哺乳動物配列、例えば、マウス配列、霊長類配列、ヒト配列、またはそれらの組み合わせに由来し得る。ＣＡＲをコードするヌクレオチド配列が非ヒトである場合、ＣＡＲの配列は、ヒト化され得る。ＣＡＲをコードするヌクレオチド配列はまた、哺乳動物細胞、例えば、ヒト細胞における発現のためにコドン最適化され得る。これらの実施形態のいずれかでは、ＣＡＲをコードするヌクレオチド配列は、本明細書に開示されるヌクレオチド配列のいずれかと少なくとも８０％同一（例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一）であり得る。配列バリエーションは、コドン最適化、ヒト化、制限酵素ベースのクローニング痕、及び／または機能的ドメインを連結させる追加のアミノ酸残基等に起因し得る。

【０３６３】

所定の実施形態では、ＣＡＲは、Ｎ末端でシグナルペプチドを含み得る。シグナルペプチドの非限定的な例には、ＣＤ８αシグナルペプチド、ＩｇＫシグナルペプチド、及び顆粒球－マクロファージコロニー刺激因子受容体サブユニットアルファ（ＧＭＣＳＦＲ－α、別名コロニー刺激因子２受容体サブユニットアルファ（ＣＳＦ２ＲＡ））シグナルペプチド、ならびにそれらのバリアントが含まれ、そのアミノ酸配列は、以下の表５に提供される。

【０３６４】

【表５】

表５。シグナルペプチドの例示的な配列

配列番号	配列	記
47	MALPVTALLLPLALLLHAARP	CD8α シグナルペプチド
48	METDTLLLWVLLLWVPGSTG	IgK シグナルペプチド
49	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIP	GMCSFR-α (CSF2RA) シグナルペプチド

【０３６５】

所定の実施形態では、ＣＡＲの細胞外結合ドメインは、１つの標的抗原または複数の標的抗原に特異的な１つ以上の抗体を含み得る。抗体は、抗体断片、例えば、ｓｃＦｖ、またはシングルドメイン抗体断片、例えば、ＶＨＨであり得る。所定の実施形態では、ｓｃＦｖは、リンカーによって接続された抗体の重鎖可変領域（V_H）及び軽鎖可変領域（V_L）を含み得る。V_H及びV_Lは、いずれかの順序、すなわち、V_H－リンカー－V_LまたはV_L－リンカー－V_Hで接続され得る。リンカーの非限定的な例には、Ｗｈｉｔｌｏｗリンカー、$(G_4S)_n$（ｎは、正の整数、例えば、１、２、３、４、５、６等であり得る）リンカー、及びそのバリアントが含まれる。所定の実施形態では、抗原は、腫瘍細胞上で独占的または優先的に発現する抗原、または自己免疫性または炎症性疾患に特有の抗原であり得る。例示的な標的抗原には、ＣＤ５、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ２２、ＣＤ２３、ＣＤ３０、ＣＤ７０、カッパ、ラムダ、及びＢ細胞成熟因子（ＢＣＭＡ）、Ｇ－タンパク質結合受容体ファミリーＣ群５メンバーＤ（ＧＰＲＣ５Ｄ）（白血病に関連する）；ＣＳ１／ＳＬＡＭＦ７、ＣＤ３８、ＣＤ１３８、ＧＰＲＣ５Ｄ、ＴＡＣＩ、及びＢＣＭＡ（骨髄腫に関連する）；ＧＤ２、ＨＥＲ２、ＥＧＦＲ、ＥＧＦＲｖＩＩＩ、Ｂ７Ｈ３、ＰＳＭＡ、ＰＳＣＡ、ＣＡＩＸ、ＣＤ１７１、ＣＥＡ、ＣＳＰＧ４、ＥＰＨＡ２、ＦＡＰ

、ＦＲα、ＩＬ－１３Ｒα、メソテリン、ＭＵＣ１、ＭＵＣ１６、及びＲＯＲ１（固形腫瘍に関連する）が含まれるがこれらに限定されない。これらの実施形態のいずれかでは、ＣＡＲの細胞外結合ドメインは、宿主細胞における発現のためにコドン最適化され、または細胞外結合ドメインの機能を増加させるためのバリアント配列を有し得る。

【０３６６】

所定の実施形態では、ＣＡＲは、スペーサーとも称されるヒンジドメインを含み得る。用語「ヒンジ」及び「スペーサー」は、本開示において互換的に使用され得る。ヒンジドメインの非限定的な例には、ＣＤ８αヒンジドメイン、ＣＤ２８ヒンジドメイン、ＩｇＧ４ヒンジドメイン、ＩｇＧ４ヒンジ－ＣＨ２－ＣＨ３ドメイン、及びそれらのバリアントが含まれ、そのアミノ酸配列は、以下の表６に提供される。

【０３６７】

【表６】

表６。ヒンジドメインの例示的な配列

配列番号	配列	記
50	TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVH TRGLDFACD	CD8α ヒンジドメイン
51	IEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGP SKP	CD28 ヒンジドメイン
52	AAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLF PGPSKP	CD28 ヒンジドメイン
53	ESKYGPPCPPCP	IgG4 ヒンジドメイン
54	ESKYGPPCPSCP	IgG4 ヒンジドメイン
55	ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSLGK	IgG4 ヒンジ-CH2-CH3 ドメイン

【０３６８】

所定の実施形態では、ＣＡＲの膜貫通ドメインは、Ｔ細胞受容体のアルファ、ベータ、またはゼータ鎖、ＣＤ２８、ＣＤ３ε、ＣＤ４５、ＣＤ４、ＣＤ５、ＣＤ８、ＣＤ９、ＣＤ１６、ＣＤ２２、ＣＤ３３、ＣＤ３７、ＣＤ６４、ＣＤ８０、ＣＤ８６、ＣＤ１３４、ＣＤ１３７、ＣＤ１５４、またはそれらの機能的バリアント（これらの配列の各々のヒトバージョンを含む）の膜貫通領域を含み得る。他の実施形態では、膜貫通ドメインは、ＣＤ８α、ＣＤ８β、４－１ＢＢ／ＣＤ１３７、ＣＤ２８、ＣＤ３４、ＣＤ４、ＦｃεＲＩγ、ＣＤ１６、ＯＸ４０／ＣＤ１３４、ＣＤ３ζ、ＣＤ３ε、ＣＤ３γ、ＣＤ３δ、ＴＣＲα、ＴＣＲβ、ＴＣＲζ、ＣＤ３２、ＣＤ６４、ＣＤ６４、ＣＤ４５、ＣＤ５、ＣＤ９、ＣＤ２２、ＣＤ３７、ＣＤ８０、ＣＤ８６、ＣＤ４０、ＣＤ４０Ｌ／ＣＤ１５４、ＶＥＧＦＲ２、ＦＡＳ、及びＦＧＦＲ２Ｂ、またはそれらの機能的バリアント（これらの配列の各々のヒトバージョンを含む）の膜貫通領域を含み得る。表７は、数個の例示的な膜貫通ドメインのアミノ酸配列を提供する。

【０３６９】

【表７】

表７。膜貫通ドメインの例示的な配列

配列番号	配列	記
56	IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC	CD8α膜貫通ドメイン
57	FWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWV	CD28膜貫通ドメイン
58	MFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWV	CD28膜貫通ドメイン

【０３７０】

所定の実施形態では、ＣＡＲの細胞内シグナル伝達ドメイン及び／または細胞内共刺激ドメインは、Ｂ７－１／ＣＤ８０、Ｂ７－２／ＣＤ８６、Ｂ７－Ｈ１／ＰＤ－Ｌ１、Ｂ７－Ｈ２、Ｂ７－Ｈ３、Ｂ７－Ｈ４、Ｂ７－Ｈ６、Ｂ７－Ｈ７、ＢＴＬＡ／ＣＤ２７２、ＣＤ２８、ＣＴＬＡ－４、Ｇｉ２４／ＶＩＳＴＡ／Ｂ７－Ｈ５、ＩＣＯＳ／ＣＤ２７８、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ２／Ｂ７－ＤＣ、ＰＤＣＤ６、４－１ＢＢ／ＴＮＦＳＦ９／ＣＤ１３７、４－１ＢＢリガンド／ＴＮＦＳＦ９、ＢＡＦＦ／ＢＬｙＳ／ＴＮＦＳＦ１３Ｂ、ＢＡＦＦ　Ｒ／ＴＮＦＲＳＦ１３Ｃ、ＣＤ２７／ＴＮＦＲＳＦ７、ＣＤ２７リガンド／ＴＮＦＳＦ７、ＣＤ３０／ＴＮＦＲＳＦ８、ＣＤ３０リガンド／ＴＮＦＳＦ８、ＣＤ４０／ＴＮＦＲＳＦ５、ＣＤ４０／ＴＮＦＳＦ５、ＣＤ４０リガンド／ＴＮＦＳＦ５、ＤＲ３／ＴＮＦＲＳＦ２５、ＧＩＴＲ／ＴＮＦＲＳＦ１８、ＧＩＴＲリガンド／ＴＮＦＳＦ１８、ＨＶＥＭ／ＴＮＦＲＳＦ１４、ＬＩＧＨＴ／ＴＮＦＳＦ１４、リンホトキシン－アルファ／ＴＮＦβ、ＯＸ４０／ＴＮＦＲＳＦ４、ＯＸ４０リガンド／ＴＮＦＳＦ４、ＲＥＬＴ／ＴＮＦＲＳＦ１９Ｌ、ＴＡＣＩ／ＴＮＦＲＳＦ１３Ｂ、ＴＬ１Ａ／ＴＮＦＳＦ１５、ＴＮＦα、ＴＮＦ　ＲＩＩ／ＴＮＦＲＳＦ１Ｂ、２Ｂ４／ＣＤ２４４／ＳＬＡＭＦ４、ＢＬＡＭＥ／ＳＬＡＭＦ８、ＣＤ２、ＣＤ２Ｆ－１０／ＳＬＡＭＦ９、ＣＤ４８／ＳＬＡＭＦ２、ＣＤ５８／ＬＦＡ－３、ＣＤ８４／ＳＬＡＭＦ５、ＣＤ２２９／ＳＬＡＭＦ３、ＣＲＡＣＣ／ＳＬＡＭＦ７、ＮＴＢ－Ａ／ＳＬＡＭＦ６、ＳＬＡＭ／ＣＤ１５０、ＣＤ２、ＣＤ７、ＣＤ５３、ＣＤ８２／Ｋａｉ－１、ＣＤ９０／Ｔｈｙ１、ＣＤ９６、ＣＤ１６０、ＣＤ２００、ＣＤ３００ａ／ＬＭＩＲ１、ＨＬＡクラスＩ、ＨＬＡ－ＤＲ、イカロス、インテグリンアルファ４／ＣＤ４９ｄ、インテグリンアルファ４ベータ１、インテグリンアルファ４ベータ７／ＬＰＡＭ－１、ＬＡＧ－３、ＴＣＬ１Ａ、ＴＣＬ１Ｂ、ＣＲＴＡＭ、ＤＡＰ１２、デクチン－１／ＣＬＥＣ７Ａ、ＤＰＰＩＶ／ＣＤ２６、ＥｐｈＢ６、ＴＩＭ－１／ＫＩＭ－１／ＨＡＶＣＲ、ＴＩＭ－４、ＴＳＬＰ、ＴＳＬＰ　Ｒ、リンパ球機能関連抗原－１（ＬＦＡ－１）、ＮＫＧ２Ｃ、ＣＤ３ζ、免疫受容体チロシンベース活性化モチーフ（ＩＴＡＭ）、ＣＤ２７、ＣＤ２８、４－１ＢＢ、ＣＤ１３４／ＯＸ４０、ＣＤ３０、ＣＤ４０、ＰＤ－１、ＩＣＯＳ、リンパ球機能関連抗原－１（ＬＦＡ－１）、ＣＤ２、ＣＤ７、ＬＩＧＨＴ、ＮＫＧ２Ｃ、Ｂ７－Ｈ３、ＣＤ８３と特異的に結合するリガンド、及びそれらの機能的バリアント（これらの配列の各々のヒトバージョンを含む）から選択される１つ以上のシグナル伝達ドメインを含み得る。いくつかの実施形態では、細胞内シグナル伝達ドメイン及び／または細胞内共刺激ドメインは、ＣＤ３ζドメイン、ＩＴＡＭ、ＣＤ２８ドメイン、４－１ＢＢドメイン、またはそれらの機能的バリアントから選択される１つ以上のシグナル伝達ドメインを含む。表８は、数個の例示的な細胞内共刺激及び／またはシグナル伝達ドメインのアミノ酸配列を提供する。所定の実施形態では、以下に記載されるチサゲンレクルユーセルの場合のように、配列番号９９のＣＤ３ζシグナル伝達ドメインは、アミノ酸位置１４で変異、例えば、グルタミン（Ｑ）からリジン（Ｋ）への変異を有し得る（配列番号６２を参照されたい）。

【０３７１】

【表８】

表８。細胞内共刺激及び／またはシグナル伝達ドメインの例示的な配列

配列番号	配列	記
59	KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCR FPEEEEGGCEL	4-1BB 共刺激ドメイン
60	RSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPY APPRDFAAYRS	CD28 共刺激ドメイン
61	RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRRE EYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYN ELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLY QGLSTATKDTYDALHMQALPPR	CD3ζシグナル伝達ドメイン
62	RVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRRE EYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYN ELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLY QGLSTATKDTYDALHMQALPPR	CD3ζシグナル伝達ドメイン (位置 14 で Q から K への変異を有する)

【０３７２】

ポリシストロン性ベクターが２つ以上のＣＡＲをコードする所定の実施形態では、２つ以上のＣＡＲは、記載されるように、同じ機能的ドメイン、または１つ以上の異なる機能的ドメインを含み得る。例えば、２つ以上のＣＡＲは、配列類似性による組換えのリスクを最小化するために、異なるシグナルペプチド、細胞外結合ドメイン、ヒンジドメイン、膜貫通ドメイン、共刺激ドメイン、及び／または細胞内シグナル伝達ドメインを含み得る。または、代替的に、２つ以上のＣＡＲは、同じドメインを含み得る。同じドメイン（複数可）及び／または骨格が使用される場合、組換えのリスクを最小化するためにヌクレオチド配列レベルでコドン相違を導入することは任意である。

【０３７３】

ＣＤ１９　ＣＡＲ

いくつかの実施形態では、ＣＡＲは、ＣＤ１９　ＣＡＲ（「ＣＤ１９－ＣＡＲ」）であり、これらの実施形態では、ポリシストロン性ベクターは、ＣＤ１９　ＣＡＲをコードするヌクレオチド配列を含有する発現カセットを含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ１９ＣＡＲは、シグナルペプチド、ＣＤ１９に特異的に結合する細胞外結合ドメイン、ヒンジドメイン、膜貫通ドメイン、細胞内共刺激ドメイン、及び／または細胞内シグナル伝達ドメインをタンデムで含み得る。

【０３７４】

いくつかの実施形態では、ＣＤ１９　ＣＡＲのシグナルペプチドは、ＣＤ８αシグナルペプチドを含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ８αシグナルペプチドは、配列番号４７に示されるアミノ酸配列または配列番号４７に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％同一（例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一）であるアミノ酸配列を含み、またはそれからなる。いくつかの実施形態では、シグナルペプチドは、ＩｇＫシグナルペプチドを含む。いくつかの実施形態では、ＩｇＫシグナルペプチドは、配列番号４８に示されるアミノ酸配列または配列番号４８に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％同一（例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一）であるアミノ酸配列を含み、またはそれからなる。いくつかの実施形態では、シグナルペプチドは、ＧＭＣＳＦＲ－αまたはＣＳＦ２ＲＡシグナルペプチドを含む。いくつかの実施形態では、ＧＭＣＳＦＲ－αまたはＣＳＦ２ＲＡシグナルペプチドは、配列番号４９に示されるアミノ酸配列ま

たは配列番号４９に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％同一（例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一）であるアミノ酸配列を含み、またはそれからなる。

【０３７５】

いくつかの実施形態では、ＣＤ１９　ＣＡＲの細胞外結合ドメインは、ＣＤ１９、例えば、ヒトＣＤ１９に特異的である。ＣＤ１９　ＣＡＲの細胞外結合ドメインは、宿主細胞における発現のためにまたは細胞外結合ドメインの機能を増加させるためのバリアント配列を有するようにコドン最適化され得る。いくつかの実施形態では、細胞外結合ドメインは、免疫グロブリン分子の免疫学的に活性な部分、例えば、ｓｃＦｖを含む。

【０３７６】

いくつかの実施形態では、ＣＤ１９　ＣＡＲの細胞外結合ドメインは、リンカーによって接続されたＦＭＣ６３の重鎖可変領域（V_H）及び軽鎖可変領域（V_L）を含むＦＭＣ６３モノクローナル抗体（ＦＭＣ６３）に由来するｓｃＦｖを含む。ＦＭＣ６３及び誘導されたｓｃＦｖは、Ｎｉｃｈｏｌｓｏｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｍｏｌ．Ｉｍｍｕｎ．３４（１６－１７）：１１５７－１１６５　（１９９７）及びＰＣＴ出願公開番号ＷＯ２０１８／２１３３３７（各々の内容全体は、参照により本明細書に組み込まれる）に記載されている。いくつかの実施形態では、ＦＭＣ６３由来ｓｃＦｖ（ＦＭＣ６３　ｓｃＦｖとも称される）全体及びその様々な部分のアミノ酸配列は、以下の表９に提供される。いくつかの実施形態では、ＣＤ１９特異的ｓｃＦｖは、配列番号６３、６４、または６９に示されるアミノ酸配列または配列番号６３、６４、または６９に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％同一（例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一）であるアミノ酸配列を含み、またはそれからなる。いくつかの実施形態では、ＣＤ１９特異的ｓｃＦｖは、配列番号６５～６７及び７０～７２に示されるアミノ酸配列を有する１つ以上のＣＤＲを含み得る。いくつかの実施形態では、ＣＤ１９特異的ｓｃＦｖは、配列番号６５～６７に示されるアミノ酸配列を有する１つ以上のＣＤＲを有する軽鎖を含み得る。いくつかの実施形態では、ＣＤ１９特異的ｓｃＦｖは、配列番号７０～７２に示されるアミノ酸配列を有する１つ以上のＣＤＲを有する重鎖を含み得る。これらの実施形態のいずれかでは、ＣＤ１９特異的ｓｃＦｖは、１つ以上のアミノ酸置換を含む、または特定された配列のいずれかと少なくとも８０％同一（例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一）である配列を含む１つ以上のＣＤＲを含み得る。いくつかの実施形態では、ＣＤ１９　ＣＡＲの細胞外結合ドメインは、本明細書に記載される１つ以上のＣＤＲを含み、またはそれからなる。

【０３７７】

いくつかの実施形態では、ｓｃＦｖのV_H及びV_L部分を連結させるリンカーは、配列番号６８に示されるアミノ酸配列を有するＷｈｉｔｌｏｗリンカーである。いくつかの実施形態では、Ｗｈｉｔｌｏｗリンカーは、異なるリンカー、例えば、配列番号１４３に示されるアミノ酸配列を有する３ｘG_4Sリンカーによって置き換えられ得、これは、配列番号７３に示されるアミノ酸配列を有する異なるＦＭＣ６３由来ｓｃＦｖを生じさせる。これらの実施形態のある所定のものでは、ＣＤ１９特異的ｓｃＦｖは、配列番号７３に示されるアミノ酸配列または配列番号７３に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％同一（例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一）であるアミノ酸配列を含み、またはそれからなる。

【０３７８】

【表９】

表９。抗ＣＤ１９　ｓｃＦｖ及び成分の例示的な配列

配列番号	アミノ酸配列	記
63	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEITGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSS	Whitlow リンカーを有する抗 CD19 FMC63 scFv 全体配列
164	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEIT	抗 CD19 FMC63 scFv 軽鎖可変領域
65	QDISKY	抗 CD19 FMC63 scFv 軽鎖 CDR1
66	HTS	抗 CD19 FMC63 scFv 軽鎖 CDR2
67	QQGNTLPYT	抗 CD19 FMC63 scFv 軽鎖 CDR3
68	GSTSGSGKPGSGEGSTKG	Whitlow リンカー
69	EVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSS	抗 CD19 FMC63 scFv 重鎖可変領域
70	GVSLPDYG	抗 CD19 FMC63 scFv 重鎖 CDR1
71	IWGSETT	抗 CD19 FMC63 scFv 重鎖 CDR2
72	AKHYYYGGSYAMDY	抗 CD19 FMC63 scFv 重鎖 CDR3

73	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEITGGGGSGGGGSGGGGSEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSS	3xG_4S リンカーを有する抗 CD19 FMC63 scFv 全体配列
143	GGGGSGGGGSGGGGS	3xG_4S リンカー

【０３７９】
いくつかの実施形態では、ＣＤ１９　ＣＡＲの細胞外結合ドメインは、例えば、ＳＪ２５Ｃ１（Ｂｅｊｃｅｋ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．５５：２３４６－２３５１（１９９５））、ＨＤ３７（Ｐｅｚｕｔｔｏ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１３８（９）：２７９３－２７９９（１９８７））、４Ｇ７（Ｍｅｅｋｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｈｙｂｒｉｄｏｍａ　３：３０５－３２０（１９８４））、Ｂ４３（Ｂｅｊｃｅｋ（１９９５）），ＢＬＹ３（Ｂｅｊｃｅｋ（１９９５））、Ｂ４（Ｆｒｅｅｄｍａｎ　ｅｔ　ａｌ．，７０：４１８－４２７（１９８７））、Ｂ４　ＨＢ１２ｂ（Ｋａｎｓａｓ　＆　Ｔｅｄｄｅｒ，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１４７：４０９４－４１０２（１９９１）；Ｙａｚａｗａ　ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　１０２：１５１７８－１５１８３（２００５）；Ｈｅｒｂｓｔ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｅｘｐ．Ｔｈｅｒ．３３５：２１３－２２２（２０１０））、ＢＵ１２（Ｃａｌｌａｒｄ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，１４８（１０）：２９８３－２９８７（１９９２））、及びＣＬＢ－ＣＤ１９（Ｄｅ　Ｒｉｅ　Ｃｅｌｌ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１８：３６８－３８１（１９８９））を含む、ＣＤ１９に特異的な抗体に由来する。これらの実施形態のいずれかでは、ＣＤ１９　ＣＡＲの細胞外結合ドメインは、その抗体のいずれかのV_H、V_L、及び／または１つ以上のＣＤＲを含み、またはそれからなり得る。
【０３８０】
いくつかの実施形態では、ＣＤ１９　ＣＡＲのヒンジドメインは、ＣＤ８αヒンジドメイン、例えば、ヒトＣＤ８αヒンジドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ８αヒンジドメインは、配列番号５０に示されるアミノ酸配列または配列番号５０に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％同一（例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一）であるアミノ酸配列を含み、またはそれからなる。いくつかの実施形態では、ヒンジドメインは、ＣＤ２８ヒンジドメイン、例えば、ヒトＣＤ２８ヒンジドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８ヒンジドメインは、配列番号５１に示されるアミノ酸配列または配列番号５１に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％同一（例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一）であるアミノ酸配列を含み、またはそれからなる。いくつかの実施形態では、ヒンジドメインは、ＩｇＧ４ヒンジドメイン、例えば、ヒトＩｇＧ４ヒンジドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＩｇＧ４ヒンジドメインは、配列番号５３または配列番号５４に示されるアミノ酸配列または配列番号５３または配列番号５４に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％同一（例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一）であるアミノ酸配列を含み、またはそれからなる。いくつかの実施形態では、ヒンジドメインは、ＩｇＧ４ヒンジ－Ｃｈ２－Ｃｈ３ドメイン、例えば、ヒトＩｇＧ４ヒンジ－Ｃｈ２－Ｃｈ３ドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＩｇＧ４ヒンジ－Ｃｈ２－Ｃｈ３ドメインは、配列番号５５に示されるアミノ酸配列または配列番号５５に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％同一（例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一）であるアミノ酸配列を含み、またはそれからなる。
【０３８１】
いくつかの実施形態では、ＣＤ１９　ＣＡＲの膜貫通ドメインは、ＣＤ８α膜貫通ドメイン、例えば、ヒトＣＤ８α膜貫通ドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ８α膜貫通ドメインは、配列番号５６に示されるアミノ酸配列または配列番号５６に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％同一（例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一）であるアミノ酸配列を含み、または

それからなる。いくつかの実施形態では、膜貫通ドメインは、ＣＤ２８膜貫通ドメイン、例えば、ヒトＣＤ２８膜貫通ドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８膜貫通ドメインは、配列番号５７に示されるアミノ酸配列または配列番号５７に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％同一（例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一）であるアミノ酸配列を含み、またはそれからなる。

【０３８２】

いくつかの実施形態では、ＣＤ１９　ＣＡＲの細胞内共刺激ドメインは、４－１ＢＢ共刺激ドメインを含む。ＣＤ１３７としても知られている４－１ＢＢは、Ｔ細胞に強力な共刺激シグナルを伝達し、Ｔリンパ球の分化を促進し、その長期生存を向上させる。いくつかの実施形態では、４－１ＢＢ共刺激ドメインは、ヒトである。いくつかの実施形態では、４－１ＢＢ共刺激ドメインは、配列番号５９に示されるアミノ酸配列または配列番号５９に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％同一（例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一）であるアミノ酸配列を含み、またはそれからなる。いくつかの実施形態では、細胞内共刺激ドメインは、ＣＤ２８共刺激ドメインを含む。ＣＤ２８は、Ｔ細胞上の別の共刺激分子である。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８共刺激ドメインは、ヒトである。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８共刺激ドメインは、配列番号６０に示されるアミノ酸配列または配列番号６０に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％同一（例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一）であるアミノ酸配列を含み、またはそれからなる。いくつかの実施形態では、ＣＤ１９　ＣＡＲの細胞内共刺激ドメインは、記載されるような４－１ＢＢ共刺激ドメイン及びＣＤ２８共刺激ドメインを含む。

【０３８３】

いくつかの実施形態では、ＣＤ１９　ＣＡＲの細胞内シグナル伝達ドメインは、ＣＤ３ゼータ（ζ）シグナル伝達ドメインを含む。ＣＤ３ζは、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）と会合してシグナルを生成し、免疫受容体チロシンベース活性化モチーフ（ＩＴＡＭ）を含有する。ＣＤ３ζシグナル伝達ドメインは、Ｔ細胞活性化に必要な初期シグナルを機能的に伝達するために十分なゼータ鎖の細胞質ドメインからのアミノ酸残基を指す。いくつかの実施形態では、ＣＤ３ζシグナル伝達ドメインは、ヒトである。いくつかの実施形態では、ＣＤ３ζシグナル伝達ドメインは、配列番号６１に示されるアミノ酸配列または配列番号６１に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％同一（例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一）であるアミノ酸配列を含み、またはそれからなる。

【０３８４】

いくつかの実施形態では、ポリシストロン性ベクターは、例えば、配列番号６３または配列番号７３に示される配列を有するＣＤ１９特異的ｓｃＦｖ、配列番号５０のＣＤ８αヒンジドメイン、配列番号５６のＣＤ８α膜貫通ドメイン、配列番号５９の４－１ＢＢ共刺激ドメイン、配列番号６１のＣＤ３ζシグナル伝達ドメイン、及び／またはそのバリアント（すなわち、開示される配列と少なくとも８０％同一、例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９同一である配列を有する）を含むＣＤ１９　ＣＡＲを含む、ＣＤ１９　ＣＡＲをコードするヌクレオチド配列を含有する発現カセットを含む。これらの実施形態のいずれかでは、ＣＤ１９　ＣＡＲは、記載されるようなシグナルペプチド（例えば、ＣＤ８αシグナルペプチド）を追加的に含み得る。

【０３８５】

いくつかの実施形態では、ポリシストロン性ベクターは、例えば、配列番号６３または

配列番号７３に示される配列を有するＣＤ１９特異的ｓｃＦｖ、配列番号５３または配列番号５４のＩｇＧ４ヒンジドメイン、配列番号５７のＣＤ２８膜貫通ドメイン、配列番号５９の４－１ＢＢ共刺激ドメイン、配列番号６１のＣＤ３ζシグナル伝達ドメイン、及び／またはそのバリアント（すなわち、開示される配列と少なくとも８０％同一、例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９同一である配列を有する）を含むＣＤ１９　ＣＡＲを含む、ＣＤ１９　ＣＡＲをコードするヌクレオチド配列を含有する発現カセットを含む。これらの実施形態のいずれかでは、ＣＤ１９　ＣＡＲは、記載されるようなシグナルペプチド（例えば、ＣＤ８αシグナルペプチド）を追加的に含み得る。

【０３８６】

いくつかの実施形態では、ポリシストロン性ベクターは、例えば、配列番号６３または配列番号７３に示される配列を有するＣＤ１９特異的ｓｃＦｖ、配列番号５１のＣＤ２８ヒンジドメイン、配列番号５７のＣＤ２８膜貫通ドメイン、配列番号６０のＣＤ２８共刺激ドメイン、配列番号６１のＣＤ３ζシグナル伝達ドメイン、及び／またはそのバリアント（すなわち、開示される配列と少なくとも８０％同一、例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９同一である配列を有する）を含むＣＤ１９　ＣＡＲを含む、ＣＤ１９　ＣＡＲをコードするヌクレオチド配列を含有する発現カセットを含む。これらの実施形態のいずれかでは、ＣＤ１９　ＣＡＲは、記載されるようなシグナルペプチド（例えば、ＣＤ８αシグナルペプチド）を追加的に含み得る。

【０３８７】

いくつかの実施形態では、ポリシストロン性ベクターは、配列番号７４に示されるＣＤ１９　ＣＡＲをコードするヌクレオチド配列を含有し、または配列番号７４に示されるヌクレオチド配列と少なくとも８０％同一（例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一）である発現カセットを含む（表１０を参照されたい）。コードされるＣＤ１９　ＣＡＲは、配列番号７５に示される対応するアミノ酸配列を有し、または配列番号７５に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％同一（例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一）であり、以下の成分：ＣＤ８αシグナルペプチド、ＦＭＣ６３　ｓｃＦｖ（V_L－Ｗｈｉｔｌｏｗリンカー－V_H）、ＣＤ８αヒンジドメイン、ＣＤ８α膜貫通ドメイン、４－１ＢＢ共刺激ドメイン、及びＣＤ３ζシグナル伝達ドメインを有する。

【０３８８】

いくつかの実施形態では、ポリシストロン性ベクターは、ＣＤ１９　ＣＡＲの市販の実施形態をコードするヌクレオチド配列を含有する発現カセットを含む。Ｔ細胞によって発現及び／またはコードされるＣＤ１９　ＣＡＲの市販の実施形態の非限定的な例には、チサゲンレクルユーセル、リソカブタゲンマラルユーセル、アキシカブタゲンシロルユーセル、及びブレクスカブタゲンアウトルーセルが含まれる。

【０３８９】

いくつかの実施形態では、ポリシストロン性ベクターは、チサゲンレクルユーセルまたはその一部分をコードするヌクレオチド配列を含有する発現カセットを含む。チサゲンレクルユーセルは、以下の成分：ＣＤ８αシグナルペプチド、ＦＭＣ６３　ｓｃＦｖ（V_L－３ｘG_4Ｓリンカー－V_H）、ＣＤ８αヒンジドメイン、ＣＤ８α膜貫通ドメイン、４－１ＢＢ共刺激ドメイン、及びＣＤ３ζシグナル伝達ドメインを有するＣＤ１９　ＣＡＲを含む。チサゲンレクルユーセルにおけるＣＤ１９　ＣＡＲのヌクレオチド及びアミノ酸配列は、表１１に提供される配列のアノテーションと共に、表１０に提供される。

【０３９０】

いくつかの実施形態では、ポリシストロン性ベクターは、リソカブタゲンマラルユーセ

ルまたはその一部分をコードするヌクレオチド配列を含有する発現カセットを含む。リソカブタゲンマラルユーセルは、以下の成分：ＧＭＣＳＦＲ－αまたはＣＳＦ２ＲＡシグナルペプチド、ＦＭＣ６３　ｓｃＦｖ（V_L－Ｗｈｉｔｌｏｗリンカー－V_H）、ＩｇＧ４ヒンジドメイン、ＣＤ２８膜貫通ドメイン、４－１ＢＢ共刺激ドメイン、及びＣＤ３ζシグナル伝達ドメインを有するＣＤ１９　ＣＡＲを含む。リソカブタゲンマラルユーセルにおけるＣＤ１９　ＣＡＲのヌクレオチド及びアミノ酸配列は、表１２に提供される配列のアノテーションと共に、表１０に提供される。

【０３９１】

いくつかの実施形態では、ポリシストロン性ベクターは、アキシカブタゲンシロルユーセルまたはその一部分をコードするヌクレオチド配列を含有する発現カセットを含む。アキシカブタゲンシロルユーセルは、以下の成分：ＧＭＣＳＦＲ－αまたはＣＳＦ２ＲＡシグナルペプチド、ＦＭＣ６３　ｓｃＦｖ（V_L－Ｗｈｉｔｌｏｗリンカー－V_H）、ＣＤ２８ヒンジドメイン、ＣＤ２８膜貫通ドメイン、ＣＤ２８共刺激ドメイン、及びＣＤ３ζシグナル伝達ドメインを有するＣＤ１９　ＣＡＲを含む。アキシカブタゲンシロルユーセルにおけるＣＤ１９　ＣＡＲのヌクレオチド及びアミノ酸配列は、表１３に提供される配列のアノテーションと共に、表１０に提供される。

【０３９２】

いくつかの実施形態では、ポリシストロン性ベクターは、ブレクスカブタゲンアウトルーセルまたはその一部分をコードするヌクレオチド配列を含有する発現カセットを含む。ブレクスカブタゲンアウトルーセルは、以下の成分：ＧＭＣＳＦＲ－αシグナルペプチド、ＦＭＣ６３　ｓｃＦｖ、ＣＤ２８ヒンジドメイン、ＣＤ２８膜貫通ドメイン、ＣＤ２８共刺激ドメイン、及びＣＤ３ζシグナル伝達ドメインを有するＣＤ１９　ＣＡＲを含む。

【０３９３】

いくつかの実施形態では、ポリシストロン性ベクターは、配列番号７６、７８、または８０に示されるＣＤ１９　ＣＡＲをコードするヌクレオチド配列を含有し、または配列番号７６、７８、または８０に示されるヌクレオチド配列と少なくとも８０％同一（例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一）である発現カセットを含む。コードされるＣＤ１９　ＣＡＲは、配列番号７７、７９、または８１にそれぞれ示される対応するアミノ酸配列を有し、または配列番号７７、７９、または８１にそれぞれ示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％同一（例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一）である。

【０３９４】

【表１０】

表１０。ＣＤ１９　ＣＡＲの例示的な配列

配列番号	配列	記
74	atggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccac gccgccaggccggacatccagatgacacagactacatcctccctgtctgc ctctctgggagacagagtcaccatcagttgcagggcaagtcaggacatta gtaaatatttaaattggtatcagcagaaaccagatggaactgttaaactcct gatctaccatacatcaagattacactcaggagtcccatcaaggttcagtgg cagtgggtctggaacagattattctctcaccattagcaacctggagcaaga agatattgccacttacttttgccaacagggtaatacgcttccgtacacgttcg gaggggggaccaagctggagatcacaggctccacctctggatccggca agcccggatctggcgagggatccaccaagggcgaggtgaaactgcag gagtcaggacctggcctggtggcgccctcacagagcctgtccgtcacat gcactgtctcaggggtctcattacccgactatggtgtaagctggattcgcc agcctccacgaaagggtctggagtggctgggagtaatatggggtagtga aaccacatactataattcagctctcaaatccagactgaccatcatcaagga caactccaagagccaagttttcttaaaaatgaacagtctgcaaactgatga cacagccatttactactgtgccaaacattattactacggtggtagctatgcta tggactactggggccaaggaacctcagtcaccgtctcctcaaccacgac gccagcgccgcgaccaccaacaccggcgcccaccatcgcgtcgcagc ccctgtccctgcgcccagaggcgtgccggccagcggcgggggggcgca gtgcacacgagggggctggacttcgcctgtgatatctacatctgggcgcc cttggccgggacttgtggggtccttctcctgtcactggttatcacccttact gcaaacggggcagaaagaaactcctgtatatattcaaacaaccatttatga gaccagtacaaactactcaagaggaagatggctgtagctgccgatttcca gaagaagaagaaggaggatgtgaactgagagtgaagttcagcaggagc gcagacgcccccgcgtaccagcagggccagaaccagctctataacgag ctcaatctaggacgaagagaggagtacgatgttttggacaagagacgtgg ccgggaccctgagatgggggggaaagccgagaaggaagaaccctcagg aaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggcctacag tgagattgggatgaaaggcgagcgccggaggggcaaggggcacgatg gcctttaccagggtctcagtacagccaccaaggacacctacgacgccctt cacatgcaggccctgcccccctcgc	例示的なCD19 CARヌクレオチド 配列

配列番号	配列	記
75	MALPVTALLLPLALLLHAARPDIQMTQTTSSLS ASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTV KLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNL EQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEITGSTS GSGKPGSGEGSTKGEVKLQESGPGLVAPSQSLS VTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVI WGSETTYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNS LQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGT SVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRP AAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLL SLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEE DGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQ GQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMG GKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMK GERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQA LPPR	例示的な CD19 CAR アミノ酸配列

配列番号	配列	記
76	atggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccac gccgccaggccggacatccagatgacacagactacatcctccctgtctgc ctctctgggagacagagtcaccatcagttgcagggcaagtcaggacatta gtaaatatttaaattggtatcagcagaaaccagatggaactgttaaactcct gatctaccatacatcaagattacactcaggagtcccatcaaggttcagtgg cagtgggtctggaacagattattctctcaccattagcaacctggagcaaga agatattgccacttacttttgccaacagggtaatacgcttccgtacacgttcg gaggggggaccaagctggagatcacaggtggcggtggctcgggcggt ggtgggtcgggtggcggcggatctgaggtgaaactgcaggagtcagga cctggcctggtggcgccctcacagagcctgtccgtcacatgcactgtctc aggggtctcattacccgactatggtgtaagctggattcgccagcctccacg aaagggtctggagtggctgggagtaatatggggtagtgaaaccacatact ataattcagctctcaaatccagactgaccatcatcaaggacaactccaaga gccaagttttcttaaaaatgaacagtctgcaaactgatgacacagccattta ctactgtgccaaacattattactacggtggtagctatgctatggactactgg ggccaaggaacctcagtcaccgtctcctcaaccacgacgccagcgccg cgaccaccaacaccggcgcccaccatcgcgtcgcagcccctgtccctgc gcccagaggcgtgccggccagcggcgggggggcgcagtgcacacgag ggggctggacttcgcctgtgatatctacatctgggcgcccttggccgggga cttgtggggtccttctcctgtcactggttatcacccctttactgcaaacggggc agaaagaaactcctgtatatattcaaacaaccatttatgagaccagtacaaa ctactcaagaggaagatggctgtagctgccgatttccagaagaagaagaa ggaggatgtgaactgagagtgaagttcagcaggagcgcagacgccccc gcgtacaagcagggccagaaccagctctataacgagctcaatctaggac gaagagaggagtacgatgttttggacaagagacgtggccgggaccctga gatgggggggaaagccgagaaggaagaaccctcaggaaggcctgtaca atgaactgcagaaagataagatggcggaggcctacagtgagattgggat gaaaggcgagcgccggaggggcaaggggcacgatggcctttaccagg gtctcagtacagccaccaaggacacctacgacgcccttcacatgcaggc cctgcccctcgc	チサゲンレクルユーセル CD19 CAR ヌクレオチド配列

10

20

30

40

50

配列番号	配列	記
77	MALPVTALLLPLALLLHAARPDIQMTQTTSSLS ASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTV KLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNL EQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEITGGGG SGGGGSGGGGSEVKLQESGPGLVAPSQSLSVT CTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWG SETTYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQ TDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSV TVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPA AGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLS LVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEED GCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQG QNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGG KPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKG ERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQAL PPR	チサゲンレクルユーセル CD19 CAR アミノ酸配列

配列番号	配列	記
78	atgctgctgctggtgaccagcctgctgctgtgcgagctgccccaccccgc ctttctgctgatccccgacatccagatgacccagaccacctccagcctgag cgccagcctgggcgaccgggtgaccatcagctgccgggccagccagg acatcagcaagtacctgaactggtatcagcagaagcccgacggcaccgt caagctgctgatctaccacaccagccggctgcacagcggcgtgcccagc cggtttagcggcagcggctccggcaccgactacagcctgaccatctcca acctggaacaggaagatatcgccacctacttttgccagcagggcaacaca ctgccctacacctttggcggcggaacaaagctggaaatcaccggcagca cctccggcagcggcaagcctggcagcggcgagggcagcaccaaggg cgaggtgaagctgcaggaaagcggccctggcctggtggcccccagcca gagcctgagcgtgacctgcaccgtgagcggcgtgagcctgcccgacta cggcgtgagctggatccggcagcccccccaggaagggcctggaatggct gggcgtgatctggggcagcgagaccacctactacaacagcgccctgaa gagccggctgaccatcatcaaggacaacagcaagagccaggtgttcctg aagatgaacagcctgcagaccgacgacaccgccatctactactgcgcca agcactactactacggcggcagctacgccatggactactggggccaggg caccagcgtgaccgtgagcagcgaatctaagtacggaccgccctgcccc ccttgccctatgttctgggtgctggtggtggtcggaggcgtgctggcctgc tacagcctgctggtcaccgtggccttcatcatcttttgggtgaaacggggc agaaagaaactcctgtatatattcaaacaaccatttatgagaccagtacaaa ctactcaagaggaagatggctgtagctgccgatttccagaagaagaagaa ggaggatgtgaactgcgggtgaagttcagcagaagcgccgacgcccct gcctaccagcagggccagaatcagctgtacaacgagctgaacctgggc agaagggaagagtacgacgtcctggataagcggagaggccgggaccc tgagatgggcggcaagcctcggcggaagaacccccaggaaggcctgta taacgaactgcagaaagacaagatggccgaggcctacagcgagatcgg catgaagggcgagcggaggcggggcaagggccacgacggcctgtatc agggcctgtccaccgccaccaaggatacctacgacgccctgcacatgca ggccctgcccccaagg	リソカブタゲンマラルユーセル CD19 CAR ヌクレオチド配列

配列番号	配列	記
79	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPDIQMTQTTSSLS ASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTV KLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNL EQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEITGSTS GSGKPGSGEGSTKGEVKLQESGPGLVAPSQSLS VTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVI WGSETTYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNS LQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGT SVTVSSESKYGPPCPPCPMFWVLVVVGGVLAC YSLLVTVAFIIFWVKRGRKKLLYIFKQPFMRPV QTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADA PAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGR DPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYS EIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDA LHMQALPPR	リソカブタゲンマラルユーセル CD19 CAR アミノ酸配列

配列番号	配列	記
80	atgcttctcctggtgacaagccttctgctctgtgagttaccacacccagcatt cctcctgatcccagacatccagatgacacagactacatcctccctgtctgc ctctctgggagacagagtcaccatcagttgcagggcaagtcaggacatta gtaaatatttaaattggtatcagcagaaaccagatggaactgttaaactcct gatctaccatacatcaagattacactcaggagtcccatcaaggttcagtgg cagtgggtctggaacagattattctctcaccattagcaacctggagcaaga agatattgccacttacttttgccaacagggtaatacgcttccgtacacgttcg gaggggggactaagttggaaataacaggctccacctctggatccggcaa gcccggatctggcgagggatccaccaagggcgaggtgaaactgcagg agtcaggacctggcctggtggcgccctcacagagcctgtccgtcacatg cactgtctcaggggtctcattacccgactatggtgtaagctggattcgcca gcctccacgaaagggtctggagtggctgggagtaatatggggtagtgaa accacatactataattcagctctcaaatccagactgaccatcatcaaggac aactccaagagccaagttttcttaaaaatgaacagtctgcaaactgatgac acagccatttactactgtgccaaacattattactacggtggtagctatgctat ggactactggggtcaaggaacctcagtcaccgtctcctcagcggccgca attgaagttatgtatcctcctccttacctagacaatgagaagagcaatggaa ccattatccatgtgaaagggaaacacctttgtccaagtcccctatttcccgg accttctaagccctttgggtgctggtggtggttgggggagtcctggcttgc tatagcttgctagtaacagtggcctttattattttctgggtgaggagtaagag gagcaggctcctgcacagtgactacatgaacatgactccccgccgcccc gggcccacccgcaagcattaccagccctatgccccaccacgcgacttcg cagcctatcgctccagagtgaagttcagcaggagcgcagacgccccg cgtaccagcagggccagaaccagctctataacgagctcaatctaggacg aagagaggagtacgatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgag atgggggaaagccgagaaggaagaaccctcaggaaggcctgtacaat gaactgcagaaagataagatggcggaggcctacagtgagattgggatga aaggcgagcgccggaggggcaaggggcacgatggcctttaccagggt ctcagtacagccaccaaggacacctacgacgcccttcacatgcaggccc tgcccctcgc	アキシカブタゲンシロルユーセル CD19 CAR ヌクレオチド配列

10

20

30

40

50

配列番号	配列	記
81	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPDIQMTQTTSSLS ASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTV KLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNL EQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEITGSTS GSGKPGSGEGSTKGEVKLQESGPGLVAPSQSLS VTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVI WGSETTYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNS LQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGT SVTVSSAAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKG KHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLL VTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPT RKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQ QGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEM GGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGM KGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQ ALPPR	アキシカブタゲン シロルユーセル CD19 CAR アミノ 酸配列

【０３９５】
【表１１】

表１１。チサゲンレクルユーセルＣＤ１９　ＣＡＲ配列のアノテーション

特徴	ヌクレオチド配列位置	アミノ酸配列位置
CD8α シグナルペプチド	1-63	1-21
FMC63 scFv (V_L-3xG_4S リンカー-V_H)	64-789	22-263
CD8α ヒンジドメイン	790-924	264-308
CD8α 膜貫通ドメイン	925-996	309-332
4-1BB 共刺激ドメイン	997-1122	333-374
CD3ζ シグナル伝達ドメイン	1123-1458	375-486

【０３９６】
【表１２】

表１２。リソカブタゲンマラルユーセルＣＤ１９　ＣＡＲ配列のアノテーション

特徴	ヌクレオチド配列位置	アミノ酸配列位置
GMCSFR-α シグナルペプチド	1-66	1-22
FMC63 scFv (V_L-Whitlow リンカー-V_H)	67-801	23-267
IgG4 ヒンジドメイン	802-837	268-279
CD28 膜貫通ドメイン	838-921	280-307
4-1BB 共刺激ドメイン	922-1047	308-349
CD3ζ シグナル伝達ドメイン	1048-1383	350-461

【０３９７】
【表１３】

表１３。アキシカブタゲンシロルユーセルＣＤ１９　ＣＡＲ配列のアノテーション

特徴	ヌクレオチド配列位置	アミノ酸配列位置
CSF2RA シグナルペプチド	1-66	1-22
FMC63 scFv (V_L-Whitlow リンカー-V_H)	67-801	23-267
CD28 ヒンジドメイン	802-927	268-309
CD28 膜貫通ドメイン	928-1008	310-336
CD28 共刺激ドメイン	1009-1131	337-377
CD3ζ シグナル伝達ドメイン	1132-1467	378-489

【０３９８】
いくつかの実施形態では、ポリシストロン性ベクターは、配列番号７６、７８、または８０に示されるＣＤ１９　ＣＡＲをコードするヌクレオチド配列を含有し、または配列番号７６、７８、または８０に示されるヌクレオチド配列と少なくとも８０％同一（例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一）である発現カセットを含む。コードされるＣＤ１９　ＣＡＲは、配列番号７７、７９、または８１にそれぞれ示される対応するアミノ酸配列を有し、配列番号７７、７９、または８１にそれぞれ示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％同一（例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一）である。
【０３９９】
ＣＤ２０　ＣＡＲ
いくつかの実施形態では、ＣＡＲは、ＣＤ２０　ＣＡＲ（「ＣＤ２０－ＣＡＲ」）であり、これらの実施形態では、ポリシストロン性ベクターは、ＣＤ２０　ＣＡＲをコードするヌクレオチド配列を含有する発現カセットを含む。ＣＤ２０は、プロＢ段階で早期に及びＢ細胞成熟まで増加するレベルで徐々にＢ細胞の表面上に見られ、ほとんどのＢ細胞新生物の細胞上にも見られる抗原である。ＣＤ２０陽性細胞はまた、ホジキン病、骨髄腫、及び胸腺腫の場合に時に見られる。いくつかの実施形態では、ＣＤ２０　ＣＡＲは、シグナルペプチド、ＣＤ２０に特異的に結合する細胞外結合ドメイン、ヒンジドメイン、膜貫通ドメイン、細胞内共刺激ドメイン、及び／または細胞内シグナル伝達ドメインをタンデムで含み得る。
【０４００】
いくつかの実施形態では、ＣＤ２０　ＣＡＲのシグナルペプチドは、ＣＤ８αシグナルペプチドを含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ８αシグナルペプチドは、配列番号４７に示されるアミノ酸配列または配列番号４７に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％同一（例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一）であるアミノ酸配列を含み、またはそれからなる。いくつかの実施形態では、シグナルペプチドは、ＩｇＫシグナルペプチドを含む。いくつかの実施形態では、ＩｇＫシグナルペプチドは、配列番号４８に示されるアミノ酸配列または配列番号４８に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％同一（例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一）であるアミノ酸配列を含

み、またはそれからなる。いくつかの実施形態では、シグナルペプチドは、ＧＭＣＳＦＲ－αまたはＣＳＦ２ＲＡシグナルペプチドを含む。いくつかの実施形態では、ＧＭＣＳＦＲ－αまたはＣＳＦ２ＲＡシグナルペプチドは、配列番号４９に示されるアミノ酸配列または配列番号４９に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％同一（例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一）であるアミノ酸配列を含み、またはそれからなる。

【０４０１】

いくつかの実施形態では、ＣＤ２０　ＣＡＲの細胞外結合ドメインは、ＣＤ２０、例えば、ヒトＣＤ２０に特異的である。ＣＤ２０　ＣＡＲの細胞外結合ドメインは、宿主細胞における発現のためにまたは細胞外結合ドメインの機能を増加させるためのバリアント配列を有するようにコドン最適化され得る。いくつかの実施形態では、細胞外結合ドメインは、免疫グロブリン分子の免疫学的に活性な部分、例えば、ｓｃＦｖを含む。

【０４０２】

いくつかの実施形態では、ＣＤ２０　ＣＡＲの細胞外結合ドメインは、例えば、Ｌｅｕ１６、ＩＦ５、１．５．３、リツキシマブ、オビヌツズマブ、イブリツモマブ、オファツムマブ、トシツムマブ、オドロネクスタマブ、ベルツズマブ、ウブリツキシマブ、及びオクレリズマブを含む、ＣＤ２０に特異的な抗体に由来する。これらの実施形態のいずれかでは、ＣＤ２０　ＣＡＲの細胞外結合ドメインは、その抗体のいずれかのV_H、V_L、及び／または１つ以上のＣＤＲを含み、またはそれからなり得る。

【０４０３】

いくつかの実施形態では、ＣＤ２０　ＣＡＲの細胞外結合ドメインは、リンカーによって接続されたＬｅｕ１６の重鎖可変領域（V_H）及び軽鎖可変領域（V_L）を含むＬｅｕ１６モノクローナル抗体に由来するｓｃＦｖを含む。Ｗｕ　ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ．１４（１２）：１０２５－１０３３（２００１）を参照されたい。いくつかの実施形態では、リンカーは、３ｘＧ$_4$Ｓリンカーである。他の実施形態では、リンカーは、本明細書に記載されるＷｈｉｔｌｏｗリンカーである。いくつかの実施形態では、Ｌｅｕ１６由来ｓｃＦｖ（Ｌｅｕ１６　ｓｃＦｖとも称される）全体の様々な部分及びその様々な部分のアミノ酸配列は、以下の表１４に提供される。いくつかの実施形態では、ＣＤ２０特異的ｓｃＦｖは、配列番号８２、８３、または８７に示されるアミノ酸配列または配列番号８２、８３、または８７に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％同一（例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一）であるアミノ酸配列を含み、またはそれからなる。いくつかの実施形態では、ＣＤ２０特異的ｓｃＦｖは、配列番号８４～８６、８８、８９、及び１４４に示されるアミノ酸配列を有する１つ以上のＣＤＲを含み得る。いくつかの実施形態では、ＣＤ２０特異的ｓｃＦｖは、配列番号８４～８６に示されるアミノ酸配列を有する１つ以上のＣＤＲを有する軽鎖を含み得る。いくつかの実施形態では、ＣＤ２０特異的ｓｃＦｖは、配列番号８８、８９、及び１４４に示されるアミノ酸配列を有する１つ以上のＣＤＲを有する重鎖を含み得る。これらの実施形態のいずれかでは、ＣＤ２０特異的ｓｃＦｖは、１つ以上のアミノ酸置換を含む、または特定された配列のいずれかと少なくとも８０％同一（例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一）である配列を含む１つ以上のＣＤＲを含み得る。いくつかの実施形態では、ＣＤ２０　ＣＡＲの細胞外結合ドメインは、本明細書に記載される１つ以上のＣＤＲを含み、またはそれからなる。

【０４０４】

【表１４】

表１４。抗ＣＤ２０　ｓｃＦｖ及び成分の例示的な配列

配列番号	アミノ酸配列	記
82	DIVLTQSPAILSASPGEKVTMTCRASSS VNYMDWYQKKPGSSPKPWIYATSNLA SGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDA ATYYCQQWSFNPPTFGGGTKLEIKGSTS GSGKPGSGEGSTKGEVQLQQSGAELVK PGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQ TPGQGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKG KATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAD YYCARSNYYGSSYWFFDVWGAGTTVT VSS	Whitlow リンカーを有する抗 CD20 Leu16 scFv 全体配列
83	DIVLTQSPAILSASPGEKVTMTCRASSS VNYMDWYQKKPGSSPKPWIYATSNLA SGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDA ATYYCQQWSFNPPTFGGGTKLEIK	抗 CD20 Leu16 scFv 軽鎖可変領域
84	RASSSVNYMD	抗 CD20 Leu16 scFv 軽鎖 CDR1
85	ATSNLAS	抗 CD20 Leu16 scFv 軽鎖 CDR2
86	QQWSFNPPT	抗 CD20 Leu16 scFv 軽鎖 CDR3
87	EVQLQQSGAELVKPGASVKMSCKASG YTFTSYNMHWVKQTPGQGLEWIGAIYP GNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAY MQLSSLTSEDSADYYCARSNYYGSSYW FFDVWGAGTTVTVSS	抗 CD20 Leu16 scFv 重鎖
88	SYNMH	抗 CD20 Leu16 scFv 重鎖 CDR1
89	AIYPGNGDTSYNQKFKG	抗 CD20 Leu16 scFv 重鎖 CDR2
144	SNYYGSSYWFFDV	抗 CD20 Leu16 scFv 重鎖 CDR3

【０４０５】

いくつかの実施形態では、ＣＤ２０　ＣＡＲのヒンジドメインは、ＣＤ８αヒンジドメイン、例えば、ヒトＣＤ８αヒンジドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ８αヒンジドメインは、配列番号５０に示されるアミノ酸配列または配列番号５０に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％同一（例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一）であるアミノ酸配列を含み、またはそれからなる。いくつかの実施形態では、ヒンジドメインは、ＣＤ２８ヒンジドメイン、例えば、ヒトＣＤ２８ヒンジドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８ヒンジドメインは、配列番号５１に示されるアミノ酸配列または配列番号５１に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％同一（例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一）であるアミノ酸配列を含み、またはそれか

らなる。いくつかの実施形態では、ヒンジドメインは、ＩｇＧ４ヒンジドメイン、例えば、ヒトＩｇＧ４ヒンジドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＩｇＧ４ヒンジドメインは、配列番号５３または配列番号５４に示されるアミノ酸配列または配列番号５３または配列番号５４に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％同一（例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一）であるアミノ酸配列を含み、またはそれからなる。いくつかの実施形態では、ヒンジドメインは、ＩｇＧ４ヒンジ－Ｃｈ２－Ｃｈ３ドメイン、例えば、ヒトＩｇＧ４ヒンジ－Ｃｈ２－Ｃｈ３ドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＩｇＧ４ヒンジ－Ｃｈ２－Ｃｈ３ドメインは、配列番号５５に示されるアミノ酸配列または配列番号５５に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％同一（例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一）であるアミノ酸配列を含み、またはそれからなる。

【０４０６】

いくつかの実施形態では、ＣＤ２０　ＣＡＲの膜貫通ドメインは、ＣＤ８α膜貫通ドメイン、例えば、ヒトＣＤ８α膜貫通ドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ８α膜貫通ドメインは、配列番号５６に示されるアミノ酸配列または配列番号５６に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％同一（例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一）であるアミノ酸配列を含み、またはそれからなる。いくつかの実施形態では、膜貫通ドメインは、ＣＤ２８膜貫通ドメイン、例えば、ヒトＣＤ２８膜貫通ドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８膜貫通ドメインは、配列番号５７に示されるアミノ酸配列または配列番号５７に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％同一（例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一）であるアミノ酸配列を含み、またはそれからなる。

【０４０７】

いくつかの実施形態では、ＣＤ２０　ＣＡＲの細胞内共刺激ドメインは、４－１ＢＢ共刺激ドメイン、例えば、ヒト４－１ＢＢ共刺激ドメインを含む。いくつかの実施形態では、４－１ＢＢ共刺激ドメインは、配列番号５９に示されるアミノ酸配列または配列番号５９に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％同一（例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一）であるアミノ酸配列を含み、またはそれからなる。いくつかの実施形態では、細胞内共刺激ドメインは、ＣＤ２８共刺激ドメイン、例えば、ヒトＣＤ２８共刺激ドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８共刺激ドメインは、配列番号６０に示されるアミノ酸配列または配列番号６０に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％同一（例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一）であるアミノ酸配列を含み、またはそれからなる。

【０４０８】

いくつかの実施形態では、ＣＤ２０　ＣＡＲの細胞内シグナル伝達ドメインは、ＣＤ３ゼータ（ζ）シグナル伝達ドメイン、例えば、ヒトＣＤ３ζシグナル伝達ドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ３ζシグナル伝達ドメインは、配列番号６１に示されるアミノ酸配列または配列番号６１に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％同一（例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一）であるアミノ酸配列を含み、またはそれからなる。

【０４０９】

いくつかの実施形態では、ポリシストロン性ベクターは、例えば、配列番号８２に示される配列を有するＣＤ２０特異的ｓｃＦｖ、配列番号５０のＣＤ８αヒンジドメイン、配列番号５６のＣＤ８α膜貫通ドメイン、配列番号５９の４－１ＢＢ共刺激ドメイン、配列番号６１のＣＤ３ζシグナル伝達ドメイン、及び／またはそのバリアント（すなわち、開示される配列と少なくとも８０％同一、例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９同一である配列を有する）を含むＣＤ２０　ＣＡＲを含む、ＣＤ２０　ＣＡＲをコードするヌクレオチド配列を含有する発現カセットを含む。

【０４１０】

いくつかの実施形態では、ポリシストロン性ベクターは、例えば、配列番号８２に示される配列を有するＣＤ２０特異的ｓｃＦｖ、配列番号５１のＣＤ２８ヒンジドメイン、配列番号５６のＣＤ８α膜貫通ドメイン、配列番号５９の４－１ＢＢ共刺激ドメイン、配列番号６１のＣＤ３ζシグナル伝達ドメイン、及び／またはそのバリアント（すなわち、開示される配列と少なくとも８０％同一、例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９同一である配列を有する）を含むＣＤ２０　ＣＡＲを含む、ＣＤ２０　ＣＡＲをコードするヌクレオチド配列を含有する発現カセットを含む。

【０４１１】

いくつかの実施形態では、ポリシストロン性ベクターは、例えば、配列番号８２に示される配列を有するＣＤ２０特異的ｓｃＦｖ、配列番号５３または配列番号５４のＩｇＧ４ヒンジドメイン、配列番号５６のＣＤ８α膜貫通ドメイン、配列番号５９の４－１ＢＢ共刺激ドメイン、配列番号６１のＣＤ３ζシグナル伝達ドメイン、及び／またはそのバリアント（すなわち、開示される配列と少なくとも８０％同一、例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９同一である配列を有する）を含むＣＤ２０　ＣＡＲを含む、ＣＤ２０　ＣＡＲをコードするヌクレオチド配列を含有する発現カセットを含む。

【０４１２】

いくつかの実施形態では、ポリシストロン性ベクターは、例えば、配列番号８２に示される配列を有するＣＤ２０特異的ｓｃＦｖ、配列番号５０のＣＤ８αヒンジドメイン、配列番号５７のＣＤ２８膜貫通ドメイン、配列番号５９の４－１ＢＢ共刺激ドメイン、配列番号６１のＣＤ３ζシグナル伝達ドメイン、及び／またはそのバリアント（すなわち、開示される配列と少なくとも８０％同一、例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９同一である配列を有する）を含むＣＤ２０　ＣＡＲを含む、ＣＤ２０　ＣＡＲをコードするヌクレオチド配列を含有する発現カセットを含む。

【０４１３】

いくつかの実施形態では、ポリシストロン性ベクターは、例えば、配列番号８２に示される配列を有するＣＤ２０特異的ｓｃＦｖ、配列番号５１のＣＤ２８ヒンジドメイン、配列番号５７のＣＤ２８膜貫通ドメイン、配列番号５９の４－１ＢＢ共刺激ドメイン、配列番号６１のＣＤ３ζシグナル伝達ドメイン、及び／またはそのバリアント（すなわち、開示される配列と少なくとも８０％同一、例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９同一である配列を有する）を含むＣＤ２０　ＣＡＲを含む、ＣＤ２０　ＣＡＲをコードするヌクレオチド配列を含有する発現カセットを含む。

【０４１４】

いくつかの実施形態では、ポリシストロン性ベクターは、例えば、配列番号８２に示される配列を有するＣＤ２０特異的ｓｃＦｖ、配列番号５３または配列番号５４のＩｇＧ４ヒンジドメイン、配列番号５７のＣＤ２８膜貫通ドメイン、配列番号５９の４－１ＢＢ共刺激ドメイン、配列番号６１のＣＤ３ζシグナル伝達ドメイン、及び／またはそのバリア

ント（すなわち、開示される配列と少なくとも８０％同一、例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９同一である配列を有する）を含むＣＤ２０　ＣＡＲを含む、ＣＤ２０　ＣＡＲをコードするヌクレオチド配列を含有する発現カセットを含む。

【０４１５】

ＣＤ２２　ＣＡＲ

いくつかの実施形態では、ＣＡＲは、ＣＤ２２　ＣＡＲ（「ＣＤ２２－ＣＡＲ」）であり、これらの実施形態では、ポリシストロン性ベクターは、ＣＤ２２　ＣＡＲをコードするヌクレオチド配列を含有する発現カセットを含む。ＣＤ２２は、Ｂ細胞受容体（ＢＣＲ）シグナル伝達のための阻害性受容体として機能する成熟Ｂ細胞の表面上に大抵見られる膜貫通タンパク質である。ＣＤ２２は、Ｂ細胞リンパ腫及び白血病（例えば、Ｂ－慢性リンパ球性白血病、有毛細胞白血病、急性リンパ球性白血病（ＡＬＬ）、及びバーキットリンパ腫）の６０～７０％で発現し、Ｂ細胞発達の早期段階における細胞表面上または幹細胞上には存在しない。いくつかの実施形態では、ＣＤ２２　ＣＡＲは、シグナルペプチド、ＣＤ２２に特異的に結合する細胞外結合ドメイン、ヒンジドメイン、膜貫通ドメイン、細胞内共刺激ドメイン、及び／または細胞内シグナル伝達ドメインをタンデムで含み得る。

【０４１６】

いくつかの実施形態では、ＣＤ２２　ＣＡＲのシグナルペプチドは、ＣＤ８αシグナルペプチドを含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ８αシグナルペプチドは、配列番号４７に示されるアミノ酸配列または配列番号４７に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％同一（例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一）であるアミノ酸配列を含み、またはそれからなる。いくつかの実施形態では、シグナルペプチドは、ＩｇＫシグナルペプチドを含む。いくつかの実施形態では、ＩｇＫシグナルペプチドは、配列番号４８に示されるアミノ酸配列または配列番号４８に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％同一（例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一）であるアミノ酸配列を含み、またはそれからなる。いくつかの実施形態では、シグナルペプチドは、ＧＭＣＳＦＲ－αまたはＣＳＦ２ＲＡシグナルペプチドを含む。いくつかの実施形態では、ＧＭＣＳＦＲ－αまたはＣＳＦ２ＲＡシグナルペプチドは、配列番号４９に示されるアミノ酸配列または配列番号４９に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％同一（例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一）であるアミノ酸配列を含み、またはそれからなる。

【０４１７】

いくつかの実施形態では、ＣＤ２２　ＣＡＲの細胞外結合ドメインは、ＣＤ２２、例えば、ヒトＣＤ２２に特異的である。ＣＤ２２　ＣＡＲの細胞外結合ドメインは、宿主細胞における発現のためにまたは細胞外結合ドメインの機能を増加させるためのバリアント配列を有するようにコドン最適化され得る。いくつかの実施形態では、細胞外結合ドメインは、免疫グロブリン分子の免疫学的に活性な部分、例えば、ｓｃＦｖを含む。

【０４１８】

いくつかの実施形態では、ＣＤ２２　ＣＡＲの細胞外結合ドメインは、例えば、ＳＭ０３、イノツズマブ、エプラツズマブ、モキセツモマブ、及びピナツズマブを含む、ＣＤ２２に特異的な抗体に由来する。これらの実施形態のいずれかでは、ＣＤ２２　ＣＡＲの細胞外結合ドメインは、その抗体のいずれかのV_H、V_L、及び／または１つ以上のＣＤＲを含み、またはそれからなり得る。

【０４１９】

いくつかの実施形態では、ＣＤ２２　ＣＡＲの細胞外結合ドメインは、リンカーによって接続されたｍ９７１の重鎖可変領域（V_H）及び軽鎖可変領域（V_L）を含むｍ９７１モノクローナル抗体（ｍ９７１）に由来するｓｃＦｖを含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、３ｘＧ$_4$Ｓリンカーである。他の実施形態では、Ｗｈｉｔｌｏｗリンカーが代わりに使用され得る。いくつかの実施形態では、ｍ９７１由来ｓｃＦｖ（ｍ９７１　ｓｃＦｖとも称される）全体及びその様々な部分のアミノ酸配列は、以下の表１５に提供される。いくつかの実施形態では、ＣＤ２２特異的ｓｃＦｖは、配列番号９０、９１、または９５に示されるアミノ酸配列または配列番号９０、９１、または９５に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％同一（例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一）であるアミノ酸配列を含み、またはそれからなる。いくつかの実施形態では、ＣＤ２２特異的ｓｃＦｖは、配列番号９２～９４及び９６～９８に示されるアミノ酸配列を有する１つ以上のＣＤＲを含み得る。いくつかの実施形態では、ＣＤ２２特異的ｓｃＦｖは、配列番号９２～９４に示されるアミノ酸配列を有する１つ以上のＣＤＲを有する重鎖を含み得る。いくつかの実施形態では、ＣＤ２２特異的ｓｃＦｖは、配列番号９６～９８に示されるアミノ酸配列を有する１つ以上のＣＤＲを有する軽鎖を含み得る。これらの実施形態のいずれかでは、ＣＤ２２特異的ｓｃＦｖは、１つ以上のアミノ酸置換を含む、または特定された配列のいずれかと少なくとも８０％同一（例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一）である配列を含む１つ以上のＣＤＲを含み得る。いくつかの実施形態では、ＣＤ２２　ＣＡＲの細胞外結合ドメインは、本明細書に記載される１つ以上のＣＤＲを含み、またはそれからなる。

【０４２０】

いくつかの実施形態では、ＣＤ２２　ＣＡＲの細胞外結合ドメインは、親抗体ｍ９７１と比較して有意に改善した（約２ｎＭから５０ｐＭ未満に改善した）ＣＤ２２結合親和性を有するｍ９７１の親和性成熟バリアントであるｍ９７１－Ｌ７に由来するｓｃＦｖを含む。いくつかの実施形態では、ｍ９７１－Ｌ７に由来するｓｃＦｖは、３ｘＧ$_4$Ｓリンカーによって接続されたｍ９７１－Ｌ７のV_H及びV_Lを含む。他の実施形態では、Ｗｈｉｔｌｏｗリンカーが代わりに使用され得る。いくつかの実施形態では、ｍ９７１－Ｌ７由来ｓｃＦｖ（ｍ９７１－Ｌ７　ｓｃＦｖとも称される）全体及びその様々な部分のアミノ酸配列は、以下の表１５に提供される。いくつかの実施形態では、ＣＤ２２特異的ｓｃＦｖは、配列番号９９、１００、または１０４に示されるアミノ酸配列または配列番号９９、１００、または１０４に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％同一（例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一）であるアミノ酸配列を含み、またはそれからなる。いくつかの実施形態では、ＣＤ２２特異的ｓｃＦｖは、配列番号１０１～１０３及び１０５～１０７に示されるアミノ酸配列を有する１つ以上のＣＤＲを含み得る。いくつかの実施形態では、ＣＤ２２特異的ｓｃＦｖは、配列番号１０１～１０３に示されるアミノ酸配列を有する１つ以上のＣＤＲを有する重鎖を含み得る。いくつかの実施形態では、ＣＤ２２特異的ｓｃＦｖは、配列番号１０５～１０７に示されるアミノ酸配列を有する１つ以上のＣＤＲを有する軽鎖を含み得る。これらの実施形態のいずれかでは、ＣＤ２２特異的ｓｃＦｖは、１つ以上のアミノ酸置換を含む、または特定された配列のいずれかと少なくとも８０％同一（例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一）である配列を含む１つ以上のＣＤＲを含み得る。いくつかの実施形態では、ＣＤ２２　ＣＡＲの細胞外結合ドメインは、本明細書に記載される１つ以上のＣＤＲを含み、またはそれからなる。

【０４２１】

【表１５】

表１５。抗ＣＤ２２　ｓｃＦｖ及び成分の例示的な配列

配列番号	アミノ酸配列	記
90	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDS VSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRTYY RSKWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFS LQLNSVTPEDTAVYYCAREVTGDLEDA FDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRA SQTIWSYLNWYQQRPGKAPNLLIYAAS SLQSGVPSRFSGRGSGTDFTLTISSLQAE DFATYYCQQSYSIPQTFGQGTKLEIK	3xG$_4$S リンカーを有する抗 CD22 m971 scFv 全体配列
91	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDS VSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRTYY RSKWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFS LQLNSVTPEDTAVYYCAREVTGDLEDA FDIWGQGTMVTVSS	抗 CD22 m971 scFv 重鎖可変領域
92	GDSVSSNSAA	抗 CD22 m971 scFv 重鎖 CDR1
93	TYYRSKWYN	抗 CD22 m971 scFv 重鎖 CDR2
94	AREVTGDLEDAFDI	抗 CD22 m971 scFv 重鎖 CDR3
95	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQTI WSYLNWYQQRPGKAPNLLIYAASSLQS GVPSRFSGRGSGTDFTLTISSLQAEDFAT YYCQQSYSIPQTFGQGTKLEIK	抗 CD22 m971 scFv 軽鎖
96	QTIWSY	抗 CD22 m971 scFv 軽鎖 CDR1
97	AAS	抗 CD22 m971 scFv 軽鎖 CDR2
98	QQSYSIPQT	抗 CD22 m971 scFv 軽鎖 CDR3
99	QVQLQQSGPGMVKPSQTLSLTCAISGD SVSSNSVAWNWIRQSPSRGLEWLGRTY YRSTWYNDYAVSMKSRITINPDTNKNQ FSLQLNSVTPEDTAVYYCAREVTGDLE DAFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSDIQMIQSPSSLSASVGDRVTITC RASQTIWSYLNWYRQRPGEAPNLLIYA ASSLQSGVPSRFSGRGSGTDFTLTISSLQ AEDFATYYCQQSYSIPQTFGQGTKLEIK	3xG$_4$S リンカーを有する抗 CD22 m971-L7 scFv 全体配列

配列番号	アミノ酸配列	記
100	QVQLQQSGPGMVKPSQTLSLTCAISGD SVSSNSVAWNWIRQSPSRGLEWLGRTY YRSTWYNDYAVSMKSRITINPDTNKNQ FSLQLNSVTPEDTAVYYCAREVTGDLE DAFDIWGQGTMVTVSS	抗 CD22 m971-L7 scFv 重鎖可変領域
101	GDSVSSNSVA	抗 CD22 m971-L7 scFv 重鎖 CDR1
102	TYYRSTWYN	抗 CD22 m971-L7 scFv 重鎖 CDR2
103	AREVTGDLEDAFDI	抗 CD22 m971-L7 scFv 重鎖 CDR3
104	DIQMIQSPSSLSASVGDRVTITCRASQTI WSYLNWYRQRPGEAPNLLIYAASSLQS GVPSRFSGRGSGTDFTLTISSLQAEDFAT YYCQQSYSIPQTFGQGTKLEIK	抗 CD22 m971-L7 scFv 軽鎖可変領域
105	QTIWSY	抗 CD22 m971-L7 scFv 軽鎖 CDR1
106	AAS	抗 CD22 m971-L7 scFv 軽鎖 CDR2
107	QQSYSIPQT	抗 CD22 m971-L7 scFv 軽鎖 CDR3

【０４２２】

いくつかの実施形態では、ＣＤ２２　ＣＡＲは、イムノトキシンＨＡ２２またはＢＬ２２の細胞外結合ドメインを含む。イムノトキシンＢＬ２２及びＨＡ２２は、細菌毒素に融合されたＣＤ２２に特異的なｓｃＦｖを含む治療剤であり、よって、ＣＤ２２を発現するがん細胞の表面に結合し、がん細胞を殺傷し得る。ＢＬ２２は、Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ外毒素Ａの３８ｋＤａの切断型形態に融合された抗ＣＤ２２抗体ＲＦＢ４のｄｓＦｖを含む（Ｂａｎｇ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃｌｉｎ．Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．，１１：１５４５－５０（２００５））。ＨＡ２２（ＣＡＴ８０１５、モキセツモマブパスードトクス）は、ＢＬ２２の変異したより高い親和性バージョンである（Ｈｏ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．，２８０（１）：６０７－１７（２００５））。ＣＤ２２に特異的なＨＡ２２及びＢＬ２２の抗原結合ドメインの好適な配列は、例えば、米国特許番号７，５４１，０３４；７，３５５，０１２；及び７，９８２，０１１（それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる）に開示されている。

【０４２３】

いくつかの実施形態では、ＣＤ２２　ＣＡＲのヒンジドメインは、ＣＤ８αヒンジドメイン、例えば、ヒトＣＤ８αヒンジドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ８αヒンジドメインは、配列番号５０に示されるアミノ酸配列または配列番号５０に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％同一（例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一）であるアミノ酸配列を含み、またはそれからなる。いくつかの実施形態では、ヒンジドメインは、ＣＤ２８ヒンジドメイン、例えば、ヒトＣＤ２８ヒンジドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８ヒンジドメインは、配列番号５１に示されるアミノ酸配列または配列番号５１に示されるアミノ

酸配列と少なくとも８０％同一（例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一）であるアミノ酸配列を含み、またはそれからなる。いくつかの実施形態では、ヒンジドメインは、ＩｇＧ４ヒンジドメイン、例えば、ヒトＩｇＧ４ヒンジドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＩｇＧ４ヒンジドメインは、配列番号５３または配列番号５４に示されるアミノ酸配列または配列番号５３または配列番号５４に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％同一（例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一）であるアミノ酸配列を含み、またはそれからなる。いくつかの実施形態では、ヒンジドメインは、ＩｇＧ４ヒンジ－Ｃｈ２－Ｃｈ３ドメイン、例えば、ヒトＩｇＧ４ヒンジ－Ｃｈ２－Ｃｈ３ドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＩｇＧ４ヒンジ－Ｃｈ２－Ｃｈ３ドメインは、配列番号５５に示されるアミノ酸配列または配列番号５５に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％同一（例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一）であるアミノ酸配列を含み、またはそれからなる。

【０４２４】

いくつかの実施形態では、ＣＤ２２　ＣＡＲの膜貫通ドメインは、ＣＤ８α膜貫通ドメイン、例えば、ヒトＣＤ８α膜貫通ドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ８α膜貫通ドメインは、配列番号５６に示されるアミノ酸配列または配列番号５６に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％同一（例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一）であるアミノ酸配列を含み、またはそれからなる。いくつかの実施形態では、膜貫通ドメインは、ＣＤ２８膜貫通ドメイン、例えば、ヒトＣＤ２８膜貫通ドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８膜貫通ドメインは、配列番号５７に示されるアミノ酸配列または配列番号５７に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％同一（例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一）であるアミノ酸配列を含み、またはそれからなる。

【０４２５】

いくつかの実施形態では、ＣＤ２２　ＣＡＲの細胞内共刺激ドメインは、４－１ＢＢ共刺激ドメイン、例えば、ヒト４－１ＢＢ共刺激ドメインを含む。いくつかの実施形態では、４－１ＢＢ共刺激ドメインは、配列番号５９に示されるアミノ酸配列または配列番号５９に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％同一（例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一）であるアミノ酸配列を含み、またはそれからなる。いくつかの実施形態では、細胞内共刺激ドメインは、ＣＤ２８共刺激ドメイン、例えば、ヒトＣＤ２８共刺激ドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８共刺激ドメインは、配列番号６０に示されるアミノ酸配列または配列番号６０に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％同一（例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一）であるアミノ酸配列を含み、またはそれからなる。

【０４２６】

いくつかの実施形態では、ＣＤ２２　ＣＡＲの細胞内シグナル伝達ドメインは、ＣＤ３ゼータ（ζ）シグナル伝達ドメイン、例えば、ヒトＣＤ３ζシグナル伝達ドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ３ζシグナル伝達ドメインは、配列番号６１に示されるアミノ酸配列または配列番号６１に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％同一（例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少な

くとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一）であるアミノ酸配列を含み、またはそれからなる。

【０４２７】

いくつかの実施形態では、ポリシストロン性ベクターは、例えば、配列番号９０または配列番号９９に示される配列を有するＣＤ２２特異的ｓｃＦｖ、配列番号５０のＣＤ８αヒンジドメイン、配列番号５６のＣＤ８α膜貫通ドメイン、配列番号５９の４－１ＢＢ共刺激ドメイン、配列番号６１のＣＤ３ζシグナル伝達ドメイン、及び／またはそのバリアント（すなわち、開示される配列と少なくとも８０％同一、例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９同一である配列を有する）を含むＣＤ２２　ＣＡＲを含む、ＣＤ２２　ＣＡＲをコードするヌクレオチド配列を含有する発現カセットを含む。

【０４２８】

いくつかの実施形態では、ポリシストロン性ベクターは、例えば、配列番号９０または配列番号９９に示される配列を有するＣＤ２２特異的ｓｃＦｖ、配列番号５１のＣＤ２８ヒンジドメイン、配列番号５６のＣＤ８α膜貫通ドメイン、配列番号５９の４－１ＢＢ共刺激ドメイン、配列番号６１のＣＤ３ζシグナル伝達ドメイン、及び／またはそのバリアント（すなわち、開示される配列と少なくとも８０％同一、例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９同一である配列を有する）を含むＣＤ２２　ＣＡＲを含む、ＣＤ２２　ＣＡＲをコードするヌクレオチド配列を含有する発現カセットを含む。

【０４２９】

いくつかの実施形態では、ポリシストロン性ベクターは、例えば、配列番号９０または配列番号９９に示される配列を有するＣＤ２２特異的ｓｃＦｖ、配列番号５３または配列番号５４のＩｇＧ４ヒンジドメイン、配列番号５６のＣＤ８α膜貫通ドメイン、配列番号５９の４－１ＢＢ共刺激ドメイン、配列番号６１のＣＤ３ζシグナル伝達ドメイン、及び／またはそのバリアント（すなわち、開示される配列と少なくとも８０％同一、例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９同一である配列を有する）を含むＣＤ２２　ＣＡＲを含む、ＣＤ２２　ＣＡＲをコードするヌクレオチド配列を含有する発現カセットを含む。

【０４３０】

いくつかの実施形態では、ポリシストロン性ベクターは、例えば、配列番号９０または配列番号９９に示される配列を有するＣＤ２２特異的ｓｃＦｖ、配列番号５０のＣＤ８αヒンジドメイン、配列番号５７のＣＤ２８膜貫通ドメイン、配列番号５９の４－１ＢＢ共刺激ドメイン、配列番号６１のＣＤ３ζシグナル伝達ドメイン、及び／またはそのバリアント（すなわち、開示される配列と少なくとも８０％同一、例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９同一である配列を有する）を含むＣＤ２２　ＣＡＲを含む、ＣＤ２２　ＣＡＲをコードするヌクレオチド配列を含有する発現カセットを含む。

【０４３１】

いくつかの実施形態では、ポリシストロン性ベクターは、例えば、配列番号９０または配列番号９９に示される配列を有するＣＤ２２特異的ｓｃＦｖ、配列番号５１のＣＤ２８ヒンジドメイン、配列番号５７のＣＤ２８膜貫通ドメイン、配列番号５９の４－１ＢＢ共刺激ドメイン、配列番号６１のＣＤ３ζシグナル伝達ドメイン、及び／またはそのバリアント（すなわち、開示される配列と少なくとも８０％同一、例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９同一である配列を有する）を含むＣ

Ｄ２２　ＣＡＲを含む、ＣＤ２２　ＣＡＲをコードするヌクレオチド配列を含有する発現カセットを含む。

【０４３２】

いくつかの実施形態では、ポリシストロン性ベクターは、例えば、配列番号９０または配列番号９９に示される配列を有するＣＤ２２特異的ｓｃＦｖ、配列番号５３または配列番号５４のＩｇＧ４ヒンジドメイン、配列番号５７のＣＤ２８膜貫通ドメイン、配列番号５９の４－１ＢＢ共刺激ドメイン、配列番号６１のＣＤ３ζシグナル伝達ドメイン、及び／またはそのバリアント（すなわち、開示される配列と少なくとも８０％同一、例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９同一である配列を有する）を含むＣＤ２２　ＣＡＲを含む、ＣＤ２２　ＣＡＲをコードするヌクレオチド配列を含有する発現カセットを含む。

【０４３３】

ＢＣＭＡ　ＣＡＲ

いくつかの実施形態では、ＣＡＲは、ＢＣＭＡ　ＣＡＲ（「ＢＣＭＡ－ＣＡＲ」）であり、これらの実施形態では、ポリシストロン性ベクターは、ＢＣＭＡ　ＣＡＲをコードするヌクレオチド配列を含有する発現カセットを含む。ＢＣＭＡは、Ｂ細胞系統の細胞上に発現する腫瘍壊死ファミリー受容体（ＴＮＦＲ）メンバーであり、最終的に分化したＢ細胞または成熟Ｂリンパ球上で最も高い発現を有する。ＢＣＭＡは、長期体液性免疫を維持するための血漿細胞の生存を媒介することに関与する。ＢＣＭＡの発現は最近、多数のがん、例えば、多発性骨髄腫、ホジキン及び非ホジキンリンパ腫、様々な白血病、ならびに膠芽腫に関連付けられた。いくつかの実施形態では、ＢＣＭＡ　ＣＡＲは、シグナルペプチド、ＢＣＭＡに特異的に結合する細胞外結合ドメイン、ヒンジドメイン、膜貫通ドメイン、細胞内共刺激ドメイン、及び／または細胞内シグナル伝達ドメインをタンデムで含み得る。

【０４３４】

いくつかの実施形態では、ＢＣＭＡ　ＣＡＲのシグナルペプチドは、ＣＤ８αシグナルペプチドを含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ８αシグナルペプチドは、配列番号４７に示されるアミノ酸配列または配列番号４７に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％同一（例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一）であるアミノ酸配列を含み、またはそれからなる。いくつかの実施形態では、シグナルペプチドは、ＩｇＫシグナルペプチドを含む。いくつかの実施形態では、ＩｇＫシグナルペプチドは、配列番号４８に示されるアミノ酸配列または配列番号４８に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％同一（例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一）であるアミノ酸配列を含み、またはそれからなる。いくつかの実施形態では、シグナルペプチドは、ＧＭＣＳＦＲ－αまたはＣＳＦ２ＲＡシグナルペプチドを含む。いくつかの実施形態では、ＧＭＣＳＦＲ－αまたはＣＳＦ２ＲＡシグナルペプチドは、配列番号４９に示されるアミノ酸配列または配列番号４９に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％同一（例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一）であるアミノ酸配列を含み、またはそれからなる。

【０４３５】

いくつかの実施形態では、ＢＣＭＡ　ＣＡＲの細胞外結合ドメインは、ＢＣＭＡ、例えば、ヒトＢＣＭＡに特異的である。ＢＣＭＡ　ＣＡＲの細胞外結合ドメインは、宿主細胞における発現のためにまたは細胞外結合ドメインの機能を増加させるためのバリアント配列を有するようにコドン最適化され得る。

【０４３６】

いくつかの実施形態では、細胞外結合ドメインは、免疫グロブリン分子の免疫学的に活性な部分、例えば、ｓｃＦｖを含む。いくつかの実施形態では、ＢＣＭＡ　ＣＡＲの細胞外結合ドメインは、例えば、ベランタマブ、エルラナタマブ、テクリスタマブ、ＬＣＡＲ－Ｂ３８Ｍ、及びシルタカブタゲンを含む、ＢＣＭＡに特異的な抗体に由来する。これらの実施形態のいずれかでは、ＢＣＭＡ　ＣＡＲの細胞外結合ドメインは、その抗体のいずれかのV_H、V_L、及び／または１つ以上のＣＤＲを含み、またはそれからなり得る。

【０４３７】

いくつかの実施形態では、ＢＣＭＡ　ＣＡＲの細胞外結合ドメインは、Ｃａｒｐｅｎｔｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃｌｉｎ．Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．１９（８）：２０４８－２０６０（２０１３）に記載されるマウスモノクローナル抗体であるＣ１１Ｄ５．３に由来するｓｃＦｖを含む。ＰＣＴ出願公開番号ＷＯ２０１０／１０４９４９も参照されたい。Ｃ１１Ｄ５．３由来ｓｃＦｖは、Ｗｈｉｔｌｏｗリンカーによって接続されたＣ１１Ｄ５．３の重鎖可変領域（V_H）及び軽鎖可変領域（V_L）を含み得、そのアミノ酸配列は、以下の表１６に提供される。いくつかの実施形態では、ＢＣＭＡ特異的細胞外結合ドメインは、配列番号１０８、１０９、または１１３に示されるアミノ酸配列または配列番号１０８、１０９、または１１３に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％同一（例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一）であるアミノ酸配列を含み、またはそれからなる。いくつかの実施形態では、ＢＣＭＡ特異的細胞外結合ドメインは、配列番号１１０～１１２及び１１４～１１６に示されるアミノ酸配列を有する１つ以上のＣＤＲを含み得る。いくつかの実施形態では、ＢＣＭＡ特異的細胞外結合ドメインは、配列番号１１０～１１２に示されるアミノ酸配列を有する１つ以上のＣＤＲを有する軽鎖を含み得る。いくつかの実施形態では、ＢＣＭＡ特異的細胞外結合ドメインは、配列番号１１４～１１６に示されるアミノ酸配列を有する１つ以上のＣＤＲを有する重鎖を含み得る。これらの実施形態のいずれかでは、ＢＣＭＡ特異的ｓｃＦｖは、１つ以上のアミノ酸置換を含む、または特定された配列のいずれかと少なくとも８０％同一（例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一）である配列を含む１つ以上のＣＤＲを含み得る。いくつかの実施形態では、ＢＣＭＡ　ＣＡＲの細胞外結合ドメインは、本明細書に記載される１つ以上のＣＤＲを含み、またはそれからなる。

【０４３８】

いくつかの実施形態では、ＢＣＭＡ　ＣＡＲの細胞外結合ドメインは、Ｃａｒｐｅｎｔｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃｌｉｎ．Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．１９（８）：２０４８－２０６０（２０１３）及びＰＣＴ出願公開番号ＷＯ２０１０／１０４９４９に記載される別のマウスモノクローナル抗体Ｃ１２Ａ３．２に由来するｓｃＦｖを含み、そのアミノ酸配列はまた、以下の表１６に提供される。いくつかの実施形態では、ＢＣＭＡ特異的細胞外結合ドメインは、配列番号１１７、１１８、または１２２に示されるアミノ酸配列または配列番号１１７、１１８、または１２２に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％同一（例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一）であるアミノ酸配列を含み、またはそれからなる。いくつかの実施形態では、ＢＣＭＡ特異的細胞外結合ドメインは、配列番号１１９～１２１及び１２３～１２５に示されるアミノ酸配列を有する１つ以上のＣＤＲを含み得る。いくつかの実施形態では、ＢＣＭＡ特異的細胞外結合ドメインは、配列番号１１９～１２１に示されるアミノ酸配列を有する１つ以上のＣＤＲを有する軽鎖を含み得る。いくつかの実施形態では、ＢＣＭＡ特異的細胞外結合ドメインは、配列番号１２３～１３５に示されるアミノ酸配列を有する１つ以上のＣＤＲを有する重鎖を含み得る。これらの実施形態のいずれかでは、ＢＣＭＡ特異的ｓｃＦｖは、１つ以上のアミノ酸置換を含む、または特定された配列のいずれかと少なくとも８０％同一（例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％

、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一）である配列を含む１つ以上のＣＤＲを含み得る。いくつかの実施形態では、ＢＣＭＡ　ＣＡＲの細胞外結合ドメインは、本明細書に記載される１つ以上のＣＤＲを含み、またはそれからなる。

【０４３９】

いくつかの実施形態では、ＢＣＭＡ　ＣＡＲの細胞外結合ドメインは、Ｆｒｉｅｄｍａｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｈｕｍ．Ｇｅｎｅ　Ｔｈｅｒ．２９（５）：５８５－６０１（２０１８））においてＢＢ２１２１と称される、ヒトＢＣＭＡに対する高い特異性を有するマウスモノクローナル抗体を含む。ＰＣＴ出願公開番号ＷＯ２０１２１６３８０５も参照されたい。

【０４４０】

いくつかの実施形態では、ＢＣＭＡ　ＣＡＲの細胞外結合ドメインは、ＬＣＡＲ－Ｂ３８Ｍとも称される、Ｚｈａｏ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｈｅｍａｔｏｌ．Ｏｎｃｏｌ．１１（１）：１４１（２０１８）に記載されるようなＢＣＭＡの２つのエピトープに結合し得る２つの重鎖（ＶＨＨ）の単一可変断片を含む。ＰＣＴ出願公開番号ＷＯ２０１８／０２８６４７も参照されたい。

【０４４１】

いくつかの実施形態では、ＢＣＭＡ　ＣＡＲの細胞外結合ドメインは、ＦＨＶＨ３３とも称される、Ｌａｍ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔ．Ｃｏｍｍｕｎ．１１（１）：２８３（２０２０）に記載されるような完全ヒト重鎖可変ドメイン（ＦＨＶＨ）を含む。ＰＣＴ出願公開番号ＷＯ２０１９／００６０７２も参照されたい。ＦＨＶＨ３３及びそのＣＤＲのアミノ酸配列は、以下の表１６に提供される。いくつかの実施形態では、ＢＣＭＡ特異的細胞外結合ドメインは、配列番号１２６に示されるアミノ酸配列または配列番号１２６に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％同一（例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一）であるアミノ酸配列を含み、またはそれからなる。いくつかの実施形態では、ＢＣＭＡ特異的細胞外結合ドメインは、配列番号１２７～１２９に示されるアミノ酸配列を有する１つ以上のＣＤＲを含み得る。これらの実施形態のいずれかでは、ＢＣＭＡ特異的細胞外結合ドメインは、１つ以上のアミノ酸置換を含む、または特定された配列のいずれかと少なくとも８０％同一（例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一）である配列を含む１つ以上のＣＤＲを含み得る。いくつかの実施形態では、ＢＣＭＡ　ＣＡＲの細胞外結合ドメインは、本明細書に記載される１つ以上のＣＤＲを含み、またはそれからなる。

【０４４２】

いくつかの実施形態では、ＢＣＭＡ　ＣＡＲの細胞外結合ドメインは、米国特許番号１１，０２６，９７５Ｂ２に記載されるようなＣＴ１０３Ａ（またはＣＡＲ００８５）に由来するｓｃＦｖであり、アミノ酸配列は、以下の表１６に提供される。いくつかの実施形態では、ＢＣＭＡ特異的細胞外結合ドメインは、配列番号１３０、１３１、または１３５に示されるアミノ酸配列または配列番号１３０、１３１、または１３５に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％同一（例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一）であるアミノ酸配列を含み、またはそれからなる。いくつかの実施形態では、ＢＣＭＡ特異的細胞外結合ドメインは、配列番号１３２～１３４及び１３６～１３８に示されるアミノ酸配列を有する１つ以上のＣＤＲを含み得る。いくつかの実施形態では、ＢＣＭＡ特異的細胞外結合ドメインは、配列番号１３２～１３４に示されるアミノ酸配列を有する１つ以上のＣＤＲを有する軽鎖を含み得る。いくつかの実施形態では、ＢＣＭＡ特異的細胞外結合ドメインは、配列番号１３６～１３８に示されるアミノ酸配列を有する１つ以上のＣＤＲを有する重鎖を含み得る。これらの実

施形態のいずれかでは、ＢＣＭＡ特異的ｓｃＦｖは、１つ以上のアミノ酸置換を含む、または特定された配列のいずれかと少なくとも８０％同一（例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一）である配列を含む１つ以上のＣＤＲを含み得る。いくつかの実施形態では、ＢＣＭＡ　ＣＡＲの細胞外結合ドメインは、本明細書に記載される１つ以上のＣＤＲを含み、またはそれからなる。

【０４４３】

また、ＢＣＭＡに仕向けられたＣＡＲ及び結合因子は、米国出願公開番号２０２０／０２４６３８１Ａ１及び２０２０／０３３９６９９Ａ１に記載されており、各々の内容全体は、参照により本明細書に組み込まれる。

【０４４４】

【表１６】

表１６。抗ＢＣＭＡ結合因子及び成分の例示的な配列

配列番号	アミノ酸配列	記
108	DIVLTQSPASLAMSLGKRATISCRASES VSVIGAHLIHWYQQKPGQPPKLLIYLAS NLETGVPARFSGSGSGTDFTLTIDPVEE DDVAIYSCLQSRIFPRTFGGGTKLEIKGS TSGSGKPGSGEGSTKGQIQLVQSGPELK KPGETVKISCKASGYTFTDYSINWVKR APGKGLKWMGWINTETREPAYAYDFR GRFAFSLETSASTAYLQINNLKYEDTAT YFCALDYSYAMDYWGQGTSVTVSS	Whitlow リンカーを有する抗 BCMA C11D5.3 scFv 全体配列
109	DIVLTQSPASLAMSLGKRATISCRASES VSVIGAHLIHWYQQKPGQPPKLLIYLAS NLETGVPARFSGSGSGTDFTLTIDPVEE DDVAIYSCLQSRIFPRTFGGGTKLEIK	抗 BCMA C11D5.3 scFv 軽鎖可変領域
110	RASESVSVIGAHLIH	抗 BCMA C11D5.3 scFv 軽鎖 CDR1
111	LASNLET	抗 BCMA C11D5.3 scFv 軽鎖 CDR2
112	LQSRIFPRT	抗 BCMA C11D5.3 scFv 軽鎖 CDR3
113	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYT FTDYSINWVKRAPGKGLKWMGWINTE TREPAYAYDFRGRFAFSLETSASTAYLQ INNLKYEDTATYFCALDYSYAMDYWG QGTSVTVSS	抗 BCMA C11D5.3 scFv 重鎖可変領域
114	DYSIN	抗 BCMA C11D5.3 scFv 重鎖 CDR1
115	WINTETREPAYAYDFRG	抗 BCMA C11D5.3 scFv 重鎖 CDR2
116	DYSYAMDY	抗 BCMA C11D5.3 scFv 重鎖 CDR3
117	DIVLTQSPPSLAMSLGKRATISCRASESV TILGSHLIYWYQQKPGQPPTLLIQLASN VQTGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEED DVAVYYCLQSRTIPRTFGGGTKLEIKGS TSGSGKPGSGEGSTKGQIQLVQSGPELK KPGETVKISCKASGYTFRHYSMNWVK QAPGKGLKWMGRINTESGVPIYADDFK GRFAFSVETSASTAYLVINNLKDEDTAS YFCSNDYLYSLDFWGQGTALTVSS	Whitlow リンカーを有する抗 BCMA C12A3.2 scFv 全体配列

配列番号	アミノ酸配列	記
118	DIVLTQSPPSLAMSLGKRATISCRASESV TILGSHLIYWYQQKPGQPPTLLIQLASN VQTGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEED DVAVYYCLQSRTIPRTFGGGTKLEIK	抗 BCMA C12A3.2 scFv 軽鎖可変領域
119	RASESVTILGSHLIY	抗 BCMA C12A3.2 scFv 軽鎖 CDR1
120	LASNVQT	抗 BCMA C12A3.2 scFv 軽鎖 CDR2
121	LQSRTIPRT	抗 BCMA C12A3.2 scFv 軽鎖 CDR3
122	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYT FRHYSMNWVKQAPGKGLKWMGRINTE SGVPIYADDFKGRFAFSVETSASTAYLV INNLKDEDTASYFCSNDYLYSLDFWGQ GTALTVSS	抗 BCMA C12A3.2 scFv 重鎖可変領域
123	HYSMN	抗 BCMA C12A3.2 scFv 重鎖 CDR1
124	RINTESGVPIYADDFKG	抗 BCMA C12A3.2 scFv 重鎖 CDR2
125	DYLYSLDF	抗 BCMA C12A3.2 scFv 重鎖 CDR3
126	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGF TFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSISGS GDYIYYADSVKGRFTISRDISKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKEGTGANSSLA DYRGQGTLVTVSS	抗 BCMA FHVH33 全体配列
127	GFTFSSYA	抗 BCMA FHVH33 CDR1
128	ISGSGDYI	抗 BCMA FHVH33 CDR2
129	AKEGTGANSSLADY	抗 BCMA FHVH33 CDR3

配列番号	アミノ酸配列	記
130	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQKYDLLTFGGGTKVEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSISYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDRGDTILDVWGQGTMVTVSS	Whitlow リンカーを有する抗 BCMA CT103A scFv 全体配列
131	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQKYDLLTFGGGTKVEIK	抗 BCMA CT103A scFv 軽鎖可変領域
132	QSISSY	抗 BCMA CT103A scFv 軽鎖 CDR1
133	AAS	抗 BCMA CT103A scFv 軽鎖 CDR2
134	QQKYDLLT	抗 BCMA CT103A scFv 軽鎖 CDR3
135	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSISYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDRGDTILDVWGQGTMVTVSS	抗 BCMA CT103A scFv 重鎖可変領域
136	GGSISSSSYY	抗 BCMA CT103A scFv 重鎖 CDR1
137	ISYSGST	抗 BCMA CT103A scFv 重鎖 CDR2
138	ARDRGDTILDV	抗 BCMA CT103A scFv 重鎖 CDR3

【０４４５】

いくつかの実施形態では、ＢＣＭＡ　ＣＡＲのヒンジドメインは、ＣＤ８αヒンジドメイン、例えば、ヒトＣＤ８αヒンジドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ８αヒンジドメインは、配列番号５０に示されるアミノ酸配列または配列番号５０に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％同一（例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一）であるアミノ酸配列を含み、またはそれからなる。いくつかの実施形態では、ヒンジドメインは、ＣＤ２８ヒンジドメイン、例えば、ヒトＣＤ２８ヒンジドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８ヒンジドメインは、配列番号５１に示されるアミノ酸配列または配列番号５１に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％同一（例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一）であるアミノ酸配列を含み、またはそれからなる。いくつかの実施形態では、ヒンジドメインは、ＩｇＧ４ヒンジドメイン、例えば

、ヒトＩｇＧ４ヒンジドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＩｇＧ４ヒンジドメインは、配列番号５３または配列番号５４に示されるアミノ酸配列または配列番号５３または配列番号５４に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％同一（例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一）であるアミノ酸配列を含み、またはそれからなる。いくつかの実施形態では、ヒンジドメインは、ＩｇＧ４ヒンジ－Ｃｈ２－Ｃｈ３ドメイン、例えば、ヒトＩｇＧ４ヒンジ－Ｃｈ２－Ｃｈ３ドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＩｇＧ４ヒンジ－Ｃｈ２－Ｃｈ３ドメインは、配列番号５５に示されるアミノ酸配列または配列番号５５に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％同一（例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一）であるアミノ酸配列を含み、またはそれからなる。

【０４４６】

いくつかの実施形態では、ＢＣＭＡ　ＣＡＲの膜貫通ドメインは、ＣＤ８α膜貫通ドメイン、例えば、ヒトＣＤ８α膜貫通ドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ８α膜貫通ドメインは、配列番号５６に示されるアミノ酸配列または配列番号５６に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％同一（例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一）であるアミノ酸配列を含み、またはそれからなる。いくつかの実施形態では、膜貫通ドメインは、ＣＤ２８膜貫通ドメイン、例えば、ヒトＣＤ２８膜貫通ドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８膜貫通ドメインは、配列番号５７に示されるアミノ酸配列または配列番号５７に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％同一（例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一）であるアミノ酸配列を含み、またはそれからなる。

【０４４７】

いくつかの実施形態では、ＢＣＭＡ　ＣＡＲの細胞内共刺激ドメインは、４－１ＢＢ共刺激ドメイン、例えば、ヒト４－１ＢＢ共刺激ドメインを含む。いくつかの実施形態では、４－１ＢＢ共刺激ドメインは、配列番号５９に示されるアミノ酸配列または配列番号５９に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％同一（例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一）であるアミノ酸配列を含み、またはそれからなる。いくつかの実施形態では、細胞内共刺激ドメインは、ＣＤ２８共刺激ドメイン、例えば、ヒトＣＤ２８共刺激ドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８共刺激ドメインは、配列番号６０に示されるアミノ酸配列または配列番号６０に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％同一（例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一）であるアミノ酸配列を含み、またはそれからなる。

【０４４８】

いくつかの実施形態では、ＢＣＭＡ　ＣＡＲの細胞内シグナル伝達ドメインは、ＣＤ３ゼータ（ζ）シグナル伝達ドメイン、例えば、ヒトＣＤ３ζシグナル伝達ドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ３ζシグナル伝達ドメインは、配列番号６１に示されるアミノ酸配列または配列番号６１に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％同一（例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一）であるアミノ酸配列を含み、またはそれからなる。

【０４４９】

いくつかの実施形態では、ポリシストロン性ベクターは、例えば、記載されるＢＣＭＡ

特異的細胞外結合ドメインのいずれか、配列番号５０のＣＤ８αヒンジドメイン、配列番号５６のＣＤ８α膜貫通ドメイン、配列番号５９の４－１ＢＢ共刺激ドメイン、配列番号６１のＣＤ３ζシグナル伝達ドメイン、及び／またはそのバリアント（すなわち、開示される配列と少なくとも８０％同一、例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９同一である配列を有する）を含むＢＣＭＡ　ＣＡＲを含む、ＢＣＭＡ　ＣＡＲをコードするヌクレオチド配列を含有する発現カセットを含む。これらの実施形態のいずれかでは、ＢＣＭＡ　ＣＡＲは、記載されるようなシグナルペプチド（例えば、ＣＤ８αシグナルペプチド）を追加的に含み得る。

【０４５０】

いくつかの実施形態では、ポリシストロン性ベクターは、例えば、記載されるＢＣＭＡ特異的細胞外結合ドメインのいずれか、配列番号５０のＣＤ８αヒンジドメイン、配列番号５６のＣＤ８α膜貫通ドメイン、配列番号６０のＣＤ２８共刺激ドメイン、配列番号６１のＣＤ３ζシグナル伝達ドメイン、及び／またはそのバリアント（すなわち、開示される配列と少なくとも８０％同一、例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９同一である配列を有する）を含むＢＣＭＡ　ＣＡＲを含む、ＢＣＭＡ　ＣＡＲをコードするヌクレオチド配列を含有する発現カセットを含む。これらの実施形態のいずれかでは、ＢＣＭＡ　ＣＡＲは、記載されるようなシグナルペプチドを追加的に含み得る。

【０４５１】

いくつかの実施形態では、ポリシストロン性ベクターは、配列番号１３９に示されるＢＣＭＡ　ＣＡＲをコードするヌクレオチド配列を含有し、または配列番号１３９に示されるヌクレオチド配列と少なくとも８０％同一（例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一）である発現カセットを含む（表１７を参照されたい）。コードされるＢＣＭＡ　ＣＡＲは、配列番号１４０に示される対応するアミノ酸配列を有し、または配列番号１４０に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％同一（例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一）であり、以下の成分：ＣＤ８αシグナルペプチド、ＣＴ１０３Ａ　ｓｃＦｖ（V_L－Ｗｈｉｔｌｏｗリンカー－V_H）、ＣＤ８αヒンジドメイン、ＣＤ８α膜貫通ドメイン、４－１ＢＢ共刺激ドメイン、及びＣＤ３ζシグナル伝達ドメインを有する。

【０４５２】

いくつかの実施形態では、ポリシストロン性ベクターは、例えば、イデカブタゲンビクルユーセル（ｂｂ２１２１とも呼ばれるｉｄｅ－ｃｅｌ）を含む、ＢＣＭＡ　ＣＡＲの市販の実施形態をコードするヌクレオチド配列を含有する発現カセットを含む。いくつかの実施形態では、ポリシストロン性ベクターは、イデカブタゲンビクルユーセルまたはその一部分をコードするヌクレオチド配列を含有する発現カセットを含む。イデカブタゲンビクルユーセルは、以下の成分：ＢＢ２１２１結合因子、ＣＤ８αヒンジドメイン、ＣＤ８α膜貫通ドメイン、４－１ＢＢ共刺激ドメイン、及びＣＤ３ζシグナル伝達ドメインを有するＢＣＭＡ　ＣＡＲを含む。

【０４５３】

【表１７】

表１７。ＢＣＭＡ　ＣＡＲの例示的な配列

配列番号	配列	記
139	atggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctcca cgccgccaggccggacatccagatgacccagtctccatcctccctgtct gcatctgtaggagacagagtcaccatcacttgccgggcaagtcagagc attagcagctatttaaattggtatcagcagaaaccagggaaagcccctaa gctcctgatctatgctgcatccagtttgcaaagtggggtcccatcaaggtt cagtggcagtggatctgggacagatttcactctcaccatcagcagtctgc aacctgaagattttgcaacttactactgtcagcaaaaatacgacctcctca cttttggcggagggaccaaggttgagatcaaaggcagcaccagcggct ccggcaagcctggctctggcgagggcagcacaaagggacagctgca gctgcaggagtcgggcccaggactggtgaagccttcggagaccctgtc cctcacctgcactgtctctggtggctccatcagcagtagtagttactactg gggctggatccgccagcccccagggaaggggctggagtggattggg agtatctcctatagtgggagcacctactacaacccgtccctcaagagtcg agtcaccatatccgtagacacgtccaagaaccagttctccctgaagctga gttctgtgaccgccgcagacacggcggtgtactactgcgccagagatc gtggagacaccatactagacgtatggggtcagggtacaatggtcaccgt cagctcattcgtgcccgtgttcctgcccgccaaacctaccaccacccctg cccctagacctcccaccccagccccaacaatcgccagccagcctctgt ctctgcggcccgaagcctgtagacctgctgccggcggagccgtgcaca ccagaggcctggacttcgcctgcgacatctacatctgggcccctctggc cggcacctgtggcgtgctgctgctgagcctggtgatcaccctgtactgc aaccaccggaacaaacggggcagaaagaaactcctgtatatattcaaa caaccatttatgagaccagtacaaactactcaagaggaagatggctgta gctgccgatttccagaagaagaagaaggaggatgtgaactgagagtga agttcagcagatccgccgacgcccctgcctaccagcagggacagaac cagctgtacaacgagctgaacctgggcagacgggaagagtacgacgt gctggacaagcggagaggccgggaccccgagatgggcggaaagcc cagacggaagaaccccccaggaaggcctgtataacgaactgcagaaag acaagatggccgaggcctacagcgagatcggcatgaagggcgagcg gaggcgcggcaagggccacgatggcctgtaccagggcctgagcacc gccaccaaggacacctacgacgccctgcacatgcaggccctgccccc caga	例示的なBCMA CARヌクレオチド配列

配列番号	配列	記
140	MALPVTALLLPLALLLHAARPDIQMTQSPSSL SASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQKYDLLTFGGGTKVEIKGST SGSGKPGSGEGSTKGQLQLQESGPGLVKPSET LSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWI GSISYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCARDRGDTILDVWGQGT MVTVSSFVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIAS QPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIW APLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRNKRGRKKLL YIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGC ELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRR EEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLY NELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGL YQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	例示的なBCMA CARアミノ酸配列

【０４５４】

ＶＩ．操作されたＴ細胞の製造及び投与

いくつかの実施形態では、休止または非活性化Ｔ細胞は、例えば、セクションＩＩに記載の方法のいずれかによって、ＣＤ４結合物質を含むウイルスベクターと接触させることによってｉｎ　ｖｉｔｒｏで操作される。操作された細胞を生成または製造するための例示的なプロセスのいくつかの態様では、ＣＤ４＋細胞は、例えば、濃縮されたＣＤ４＋細胞組成物を生成する、白血球アフェレーシスによって得られるヒト末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）から選択される。いくつかの態様では、そのような細胞は、凍結保存され得る。いくつかの態様では、ＣＤ４＋組成物は、解凍され、形質導入及び増殖のための工程に供され得る。

【０４５５】

操作された細胞を生成または製造するための例示的なプロセスのいくつかの態様では、ＣＤ４＋細胞は、例えば、抗ＣＤ３及び抗ＣＤ２８抗体に結合された常磁性ポリスチレン被覆ビーズの存在下で、刺激されない。いくつかの態様では、刺激は、ヒト組換えＩＬ－２、ヒト組換えＩＬ－１５、またはＮ－アセチルシステイン（ＮＡＣ）を含有する培地中で行われない。いくつかの態様では、細胞培地は、ヒト組換えＩＬ－７を含まない。いくつかの態様では、ＣＤ４＋細胞は、抗ＣＤ３及び／または抗ＣＤ２８抗体、ＩＬ－２、ＩＬ－１５、Ｎ－アセチル－システイン、またはＩＬ－７のいずれかの存在下で刺激されない。

【０４５６】

細胞は通常、真核細胞、例えば、哺乳動物細胞、典型的には、ヒト細胞である。いくつかの実施形態では、細胞は、血液、骨髄、リンパ液、またはリンパ器官に由来し、免疫系の細胞、例えば、自然または適応免疫の細胞、例えば、骨髄またはリンパ細胞（リンパ球、典型的にはＴ細胞及び／またはＮＫ細胞を含む）である。他の例示的な細胞には、幹細胞、例えば、万能性及び多能性幹細胞（誘導多能性幹細胞（ｉＰＳＣ）を含む）が含まれる。細胞は、典型的には、初代細胞、例えば、対象から直接的に単離されたもの、及び／または対象から単離され、凍結されたものである。いくつかの実施形態では、細胞には、Ｔ細胞または他の細胞タイプの１つ以上のサブセット、例えば、全Ｔ細胞集団、ＣＤ４＋細胞、ＣＤ４＋及びＣＤ８＋細胞、ならびにそのサブ集団、例えば、機能、活性化状態、成熟、分化についての潜在性、増殖、再循環、局在化、及び／または持続性能力、抗原特

異性、抗原受容体のタイプ、特定の器官または区画における存在、マーカーまたはサイトカイン分泌プロファイル、及び／または分化の程度によって定義されるものが含まれる。処置される対象に関して、細胞は、同種及び／または自己であり得る。いくつかの実施形態では、方法には、対象から細胞を単離すること、それらを調製、処理、培養、及び／または操作すること、及び凍結保存の前または後にそれらを同じ対象に再導入することが含まれる。

【０４５７】

いくつかの態様では、細胞が由来したまたは単離されたサンプルは、血液または血液由来サンプルであり、またはアフェレーシスまたは白血球アフェレーシス生成物であり、またはそれに由来する。例示的なサンプルには、全血、末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）、白血球、骨髄、胸腺、組織生検、腫瘍、白血病、リンパ腫、リンパ節、腸関連リンパ組織、粘膜関連リンパ組織、脾臓、他のリンパ組織、肝臓、肺、胃、腸、結腸、腎臓、膵臓、乳房、骨、前立腺、子宮頸部、精巣、卵巣、扁桃腺、または他の器官、及び／またはそれらに由来する細胞が含まれる。サンプルには、細胞療法、例えば、養子細胞療法との関連で、自己及び同種源からのサンプルが含まれる。

【０４５８】

いくつかの実施形態では、選択工程の少なくとも一部分には、例えば、ＣＤ４＋Ｔ細胞について選択するために、細胞と選択試薬とのインキュベートが含まれる。１つ以上の特定の分子、例えば、表面マーカー、例えば、表面タンパク質、細胞内マーカー、または核酸の細胞内または細胞上での発現または存在に基づく１つ以上の異なる細胞タイプの選択のための１つ以上の選択試薬を使用して実施され得る選択方法の一部としての、選択（複数可）とのインキュベート。いくつかの実施形態では、そのようなマーカーに基づく分離のための選択試薬（複数可）を使用する任意の既知の方法が使用され得る。いくつかの実施形態では、選択（複数可）は、親和性または免疫親和性ベースの分離である分離をもたらす。例えば、選択には、いくつかの態様では、１つ以上のマーカー、典型的には細胞表面マーカーの細胞の発現または発現レベルに基づく細胞及び細胞集団の分離のための試薬（複数可）とのインキュベート（例えば、そのようなマーカーに特異的に結合する抗体または結合パートナーとのインキュベートによる）と、それに続いて通常は洗浄工程及び抗体または結合パートナーに結合しなかったそれらの細胞からの抗体または結合パートナーに結合した細胞の分離が含まれる。

【０４５９】

分離は、特定の細胞集団または特定のマーカーを発現する細胞の１００％濃縮または除去をもたらす必要はない。例えば、特定のタイプの細胞、例えば、マーカーを発現するものについてのポジティブセレクションまたは濃縮は、そのような細胞の数またはパーセンテージの増加を指すが、マーカーを発現しない細胞の完全な非存在をもたらす必要はない。同様に、特定のタイプの細胞、例えば、マーカーを発現するもののネガティブセレクション、除去、または枯渇は、そのような細胞の数またはパーセンテージを減少させることを指すが、すべてのそのような細胞の完全な除去をもたらす必要はない。

【０４６０】

特定の実施形態では、生物学的サンプル、例えば、ＰＢＭＣまたは他の白血球のサンプルは、ＣＤ４＋またはＣＤ８＋Ｔ細胞の選択に供され、その場合、選択された細胞がＣＤ４＋及びＣＤ８＋Ｔ細胞を含むように陰性及び陽性画分の両方が保持される。特定の実施形態では、生物学的サンプル、例えば、ＰＢＭＣまたは他の白血球のサンプルは、ＣＤ８＋Ｔ細胞の選択に供され、その場合、陰性及び陽性画分の両方が保持され、ＣＤ４＋Ｔ細胞は陰性画分から選択される。特定の実施形態では、生物学的サンプル、例えば、ＰＢＭＣまたは他の白血球のサンプルは、ＣＤ４＋Ｔ細胞の選択に供され、その場合、陰性及び陽性画分の両方が保持され、ＣＤ４＋Ｔ細胞は陽性画分から選択される。

【０４６１】

いくつかの実施形態では、Ｔ細胞は、非Ｔ細胞、例えば、Ｂ細胞、単球、または他の白血球、例えば、ＣＤ１４上で発現するマーカーのネガティブセレクションによってＰＢＭ

Ｃサンプルから分離される。いくつかの実施形態では、分離されたＴ細胞は、ＣＤ４＋及びＣＤ８＋Ｔ細胞を含む。いくつかの態様では、ＣＤ４＋またはＣＤ８＋選択工程は、ＣＤ４＋ヘルパー及びＣＤ８＋細胞傷害性Ｔ細胞を分離するために使用される。そのようなＣＤ４＋及びＣＤ８＋集団は、１つ以上のナイーブ、メモリー、及び／またはエフェクターＴ細胞サブ集団に発現したまたは比較的より高い程度に発現したマーカーについてポジティブまたはネガティブセレクションによってサブ集団にさらに選別され得る。

【０４６２】

いくつかの実施形態では、ＣＤ４＋細胞は、幹細胞、例えば、それぞれのサブ集団に関連する表面抗原に基づいてポジティブまたはネガティブセレクションによって、ナイーブ、セントラルメモリー、エフェクターメモリー、及び／またはセントラルメモリーについてさらに濃縮または枯渇される。いくつかの実施形態では、セントラルメモリーＴ（T_{CM}）細胞についての濃縮は、ＣＤ４＋Ｔ細胞またはＣＤ４＋及びＣＤ８＋Ｔ細胞を含有する組成物の投与後に、有効性を増加させるために、例えば、長期生存、増殖、及び／または生着を改善するために行われ、これは、いくつかの態様では、そのようなサブ集団において特に頑強である。Ｂｌａｅｓｃｈｋｅ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒ．（２０１８）６７（７）：２１５５－５７及びＺｈａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ Ｈｅｍａｔｏｌ．ａｎｄ Ｏｎｃｏｌ．（２０２０）９：３４を参照されたい．いくつかの実施形態では、T_{CM}濃縮ＣＤ４＋Ｔ細胞及びＣＤ４＋Ｔ細胞を組み合わせることは、有効性をさらに向上させる。

【０４６３】

いくつかの実施形態では、ＣＤ８＋細胞はまた、幹細胞、例えば、それぞれのサブ集団に関連する表面抗原に基づいてポジティブまたはネガティブセレクションによって、ナイーブ、セントラルメモリー、エフェクターメモリー、及び／またはセントラルメモリーについてさらに濃縮または枯渇される。いくつかの実施形態では、セントラルメモリーＴ（T_{CM}）細胞についての濃縮は、ＣＤ４＋及びＣＤ８＋Ｔ細胞を含有する組成物の投与後に、有効性を増加させるために、例えば、長期生存、増殖、及び／または生着を改善するために行われ、これは、いくつかの態様では、そのようなサブ集団において特に頑強である。Ｔｅｒａｋｕｒａ ｅｔ ａｌ．（２０１２）Ｂｌｏｏｄ．１：７２－８２；Ｗａｎｇ ｅｔ ａｌ．（２０１２）Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒ．３５（９）：６８９－７０１を参照されたい。いくつかの実施形態では、T_{CM}濃縮ＣＤ８＋Ｔ細胞及びＣＤ４＋Ｔ細胞を組み合わせることは、有効性をさらに向上させる。

【０４６４】

実施形態では、メモリーＴ細胞は、ＣＤ４＋及びＣＤ８＋Ｔ細胞の組成物等の、ＣＤ８＋末梢血リンパ球のＣＤ６２Ｌ＋及びＣＤ６２Ｌ－サブセットの両方に存在する。ＰＢＭＣは、例えば、抗ＣＤ８及び抗ＣＤ６２Ｌ抗体を使用して、ＣＤ６２Ｌ－ＣＤ８＋及び／またはＣＤ６２Ｌ＋ＣＤ８＋画分について濃縮または枯渇され得る。

【０４６５】

所定の実施形態では、１つ以上の組成物は、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、少なくとも９９．５％、少なくとも９９．９％、または約１００％のＣＤ４＋Ｔ細胞であり、またはそれを含むＣＤ４＋Ｔ細胞の組成物であり、またはそれを含む。所定の実施形態では、ＣＤ４＋Ｔ細胞の組成物は、４０％未満、３５％未満、３０％未満、２５％未満、２０％未満、１５％未満、１０％未満、５％未満、１％未満、０．１％未満、または０．０１％未満のＣＤ８＋Ｔ細胞を含有する、及び／またはＣＤ８＋Ｔ細胞を含有しない、及び／またはＣＤ８＋Ｔ細胞を含まない、または実質的に含まない。いくつかの実施形態では、濃縮されたＴ細胞の組成物は、ＣＤ４＋Ｔ細胞から本質的になる。

【０４６６】

いくつかの実施形態では、例えば、提供される方法、使用、製造品または組成物のいずれかに従う細胞療法のための操作された細胞を生成するための方法には、細胞を培養する

ための、例えば、分裂増殖及び／または増殖を促進する条件下で細胞を培養するための１つ以上の工程が含まれる。いくつかの実施形態では、細胞は、遺伝子的に操作する工程、例えば、形質導入またはトランスフェクションによって組換えポリペプチドを細胞に導入する工程の後に、分裂増殖及び／または増殖を促進する条件下で培養される。特定の実施形態では、細胞は、細胞が刺激条件下でインキュベートされ、組換えポリヌクレオチド、例えば、組換え受容体をコードするポリヌクレオチドで形質導入またはトランスフェクションされた後に培養される。よって、いくつかの実施形態では、ＣＡＲをコードする組換えポリヌクレオチドで形質導入またはトランスフェクションによって操作されたＣＡＲ陽性Ｔ細胞の組成物は、分裂増殖及び／または増殖を促進する条件下で培養される。

【０４６７】

一態様では、Ｔ細胞は、ＭＨＣクラスＩ及び／またはＭＨＣクラスＩＩヒト白血球抗原の低減した発現または発現の欠如のために操作され、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）複合体の低減した発現または発現の欠如を有する。初代Ｔ細胞は、ＭＨＣクラスＩ及び／またはＭＨＣクラスＩＩヒト白血球抗原の低減された発現または発現の欠如に加えてＣＤ４７及びキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）を過剰発現し、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）複合体の低減された発現または発現の欠如を有するように操作され得る。いくつかの例では、ＣＡＲは、ＣＤ１９特異的ＣＡＲである。他の例では、ＣＡＲは、ＣＤ２２特異的ＣＡＲである。いくつかの例では、ＣＡＲは、二重特異的ＣＡＲである。所定の例では、ＣＡＲは、ＣＤ１９／ＣＤ２２二重特異的ＣＡＲである。細胞のいずれかは、ＣＤ１９及びＣＤ２２に結合する二重特異的ＣＡＲを発現し得る。

【０４６８】

いくつかの実施形態では、Ｔ細胞は、ＣＤ４７及びキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）を過剰発現し、Ｂ２Ｍ遺伝子のゲノム修飾を含む。いくつかの実施形態では、Ｔ細胞は、ＣＤ４７を過剰発現し、ＣＩＩＴＡ遺伝子のゲノム修飾を含むように操作される。いくつかの実施形態では、Ｔ細胞は、ＣＤ４７及びＣＡＲを過剰発現し、ＴＲＡＣ遺伝子のゲノム修飾を含むように操作される。いくつかの実施形態では、低免疫Ｔ細胞及び初代Ｔ細胞は、ＣＤ４７及びＣＡＲを過剰発現し、ＴＲＢ遺伝子のゲノム修飾を含む。いくつかの実施形態では、低免疫Ｔ細胞及び初代Ｔ細胞は、ＣＤ４７及びＣＡＲを過剰発現し、Ｂ２Ｍ、ＣＩＩＴＡ、ＴＲＡＣ、及びＴＲＢ遺伝子からなる群から選択される１つ以上のゲノム修飾を含む。いくつかの実施形態では、低免疫Ｔ細胞及び初代Ｔ細胞は、ＣＤ４７及びＣＡＲを過剰発現し、Ｂ２Ｍ、ＣＩＩＴＡ、ＴＲＡＣ、及びＴＲＢ遺伝子のゲノム修飾を含む。いくつかの実施形態では、細胞は、キメラ抗原受容体も発現するＢ２Ｍ$^{-/-}$、ＣＩＩＴＡ$^{-/-}$、ＴＲＡＣ$^{-/-}$、ＣＤ４７ｔｇ細胞である。

【０４６９】

いくつかの実施形態では、細胞は、キメラ抗原受容体も発現するＢ２Ｍ$^{-/-}$、ＣＩＩＴＡ$^{-/-}$、ＴＲＢ$^{-/-}$、ＣＤ４７ｔｇ細胞である。いくつかの実施形態では、細胞は、キメラ抗原受容体も発現するＢ２Ｍ$^{-/-}$、ＣＩＩＴＡ$^{-/-}$、ＴＲＡＣ$^{-/-}$、ＴＲＢ$^{-/-}$、ＣＤ４７ｔｇ細胞である。多くの実施形態では、細胞は、キメラ抗原受容体も発現するＢ２Ｍ$^{インデル/インデル}$、ＣＩＩＴＡ$^{インデル/インデル}$、ＴＲＡＣ$^{インデル/インデル}$、ＣＤ４７ｔｇ細胞である。多くの実施形態では、細胞は、キメラ抗原受容体も発現するＢ２Ｍ$^{インデル/インデル}$、ＣＩＩＴＡ$^{インデル/インデル}$、ＴＲＢ$^{インデル/インデル}$、ＣＤ４７ｔｇ細胞である。多くの実施形態では、細胞は、キメラ抗原受容体も発現するＢ２Ｍ$^{インデル/インデル}$、ＣＩＩＴＡ$^{インデル/インデル}$、ＴＲＡＣ$^{インデル/インデル}$、ＴＲＢ$^{インデル/インデル}$、ＣＤ４７ｔｇ細胞である。いくつかの実施形態では、記載される修飾された細胞は、多能性幹細胞、誘導多能性幹細胞、そのような多能性幹細胞及び誘導多能性幹細胞から分化した細胞、または初代Ｔ細胞である。初代Ｔ細胞の非限定的な例には、ＣＤ３＋Ｔ細胞、ＣＤ４＋Ｔ細胞、ＣＤ８＋Ｔ細胞、ナイーブＴ細胞、制御性Ｔ（Ｔｒｅｇ）細胞、非制御性Ｔ細胞、Ｔｈ１細胞、Ｔｈ２細胞、Ｔｈ９細胞、Ｔｈ１７細胞、Ｔ濾胞性ヘルパー（Ｔｆｈ）細胞、細胞傷害性Ｔリンパ球（ＣＴＬ）、エフェクターＴ（Ｔｅｆｆ）細胞、セントラルメモリーＴ（Ｔｃｍ）細胞、エフェクターメモリーＴ（Ｔｅｍ）

細胞、ＣＤ４５ＲＡを発現するエフェクターメモリーＴ細胞（ＴＥＭＲＡ細胞）、組織在留メモリー（Ｔｒｍ）細胞、バーチャルメモリーＴ細胞、自然メモリーＴ細胞、メモリー幹細胞（Ｔｓｃ）、γδＴ細胞、及び任意の他のサブタイプのＴ細胞が含まれる。

【０４７０】

いくつかの実施形態では、ＣＤ４７導入遺伝子は、細胞のあらかじめ選択された遺伝子座に挿入される。いくつかの実施形態では、ＣＡＲをコードする導入遺伝子は、細胞のあらかじめ選択された遺伝子座に挿入される。多くの実施形態では、ＣＤ４７導入遺伝子及びＣＡＲをコードする導入遺伝子は、細胞のあらかじめ選択された遺伝子座に挿入される。あらかじめ選択された遺伝子座は、セーフハーバー遺伝子座であり得る。セーフハーバー遺伝子座の非限定的な例には、ＡＡＶＳ１遺伝子座、ＣＣＲ５遺伝子座、及びＲＯＳＡ２６遺伝子座が含まれる。いくつかの実施形態では、あらかじめ選択された遺伝子座は、Ｂ２Ｍ遺伝子座、ＣＩＩＴＡ遺伝子座、ＴＲＡＣ遺伝子座、及びＴＲＢ遺伝子座からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、あらかじめ選択された遺伝子座は、Ｂ２Ｍ遺伝子座である。いくつかの実施形態では、あらかじめ選択された遺伝子座は、ＣＩＩＴＡ遺伝子座である。いくつかの実施形態では、あらかじめ選択された遺伝子座は、ＴＲＡＣ遺伝子座である。いくつかの実施形態では、あらかじめ選択された遺伝子座は、ＴＲＢ遺伝子座である。

【０４７１】

いくつかの実施形態では、ＣＤ４７導入遺伝子及びＣＡＲをコードする導入遺伝子は、同じ遺伝子座に挿入される。いくつかの実施形態では、ＣＤ４７導入遺伝子及びＣＡＲをコードする導入遺伝子は、異なる遺伝子座に挿入される。多くの例では、ＣＤ４７導入遺伝子は、セーフハーバー遺伝子座に挿入される。多くの例では、ＣＡＲをコードする導入遺伝子は、セーフハーバー遺伝子座に挿入される。いくつかの例では、ＣＤ４７導入遺伝子は、Ｂ２Ｍ遺伝子座に挿入される。いくつかの例では、ＣＡＲをコードする導入遺伝子は、Ｂ２Ｍ遺伝子座に挿入される。所定の例では、ＣＤ４７導入遺伝子は、ＣＩＩＴＡ遺伝子座に挿入される。所定の例では、ＣＡＲをコードする導入遺伝子は、ＣＩＩＴＡ遺伝子座に挿入される。特定の例では、ＣＤ４７導入遺伝子は、ＴＲＡＣ遺伝子座に挿入される。特定の例では、ＣＡＲをコードする導入遺伝子は、ＴＲＡＣ遺伝子座に挿入される。多くの他の例では、ＣＤ４７導入遺伝子は、ＴＲＢ遺伝子座に挿入される。多くの他の例では、ＣＡＲをコードする導入遺伝子は、ＴＲＢ遺伝子座に挿入される。いくつかの実施形態では、ＣＤ４７導入遺伝子及びＣＡＲをコードする導入遺伝子は、セーフハーバー遺伝子座（例えば、ＡＡＶＳ１遺伝子座、ＣＣＲ５遺伝子座、またはＲＯＳＡ２６遺伝子座）に挿入される。

【０４７２】

多くの実施形態では、ＣＤ４７導入遺伝子及びＣＡＲをコードする導入遺伝子は、セーフハーバー遺伝子座に挿入される。多くの実施形態では、ＣＤ４７導入遺伝子及びＣＡＲをコードする導入遺伝子は、単一のプロモーターによってコントロールされ、セーフハーバー遺伝子座に挿入される。多くの実施形態では、ＣＤ４７導入遺伝子及びＣＡＲをコードする導入遺伝子は、それら自体のプロモーターによってコントロールされ、セーフハーバー遺伝子座に挿入される。多くの実施形態では、ＣＤ４７導入遺伝子及びＣＡＲをコードする導入遺伝子は、ＴＲＡＣ遺伝子座に挿入される。多くの実施形態では、ＣＤ４７導入遺伝子及びＣＡＲをコードする導入遺伝子は、単一のプロモーターによってコントロールされ、ＴＲＡＣ遺伝子座に挿入される。多くの実施形態では、ＣＤ４７導入遺伝子及びＣＡＲをコードする導入遺伝子は、それら自体のプロモーターによってコントロールされ、ＴＲＡＣ遺伝子座に挿入される。いくつかの実施形態では、ＣＤ４７導入遺伝子及びＣＡＲをコードする導入遺伝子は、ＴＲＢ遺伝子座に挿入される。いくつかの実施形態では、ＣＤ４７導入遺伝子及びＣＡＲをコードする導入遺伝子は、単一のプロモーターによってコントロールされ、ＴＲＢ遺伝子座に挿入される。いくつかの実施形態では、ＣＤ４７導入遺伝子及びＣＡＲをコードする導入遺伝子は、それら自体のプロモーターによってコントロールされ、ＴＲＢ遺伝子座に挿入される。他の実施形態では、ＣＤ４７導入遺伝子

及びＣＡＲをコードする導入遺伝子は、Ｂ２Ｍ遺伝子座に挿入される。他の実施形態では、ＣＤ４７導入遺伝子及びＣＡＲをコードする導入遺伝子は、単一のプロモーターによってコントロールされ、Ｂ２Ｍ遺伝子座に挿入される。他の実施形態では、ＣＤ４７導入遺伝子及びＣＡＲをコードする導入遺伝子は、それら自体のプロモーターによってコントロールされ、Ｂ２Ｍ遺伝子座に挿入される。様々な実施形態では、ＣＤ４７導入遺伝子及びＣＡＲをコードする導入遺伝子は、ＣＩＩＴＡ遺伝子座に挿入される。様々な実施形態では、ＣＤ４７導入遺伝子及びＣＡＲをコードする導入遺伝子は、単一のプロモーターによってコントロールされ、ＣＩＩＴＡ遺伝子座に挿入される。様々な実施形態では、ＣＤ４７導入遺伝子及びＣＡＲをコードする導入遺伝子は、それら自体のプロモーターによってコントロールされ、ＣＩＩＴＡ遺伝子座に挿入される。一部の事例では、記載される任意の導入遺伝子の発現をコントロールするプロモーターは、構成的プロモーターである。他の例では、記載される任意の導入遺伝子のためのプロモーターは、誘導性プロモーターである。いくつかの実施形態では、プロモーターは、ＥＦ１アルファプロモーターである。いくつかの実施形態では、ＣＤ４７導入遺伝子及びＣＡＲをコードする導入遺伝子は、構成的プロモーターの両方によってコントロールされる。いくつかの実施形態では、ＣＤ４７導入遺伝子及びＣＡＲをコードする導入遺伝子はいずれとも、誘導性プロモーターによってコントロールされる。いくつかの実施形態では、ＣＤ４７導入遺伝子は、構成的プロモーターによってコントロールされ、ＣＡＲをコードする導入遺伝子は、誘導性プロモーターによってコントロールされる。いくつかの実施形態では、ＣＤ４７導入遺伝子は、誘導性プロモーターによってコントロールされ、ＣＡＲをコードする導入遺伝子は、構成的プロモーターによってコントロールされる。様々な実施形態では、ＣＤ４７導入遺伝子は、ＥＦ１アルファプロモーターによってコントロールされ、ＣＡＲをコードする導入遺伝子は、ＥＦ１アルファプロモーターによってコントロールされる。他の実施形態では、ＣＤ４７導入遺伝子及びＣＡＲをコードする導入遺伝子の両方の発現は、単一のＥＦ１アルファプロモーターによってコントロールされる。

【０４７３】

本技術は、本技術のレアカットヌクレアーゼまたはＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓシステムを利用して当業者に利用可能な任意の手法で標的ポリヌクレオチド配列を改変することを企図する。細胞における標的ポリヌクレオチド配列を改変することが可能な任意のＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓシステムが使用され得る。そのようなＣＲＩＳＰＲ－Ｃａｓシステムは、多様なＣａｓタンパク質を用い得る（Ｈａｆｔ　ｅｔ　ａｌ．ＰＬｏＳ　Ｃｏｍｐｕｔ　Ｂｉｏｌ．２００５；１（６）ｅ６０）。ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓシステムが細胞内の標的ポリヌクレオチド配列を改変することを可能にするそのようなＣａｓタンパク質の分子機構には、ＲＮＡ結合タンパク質、エンドヌクレアーゼ及びエキソヌクレアーゼ、ヘリカーゼ、ならびにポリメラーゼが含まれる。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓシステムは、ＣＲＩＳＰＲ　Ｉ型システムである。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓシステムは、ＣＲＩＳＰＲ　ＩＩ型システムである。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓシステムは、ＣＲＩＳＰＲ　Ｖ型システムである。

【０４７４】

方法及び編集された細胞はまた、ＷＯ２０１６／１８３０４１及び米国仮特許出願整理番号６３／１３３，１７１（これらの各々は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる）に開示されている。

【０４７５】

本明細書にさらに詳細に記載されているように、本明細書では、低免疫原性細胞、特に低免疫原性Ｔ細胞の投与を介して障害を有する患者を処置するための方法が提供される。理解されるように、療法のタイミング及び／または組み合わせに関する本明細書に記載の複数の実施形態のすべてについて、細胞の投与は、所望の部位での導入された細胞の少なくとも部分的局在化をもたらす方法または経路によって達成される。細胞は、所望の部位に直接的に注入され、埋め込まれ、または移植され得、または代替的に、対象における所望の箇所への送達をもたらす任意の適切な経路によって投与され得、ここで、埋め込まれ

た細胞または細胞の成分の少なくとも一部分は、生存したままである。いくつかの実施形態では、細胞は、対象への皮下（ＳＣ）または筋肉内（ＩＭ）投与によって提供されない。いくつかの実施形態では、細胞は、対象への静脈内（ＩＶ）投与によって提供される。

【０４７６】

本明細書に記載の操作されたＴ細胞は、セクションＩＩ及びＶＩＩＩに記載されているもののいずれかを含む、対象、例えば、ヒト患者への細胞の集団の投与を含む、障害を有する患者を処置するための方法において使用され得る。

【０４７７】

治療的適用のため、開示される方法に従って調製された細胞は、典型的には、等張性賦形剤を含む薬学的組成物の形態で供給され得、ヒト投与のために十分に無菌である条件下で調製される。細胞組成物の医学的製剤化おける一般的原理については、“Ｃｅｌｌ Ｔｈｅｒａｐｙ：Ｓｔｅｍ Ｃｅｌｌ Ｔｒａｎｓｐｌａｎｔａｔｉｏｎ，Ｇｅｎｅ Ｔｈｅｒａｐｙ，ａｎｄ Ｃｅｌｌｕｌａｒ Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒａｐｙ，” ｂｙ Ｍｏｒｓｔｙｎ & Ｓｈｅｒｉｄａｎ ｅｄｓ，Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｐｒｅｓｓ，１９９６；及び“Ｈｅｍａｔｏｐｏｉｅｔｉｃ Ｓｔｅｍ Ｃｅｌｌ Ｔｈｅｒａｐｙ，” Ｅ．Ｄ．Ｂａｌｌ，Ｊ．Ｌｉｓｔｅｒ & Ｐ．Ｌａｗ，Ｃｈｕｒｃｈｉｌｌ Ｌｉｖｉｎｇｓｔｏｎｅ，２０００を参照されたい。細胞は、分布または臨床的使用のために好適なデバイスまたは容器に包装され得る。

【０４７８】

ＶＩＩ．薬学的組成物及び製造方法

本開示はまた、いくつかの態様では、本明細書に記載のウイルスベクターまたはＴ細胞組成物及び薬学的に許容可能な担体を含む薬学的組成物を提供する。薬学的組成物には、記載されるウイルスベクターのいずれかが含まれ得る。

【０４７９】

いくつかの実施形態では、組成物は、薬学的または適正製造基準（ＧＭＰ）標準を満たす。いくつかの実施形態では、組成物は、適正製造基準（ＧＭＰ）に従って作製される。いくつかの実施形態では、組成物は、既定の参照値未満の病原体レベルを有し、例えば、病原体を実質的に含まない。いくつかの実施形態では、組成物は、既定の参照値未満の混入物質レベルを有し、例えば、混入物質を実質的に含まない。いくつかの実施形態では、組成物は、低い免疫原性を有する。

【０４８０】

いくつかの実施形態では、本明細書では、本発明の方法を実施するための本発明の薬学的組成物またはその塩の使用が提供される。そのような薬学的組成物は、対象への投与に好適な形態の本発明の少なくとも１つの化合物もしくはコンジュゲートまたはその塩からなり得、または薬学的組成物は、本発明の少なくとも１つの化合物もしくはコンジュゲートまたはその塩、及び１つ以上の薬学的に許容可能な担体、１つ以上の追加の成分、またはこれらのいくつかの組み合わせを含み得る。いくつかの実施形態では、本発明の化合物またはコンジュゲートは、例えば、当該技術分野でよく知られているように、生理的に許容可能なカチオンまたはアニオンと組み合わせて、生理的に許容可能な塩の形態で薬学的組成物に存在し得る。

【０４８１】

いくつかの実施形態では、本発明の薬学的組成物における活性成分、薬学的に許容可能な担体、及び任意の追加の成分の相対量は、処置される対象の同一性、サイズ、及び状態に応じて、さらに組成物が投与される経路に応じて様々である。いくつかの実施形態では、組成物は、０．１％～１００％（ｗ／ｗ）の活性成分を含み得る。

【０４８２】

いくつかの実施形態では、本発明の方法において有用である薬学的組成物は、静脈内、腫瘍内、経口、直腸、膣、非経口、局所、肺、鼻腔内、口腔内、眼、または別の投与経路のために好適に開発され得る。いくつかの実施形態では、本発明の方法において有用な組成物は、哺乳動物の皮膚、膣または任意の他の組織に直接的に投与され得る。いくつかの

実施形態では、製剤には、リポソーム調製物、活性成分を含有する再封止された赤血球、及び免疫学ベースの製剤が含まれる。いくつかの実施形態では、投与の経路（複数可）は、当業者に容易に明らかとなり、処置されている疾患のタイプ及び重症度、処置されている獣医学的またはヒト対象のタイプ及び年齢等を含む多数の要因に依存する。

【０４８３】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の薬学的組成物の製剤は、薬理学の技術分野で知られているまたは後に開発される任意の方法によって調製され得る。いくつかの実施形態では、調製方法には、活性成分を担体または１つ以上の他の付随成分と会合させ、次いで、必要に応じてまたは所望により、生成物を所望の単一または複数の用量単位に成形または包装する工程が含まれる。

【０４８４】

いくつかの実施形態では、「単位用量」は、既定の量の活性成分を含む薬学的組成物の個別量である。いくつかの実施形態では、活性成分の量は通常、対象に投与されるであろう活性成分の投薬量または例えば、そのような投薬量の２分の１または３分の１等のそのような投薬量の好都合な画分と同等である。いくつかの実施形態では、単位投薬形態は、単回１日用量または複数の１日用量（例えば、１日当たり約１～４回以上）のうちの１つのためのものであり得る。いくつかの実施形態では、複数の１日用量が使用される場合、単位投薬形態は、各用量について同じまたは異なり得る。

【０４８５】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される薬学的組成物の説明は主に、ヒトへの医療用投与に好適な薬学的組成物を対象としているが、そのような組成物は通常、すべての種類の動物への投与に好適であることが当業者によって理解される。いくつかの実施形態では、組成物を様々な動物に対する投与に好適なものとするためのヒトへの投与に好適な薬学的組成物の修飾はよく理解されており、通常の熟練された獣医学的薬理学者は、存在する場合でも単なる通常の実験を伴ってそのような修飾を設計及び実施し得る。いくつかの実施形態では、本発明の薬学的組成物の投与が企図される対象には、ヒト及び他の霊長類、商業的に関連する哺乳動物、例えば、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ネコ、及びイヌを含む哺乳動物が含まれる。

【０４８６】

任意の実施形態の一部では、本発明の組成物は、１つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤または担体を使用して製剤化される。一実施形態では、本発明の薬学的組成物は、治療的有効量の本発明の化合物またはコンジュゲート及び薬学的に許容可能な担体を含む。いくつかの実施形態では、有用な薬学的に許容可能な担体には、グリセロール、水、生理食塩水、エタノール及び他の薬学的に許容可能な塩溶液、例えば、リン酸塩及び有機酸の塩が含まれるがこれらに限定されない。これらの及び他の薬学的に許容可能な担体の例は、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ（１９９１，Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎ Ｃｏ．，Ｎｅｗ Ｊｅｒｓｅｙ）に記載されている。

【０４８７】

いくつかの実施形態では、担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、及び液体ポリエチレングリコール等）、好適なそれらの混合物、及び植物油を含有する溶媒または分散媒体であり得る。いくつかの実施形態では、適切な流動性は、例えば、レシチン等のコーティングの使用によって、分散の場合は必要とされる粒子サイズの維持によって及び界面活性剤の使用によって維持され得る。いくつかの実施形態では、微生物の作用の防止は、様々な抗細菌及び抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸、チメロサール等によって達成され得る。いくつかの実施形態では、組成物において等張剤、例えば、糖類、塩化ナトリウム、またはポリアルコール、例えば、マンニトール及びソルビトールを含むことが好ましい。いくつかの実施形態では、注射用組成物の長期吸収は、吸収を遅らせる薬剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウムまたはゼラチンを組成物に含めることによってもたらされ得る。一実施形態では、薬学的に許容可能な担体は、ＤＭＳＯ単独ではない。

【０４８８】
いくつかの実施形態では、製剤は、従来の賦形剤、すなわち、当該技術分野で知られている、経口、膣、非経口、鼻、静脈内、皮下、腸内、または任意の他の好適な投与様式に好適な薬学的に許容可能な有機または無機担体物質と併せて用いられ得る。いくつかの実施形態では、薬学的調製物は、滅菌され得、所望の場合、補助剤、例えば、滑沢剤、防腐剤、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、浸透圧緩衝液に影響を及ぼすための塩、着色、香味及び／または芳香物質等と混合され得る。いくつかの実施形態では、薬学的調製物はまた、所望の場合、他の活性剤、例えば、他の鎮痛剤と組み合わされ得る。
【０４８９】
いくつかの実施形態では、「追加の成分」には、以下のうちの１つ以上が含まれるがこれらに限定されない：賦形剤；表面活性剤；分散剤；不活性希釈剤；顆粒化及び崩壊剤；結合剤；滑沢剤；甘味剤；香味剤；着色剤；防腐剤；生理的分解性組成物、例えば、ゼラチン；水性ビヒクル及び溶媒；油性ビヒクル及び溶媒；懸濁剤；分散または湿潤剤；乳化剤、粘滑剤；緩衝液；塩；増粘剤；充填剤；乳化剤；抗酸化剤；抗生物質；抗真菌剤；安定化剤；及び薬学的に許容可能なポリマー性または疎水性物質。いくつかの実施形態では、本発明の薬学的組成物に含まれ得る「追加の成分」は、当該技術分野で知られており、例えば、Ｇｅｎａｒｏ，ｅｄ．（１９８５，Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏ．，Ｅａｓｔｏｎ，Ｐａ．）（参照により本明細書に組み込まれる）に記載されている。
【０４９０】
いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、組成物の総重量に基づいて約０．００５％～２．０％の防腐剤を含み得る。いくつかの実施形態では、防腐剤は、環境における混入物質に曝露した場合に損傷を防止するために使用される。いくつかの実施形態では、本発明に従って有用な防腐剤の例には、ベンジルアルコール、ソルビン酸、パラベン、イミドウレア及びそれらの組み合わせからなる群から選択されるものが含まれるがこれらに限定されない。いくつかの実施形態では、特に好ましい防腐剤は、約０．５％～２．０％のベンジルアルコール及び０．０５％～０．５％のソルビン酸の組み合わせである。
【０４９１】
いくつかの実施形態では、組成物には、好ましくは、抗酸化剤及び化合物の分解を阻害するキレート剤が含まれる。いくつかの実施形態では、いくつかの化合物のための抗酸化剤は、組成物の総重量に基づいて重量で約０．０１％～０．３％の好ましい範囲のＢＨＴ、ＢＨＡ、アルファ－トコフェロール及びアスコルビン酸、より好ましくは０．０３％～０．１％の範囲のＢＨＴである。いくつかの実施形態では、キレート剤は、組成物の総重量に基づいて重量で０．０１％～０．５％の量で存在する。特に好ましいキレート剤には、組成物の総重量に基づいて重量で約０．０１％～０．２０％の重量範囲及びより好ましくは０．０２％～０．１０％の範囲のエデト酸塩（例えば、エデト酸二ナトリウム）及びクエン酸が含まれる。いくつかの実施形態では、キレート剤は、製剤の保存可能期間に有害であり得る組成物中の金属イオンをキレートするのに有用である。いくつかの実施形態では、他の好適な及び同等の抗酸化剤及びキレート剤は、そのため、当業者に知られているように代用され得る。
【０４９２】
いくつかの実施形態では、水性または油性ビヒクル中の活性成分の懸濁液を達成するために従来の方法を使用して液体懸濁液が調製され得る。いくつかの実施形態では、水性ビヒクルには、例えば、水、及び等張性生理食塩水が含まれる。いくつかの実施形態では、油性ビヒクルには、例えば、アーモンド油、油性エステル、エチルアルコール、植物油、例えば、ラッカセイ、オリーブ、ゴマ、またはココナッツ油、分画植物油、及び鉱油、例えば、液体パラフィンが含まれる。いくつかの実施形態では、液体懸濁液は、懸濁剤、分散または湿潤剤、乳化剤、粘滑剤、防腐剤、緩衝液、塩、香味剤、着色剤、及び甘味剤を含むがこれらに限定されない１つ以上の追加の成分をさらに含み得る。いくつかの実施形態では、油性懸濁液は、増粘剤をさらに含み得る。いくつかの実施形態では、懸濁剤には

、ソルビトールシロップ、水素化食用脂肪、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントガム、アカシアガム、及びセルロース誘導体、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースが含まれるがこれらに限定されない。いくつかの実施形態では、分散または湿潤剤には、天然に存在するホスファチド、例えば、レシチン、アルキレンオキシドと脂肪酸との、長鎖脂肪族アルコールとの、脂肪酸及びヘキシトールに由来する部分エステルとの、または脂肪酸及び無水ヘキシトールに由来する部分エステルとの縮合生成物（例えば、それぞれ、ステアリン酸ポリオキシエチレン、ヘプタデカエチレンオキシセタノール、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビトール、及びモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン）が含まれるがこれらに限定されない。既知の乳化剤には、レシチン、及びアカシアが含まれるがこれらに限定されない。既知の防腐剤には、メチル、エチル、またはｎ－プロピル－パラ－ヒドロキシベンゾエート、アスコルビン酸、及びソルビン酸が含まれるがこれらに限定されない。既知の甘味剤には、例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトール、スクロース、及びサッカリンが含まれる。油性懸濁液のための既知の増粘剤には、例えば、蜜ろう、固形パラフィン、及びセチルアルコールが含まれる。

【０４９３】

いくつかの実施形態では、液体懸濁液と実質的に同じ手法（主な違いは、活性成分が溶媒に懸濁されるのではなく溶解されることである）で水性または油性溶媒中の活性成分の液体溶液が調製され得る。本明細書で使用される場合、「油性」液体は、炭素含有液体分子を含み、かつ水よりも低い極性特性を示すものである。いくつかの実施形態では、本発明の薬学的組成物の液体溶液は、液体懸濁液に関して記載される成分の各々を含み得、懸濁剤はかならずしも、溶媒中の活性成分の溶解を補助するわけではないことが理解される。いくつかの実施形態では、水性溶媒には、例えば、水、及び等張性生理食塩水が含まれる。いくつかの実施形態では、油性溶媒には、例えば、アーモンド油、油性エステル、エチルアルコール、植物油、例えば、ラッカセイ、オリーブ、ゴマ、またはココナッツ油、分画植物油、及び鉱油、例えば、液体パラフィンが含まれる。

【０４９４】

いくつかの実施形態では、本発明の薬学的調製物の粉末及び顆粒製剤が既知の方法を使用して調製され得る。いくつかの実施形態では、製剤は、対象に直接的に投与され、例えば、錠剤を形成するために、カプセルを充填するために、または水性もしくは油性ビヒクルをそれに添加することによって水性もしくは油性懸濁液もしくは溶液を調製するために使用され得る。任意の実施形態の一部では、製剤は、分散または湿潤剤、懸濁剤、及び防腐剤のうちの１つ以上をさらに含み得る。追加の賦形剤、例えば、充填剤及び甘味剤、香味剤、または着色剤もまた、これらの製剤に含まれ得る。

【０４９５】

いくつかの実施形態では、本発明の薬学的組成物はまた、水中油エマルションまたは油中水エマルションの形態で調製、包装、または販売され得る。いくつかの実施形態では、油性相は、植物油、例えば、オリーブまたはラッカセイ油、鉱油、例えば、液体パラフィン、またはこれらの組み合わせであり得る。いくつかの実施形態では、組成物は、１つ以上の乳化剤、例えば、天然に存在するガム、例えば、アカシアガムまたはトラガカントガム、天然に存在するホスファチド、例えば、大豆またはレシチンホスファチド、脂肪酸及び無水ヘキシトールの組み合わせに由来するエステルまたは部分エステル、例えば、モノオレイン酸ソルビタン、ならびにそのような部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物、例えば、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンをさらに含む。いくつかの実施形態では、エマルションはまた、例えば、甘味剤または香味剤を含む追加の成分を含有し得る。

【０４９６】

ＶＩＩＩ．送達及び処置の方法

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるウイルスベクターは、外因性物質を標的細胞に送達するこが可能である（例えば、送達する）。本明細書における提供される方

法には、例えば、セクションＩＩに記載の方法のいずれかによって、薬剤を標的細胞に送達する方法がある。いくつかの実施形態では、外因性物質は、全体的に異種であり、または標的細胞によって生成されず、通常は発現もしない薬剤である。いくつかの実施形態では、標的細胞への外因性物質の送達は、対象における疾患または病態を処置するための治療効果を提供し得る。治療効果は、疾患または病態に関連するまたは関与する標的細胞に存在する、またはそれによって発現される抗原またはタンパク質を標的化、調節または改変することによるものであり得る。治療効果は、外因性物質を提供することによるものであり得、外因性物質は、標的細胞において非存在であり、変異体であり、または野生型よりも低いレベルであるタンパク質（またはタンパク質をコードする核酸、例えば、タンパク質をコードするｍＲＮＡ）である。いくつかの実施形態では、標的細胞は、遺伝子疾患、例えば、単一遺伝子疾患、例えば、単一遺伝子細胞内タンパク質疾患を有する対象からのものである。

【０４９７】

本明細書に記載のウイルスベクターは、対象、例えば、哺乳動物、例えば、ヒトに投与され得る。そのような実施形態では、対象は、特定の疾患または病態（例えば、本明細書に記載の疾患または病態）のリスクがある、その症状を有する、またはその診断がされている、またはそれを有するものとして同定されている場合がある。いくつかの実施形態では、疾患または病態は、対象における標的細胞への投与されるウイルスベクターに含有される外因性物質の送達によって処置され得るものであり得る。

【０４９８】

本開示はまた、所定の態様では、ウイルスベクターを対象（例えば、ヒト対象）、標的組織、または細胞に投与する方法であって、本明細書に記載の複数のウイルスベクター、本明細書に記載のウイルスベクター組成物、または本明細書に記載の薬学的組成物を対象に投与すること、またはそれと標的組織または細胞を接触させることにより、ウイルスベクター組成物を対象に投与することを含む、方法を提供する。

【０４９９】

本開示はまた、所定の態様では、外因性物質、例えば治療剤（例えば、ポリペプチド、核酸、代謝産物、細胞小器官、または細胞内構造）を対象、標的組織、または細胞に送達する方法であって、本明細書に記載の複数のウイルスベクター、本明細書に記載の複数のウイルスベクターを含むウイルスベクター組成物、または本明細書に記載の薬学的組成物を対象に投与すること、またはそれと標的組織または細胞を接触させることを含み、組成物は、治療剤が送達されるような量及び／または時間で投与される、方法を提供する。

【０５００】

本開示はまた、所定の態様では、機能を対象、標的組織、または細胞に送達する方法であって、本明細書に記載の複数のウイルスベクター、本明細書に記載の複数のウイルスベクターを含むウイルスベクター組成物、本明細書に記載のウイルスベクター組成物、または本明細書に記載の薬学的組成物を対象に投与すること、またはそれと標的組織または細胞を接触させることを含み、ウイルスベクター組成物は、標的組織または細胞への外因性物質（例えば、治療剤）のウイルスベクター組成物による送達を介して機能が送達されるような量及び／または時間で投与される、方法を提供する。

【０５０１】

いくつかの実施形態では、標的細胞または組織は、ＷＯ２０２０／１０２４９９、ＷＯ２０２０／１０２４８５、ＷＯ２０１９／２２２４０３、ＷＯ２０２０／０１４２０９、及びＷＯ２０２０／１０２５０３（これらの各々は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる）のいずれかに列挙されるような任意のものである。いくつかの実施形態では、標的細胞は、Ｔ細胞である。いくつかの実施形態では、標的細胞は、ＣＤ４＋Ｔ細胞、ＣＤ８＋Ｔ細胞、アルファベータＴ細胞、ガンマデルタＴ細胞、ナイーブＴ細胞、エフェクターＴ細胞、細胞傷害性Ｔ細胞（例えば、ＣＤ８＋細胞傷害性Ｔ細胞）、制御性Ｔ細胞（例えば、胸腺由来制御性Ｔ細胞、末梢由来制御性Ｔ細胞、ＣＤ４＋ＦｏｘＰ３＋制御性Ｔ細胞、またはＣＤ４＋ＦｏｘＰ３－１型制御性Ｔ（Ｔｒｌ）細胞）、ヘルパーＴ細胞（

例えば、ＣＤ４＋ヘルパーＴ細胞、Ｔｈｌ細胞、Ｔｈ２細胞、Ｔｈ３細胞、Ｔｈ９細胞、Ｔｈｌ７細胞、Ｔｈ２２細胞、またはＴ濾胞性ヘルパー（Ｔｆｈ）細胞）、メモリーＴ細胞（例えば、幹細胞メモリーＴ細胞、セントラルメモリーＴ細胞、またはエフェクターメモリーＴ細胞）、ＮＫＴ細胞、及び粘膜関連非バリアントＴ（ＭＡＩＴ）細胞のいずれかである。いくつかの実施形態では、標的細胞は、ＣＤ４＋Ｔ細胞である。いくつかの実施形態では、標的細胞は、非ＣＤ４＋Ｔ細胞であり、ＣＤ４＋Ｔ細胞を含む組成物におけるものである。

【０５０２】

Ａ．送達

いくつかの実施形態では、ウイルスベクターは、標的細胞集団（例えば、ＣＤ４＋Ｔ細胞）における細胞の数の少なくとも４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％に外因性物質を送達する。いくつかの実施形態では、ウイルスベクターは、外因性物質の少なくとも４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％を標的細胞集団（例えば、ＣＤ４＋Ｔ細胞）に送達する。

【０５０３】

いくつかの実施形態では、ウイルスベクターは、非標的細胞集団と比較して外因性物質の少なくとも４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％超を標的細胞集団（例えば、ＣＤ４＋Ｔ細胞）に送達する。いくつかの実施形態では、ウイルスベクターは、標的細胞集団への結合を容易化するが、非標的細胞集団への結合を容易化しないフソゲンまたは再標的フソゲンを含むウイルスベクターに基づいてより多くの外因性物質を標的細胞集団に送達する。ウイルスベクターは、本明細書に記載の例示的なフソゲン及び再標的化フソゲンのいずれかを含み得る。いくつかの実施形態では、複数のウイルスベクターが、標的細胞（例えば、ＣＤ４＋Ｔ細胞）及び非標的細胞を含む細胞集団と接触させられる場合、外因性物質は、非標的細胞よりも少なくとも１０倍多く標的細胞に存在する。いくつかの実施形態では、複数のウイルスベクターが、標的細胞（例えば、ＣＤ４＋Ｔ細胞）及び非標的細胞を含む細胞集団と接触させられる場合、外因性物質は、非標的細胞よりも少なくとも２倍、５倍、１０倍、２０倍、または５０倍より多く標的細胞に存在する、及び／または外因性物質は、非標的細胞よりも少なくとも２倍、５倍、１０倍、２０倍、または５０倍多く標的細胞に存在する。いくつかの実施形態では、複数のウイルスベクターは、非標的細胞よりも少なくとも５０％高い速度で標的細胞と融合する。

【０５０４】

いくつかの実施形態では、ウイルスベクターは、例えば、遺伝子療法のために、例えば、標的細胞のゲノムを安定的に修飾するために、核酸を標的細胞に送達することが可能である（例えば、送達する）。同様に、いくつかの実施形態では、本明細書における方法は、核酸を標的細胞に送達することを含む。

【０５０５】

いくつかの実施形態では、本明細書における方法は、ウイルスベクター上に細胞表面リガンドを提示することによって標的細胞の表面上でのリガンド提示を引き起こすことを含む。いくつかの実施形態では、ウイルスベクターは、標的細胞の細胞死を引き起こすことが可能である。いくつかの実施形態では、ウイルスベクターは、ＮＫ源細胞からのものである。

【０５０６】

いくつかの実施形態では、ウイルスベクターまたは標的細胞は、（例えば、病原体の）貪食が可能である。同様に、いくつかの実施形態では、本明細書における方法は、貪食を引き起こすことを含む。

【０５０７】

いくつかの実施形態では、ウイルスベクターは、膜タンパク質または膜タンパク質をコ

ードする核酸を含む（例えば、それを標的細胞に送達することが可能である）。

【０５０８】

いくつかの実施形態では、ウイルスベクター、例えば、フソソームは、標的細胞への結合を容易化するが、非標的細胞では容易化しないフソゲンまたは再標的フソゲンを含むウイルスベクターに基づいて非標的細胞よりも高い速度で標的細胞（例えば、ＣＤ４＋Ｔ細胞）と融合する。ウイルスベクターは、本明細書に記載の例示的なフソゲン及び再標的化フソゲンのいずれかを含み得る。いくつかの実施形態では、ウイルスベクター、例えば、フソソームは、例えば、少なくとも１％、２％、３％、４％、５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、２倍、３倍、４倍、５倍、１０倍、２０倍、５０倍、または１００倍、非標的細胞よりも高い速度で標的細胞と融合する。いくつかの実施形態では、ウイルスベクター、例えば、フソソームは、例えば、少なくとも１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、または９０％、他のウイルスベクターよりも高い速度で標的細胞と融合する。いくつかの実施形態では、ウイルスベクター、例えば、フソソームは、ウイルスベクターにおける外因性物質または外因性物質をコードする核酸が２４、４８、または７２時間後に標的細胞の少なくとも１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、または９０％に送達されるような割合で標的細胞と融合する。実施形態では、標的化融合の量は、約３０％～７０％、３５％～６５％、４０％～６０％、４５％～５５％、または４５％～５０％である。実施形態では、標的化融合の量は、約２０％～４０％、２５％～３５％、または３０％～３５％である。

【０５０９】

いくつかの実施形態では、フソゲンは、少なくとも１０、５０、１００、５００、１，０００、２，０００、５，０００、１０，０００、２０，０００、５０，０００、１００，０００、２００，０００、５００，０００、１，０００，０００、５，０００，０００、１０，０００，０００、５０，０００，０００、１００，０００，０００、５００，０００，０００、または１，０００，０００，０００コピー、またはそれ以下のコピー数で存在する。いくつかの実施形態では、ウイルスベクターに含まれるフソゲンの少なくとも１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％は、細胞膜に配置される。実施形態では、ウイルスベクターはまた、内部的に、例えば、細胞質または細胞小器官内にフソゲンを含む。いくつかの実施形態では、フソゲンは、例えば、質量分析アッセイによって決定した場合、ウイルスベクターにおける総タンパク質の約０．１％、０．２％、０．３％、０．４％、０．５％、０．６％、０．７％、０．８％、０．９％、１％、５％、１０％、１１％、１２％、１３％、１４％、１５％、２０％、もしくはそれ以上、または約１～３０％、５～２０％、１０～１５％、１２～１５％、１３～１４％、または１３．６％を構成する（または構成するものとして同定される）。実施形態では、フソゲンは、ウイルスベクターにおける総タンパク質の約１３．６％を構成する（または構成するものとして同定される）。いくつかの実施形態では、フソゲンは、対象となる１つ以上の追加のタンパク質よりも多いまたは少ない存在量である（またはであるものとして同定される）。実施形態では、フソゲンは、約１４０、１４５、１５０、１５１、１５２、１５３、１５４、１５５、１５６、１５７（例えば、１５６．９）、１５８、１５９、１６０、１６５、または１７０のＥＧＦＰに対する比を有する（または有するものとして同定される）。別の実施形態では、フソゲンは、例えば、質量分析アッセイによって、約２７００、２８００、２９００、２９１０（例えば、２９１２）、２９２０、２９３０、２９４０、２９５０、２９６０、２９７０、２９８０、２９９０、または３０００、または約１０００～５０００、２０００～４０００、２５００～３５００、２９００～２９３０、２９１０～２９１５、または２９１２．０のＣＤ６３に対する比を有する（または有するものとして同定される）。実施形態では、フソゲンは、約６００、６１０、６２０、６３０、６４０、６５０、６６０（例えば、６６４．９）、６７０、６８０、６９０、または７００のＡＲＲＤＣ１に対する比を有する（または有するものとして同定される）。別の実施形態では、フソゲンは

、約５０、５５、６０、６５、７０（例えば、６９）、７５、８０、または８５、または約１～３０％、５～２０％、１０～１５％、１２～１５％、１３～１４％、または１３．６％のＧＡＰＤＨに対する比を有する（または有するものとして同定される）。別の実施形態では、フソゲンは、例えば、質量分析アッセイによって、約５００、５１０、５２０、５３０、５４０、５５０、５６０（例えば、５５８．４）、５７０、５８０、５９０、または６００、または約３００～８００、４００～７００、５００～６００、５２０～５９０、５３０～５８０、５４０～５７０、５５０～５６０、または５５８．４のＣＮＸに対する比を有する（または有するものとして同定される）。

【０５１０】

Ｂ．送達のためのシステム

本明細書では、ＣＤ４結合物質を含むレンチウイルスベクターを対象に投与する方法が提供される。いくつかの実施形態では、方法は、ａ）対象から全血を得ること；ｂ）ＣＤ４＋Ｔ細胞を含む白血球成分を含有する血液の画分を収集すること；ｃ）ＣＤ４＋Ｔ細胞を含む白血球成分をレンチウイルスベクターを含む組成物と接触させてトランスフェクション混合物を生成すること；及びｄ）接触させたＣＤ４＋Ｔ細胞を含む白血球成分及び／またはトランスフェクション混合物を対象に再注入することにより、脂質粒子及び／またはペイロード遺伝子を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、Ｔ細胞（例えば、ＣＤ４＋Ｔ細胞）は、方法中に活性化されない。

【０５１１】

本開示による方法は、ｅｘ　ｖｉｖｏシステムでレンチウイルス粒子を送達することが可能である。方法には、治療処方の最大の精度及び安全性を確保するために、様々なアフェレーシスマシンハードウェア構成要素、ソフトウェアコントロールモジュール、及びクエン酸塩または他の溶質レベルをインラインで測定するためのセンサーモジュールの組み合わせの使用、ならびに本方法によるシステムの設計を完全に活用するように設計された代替流体の使用が含まれ得る。本発明による１つのシステムについて記載される構成要素は、本発明による他のシステム内でも同様に実装され得ることが理解される。

【０５１２】

いくつかの実施形態では、対象へのレンチウイルスベクターの投与のための方法は、対象から全血を得るための血液処理セット、ＣＤ４＋Ｔ細胞を含む白血球成分を含有する血液の画分を収集するための分離チャンバー、ＣＤ４＋Ｔ細胞をレンチウイルスベクターを含む組成物と接触させるための接触容器、及び患者へのＣＤ４＋Ｔ細胞の再注入のためのさらなる流体回路の使用を含む。いくつかの実施形態では、方法は、ｉ）Ｔ細胞を濃縮するための洗浄成分、及びｉｉ）細胞密度及び／または濃度をモニタリングするためのセンサー及び／またはモジュールのいずれかをさらに含む。いくつかの実施形態では、方法により、患者からの直接的な血液の処理、レンチウイルスベクターでの形質導入、及びＴ細胞またはＣＤ４＋Ｔ細胞についてのいずれの選択工程も伴わない患者への直接的な再注入が可能となる。さらに方法はまた、抗凍結剤、例えば、ＤＭＳＯで細胞を製剤化する工程が存在しないように、工程うちの任意の１つ以上の前またはその間に任意の細胞を凍結保存または凍結せずに行われ得る。いくつかの実施形態では、提供される方法はまた、リンパ球枯渇レジメンを含まない。いくつかの実施形態では、工程（ａ）～（ｄ）を含む方法は、２４時間以下、例えば、２時間～１２時間、例えば、３時間～６時間の時間行われ得る。

【０５１３】

いくつかの実施形態では、方法は、インラインで実施される。いくつかの実施形態では、方法は、閉鎖された液体回路、または機能的に閉鎖された液体回路において実施される。いくつかの実施形態では、工程（ａ）～（ｄ）の各々は、閉鎖された液体回路においてインラインで実施され、システムのすべての部分は、少なくとも１つのチューブラインを介して機能可能に接続されている。いくつかの実施形態では、システムは、無菌である。いくつかの実施形態では、閉鎖された液体回路は、無菌である。

【０５１４】

また、本明細書では、対象へのＣＤ４結合物質を含むレンチウイルスベクターの投与のためのシステムであって、米国特許出願番号６３／２９８，１９６（その全体が参照により本明細書に組み込まれる）に記載のもののいずれかを含む、システムが提供される。投与のための例示的なシステムが図１に示されている。

【０５１５】

Ｃ．処置及び使用

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるウイルスベクター、または本明細書に記載されるその薬学的組成物は、対象、例えば、哺乳動物、例えば、ヒトに投与され得る。いくつかの実施形態では、投与は、対象における標的細胞（例えば、ＣＤ４＋Ｔ細胞）にウイルスベクターを送達する。そのような実施形態では、対象は、特定の疾患または病態のリスクがある、その症状を有する、またはその診断がされている、またはそれを有するものとして同定されている場合がある。いくつかの実施形態では、方法は、それにより対象における疾患または病態または障害を処置する。一実施形態では、対象は、がんを有する。一実施形態では、対象は、感染性疾患を有する。いくつかの実施形態では、ウイルスベクター、例えば、レトロウイルス粒子他のウイルスベクターまたはそのフソソームは、対象における疾患または病態を処置するための外因性物質をコードする核酸配列を含有する。例えば、外因性物質は、新生物細胞のタンパク質を標的とし、またはそれに特異的なものであり、ウイルスベクター、例えば、レトロウイルス粒子他のウイルスベクターまたはそのフソソームは、対象における腫瘍またはがんを処置するために対象に投与される。別の例では、外因性物質は、炎症性メディエーターまたは免疫分子、例えば、サイトカインであり、ウイルスベクター、例えば、レトロウイルス粒子他のウイルスベクターまたはそのフソソームは、免疫反応を調節する（例えば、増加させる）ことが所望である任意の病態、例えば、がんまたは感染性疾患を処置するために対象に投与される。いくつかの実施形態では、ウイルスベクター、例えば、レトロウイルス粒子他のウイルスベクターまたはそのフソソームは、疾患、病態または障害の処置を達成するための有効量または用量で投与される。

【０５１６】

本明細書では、そのような方法及び処置における、ならびにそのような治療方法を行うための医薬の調製における提供されるウイルスベクター、例えば、レトロウイルス粒子他のウイルスベクターまたはそのフソソームのいずれかの使用が提供される。いくつかの実施形態では、方法は、ウイルスベクター、例えば、レトロウイルス粒子他のウイルスベクターまたはそのフソソーム、またはそれを含む組成物を、疾患または病態または障害を有する、有している、またはそれが疑われる対象に投与することによって行われる。いくつかの実施形態では、方法は、それにより対象における疾患または病態または障害を処置する。また、本明細書では、外因性物質によって標的とされるまたは提供される特定の遺伝子またはタンパク質に関連する疾患、病態または障害の処置のための、本明細書で提供される薬学的組成物等の組成物のいずれかの使用が提供される。

【０５１７】

いくつかの実施形態では、提供される方法または使用は、経口、吸入、経皮または非経口（静脈内、腫瘍内、腹腔内、筋肉内、腔内、及び皮下を含む）投与を含む薬学的組成物の投与を伴う。いくつかの実施形態では、ウイルスベクターは、単独で投与され、または薬学的組成物として製剤化され得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のウイルスベクターまたは薬学的組成物は、対象、例えば、哺乳動物、例えば、ヒトに投与され得る。任意の実施形態の一部では、対象は、特定の疾患または病態（例えば、本明細書に記載の疾患または病態）のリスクがある、その症状を有する、またはその診断がされている、またはそれを有するものとして同定されている場合がある。いくつかの実施形態では、疾患は、疾患または障害である。

【０５１８】

いくつかの実施形態では、ウイルスベクターは、単位用量組成物の形態、例えば、単位用量の経口、非経口、経皮または吸入組成物で投与され得る。いくつかの実施形態では、

組成物は、混和によって調製され、経口、吸入、経皮または非経口投与のために適応され、このように、錠剤、カプセル、経口液体調製物、粉末、顆粒、ロゼンジ、再構成可能な粉末、注射可能な及び注入可能な溶液または懸濁液または座剤またはエアロゾルの形態であり得る。

【０５１９】

いくつかの実施形態では、投与のレジメンは、有効量を構成するものに影響を及ぼし得る。いくつかの実施形態では、治療製剤は、疾患の診断の前または後のいずれかで対象に投与され得る。いくつかの実施形態では、いくつかの分割された投薬量、ならびに調整された投薬量が、毎日または順次に投与され得、または用量は、連続的に注入され得、またはボーラス注射であり得る。いくつかの実施形態では、治療製剤の投薬量は、治療的または予防的状況の要件によって示されるように比例的に増加または減少され得る。

【０５２０】

いくつかの実施形態では、対象、好ましくは哺乳動物、より好ましくはヒトへの本発明の組成物の投与は、疾患を予防または処置するのに有効な投薬量及び期間で、既知の手順を使用して行われ得る。いくつかの実施形態では、治療効果を達成するために必要な治療化合物の有効量は、用いられる特定の化合物の活性；投与の時間；化合物の排泄の速度；処置の継続期間；化合物と組み合わせて使用される他の薬物、化合物または物質；処置されている対象の疾患または障害の状態、年齢、性別、体重、状態、全般的健康状態及び既往歴、ならびに医学の分野でよく知られている同様の要因等の要因に応じて様々であり得る。いくつかの実施形態では、投薬レジメンは、最適な治療反応を提供するために調整され得る。いくつかの実施形態では、いくつかの分割用量が毎日投与され得、または用量は、治療的状況の要件によって示されるように比例的に低減され得る。当業者は、関連性のある要因を研究し、過度の実験を用いることなく治療化合物の有効量に関して決定を下すことができるであろう。

【０５２１】

いくつかの実施形態では、組成物は、１日数回もの頻度で対象に投与され得、またはそれは、より頻度が少なく、例えば、１日１回、週１回、２週に１回、月１回、またはさらに頻度が少なく、例えば、数ヶ月毎に１回もしくはさらに１年に１回またはそれ未満で投与され得る。いくつかの実施形態では、組成物の量は、非限定的な例では、１日毎、１日おき、２日毎、３日毎、４日毎、または５日毎に投与され得る。用量の頻度は、当業者に容易に明らかとなり、例えば、限定されないが、処置されている疾患のタイプ及び重症度、動物のタイプ及び年齢等の多数の要因に依存する。

【０５２２】

いくつかの実施形態では、本発明の薬学的組成物における活性成分の投薬量レベルは、対象への毒性を伴うことなく、特定の対象、組成物、及び投与様式のための所望の治療的反応を達成するのに有効な活性成分の量を得るように変更され得る。

【０５２３】

当該技術分野における通常の技術を有する医師、例えば、内科医または獣医師は、必要とされる薬学的組成物の有効量を容易に決定し、処方し得る。いくつかの実施形態では、医師または獣医師は、所望の治療効果を達成するために必要とされるものよりも少ないレベルで薬学的組成物で用いられる本発明の化合物の用量を開始し、所望の効果が達成されるまで投薬量を徐々に増加させ得る。

【０５２４】

いくつかの実施形態では、投与の容易性及び投薬量の均一性のために投薬単位形態で化合物を製剤化することが特に有利である。いくつかの実施形態では、投薬単位形態は、本明細書で使用される場合、処置される対象のための単一の投薬量として適した物理的に別個の単位を指す；各単位は、必要とされる薬学的ビヒクルと関連した所望の治療効果を生成するために計算された既定量の治療化合物を含有する。いくつかの実施形態では、本発明の投薬単位形態は、（ａ）治療化合物及び達成される特定の治療効果の独自の特性、及び（ｂ）対象における疾患の処置のためのそのような治療化合物を調合／製剤化する当該

技術分野に固有の制限によって影響を受け、及び／またはそれに直接的に依存する。

【０５２５】

いくつかの実施形態では、提供されるウイルスベクター、例えば、本明細書に記載のウイルスベクターまたはウイルスベースの粒子のいずれかを含有する本明細書で提供される組成物は、ゲノムコピー（ＧＣ）の投薬量単位で製剤化され得る。ＧＣを決定するための好適な方法は記載されており、例えば、Ｍ．Ｌｏｃｋ ｅｔ ａｌ，Ｈｕ Ｇｅｎｅ Ｔｈｅｒａｐｙ Ｍｅｔｈｏｄｓ，Ｈｕｍ Ｇｅｎｅ Ｔｈｅｒ Ｍｅｔｈｏｄｓ ２５（２）：１１５－２５．２０１４（参照により本明細書に組み込まれる）に記載されているｑＰＣＲまたはデジタルドロップレットＰＣＲ（ｄｄＰＣＲ）を含む。いくつかの実施形態では、ウイルスベクターまたはウイルス様粒子の投与の投薬量は、約10^4～約10^{10}ＧＣ単位（両端を含む）である。いくつかの実施形態では、ウイルスベクターまたはウイルス様粒子の投与の投薬量は、10^9～約10^{15}ＧＣ単位（両端を含む）である。いくつかの実施形態では、ウイルスベクターまたはウイルス様粒子の投与の投薬量は、約10^5～約10^9ＧＣ単位（両端を含む）である。いくつかの実施形態では、ウイルスベクターまたはウイルス様粒子の投与の投薬量は、約10^6～約10^9ＧＣ単位（両端を含む）である。いくつかの実施形態では、ウイルスベクターまたはウイルス様粒子の投与の投薬量は、約10^9～約10^{12}ＧＣ単位（両端を含む）である。いくつかの実施形態では、ウイルスベクターまたはウイルス様粒子の投与の投薬量は、約10^{12}～約10^{14}ＧＣ単位（両端を含む）である。いくつかの実施形態では、投与の投薬量は、1.0×10^9ＧＣ単位、5.0×10^9ＧＣ単位、1.0×10^{10}ＧＣ単位、5.0×10^{10}ＧＣ単位、1.0×10^{11}ＧＣ単位、5.0×10^{11}ＧＣ単位、1.0×10^{12}ＧＣ単位、5.0×10^{12}ＧＣ単位、または1.0×10^{13}ＧＣ単位、5.0×10^{13}ＧＣ単位、1.0×10^{14}ＧＣ単位、5.0×10^{14}ＧＣ単位、または1.0×10^{15}ＧＣ単位である。

【０５２６】

いくつかの実施形態では、ウイルスベクターまたはウイルス様粒子の投与の投薬量は、約10^4～約10^{10}感染単位（両端を含む）である。いくつかの実施形態では、ウイルスベクターまたはウイルス様粒子の投与の投薬量は、約10^9～約10^{15}感染単位（両端を含む）である。いくつかの実施形態では、ウイルスベクターまたはウイルス様粒子の投与の投薬量は、約10^5～約10^9感染単位である。いくつかの実施形態では、ウイルスベクターまたはウイルス様粒子の投与の投薬量は、約10^6～約10^9感染単位である。いくつかの実施形態では、ウイルスベクターまたはウイルス様粒子の投与の投薬量は、約10^9～約10^{12}感染単位（両端を含む）である。いくつかの実施形態では、ウイルスベクターまたはウイルス様粒子の投与の投薬量は、約10^{12}～約10^{14}感染単位（両端を含む）である。いくつかの実施形態では、投与の投薬量は、1.0×10^9感染単位、5.0×10^9感染単位、1.0×10^{10}感染単位、5.0×10^{10}感染単位、1.0×10^{11}感染単位、5.0×10^{11}感染単位、1.0×10^{12}感染単位、5.0×10^{12}感染単位、または1.0×10^{13}感染単位、5.0×10^{13}感染単位、1.0×10^{14}感染単位、5.0×10^{14}感染単位、または1.0×10^{15}感染単位である。感染単位を定量するために利用可能な技術は、当該技術分野において慣例であり、ウイルス粒子数の決定、蛍光顕微鏡検査、及びプラークアッセイによる力価測定を含む。例えば、アデノウイルス粒子の数は、Ａ２６０で吸光度を測定することによって決定され得る。同様に、感染単位はまた、モノクローナル抗体を使用したベクター特異的タンパク質の定量的免疫蛍光法によってまたはプラークアッセイによって決定され得る。

【０５２７】

いくつかの実施形態では、感染単位を計算する方法には、ウイルスの力価を細胞単層上で成長させ、数日～数週間後にプラークの数を計数するプラークアッセイが含まれる。例えば、感染力価は、プラークアッセイ、例えば、細胞変性効果（ＣＰＥ）を評価するためのアッセイ等によって決定される。いくつかの実施形態では、ＣＰＥアッセイは、アガロースで覆われたＨＦＦ細胞等の細胞の単層上でウイルスを段階的に希釈することによって

実施される。細胞変性効果を達成するための一定期間、例えば、約３～２８日間、一般的には７～１０日間のインキュベート後、細胞は、固定され得、プラークとして視覚化される細胞が存在しない病巣が決定される。いくつかの実施形態では、感染単位は、細胞培養物の５０％が感染するウイルスの希釈率を決定し、よって、通常は１ｌｏｇ等の所定の範囲内の力価を決定し得る終末点希釈（ＴＣＩＤ$_{50}$）法を使用して決定され得る。

【０５２８】

いくつかの実施形態では、ウイルスベクターまたはウイルス様粒子の投与の投薬量は、約10^{4}～約10^{10}プラーク形成単位（ｐｆｕ）（両端を含む）である。いくつかの実施形態では、ウイルスベクターまたはウイルス様粒子の投与の投薬量は、約10^{9}～約10^{15}ｐｆｕ（両端を含む）である。いくつかの実施形態では、ウイルスベクターまたはウイルス様粒子の投与の投薬量は、約10^{5}～約10^{9}ｐｆｕである。いくつかの実施形態では、ウイルスベクターまたはウイルス様粒子の投与の投薬量は、約10^{6}～約10^{9}ｐｆｕである。いくつかの実施形態では、ウイルスベクターまたはウイルス様粒子の投与の投薬量は、約10^{9}～約10^{12}ｐｆｕ（両端を含む）である。いくつかの実施形態では、ウイルスベクターまたはウイルス様粒子の投与の投薬量は、約10^{12}～約10^{14}ｐｆｕ（両端を含む）である。いくつかの実施形態では、投与の投薬量は、1.0×10^{9}ｐｆｕ、5.0×10^{9}ｐｆｕ、1.0×10^{10}ｐｆｕ、5.0×10^{10}ｐｆｕ、1.0×10^{11}ｐｆｕ、5.0×10^{11}ｐｆｕ、1.0×10^{12}ｐｆｕ、5.0×10^{12}ｐｆｕ、または1.0×10^{13}ｐｆｕ、5.0×10^{13}ｐｆｕ、1.0×10^{14}ｐｆｕ、5.0×10^{14}ｐｆｕ、または1.0×10^{15}ｐｆｕである。

【０５２９】

いくつかの態様では、本明細書で提供される薬学的組成物内のビヒクルの投与の投薬量は、対象の体重に応じて様々である。例えば、組成物は、ＧＣ／ｋｇ、感染単位／ｋｇ、ｐｆｕ／ｋｇ等として製剤化され得る。いくつかの態様では、治療効果が得られる投薬量は、10^{8}ＧＣ／ｋｇまたは約10^{8}ＧＣ／ｋｇ～10^{14}ＧＣ／ｋｇまたは約10^{14}ＧＣ／ｋｇ（対象の体重）（両端を含む）である。いくつかの態様では、治療効果が得られる投薬量は、10^{8}ＧＣ／ｋｇまたは約10^{8}ＧＣ／ｋｇ（対象の体重）（ＧＣ／ｋｇ）である。いくつかの態様では、投薬量は、10^{8}感染単位／ｋｇまたは約10^{8}感染単位／ｋｇ～10^{14}感染単位／ｋｇまたは約10^{14}感染単位／ｋｇ（対象の体重）（両端を含む）である。

【０５３０】

任意の実施形態の一部では、本発明の組成物は、１日当たり１～５回またはそれを超える範囲の投薬量で対象に投与される。別の実施形態では、本発明の組成物は、１日毎に１回、２日毎に１回、３日毎に１回～週１回、及び２週毎に１回が含まれるがこれらに限定されない投薬量の範囲で対象に投与される。本発明の様々な組み合わせ組成物の投与の頻度は、年齢、処置される疾患または障害、性別、健康全般、及び他の要因を含むがこれらに限定されない多くの要因に応じて対象毎に様々であることが当業者に容易に明らかとなる。

【０５３１】

任意の実施形態の一部では、本開示は、治療的有効量の本発明の化合物またはコンジュゲートを、単独でまたは第２の薬学的薬剤と組み合わせて保持する容器；及び対象における疾患の１つ以上の症状を処置、予防、または低減するために化合物またはコンジュゲートを使用するための指示書を含む包装された薬学的組成物を対象とする。

【０５３２】

いくつかの実施形態では、用語「容器」には、薬学的組成物を保持するための任意の入れ物が含まれる。いくつかの実施形態では、容器は、薬学的組成物を含有する包装である。他の実施形態では、容器は、薬学的組成物を含有する包装ではなく、すなわち、容器は、包装された薬学的組成物または未包装の薬学的組成物及び薬学的組成物の使用のための指示書を含有するボックスまたはバイアル等の入れ物である。薬学的組成物の使用のための指示書は、薬学的組成物を含有する包装上に含有され得、このように指示書は、包装さ

れた製品に対する増加した機能的関係性を形成することが理解されるべきである。いくつかの実施形態では、指示書は、化合物がその意図された機能、例えば、対象における疾患を処置もしくは予防する、または画像化もしくは診断剤を対象に送達する機能を発揮する能力に関する情報を含有し得る。

【０５３３】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される組成物のいずれかの投与経路には、経口、鼻、直腸、非経口、舌下、経皮、経粘膜（例えば、舌下、舌、（経）口腔内、（経）尿道、膣（例えば、経膣及び膣周囲）、鼻（内）、及び（経）直腸）、膀胱内、肺内、十二指腸内、胃内、髄腔内、皮下、筋肉内、皮内、動脈内、静脈内、腫瘍内、気管支内、吸入、及び局所投与が含まれる。

【０５３４】

任意の実施形態の一部では、好適な組成物及び投薬形態には、例えば、錠剤、カプセル、カプレット、丸剤、ジェルキャップ、トローチ、分散体、懸濁液、溶液、シロップ、顆粒、ビーズ、経皮膚パッチ、ゲル、粉末、ペレット、マグマ、ロゼンジ、クリーム、ペースト、プラスター、ローション、ディスク、座剤、鼻または経口投与のための液体スプレー、吸入のための乾燥粉末またはエアロゾル化製剤、膀胱内投与のための組成物及び製剤等が含まれる。

【０５３５】

任意の実施形態の一部では、本明細書に記載のウイルスベクター組成物は、細胞または組織、例えば、ヒト細胞または組織にｅｘ－ｖｉｖｏで送達される。実施形態では、組成物は、細胞または組織の機能をｅｘ－ｖｉｖｏで改善し、例えば、細胞生存性、呼吸、または他の機能（例えば、本明細書に記載の別の機能）を改善する。

【０５３６】

いくつかの実施形態では、組成物は、傷害状態（例えば、外傷、疾患、低酸素症、虚血または他の損傷からのもの）であるｅｘ　ｖｉｖｏ組織に送達される。

【０５３７】

いくつかの実施形態では、組成物は、ｅｘ－ｖｉｖｏ移植物（例えば、組織外植片または移植のための組織、例えば、ヒト静脈、筋骨格移植片、例えば、骨もしくは腱、角膜、皮膚、心臓弁、神経；または単離もしくは培養された器官、例えば、ヒトに移植される器官、例えば、ヒト心臓、肝臓、肺、腎臓、膵臓、腸、胸腺、眼）に送達される。いくつかの実施形態では、組成物は、移植の前、間及び／または後に組織に送達される。

【０５３８】

いくつかの実施形態では、組成物は、細胞、例えば、細胞調製物と共に送達され、投与され、または接触させられる。いくつかの実施形態では、細胞調製物は、細胞療法調製物（ヒト対象への投与のために意図された細胞調製物）であり得る。実施形態では、細胞調製物は、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）を発現する、例えば、組換えＣＡＲを発現する細胞を含む。ＣＡＲを発現する細胞は、例えば、Ｔ細胞、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞、細胞傷害性Ｔリンパ球（ＣＴＬ）、制御性Ｔ細胞であり得る。実施形態では、細胞調製物は、神経幹細胞調製物である。実施形態では、細胞調製物は、間葉幹細胞（ＭＳＣ）調製物である。実施形態では、細胞調製物は、造血幹細胞（ＨＳＣ）調製物である。実施形態では、細胞調製物は、膵島細胞調製物である。

【０５３９】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のウイルスベクター組成物は、対象、例えば、哺乳動物、例えば、ヒトに投与され得る。そのような実施形態では、対象は、特定の疾患または病態（例えば、本明細書に記載の疾患または病態）のリスクがある、その症状を有する、またはその診断がされている、またはそれを有するものとして同定されている場合がある。

【０５４０】

いくつかの実施形態では、ウイルスベクターの源は、ウイルスベクター組成物が投与される同じ対象からのものである。他の実施形態では、それらは異なる。いくつかの実施形

態では、ウイルスベクター及びレシピエント組織の源は、自己（同じ対象からのもの）または異種（異なる対象からのもの）であり得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のウイルスベクター組成物のためのドナー組織は、レシピエント組織とは異なる組織タイプであり得る。いくつかの実施形態では、ドナー組織は、筋肉組織であり得、レシピエント組織は、結合組織（例えば、脂肪組織）であり得る。他の実施形態では、ドナー組織及びレシピエント組織は、同じまたは異なるタイプのものであり得るが、異なる器官システムからのものであり得る。

【０５４１】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のウイルスベクター組成物は、がん、自己免疫疾患、感染性疾患、代謝疾患、神経変性疾患、または遺伝子疾患（例えば、酵素欠損症）を有する対象に投与され得る。

【０５４２】

ＩＸ．例示的な実施形態

提供される実施形態には以下のものがある：

１．Ｔ細胞を形質導入する方法であって、前記方法は、

非活性化Ｔ細胞をＣＤ４結合物質を含むレンチウイルスベクターと接触させることを含み、前記レンチウイルスベクターは、前記非活性化Ｔ細胞を形質導入する、前記方法。

【０５４３】

２．前記Ｔ細胞は、ＣＤ４＋Ｔ細胞である、実施形態１に記載の方法。

【０５４４】

３．前記非活性化Ｔ細胞は、ＣＤ２５、ＣＤ４４及びＣＤ６９からなる群から選択される１つ以上のＴ細胞活性化マーカーについて表面陰性である、実施形態１または実施形態２に記載の方法。

【０５４５】

４．前記非活性化Ｔ細胞は、抗ＣＤ３抗体（例えば、ＯＫＴ３）で処置されていない、実施形態１～３のいずれかに記載の方法。

【０５４６】

５．前記非活性化Ｔ細胞は、抗ＣＤ２８抗体（例えば、ＣＤ２８．２）で処置されていない、実施形態１～４のいずれか１つに記載の方法。

【０５４７】

６．前記非活性化Ｔ細胞は、抗ＣＤ３抗体（例えば、ＯＫＴ３）及び抗ＣＤ２８抗体（例えば、ＣＤ２８．２）に結合されたビーズで処置されておらず、任意に前記ビーズは、超常磁性ビーズである、実施形態１～５のいずれか１つに記載の方法。

【０５４８】

７．前記非活性化Ｔ細胞は、Ｔ細胞活性化サイトカイン（例えば、組換えＩＬ－２、ＩＬ－７、ＩＬ－１５、ＩＬ－２１、またはそれらの組み合わせ）で処置されておらず、任意に前記Ｔ細胞活性化サイトカインは、ヒトサイトカインである、実施形態１～６のいずれかに記載の方法。

【０５４９】

８．前記非活性化Ｔ細胞は、可溶性Ｔ細胞共刺激分子（例えば、抗ＣＤ２８抗体または可溶性ＣＤ８０、可溶性ＣＤ８６、可溶性ＣＤ１３７Ｌまたは可溶性ＩＣＯＳ－Ｌ）で処置されていない、実施形態１～７のいずれかに記載の方法。

【０５５０】

９．前記レンチウイルスベクターは、疾患または病態に関連する細胞（例えば、腫瘍細胞）によってまたはその上に発現するタンパク質または抗原に結合するまたはそれを認識する操作された受容体をコードする導入遺伝子を含む、実施形態１～８のいずれかに記載の方法。

【０５５１】

１０．前記操作された受容体は、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）である、実施形態９に記載の方法。

【０５５２】
１１．前記ＣＡＲは、抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン、ならびにＣＤ３ゼータシグナル伝達ドメイン及び共刺激シグナル伝達ドメインの細胞内成分を含む細胞内シグナル伝達ドメインを含む、実施形態９または実施形態１０に記載の方法。
【０５５３】
１２．前記共刺激シグナル伝達ドメインは、４－１ＢＢシグナル伝達ドメインである、実施形態１１に記載の方法。
【０５５４】
１３．前記操作されたＴ細胞受容体（ＴＣＲ）、実施形態９に記載の方法。
【０５５５】
１４．前記非活性化Ｔ細胞は、ヒトＴ細胞である、実施形態１～１３のいずれかに記載の方法。
【０５５６】
１５．前記非活性化Ｔ細胞は、対象におけるものである、実施形態１～１４のいずれかに記載の方法。
【０５５７】
１６．前記非活性化Ｔ細胞は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏにおけるものである、実施形態１～１４のいずれかに記載の方法。
【０５５８】
１７．前記非活性化Ｔ細胞は、対象からのｅｘ　ｖｉｖｏにおけるものである、実施形態１～１４のいずれかに記載の方法。
【０５５９】
１８．前記接触の前に、前記対象は、Ｔ細胞活性化処置が施されていなかった、実施形態１５または実施形態１７に記載の方法。
【０５６０】
１９．前記対象は、疾患または病態を有する、実施形態１５、１７または１８に記載の方法。
【０５６１】
２０．実施形態１～１４、１６～１９及び５６～１１９のいずれかに記載の方法によって生成された形質導入されたＴ細胞。
【０５６２】
２１．実施形態２０に記載の形質導入されたＴ細胞を含む組成物であって、任意に前記組成物は、薬学的組成物である、前記組成物。
【０５６３】
２２．Ｔ細胞の集団を形質導入する方法であって、前記方法は、
非活性化Ｔ細胞の集団をＣＤ４結合物質を含むレンチウイルスベクターを含む組成物と接触させることを含み、前記非活性化Ｔ細胞の集団は、少なくとも１％の効率で形質導入される、前記方法。
【０５６４】
２３．前記非活性化Ｔ細胞の集団は、少なくとも５％の効率で形質導入される、実施形態２２に記載の方法。
【０５６５】
２４．前記非活性化Ｔ細胞の集団は、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、または少なくとも７５％の効率で形質導入される、実施形態２２または実施形態２３に記載の方法。
【０５６６】
２５．前記非活性化Ｔ細胞の集団における前記Ｔ細胞の少なくとも７５％は、ＣＤ２５、ＣＤ４４及びＣＤ６９からなる群から選択される１つ以上のＴ細胞活性化マーカーにつ

いて表面陰性である（例えば、前記集団における前記Ｔ細胞の少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％は、前記Ｔ細胞活性化マーカーについて表面陰性である）、実施形態２２～２４のいずれかに記載の方法。

【０５６７】

２６．前記非活性化Ｔ細胞の集団は、ＣＤ４＋Ｔ細胞を含む（例えば、前記非活性化Ｔ細胞の集団の少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％は、ＣＤ４＋Ｔ細胞である）、実施形態２２～２５のいずれかに記載の方法。

【０５６８】

２７．前記ＣＤ４＋Ｔ細胞の少なくとも７５％は、ＣＤ２５、ＣＤ４４及びＣＤ６９からなる群から選択される１つ以上のＴ細胞活性化マーカーについて表面陰性である（例えば、前記集団における前記ＣＤ４＋Ｔ細胞の少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％は、前記Ｔ細胞活性化マーカーについて表面陰性である）、実施形態２６に記載の方法。

【０５６９】

２８．前記非活性化Ｔ細胞の集団における前記ＣＤ４＋Ｔ細胞は、少なくとも１％、少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、または少なくとも４０％の効率で形質導入される、実施形態２６または実施形態２７に記載の方法。

【０５７０】

２９．前記非活性化Ｔ細胞の集団は、抗ＣＤ３抗体（例えば、ＯＫＴ３）で処置されていない、実施形態２２～２８のいずれかに記載の方法。

【０５７１】

３０．前記非活性化Ｔ細胞の集団は、抗ＣＤ２８抗体（例えば、ＣＤ２８．２）で処置されていない、実施形態２２～２９のいずれかに記載の方法。

【０５７２】

３１．前記非活性化Ｔ細胞の集団は、抗ＣＤ３抗体（例えば、ＯＫＴ３）及び抗ＣＤ２８抗体（例えば、ＣＤ２８．２）に結合されたビーズで処置されておらず、任意に前記ビーズは、超常磁性ビーズである、実施形態２２～３０のいずれかに記載の方法。

【０５７３】

３２．前記非活性化Ｔ細胞の集団は、Ｔ細胞活性化サイトカイン（例えば、組換えＩＬ－２、ＩＬ－７、ＩＬ－１５、ＩＬ－２１、またはそれらの組み合わせ）で処置されておらず、任意に前記Ｔ細胞活性化サイトカインは、ヒトサイトカインである、実施形態２２～３１のいずれかに記載の方法。

【０５７４】

３３．前記非活性化Ｔ細胞の集団は、可溶性Ｔ細胞共刺激分子（例えば、抗ＣＤ２８抗体または可溶性ＣＤ８０、可溶性ＣＤ８６、可溶性ＣＤ１３７Ｌまたは可溶性ＩＣＯＳ－Ｌ）で処置されていない、実施形態２２～３２のいずれかに記載の方法。

【０５７５】

３４．前記非活性化Ｔ細胞の集団は、ヒト細胞である、実施形態２２～３３のいずれかに記載の方法。

【０５７６】

３５．前記非活性化Ｔ細胞の集団は、対象におけるものである、実施形態２２～３４のいずれかに記載の方法。

【０５７７】

３６．前記接触の前に、前記対象は、Ｔ細胞活性化処置が施されていなかった、実施形態３５に記載の方法。

【０５７８】

３７．前記非活性化Ｔ細胞の集団は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏにおけるものである、実施形態

２２～３４のいずれかに記載の方法。
【０５７９】
３８．前記非活性化Ｔ細胞の集団は、対象からのｅｘ　ｖｉｖｏにおけるものである、実施形態２２～３４のいずれかに記載の方法。
【０５８０】
３９．前記非活性化Ｔ細胞の集団は、末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）またはＣＤ４＋Ｔ細胞を含むそのサブセットを含む、実施形態２２～３４、３７、及び３８のいずれかに記載の方法。
【０５８１】
４０．前記非活性化細胞の集団は、対象からの生物学的サンプルから選択されるＴ細胞の濃縮された集団であり、任意に前記Ｔ細胞は、Ｔ細胞マーカー（例えば、ＣＤ３またはＣＤ４）についてＴ細胞表面陽性について選択される、実施形態２２～３４及び３７～３９のいずれかに記載の方法。
【０５８２】
４１．前記生物学的サンプルは、全血サンプル、アフェレーシスサンプルまたは白血球アフェレーシスサンプルである、実施形態４０に記載の方法。
【０５８３】
４２．前記対象は、疾患または病態を有する、実施形態３５、３６、及び３８～４１に記載の方法。
【０５８４】
４３．前記形質導入されたＴ細胞の集団を増殖させることをさらに含む、実施形態２２～３４及び３７～４２のいずれかに記載の方法。
【０５８５】
４４．前記増殖させることは、前記形質導入された細胞と、１つ以上のＴ細胞活性化サイトカイン（例えば、組換えＩＬ－２、ＩＬ－７、ＩＬ－１５、ＩＬ－２１、またはそれらの組み合わせ）とのインキュベートを含み、任意に前記Ｔ細胞活性化サイトカインは、ヒトサイトカインである、実施形態４３に記載の方法。
【０５８６】
４５．前記形質導入されたＴ細胞を１つ以上のＴ細胞活性化サイトカイン（例えば、組換えＩＬ－２、ＩＬ－７、ＩＬ－１５、ＩＬ－２１、またはそれらの組み合わせ）とインキュベートすることをさらに含み、任意に前記Ｔ細胞活性化サイトカインは、ヒトサイトカインである、実施形態２２～３４及び３７～４３に記載の方法。
【０５８７】
４６．実施形態２２～３４、３７～４５及び５６～１１９のいずれかに記載の方法によって生成された形質導入されたＴ細胞の集団。
【０５８８】
４７．実施形態２２～３４、３７～４５及び５６～１１９のいずれかに記載の方法によって生成された形質導入されたＴ細胞の集団を含む組成物であって、任意に前記組成物は、薬学的組成物である、前記組成物。
【０５８９】
４８．凍結防止剤をさらに含み、任意に前記凍結防止剤は、ＤＭＳＯである、実施形態２１または実施形態４７に記載の組成物。
【０５９０】
４９．Ｔ細胞のｉｎ　ｖｉｖｏ形質導入方法であって、前記方法は、
ＣＤ４結合物質を含むレンチウイルスベクターを含む組成物を対象に投与することであって、前記レンチウイルスベクターは、前記対象内のＴ細胞を形質導入し、前記対象は、前記組成物の投与と共に（例えば、前、後または同時に）Ｔ細胞活性化処置が施されない、前記投与すること
を含む、前記方法。
【０５９１】

５０．前記対象は、疾患または病態を有する、実施形態４９に記載の方法。
【０５９２】
５１．疾患または病態を有する対象を処置する方法であって、前記方法は、
ＣＤ４結合物質を含むレンチウイルスベクターを含む組成物を前記対象に投与することであって、前記対象は、前記組成物の投与と共に（例えば、前、後または同時に）Ｔ細胞活性化処置が施されない、前記投与すること
を含む、前記方法。
【０５９３】
５２．前記疾患または病態は、がんである、実施形態１９、４２及び５１のいずれかに記載の方法。
【０５９４】
５３．前記レンチウイルスベクターは、前記疾患または病態に関連する細胞（例えば、腫瘍細胞）によってまたはその上に発現するタンパク質または抗原に結合するまたはそれを認識する操作された受容体をコードする導入遺伝子を含み、任意に前記操作された受容体は、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）または操作されたＴ細胞受容体（ＴＣＲ）である、実施形態１９、４２、５１及び５２のいずれかに記載の方法。
【０５９５】
５４．腫瘍細胞を認識及び殺傷することが可能なＴ細胞を、それを必要とする対象において増殖させるための方法であって、前記方法は、
ＣＤ４結合物質を含むレンチウイルスベクターを含む組成物を前記対象に投与することであって、前記対象は、前記組成物の投与と共に（例えば、前、後、または同時に）Ｔ細胞活性化処置が施されない、前記投与すること
を含む、前記方法。
【０５９６】
５５．前記レンチウイルスベクターは、前記腫瘍細胞上に発現したタンパク質に結合するまたはそれを認識する操作された受容体をコードする導入遺伝子を含み、任意に前記操作された受容体は、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）または操作されたＴ細胞受容体（ＴＣＲ）である、実施形態５４に記載の方法。
【０５９７】
５６．前記Ｔ細胞活性化処置は、抗ＣＤ３抗体（例えば、ＯＫＴ３）の投与を含む、実施形態１８、３６、４９～５５、１０８～１１２及び１２９～１３１のいずれかに記載の方法。
【０５９８】
５７．前記Ｔ細胞活性化処置は、可溶性Ｔ細胞共刺激分子（例えば、抗ＣＤ２８抗体、または組換えＣＤ８０、ＣＤ８６、ＣＤ１３７Ｌ、ＩＣＯＳ－Ｌ）の投与を含む、実施形態１８、３６、４９～５６、１０８～１１２及び１２９～１３１のいずれかに記載の方法。
【０５９９】
５８．前記Ｔ細胞活性化処置は、Ｔ細胞活性化サイトカイン（例えば、組換えＩＬ－２、ＩＬ－７、ＩＬ－１５、ＩＬ－２１）の投与を含み、任意に前記Ｔ細胞活性化サイトカインは、ヒトサイトカインである、実施形態１８、３６、４９～５７、１０８～１１２及び１２９～１３１のいずれかに記載の方法。
【０６００】
５９．前記Ｔ細胞活性化処置は、組換えＩＬ－７、任意にヒトＩＬ－７の投与を含む、実施形態１８、３６、４９～５８、１０８～１１２及び１２９～１３１のいずれかに記載の方法。
【０６０１】
６０．前記Ｔ細胞活性化処置は、リンパ枯渇療法の投与、任意にシクロホスファミド及び／またはフルダラビンの投与を含む、実施形態１８、３６、４９～５９及び１０８～１１２及び１２９～１３１のいずれかに記載の方法。

【０６０２】
６１．前記ＣＤ４結合物質は、抗ＣＤ４抗体または抗原結合断片である、実施形態１～６０のいずれかに記載の方法。
【０６０３】
６２．前記抗ＣＤ４抗体または抗原結合断片は、マウス、ウサギ、ヒト、またはヒト化である、実施形態６１に記載の方法。
【０６０４】
６３．前記抗原結合断片は、一本鎖可変断片（ｓｃＦｖ）である、実施形態６１または実施形態６２に記載の方法。
【０６０５】
６４．前記抗ＣＤ４抗体または抗原結合断片は、シングルドメイン抗体である、実施形態６１または実施形態６２に記載の方法。
【０６０６】
６５．前記抗ＣＤ４抗体または抗原結合断片は、ラクダ科動物（例えば、リャマ、アルパカ、ラクダ）（例えば、ＶＨＨ）である、実施形態６１または実施形態６４に記載の方法。
【０６０７】
６６．前記ＣＤ４結合物質は、抗ＣＤ４　ＶＨＨである、実施形態１～６５のいずれかに記載の方法。
【０６０８】
６７．前記ＣＤ４結合物質は、前記レンチウイルスベクターの表面上に露出している、実施形態１～６６のいずれかに記載の方法。
【０６０９】
６８．前記ＣＤ４結合物質は、ウイルスエンベロープに組み込まれた膜貫通ドメインに融合されている、実施形態１～６７のいずれかに記載の方法。
【０６１０】
６９．前記レンチウイルスベクターは、ウイルス融合タンパク質でシュードタイプ化されている、実施形態１～６８のいずれかに記載の方法。
【０６１１】
７０．前記ウイルス融合タンパク質は、ＶＳＶ－Ｇタンパク質またはその機能的バリアントである、実施形態６９に記載の方法。
【０６１２】
７１．前記ウイルス融合タンパク質は、コカルウイルスＧタンパク質またはその機能的バリアントである、実施形態６９に記載の方法。
【０６１３】
７２．前記ウイルス融合タンパク質は、アルファウイルス融合タンパク質（例えば、シンドビスウイルス）またはその機能的バリアントである、実施形態６９に記載の方法。
【０６１４】
７３．前記ウイルス融合タンパク質は、パラミクソウイルス科（Ｐａｒａｍｙｘｏｖｉｒｉｄａｅ）融合タンパク質（例えば、モルビリウイルスまたはヘニパウイルス）またはその機能的バリアントである、実施形態６９に記載の方法。
【０６１５】
７４．前記ウイルス融合タンパク質は、モルビリウイルス融合タンパク質（例えば、麻疹ウイルス（ＭｅＶ）、イヌジステンパーウイルス、鯨類モルビリウイルス、小反芻獣疫ウイルス、アザラシジステンパーウイルス、牛疫ウイルス）またはその機能的バリアントである、実施形態６９または実施形態７３に記載の方法。
【０６１６】
７５．前記ウイルス融合タンパク質は、ヘニパウイルス融合タンパク質（例えば、ニパウイルス、ヘンドラウイルス、シダーウイルス、クマシウイルス、Ｍｏｊｉａｎｇウイルス）またはその機能的バリアントである、実施形態６９または実施形態６３に記載の方法

。

【０６１７】

７６．前記ウイルス融合タンパク質は、そのネイティブ受容体への結合を低減するための１つ以上の修飾を含む、実施形態６９～７５のいずれかに記載の方法。

【０６１８】

７７．前記ウイルス融合タンパク質は、前記ＣＤ４結合物質に融合されている、実施形態６９～７６のいずれかに記載の方法。

【０６１９】

７８．前記ウイルス融合タンパク質は、ニパウイルスＦ糖タンパク質（ＮｉＶ－Ｆ）またはその生物学的に活性な部分及びニパウイルスＧ糖タンパク質（ＮｉＶ－Ｇ）またはその生物学的に活性な部分を含み、前記ＣＤ４結合物質は、前記ＮｉＶ－Ｇまたは前記その生物学的に活性な部分に融合されている、実施形態６９、７３及び７５～７７のいずれかに記載の方法。

【０６２０】

７９．前記ＣＤ４結合物質は、前記ニパウイルスＧ糖タンパク質または前記その生物学的に活性な部分のＣ末端に融合されている、実施形態７８に記載の方法。

【０６２１】

８０．前記ＣＤ４結合タンパク質は、直接的にまたはペプチドリンカーを介して融合されている、実施形態７７～７９のいずれかに記載の方法。

【０６２２】

８１．前記ＮｉＶ－Ｇまたは前記その生物学的に活性な部分は、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質またはその機能的に活性なバリアントもしくは生物学的に活性な部分である、実施形態７８～８０のいずれかに記載の方法。

【０６２３】

８２．前記ＮｉＶ－Ｇタンパク質または前記生物学的に活性な部分は、切断型であり、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号１９、配列番号４または配列番号５）のＮ末端でまたはその近くで最大で４０個の連続アミノ酸残基を欠く、実施形態７８～８１のいずれかに記載の方法。

【０６２４】

８３．前記ＮｉＶ－Ｇタンパク質または前記生物学的に活性な部分は、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号１、配列番号４または配列番号５）のＮ末端でまたはその近くで５アミノ酸の切断を有し、任意に前記ＮｉＶ－Ｇタンパク質または前記その生物学的に活性な部分は、配列番号１２に示されるアミノ酸配列、または配列番号１２に示される前記配列と少なくとも８０％、８５％、９０％または９５％または約８０％、８５％、９０％または９５％の配列同一性を示すアミノ酸の配列を有する、実施形態７８～８２のいずれかに記載の方法。

【０６２５】

８４．前記ＮｉＶ－Ｇタンパク質または前記生物学的に活性な部分は、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号１、配列番号４または配列番号５）のＮ末端でまたはその近くで１０アミノ酸の切断を有し、任意に前記ＮｉＶ－Ｇタンパク質または前記その生物学的に活性な部分は、配列番号４４に示されるアミノ酸配列、または配列番号４４に示される前記配列と少なくとも８０％、８５％、９０％または９５％または約８０％、８５％、９０％または９５％の配列同一性を示すアミノ酸の配列を有する、実施形態７８～８２のいずれかに記載の方法。

【０６２６】

８５．前記ＮｉＶ－Ｇタンパク質または前記生物学的に活性な部分は、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号９、配列番号４または配列番号５）のＮ末端でまたはその近くで１５アミノ酸の切断を有し、任意に前記ＮｉＶ－Ｇタンパク質または前記その生物学的に活性な部分は、配列番号４５に示されるアミノ酸配列、または配列番号４５に示される前記配列と少なくとも８０％、８５％、９０％または９５％または約８０％、８５％、９０

％または９５％の配列同一性を示すアミノ酸の配列を有する、実施形態７８～８２のいずれかに記載の方法。

【０６２７】

８６．前記ＮｉＶ－Ｇタンパク質または前記生物学的に活性な部分は、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号１、配列番号４または配列番号５）のＮ末端でまたはその近くで２０アミノ酸の切断を有し、任意に前記ＮｉＶ－Ｇタンパク質または前記その生物学的に活性な部分は、配列番号１３に示されるアミノ酸配列、または配列番号１３に示される前記配列と少なくとも８０％、８５％、９０％または９５％または約８０％、８５％、９０％または９５％の配列同一性を示すアミノ酸の配列を有する、実施形態７８～８２のいずれかに記載の方法。

【０６２８】

８７．前記ＮｉＶ－Ｇタンパク質または前記生物学的に活性な部分は、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号１、配列番号４または配列番号５）のＮ末端でまたはその近くで２５アミノ酸の切断を有し、任意に前記ＮｉＶ－Ｇタンパク質または前記その生物学的に活性な部分は、配列番号１４に示されるアミノ酸配列、または配列番号１４に示される前記配列と少なくとも８０％、８５％、９０％または９５％または約８０％、８５％、９０％または９５％の配列同一性を示すアミノ酸の配列を有する、実施形態７８～８２のいずれかに記載の方法。

【０６２９】

８８．前記ＮｉＶ－Ｇタンパク質または前記生物学的に活性な部分は、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号１、配列番号４または配列番号５）のＮ末端でまたはその近くで３０アミノ酸の切断を有し、任意に前記ＮｉＶ－Ｇタンパク質または前記その生物学的に活性な部分は、配列番号４３に示されるアミノ酸配列、または配列番号４３に示される前記配列と少なくとも８０％、８５％、９０％または９５％または約８０％、８５％、９０％または９５％の配列同一性を示すアミノ酸の配列を有する、実施形態７８～８２のいずれかに記載の方法。

【０６３０】

８９．前記ＮｉＶ－Ｇタンパク質または前記生物学的に活性な部分は、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号１、配列番号４または配列番号５）のＮ末端でまたはその近くで３４アミノ酸の切断を有し、任意に前記ＮｉＶ－Ｇタンパク質または前記その生物学的に活性な部分は、配列番号４２に示されるアミノ酸配列、または配列番号４２に示される前記配列と少なくとも８０％、８５％、９０％または９５％または約８０％、８５％、９０％または９５％の配列同一性を示すアミノ酸の配列を有する、実施形態７８～８２のいずれかに記載の方法。

【０６３１】

９０．前記ＮｉＶ－Ｇタンパク質または前記生物学的に活性な部分は、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号１、配列番号４または配列番号５）のＮ末端でまたはその近くで３４アミノ酸の切断を有し、任意に前記ＮｉＶ－Ｇタンパク質または前記その生物学的に活性な部分は、配列番号４２に示されるアミノ酸配列、または配列番号４２に示される前記配列と少なくとも８０％、８５％、９０％または９５％または約８０％、８５％、９０％または９５％の配列同一性を示すアミノ酸の配列を有する、実施形態７８～８２のいずれかに記載の方法。

【０６３２】

９１．前記ＮｉＶ－Ｇ－タンパク質または前記その生物学的に活性な部分は、エフリンＢ２またはエフリンＢ３への低減した結合を示す変異体ＮｉＶ－Ｇタンパク質である、実施形態７８～９０のいずれかに記載の方法。

【０６３３】

９２．前記変異体ＮｉＶ－Ｇタンパク質または前記生物学的に活性な部分は、

配列番号４に示される付番を参照してＥ５０１Ａ、Ｗ５０４Ａ、Ｑ５３０Ａ及びＥ５３３Ａからなる群から選択されるアミノ酸置換に対応する１つ以上のアミノ酸置換を含む、

実施形態９１に記載の方法。
【０６３４】
９３．前記変異体ＮｉＶ－Ｇタンパク質または前記生物学的に活性な部分は、配列番号１７に示されるアミノ酸配列または配列番号１７に示される前記配列と少なくとも８０％、８５％、９０％または９５％または約８０％、８５％、９０％または９５％の配列同一性を示すアミノ酸の配列を有する、実施形態９１または実施形態９２に記載の方法。
【０６３５】
９４．前記ＮｉＶ－Ｇタンパク質または前記生物学的に活性な部分は、配列番号１８に示されるアミノ酸配列または配列番号１８に示される前記配列と少なくとも８０％、８５％、９０％または９５％または約８０％、８５％、９０％または９５％の配列同一性を示すアミノ酸の配列を有する、実施形態９１または実施形態９２に記載の方法。
【０６３６】
９５．前記ＮｉＶ－Ｆタンパク質または前記その生物学的に活性な部分は、野生型ＮｉＶ－Ｆタンパク質であり、またはその機能的に活性なバリアントもしくは生物学的に活性な部分である、実施形態７８～９４のいずれかに記載の方法。
【０６３７】
９６．前記ＮｉＶ－Ｆタンパク質または前記その生物学的に活性な部分は、野生型ＮｉＶ－Ｆタンパク質（配列番号４１）のＣ末端でまたはその近くで２０アミノ酸の切断を有し、任意に前記ＮｉＶ－Ｆタンパク質または前記その生物学的に活性な部分は、配列番号２０に示される配列または配列番号２０に示される前記配列と少なくとも８０％、８５％、９０％または９５％または約８０％、８５％、９０％または９５％の配列同一性を示すアミノ酸の配列を有する、実施形態７８～９５のいずれかに記載の方法。
【０６３８】
９７．前記ＮｉＶ－Ｆタンパク質または前記その生物学的に活性な部分は、
ｉ）野生型ＮｉＶ－Ｆタンパク質（配列番号４１）のＣ末端でまたはその近くで２０アミノ酸の切断；及び
ｉｉ）Ｎ結合型グリコシル化部位上の点変異
を含み、任意に前記ＮｉＶ－Ｆタンパク質または前記その生物学的に活性な部分は、配列番号１５に示される配列または配列番号１５に示される前記配列と少なくとも８０％、８５％、９０％または９５％または約８０％、８５％、９０％または９５％の配列同一性を示すアミノ酸の配列を有する、実施形態７８～９６のいずれかに記載の方法。
【０６３９】
９８．前記ＮｉＶ－Ｆタンパク質または前記その生物学的に活性な部分は、野生型ＮｉＶ－Ｆタンパク質（配列番号４１）のＣ末端でまたはその近くで２２アミノ酸の切断を有し、任意に前記ＮｉＶ－Ｆタンパク質または前記その生物学的に活性な部分は、配列番号１６または２１に示される配列または配列番号１６または２１に示される前記配列と少なくとも８０％、８５％、９０％または９５％または約８０％、８５％、９０％または９５％の配列同一性を示すアミノ酸の配列を有する、実施形態７８～９５のいずれかに記載の方法。
【０６４０】
９９．前記レンチウイルスベクターは、導入遺伝子を含む、実施形態１～９８のいずれかに記載の方法。
【０６４１】
１００．前記導入遺伝子は、ＲＮＡ干渉が可能なＲＮＡ配列（例えば、ｐｒｅ－ｍｉＲＮＡ、ｓｉＲＮＡ、またはｓｈＲＮＡ）をコードする核酸配列を含む、実施形態９９に記載の方法。
【０６４２】
１０１．前記導入遺伝子は、治療的遺伝子、レポーター遺伝子、酵素をコードする遺伝子、プロドラッグ酵素をコードする遺伝子、アポトーシス誘導因子をコードする遺伝子、蛍光タンパク質をコードする遺伝子、プロドラッグ活性化酵素をコードする遺伝子、アポ

トーシスタンパク質をコードする遺伝子、アポトーシス酵素をコードする遺伝子、自殺タンパク質をコードする遺伝子、サイトカインをコードする遺伝子、抗免疫抑制性タンパク質をコードする遺伝子、エピジェネティック調節因子をコードする遺伝子、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）をコードする遺伝子、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）をコードする遺伝子、形質導入された細胞の細胞表面を修飾するタンパク質をコードする遺伝子、内因性ＴＣＲの発現を修飾するタンパク質をコードする遺伝子、及び腫瘍促進シグナルを抗腫瘍シグナルに変換するスイッチ受容体をコードする遺伝子からなる群から選択される、実施形態９９に記載の方法。

【０６４３】

１０２．前記導入遺伝子は、疾患または病態に関連する細胞または病変（例えば、腫瘍）によって発現されるタンパク質または抗原に結合するまたはそれを認識する操作された受容体をコードし、任意に前記操作された受容体は、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）または操作されたＴ細胞受容体（ＴＣＲ）である、実施形態９９に記載の方法。

【０６４４】

１０３．前記導入遺伝子は、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）をコードする、実施形態５３、実施形態５５、実施形態９９または実施形態１０２に記載の方法。

【０６４５】

１０４．前記ＣＡＲは、抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン、ならびにＣＤ３ゼータシグナル伝達ドメイン及び共刺激シグナル伝達ドメインの細胞内成分を含む細胞内シグナル伝達ドメインを含む、実施形態１０３に記載の方法。

【０６４６】

１０５．前記共刺激シグナル伝達ドメインは、４－１ＢＢシグナル伝達ドメインである、実施形態１０４に記載の方法。

【０６４７】

１０６．前記導入遺伝子は、操作されたＴ細胞受容体（ＴＣＲ）をコードする、実施形態５３、５５、９９及び１０２のいずれかに記載の方法。

【０６４８】

１０７．前記レンチウイルスベクターは、表面上に提示されたＴ細胞活性化剤を含まず、任意に前記Ｔ細胞活性化剤は、ＣＤ３抗体（例えば、抗ＣＤ３　ｓｃＦｖ）；Ｔ細胞活性化サイトカイン（例えば、ＩＬ－２、ＩＬ－７、ＩＬ－１５またはＩＬ－２１）；またはＴ細胞共刺激分子（例えば、抗ＣＤ２８抗体、ＣＤ８０、ＣＤ８６、ＣＤ１３７ＬまたはＩＣＯＳ－Ｌ）からなる群から選択される、実施形態１～１０６のいずれかに記載の方法。

【０６４９】

１０８．前記レンチウイルスベクターは、Ｔ細胞活性化剤を含まず、コードもせず、任意に前記Ｔ細胞活性化剤は、リンパ増殖剤である、実施形態１～１０６のいずれかに記載の方法。

【０６５０】

１０９．前記Ｔ細胞活性化剤は、
ＣＤ３及び／またはＣＤ２８を結合させることが可能なポリペプチド；
ＣＤ３抗体（例えば、抗ＣＤ３　ｓｃＦｖ）；Ｔ細胞活性化サイトカイン（例えば、ＩＬ－２、ＩＬ－７、ＩＬ－１５またはＩＬ－２１）；またはＴ細胞共刺激分子（例えば、抗ＣＤ２８抗体、ＣＤ８０、ＣＤ８６、ＣＤ１３７ＬまたはＩＣＯＳ－Ｌ）；
ＳＴＡＴ３経路、ＳＴＡＴ４経路、及び／またはＪａｋ／ＳＴＡＴ５経路を活性化するサイトカインまたはサイトカイン受容体またはそのシグナル伝達ドメイン；
Ｔ細胞生存モチーフ、任意にＩＬ－７受容体、ＩＬ－１５受容体、またはＣＤ２８、またはその機能的部分；及び／または
ＳＴＡＴ５経路を刺激する、及び／またはＳＯＣＳ経路を阻害する、前記マイクロＲＮＡ（ｍｉＲＮＡ）またはショートヘアピンＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）
である、実施形態１０８に記載の方法。

【０６５１】
１１０．前記レンチウイルスベクターは、膜結合した及び／または表面上に提示されたＴ細胞活性化剤を含まず、コードもせず、任意に前記Ｔ細胞活性化剤は、リンパ増殖剤である、実施形態１～１０６のいずれかに記載の方法。
【０６５２】
１１１．前記対象は、前記レンチウイルスベクターと同時にＴ細胞活性化処置が施されない、実施形態１８、３６及び４９～１１０のいずれかに記載の方法。
【０６５３】
１１２．前記対象は、前記レンチウイルスベクターとの前記接触の前または前記レンチウイルスベクターを含む前記組成物の前記投与の前の１ヶ月以内にＴ細胞活性化処置が施されない、実施形態１８、３６及び４９～１１１のいずれかに記載の方法。
【０６５４】
１１３．前記対象は、前記レンチウイルスベクターとの前記接触の前または前記レンチウイルスベクターを含む前記組成物の前記投与の前の１週、２週、３週もしくは４週以内にまたは１週、２週、３週もしくは４週でまたは約１週、２週、３週もしくは４週で、任意に１、２、３、４、５、６もしくは７日でまたは約１、２、３、４、５、６もしくは７日で、Ｔ細胞活性化処置が施されない、実施形態１８、３６、４９～１１２のいずれかに記載の方法。
【０６５５】
１１４．前記対象は、前記レンチウイルスベクターとの前記接触の後または前記レンチウイルスベクターを含む前記組成物の前記投与の後の１ヶ月以内にＴ細胞活性化処置が施されない、実施形態１８、３６及び４９～１１３のいずれかに記載の方法。
【０６５６】
１１５．前記対象は、前記レンチウイルスベクターとの前記接触の後または前記レンチウイルスベクターを含む前記組成物の前記投与の後の１週、２週、３週もしくは４週以内にまたは１週、２週、３週もしくは４週でまたは約１週、２週、３週もしくは４週で、任意に１、２、３、４、５、６もしくは７日でまたは約１、２、３、４、５、６もしくは７日で、Ｔ細胞活性化処置が施されない、実施形態１８、３６、４９～１１４のいずれかに記載の方法。
【０６５７】
１１６．Ｂ２Ｍ、ＣＩＩＴＡ、ＴＲＡＣ、及びＴＲＢ遺伝子のうちの１つ以上を不活性化するために前記Ｔ細胞またはＴ細胞の集団を編集することをさらに含む、実施形態１～４５のいずれか１つに記載の方法。
【０６５８】
１１７．前記Ｔ細胞またはＴ細胞の集団は、Ｂ２Ｍ、ＣＩＩＴＡ、及びＴＲＡＣ遺伝子を不活性化するために編集される、実施形態１１３に記載の方法。
【０６５９】
１１８．前記Ｔ細胞またはＴ細胞の集団は、Ｂ２Ｍ、ＣＩＩＴＡ、及びＴＲＢ遺伝子を不活性化するために編集される、実施形態１１６に記載の方法。
【０６６０】
１１９．定義された遺伝子座でＣＤ４７をコードする遺伝子を挿入することをさらに含む、実施形態１１６～１１８のいずれか１つに記載の方法。
【０６６１】
１２０．前記定義された遺伝子座は、Ｂ２Ｍ遺伝子座、ＣＩＩＴＡ遺伝子座、ＴＲＡＣ遺伝子座、ＴＲＢ遺伝子座、またはセーフハーバー遺伝子座からなる群から選択される、実施形態１１９に記載の方法。
【０６６２】
１２１．前記セーフハーバー遺伝子座は、ＡＡＶＳ１遺伝子座、ＣＣＲ５遺伝子座、及びＲＯＳＡ２６遺伝子座からなる群から選択される、実施形態１２０に記載の方法。
【０６６３】

１２２．前記レンチウイルスベクターは、前記疾患または病態に関連する細胞（例えば、腫瘍細胞）によってまたはその上に発現するタンパク質または抗原に結合するまたはそれを認識する操作された受容体をコードする導入遺伝子を含み、任意に前記操作された受容体は、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）または操作されたＴ細胞受容体（ＴＣＲ）である、実施形態１１６～１２１のいずれかに記載の方法。

【０６６４】

１２３．実施形態１１６～１２２のいずれかに記載の方法によって生成された形質導入されたＴ細胞。

【０６６５】

１２４．前記Ｔ細胞は、１つ以上の遺伝子の両方のアレルで不活性化されている、実施形態１２３に記載の形質導入されたＴ細胞。

【０６６６】

１２５．実施形態１２３または実施形態１２４に記載の形質導入されたＴ細胞を含む組成物であって、任意に前記組成物は、薬学的組成物である、前記組成物。

【０６６７】

１２６．実施形態１１６～１２２のいずれかに記載の方法によって生成された形質導入されたＴ細胞の集団。

【０６６８】

１２７．前記非活性化細胞の集団の前記細胞の少なくとも１％、少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、または少なくとも７５％は、１つ以上の遺伝子で不活性化されている、実施形態１２６に記載の形質導入されたＴ細胞の集団。

【０６６９】

１２８．前記集団における前記非活性化ＣＤ４＋Ｔ細胞の少なくとも１％、少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、または少なくとも４０％が形質導入されており、１つ以上の遺伝子で不活性化されている、実施形態１２６または実施形態１２７に記載の形質導入されたＴ細胞の集団。

【０６７０】

１２９．前記集団の細胞は、１つ以上の遺伝子の両方のアレルで不活性化されている、実施形態１２６～１２８のいずれかに記載の形質導入されたＴ細胞の集団。

【０６７１】

１３０．実施形態１２６～１２９のいずれかに記載の形質導入されたＴ細胞の集団を含む組成物であって、任意に前記組成物は、薬学的組成物である、前記組成物。

【０６７２】

１３１．凍結防止剤をさらに含み、任意に前記凍結防止剤は、ＤＭＳＯである、実施形態１２５または実施形態１３０に記載の組成物。

【０６７３】

１３２．疾患または病態を有する対象を処置する方法であって、前記方法は、

実施形態２１、４７、４８、１２５、１３０及び１３１のいずれかに記載の組成物を前記対象に投与することであって、前記対象は、前記組成物の投与と共に（例えば、前、後または同時に）Ｔ細胞活性化処置が施されない、前記投与すること

を含む、前記方法。

【０６７４】

１３３．前記疾患または病態は、がんである、実施形態１３２に記載の方法。

【０６７５】

１３４．腫瘍細胞を認識及び殺傷することが可能なＴ細胞を、それを必要とする対象において増殖させるための方法であって、前記方法は、

実施形態２１、４７、４８、１２５、１３０及び１３１のいずれかに記載の組成物を前記対象に投与することであって、前記対象は、前記組成物の投与と共に（例えば、前、後または同時に）Ｔ細胞活性化処置が施されない、前記投与すること
を含む、前記方法。
【０６７６】
１３５．疾患または病態、任意にがんを有する対象を処置するためのＣＤ４結合物質を含むレンチウイルスベクターを含む組成物の使用。
【０６７７】
１３６．疾患または病態、任意にがんを有する対象を処置するための医薬の製剤化のための、実施形態２１、４７、４８、１２５、１３０及び１３１のいずれかに記載の組成物の使用。
【０６７８】
１３７．疾患または病態、任意にがんを有する対象を処置する際に使用するためのＣＤ４結合物質を含むレンチウイルスベクターを含む組成物。
【０６７９】
１３８．疾患または病態、任意にがんを有する対象を処置する際に使用するための、実施形態２１、４７、４８、１２５、１３０及び１３１のいずれかに記載の組成物。
【０６８０】
１３９．腫瘍細胞を認識及び殺傷することが可能なＴ細胞を、それを必要とする対象において増殖させるための医薬の製剤化のためのＣＤ４結合物質を含むレンチウイルスベクターを含む組成物の使用。
【０６８１】
１４０．腫瘍細胞を認識及び殺傷することが可能なＴ細胞を、それを必要とする対象において増殖させるための医薬の製剤化のための実施形態２１、４７、４８、１２５、１３０及び１３１のいずれかに記載の組成物の使用。
【０６８２】
１４１．腫瘍細胞を認識及び殺傷することが可能なＴ細胞を、それを必要とする対象において増殖させる際に使用するためのＣＤ４結合物質を含むレンチウイルスベクターを含む組成物。
【０６８３】
１４２．腫瘍細胞を認識及び殺傷することが可能なＴ細胞を、それを必要とする対象において増殖させる際に使用するための実施形態２１、４７、４８、１２５、１３０及び１３１のいずれかに記載の組成物。
【０６８４】
１４３．前記組成物の投与と共に（例えば、前、後または同時に）Ｔ細胞活性化処置が施されないまたは施されるべきではない対象において使用するための実施形態１３５～１４２のいずれかに記載の使用または組成物。
【０６８５】
１４４．前記共刺激シグナル伝達ドメインは、ＣＤ２８共刺激ドメインであり、任意に前記ＣＤ２８共刺激シグナル伝達ドメインは、配列番号６０に示されるアミノ酸配列を含む、実施形態１１～１９、１０４、１０５、１０７～１１５、及び１１７～１２２のいずれかに記載の方法。
【０６８６】
１４５．前記４－１ＢＢシグナル伝達ドメインは、配列番号５９に示されるアミノ酸配列を含む、実施形態１２～１９、１０５、１０７～１１５、１１７～１２２、及び１４４のいずれかに記載の方法。
【０６８７】
１４６．前記ＣＤ３ゼータシグナル伝達ドメインは、配列番号６１または配列番号６２に示される配列を含む、実施形態１１～１９、１０４、１０５、１０７～１１５、１１７～１２２、１４４、及び１４５のいずれかに記載の方法。

【０６８８】
１４７．前記膜貫通ドメインは、配列番号５６、５７、及び５８のいずれか１つに示される配列を含む、実施形態１１～１９、１０４、１０５、１０７～１１５、１１７～１２２、及び１４４～１４６のいずれかに記載の方法。
【０６８９】
１４８．前記ＣＡＲは、ヒンジドメインを含み、任意に前記ヒンジドメインは、配列番号５０、５１、５２、５３、５４、５５、及び１４２のいずれか１つに示される配列を含む、実施形態１０～１９、１０３～１０５、１０７～１１５、１１７～１２２、及び１４４～１４７のいずれかに記載の方法。
【０６９０】
１４９．前記抗原結合ドメインは、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ２２、及びＢＣＭＡからなる群から選択される抗原に結合する、実施形態１１～１９、１０４、１０５、１０７～１１５、１１７～１２２、及び１４４～１４８のいずれかに記載の方法。
【０６９１】
１５０．前記抗原結合ドメインは、ＣＤ１９に結合する、実施形態１１～１９、１０４、１０５、１０７～１１５、１１７～１２２、及び１４４～１４９のいずれかに記載の方法。
【０６９２】
１５１．前記抗原結合ドメインは、
（ａ）配列番号７０、７１、及び７２にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３、ならびに配列番号６５、６６、及び６７にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３；
（ｂ）配列番号６９に示されるアミノ酸配列を含むＶＨ領域、及び配列番号６４に示されるアミノ酸配列を含むＶＬ領域；及び／または
（ｃ）配列番号６３または７３に示されるアミノ酸配列
を含む、実施形態１１～１９、１０４、１０５、１０７～１１５、１１７～１２２、及び１４４～１５０のいずれかに記載の方法。
【０６９３】
１５２．前記ＣＡＲは、配列番号７５、７７、７９、または８１に示されるアミノ酸配列及び／または配列番号７４、７６、７８、または８０に示されるポリヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む、実施形態１１～１９、１０４、１０５、１０７－１１５、１１７～１２２、及び１４４～１５１のいずれかに記載の方法。
【０６９４】
１５３．前記抗原結合ドメインは、ＣＤ２０に結合する、実施形態１１～１９、１０４、１０５、１０７～１１５、１１７～１２２、及び１４４～１４９のいずれかに記載の方法。
【０６９５】
１５４．前記抗原結合ドメインは、
（ａ）配列番号８８、８９、及び１４４にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３、ならびに配列番号８４、８５、及び８６にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３；
（ｂ）配列番号８７に示されるアミノ酸配列を含むＶＨ領域、及び配列番号８３に示されるアミノ酸配列を含むＶＬ領域；及び／または
（ｃ）配列番号８２に示されるアミノ酸配列
を含む、実施形態１１～１９、１０４、１０５、１０７～１１５、１１７～１２２、１４４～１４９及び１５３のいずれかに記載の方法。
【０６９６】
１５５．前記抗原結合ドメインは、ＣＤ２２に結合する、実施形態１１～１９、１０４、１０５、１０７～１１５、１１７～１２２、及び１４４～１４９のいずれかに記載の方法。

【０６９７】
１５６．前記抗原結合ドメインは、
（ａ）配列番号９２、９３、及び９４にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３、ならびに配列番号９６、９７、及び９８にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３；または
配列番号１０１、１０２、及び１０３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３、ならびに配列番号１０５、１０６、及び１０７にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３；及び／または
（ｂ）配列番号１２９に示されるアミノ酸配列を含むＶＨ領域、及び配列番号９５に示されるアミノ酸配列を含むＶＬ領域；または
配列番号１００に示されるアミノ酸配列を含むＶＨ領域、及び配列番号１０４に示されるアミノ酸配列を含むＶＬ領域；及び／または
（ｃ）配列番号９０または９９に示されるアミノ酸配列
を含む、実施形態１１～１９、１０４、１０５、１０７～１１５、１１７～１２２、及び１４４～１４９及び１５５のいずれかに記載の方法。
【０６９８】
１５７．前記抗原結合ドメインは、ＢＣＭＡに結合する、実施形態１１～１９、１０４、１０５、１０７～１１５、１１７～１２２、及び１４４～１４９のいずれかに記載の方法。
【０６９９】
１５８．前記抗原結合ドメインは、
（ａ）配列番号１１４、１１５、及び１１６にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３、ならびに配列番号１１０、１１１、及び１１２にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３；
配列番号１２３、１２４、及び１２５にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３、ならびに配列番号１１９、１２０、及び１２１にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３；
配列番号１２７、１２８、及び１２９にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３；または
配列番号１３６、１３７、及び１３８にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３、ならびに配列番号１３２、１３３、及び１３４にそれぞれ示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３；及び／または
（ｂ）配列番号１１３に示されるアミノ酸配列を含むＶＨ領域、及び配列番号１０９に示されるアミノ酸配列を含むＶＬ領域；
配列番号１２２に示されるアミノ酸配列を含むＶＨ領域、及び配列番号１１８に示されるアミノ酸配列を含むＶＬ領域；
配列番号１３５に示されるアミノ酸配列を含むＶＨ領域、及び配列番号１３１に示されるアミノ酸配列を含むＶＬ領域；または
配列番号１２６に示されるアミノ酸配列を含むＶＨ領域；及び／または
（ｃ）配列番号１０８、１１７、または１３０に示されるアミノ酸配列
を含む、実施形態１１～１９、１０４、１０５、１０７～１１５、１１７～１２２、１４４～１４９及び１５７。
【０７００】
１５９．前記ＣＡＲは、配列番号１４０に示されるアミノ酸配列及び／または配列番号１３９に示されるポリヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む、実施

形態１１～１９、１０４、１０５、１０７～１１５、１１７～１２２、１４４～１４９、１５７、及び１５８のいずれかに記載の方法。
【０７０１】
１６０．前記ＣＡＲは、
（ａ）配列番号６４に示されるＶＬ領域、配列番号６８に示されるアミノ酸配列を含むリンカー、及び配列番号６９に示されるＶＨ領域；及び／または配列番号６３に示されるｓｃＦｖを含む抗原結合ドメイン；
（ｂ）配列番号５０に示されるアミノ酸配列を含むヒンジ；
（ｃ）配列番号５６に示されるアミノ酸配列を含む膜貫通ドメイン；
（ｄ）配列番号５９に示されるアミノ酸配列を含む４－１ＢＢシグナル伝達ドメイン；及び／または
（ｅ）配列番号６１に示されるアミノ酸配列を含むＣＤ３ゼータシグナル伝達ドメイン
を含む、実施形態１１～１９、１０４、１０５、１０７～１１５、１１７～１２２、及び１４４～１５２のいずれかに記載の方法。
【０７０２】
１６１．前記ＣＡＲは、配列番号７５に示されるアミノ酸配列を含む、及び／または配列番号７４に示されるヌクレオチド配列によってコードされる、実施形態１１～１９、１０４、１０５、１０７～１１５、１１７～１２２、１４４～１５２、及び１６０のいずれかに記載の方法。
【０７０３】
１６２．前記ＮｉＶ－Ｇタンパク質または前記その生物学的に活性な部分は、配列番号２１に示されるアミノ酸配列、または配列番号２１に示される前記配列と少なくとも８０％、８５％、９０％または９５％または約８０％、８５％、９０％または９５％の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含む、実施形態７８～１０５、１０７～１２２、及び１４４～１６１のいずれかに記載の方法、使用、または組成物。
【０７０４】
１６３．前記Ｎｉｖ－Ｇタンパク質は、配列番号１７に示されるアミノ酸配列を含み、前記Ｎｉｖ－Ｆタンパク質は、配列番号２１に示されるアミノ酸配列を含む、実施形態７８～１０５、１０７～１２２、及び１４４～１６２のいずれかに記載の方法、使用、または組成物。
【０７０５】
１６４．前記接触させることまたは前記投与することは、閉鎖された液体回路を使用して対象への前記レンチウイルスベクターのｅｘ　ｖｉｖｏ投与によって行われる、実施形態１～１９、２２～４５、４９～１２２、１３２～１３４、及び１４４～１６３のいずれか１つに記載の方法。
【０７０６】
１６５．前記ｅｘ　ｖｉｖｏ投与は、
（ａ）対象から全血を得ること；
（ｂ）Ｔ細胞（例えば、ＣＤ４＋Ｔ細胞）を含む白血球成分を含有する血液の画分を収集すること；
（ｃ）前記Ｔ細胞（例えば、ＣＤ４＋Ｔ細胞）を含む白血球成分を前記レンチウイルスベクターを含む組成物と接触させること；及び
（ｄ）前記接触させたＴ細胞（例えば、ＣＤ４＋Ｔ細胞）を含む白血球成分を前記対象に再注入することを含み、工程（ａ）～（ｄ）は、閉鎖された液体回路においてインラインで実施される、実施形態１６４に記載の方法。
【０７０７】
１６６．工程（ｃ）における前記接触させることは、２４時間以下、１８時間以下、１２時間以下、または６時間以下である、実施形態１６５に記載の方法。
【実施例】
【０７０８】

Ｘ．実施例

以下の例は、例示の目的のためにのみ含まれ、本発明の範囲を限定することは意図されていない。

【０７０９】

実施例１：ＣＡＲ　Ｔ細胞を生成するためのＣＤ４標的化フソソームを使用した休止Ｔヘルパー細胞形質導入

この実施例は、ＣＤ４標的化ニパフソゲン及びＶＳＶ－Ｇの形質導入効率の評価を記載する。

【０７１０】

抗ＣＤ４一本鎖抗体断片をニパウイルスエンベロープのＧ－タンパク質にインフレームでクローニングした。緑色蛍光タンパク質（ＧＦＰ）を発現するトランスファープラスミドを有するフソソーム（レンチウイルスベクター；ＬＶＶ）を生成し、ＣＤ４＋ＳｕｐＴ１細胞株に対する感染力価について試験した。ＣＤ４標的化フソソームは、ＣＤ４＋ＳｕｐＴ１細胞を効率的に形質導入した（ＳｕｐＴ１力価＞１Ｅ６）。

【０７１１】

ＣＤ４フソソームを、ＧＦＰ導入遺伝子を使用してＰＢＭＣを形質導入する際の効率及び特異性についてＶＳＶ－Ｇシュードタイプ化ウイルスと比較した。特異性はまた、ＣＤ４－ＮｉＶ－Ｇシュードタイプ化ＬＶＶが、ＣＤ４を発現しない細胞を形質導入する能力によって評価した。特異性を確認するために、活性化したＰＢＭＣをＣＤ４　ＬＶＶ－ＧＦＰまたはＶＳＶ－Ｇシュードタイプ化ＬＶＶ－ＧＦＰに曝露した。ＶＳＶ－Ｇは、ＣＤ４＋及びＣＤ８＋Ｔ細胞の両方の形質導入が可能であった一方で、ＣＤ４フソソームは、ＣＤ４＋Ｔ細胞のみを形質導入した。

【０７１２】

その後、４－１ＢＢ及びＣＤ３ゼータエンド－ドメインをコードするＣＤ１９特異的ＣＡＲ（ＣＤ１９ｃ）を生成して、ＣＤ４＋ＣＡＲ　Ｔ形質導入効率及び機能性を調べた。ＰＢＭＣを解凍し、抗ＣＤ３／抗ＣＤ２８ビーズで活性化し、ＧＦＰを発現するＣＤ４フソソームに曝露し、ＣＤ４＋Ｔ細胞を標的とする特異性をフローサイトメトリーによって測定した。

【０７１３】

その後、ＣＤ４を標的とするＣＤ１９　ＣＡＲフソソームを使用して、活性化ＣＤ４＋Ｔ細胞（ＣＤ３／ＣＤ２８またはＩＬ－７処置）または休止ＣＤ４＋Ｔ細胞に対する形質導入効率を試験し、ｉｎ　ｖｉｔｒｏでＣＤ１９＋及びＣＤ１９ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ９ノックアウトリンパ腫細胞（Ｎａｌｍ－６）に対するＴ細胞機能（例えば、腫瘍共培養及び再負荷アッセイ及びサイトカイン生成）を測定した。ベクターコピー数（ＶＣＮ）をマルチプレックスｄｄＰＣＲアッセイによって決定し、二倍体ゲノム当たりのコピー（ｃ／ｄｇ）として報告した。ＣＤ４標的化ＣＤ１９　ＣＡＲフソソームは、活性化ＣＤ４選択Ｔ細胞（３４％±１．５％のＣＤ４＋ＣＡＲ＋；０．５４±０．１８ｃ／ｄｇ）、及び休止ＣＤ４選択Ｔ細胞（より低い発現及び組み込みレベルではあるが）（２０％±０．５％のＣＤ４＋ＣＡＲ＋；０．２８±０．１４ｃ／ｄｇ）の両方を効率的に形質導入することができた。休止ＣＤ４形質導入ＣＡＲ　Ｔ細胞は、ＣＤ１９＋Ｎａｌｍ－６細胞に対する特異的な細胞傷害性及びサイトカイン生成（ＧＭ－ＣＳＦ、ＩＦＮ－γ、ＴＮＦ－α、ＩＬ－２、ＩＬ－６、及びＩＬ－１０）を実証したが、ＣＤ１９ノックアウト腫瘍細胞を認識しなかった。新たな腫瘍細胞（３ｘ）での繰り返しの刺激を伴う長期共培養アッセイ（９日）において、活性化前ではなく形質導入されたＣＤ４＋ＣＤ１９　ＣＡＲ　Ｔ細胞は、継続して強力な腫瘍細胞殺傷を示す。

【０７１４】

ＣＤ４特異的フソソームは、組み込みＣＡＲペイロードを休止及び活性化ＣＤ４＋Ｔ細胞に効率的に送達することが観察された。修飾されたＣＤ４＋ＣＡＲ　Ｔ細胞は、ＣＤ１９＋腫瘍細胞に対する強力な抗腫瘍活性を実証した。理論に縛られることを望むものではなく、これらのデータは、新規シュードタイプ化ＬＶＶを使用したｉｎ　ｖｉｖｏ送達を

介してＣＤ４共受容体を標的化することが、機能的ＣＡＲ　Ｔ細胞を生成し得るという知見と一貫する。

【０７１５】

実施例２：ＣＤ４標的化フソソームは、ｉｎ　ｖｉｖｏでＣＤ１９＋腫瘍負荷を低減する

ＣＤ４標的化ＣＤ１９　ＣＡＲフソソーム（レンチウイルスベクター）を、実質的に実施例１に記載されているように生成し、ｉｎ　ｖｉｖｏで腫瘍負荷を低減するそれらの能力について評価した。フソソームをＣＤ４　ＶＨＨで再標的化されたニパウイルスフソゲンでシュードタイプ化した。ＮＳＧマウスに静脈内（ＩＶ）注射を介して１Ｅ６　Ｎａｌｍ６－Ｌｕｃ白血病Ｂ細胞を注射し、続いて３日後に１Ｅ７ヒト末梢血単核細胞（ｈＰＢＭＣ）をＩＶ注射した。ｈＰＢＭＣ注射の１日後、ＣＤ４標的化ＣＤ１９　ＣＡＲフソソームの２．５Ｅ６、５Ｅ６、または１Ｅ７組み込み単位（ＩＵ）をマウスの別々の群に注射した。Ｎａｌｍ６腫瘍進行を、研究の継続期間全体を通して生物発光画像化（ＢＬＩ）を介して毎週追跡した。ＣＤ１９　ＣＡＲは、ＣＤ１９に対して仕向けられた抗ｓｃＦｖならびに４－１ＢＢ及びＣＤ３－ゼータの細胞内成分を含有する細胞内シグナル伝達ドメインを含有していた。

【０７１６】

図２Ａに示されているように、ＣＤ４標的化ＣＤ１９　ＣＡＲフソソームは、２１日目でＮａｌｍ６腫瘍成長のコントロールをもたらした。また、マウスの末梢血を研究１５日目で下顎穿刺によって収集してフローサイトメトリーによってＣＤ４＋Ｔ細胞におけるＣＡＲ陽性を評価した。図２Ｂに示されているように、ＣＤ４＋Ｔ細胞におけるＣＡＲの発現は、用量依存的であった。これらのデータは、ＣＤ１９＋腫瘍保有マウスにおけるＣＤ４標的化フソソームでのＣＤ１９　ＣＡＲ導入遺伝子ペイロードのｉｎ　ｖｉｖｏ送達が、ＣＡＲ　Ｔ細胞の頑強な生成及びＣＤ１９＋腫瘍根絶を実証することを示している。

【０７１７】

本発明は、例えば、本発明の様々な態様を例示するために提供される特定の開示される実施形態に範囲が限定されることは意図されていない。記載される組成物及び方法に対する様々な修飾は、本明細書における説明及び教示から明らかになる。そのような類型は、本開示の真の範囲及び趣旨から逸脱することなく実施され得、本開示の範囲に入ることが意図されている。

【０７１８】

配列

#	配列	記
1	MGPAENKKVR FENTTSDKGK IPSKVIKSYY GTMDIKKINE GLLDSKILSA FNTVIALLGS IVIIVMNIMI IQNYTRSTDN QAVIKDALQG IQQQIKGLAD KIGTEIGPKV SLIDTSSTIT IPANIGLLGS KISQSTASIN ENVNEKCKFT LPPLKIHECN ISCPNPLPFR EYRPQTEGVS NLVGLPNNIC LQKTSNQILK PKLISYTLPV VGQSGTCITD PLLAMDEGYF AYSHLERIGS CSRGVSKQRI IGVGEVLDRG DEVPSLFMTN VWTPPNPNTV YHCSAVYNNE FYYVLCAVST VGDPILNSTY WSGSLMMTRL AVKPKSNGGG YNQHQLALRS IEKGRYDKVM PYGPSGIKQG DTLYFPAVGF LVRTEFKYND SNCPITKCQY SKPENCRLSM GIRPNSHYIL RSGLLKYNLS DGENPKVVFI EISDQRLSIG SPSKIYDSLG QPVFYQASFS WDTMIKFGDV LTVNPLVVNW RNNTVISRPG QSQCPRFNTC PEICWEGVYN DAFLIDRINW ISAGVFLDSN QTAENPVFTV FKDNEILYRA QLASEDTNAQ KTITNCFLLK NKIWCISLVE IYDTGDNVIR PKLFAVKIPE QC	NiVG タンパク質結合糖タンパク質 (602 aa)
2	MMADSKLVSLNNNLSGKIKDQGKVIKNYYGTMDIKKINDGLLDSK ILGAFNTVIALLGSIIIIVMNIMIIQNYTRTTDNQALIKESLQSVQQQIK ALTDKIGTEIGPKVSLIDTSSTITIPANIGLLGSKISQSTSSINENVNDK CKFTLPPLKIHECNISCPNPLPFREYRPISQGVSDLVGLPNQICLQKTT STILKPRLISYTLPINTREGVCITDPLLAVDNGFFAYSHLEKIGSCTRG IAKQRIIGVGEVLDRGDKVPSMFMTNVWTPPNPSTIHHCSSTYHEDF YYTLCAVSHVGDPILNSTSWTESLSLIRLAVRPKSDSGDYNQKYIAI TKVERGKYDKVMPYGPSGIKQGDTLYFPAVGFLPRTEFQYNDSNC PIIHCKYSKAENCRLSMGVNSKSHYILRSGLLKYNLSLGGDIILQFIEI ADNRLTIGSPSKIYNSLGQPVFYQASYSWDTMIKLGDVDTVDPLRV QWRNNSVISRPGQSQCPRFNVCPEVCWEGTYNDAFLIDRLNWVSA GVYLNSNQTAENPVFAVFKDNEILYQVPLAEDDTNAQKTITDCFLL ENVIWCISLVEIYDTGDSVIRPKLFAVKIPAQCSES	ヘンドラウイルス G タンパク質
3	MADSKLVSLNNNLSGKIKDQGKVIKNYYGTMDIKKINDGLLDSKIL GAFNTVIALLGSIIIIVMNIMIIQNYTRTTDNQALIKESLQSVQQQIKA LTDKIGTEIGPKVSLIDTSSTITIPANIGLLGSKISQSTSSINENVNDKC KFTLPPLKIHECNISCPNPLPFREYRPISQGVSDLVGLPNQICLQKTTS TILKPRLISYTLPINTREGVCITDPLLAVDNGFFAYSHLEKIGSCTRGI AKQRIIGVGEVLDRGDKVPSMFMTNVWTPPNPSTIHHCSSTYHEDF YYTLCAVSHVGDPILNSTSWTESLSLIRLAVRPKSDSGDYNQKYIAI TKVERGKYDKVMPYGPSGIKQGDTLYFPAVGFLPRTEFQYNDSNC PIIHCKYSKAENCRLSMGVNSKSHYILRSGLLKYNLSLGGDIILQFIEI ADNRLTIGSPSKIYNSLGQPVFYQASYSWDTMIKLGDVDTVDPLRV QWRNNSVISRPGQSQCPRFNVCPEVCWEGTYNDAFLIDRLNWVSA GVYLNSNQTAENPVFAVFKDNEILYQVPLAEDDTNAQKTITDCFLL ENVIWCISLVEIYDTGDSVIRPKLFAVKIPAQCSES	Met を有しないヘンドラウイルス G タンパク質

4	MPAENKKVRFENTTSDKGKIPSKVIKSYYGTMDIKKINEGLLDSKIL SAFNTVIALLGSIVIIVMNIMIIQNYTRSTDNQAVIKDALQGIQQQIK GLADKIGTEIGPKVSLIDTSSTITIPANIGLLGSKISQSTASINENVNEK CKFTLPPLKIHECNISCPNPLPFREYRPQTEGVSNLVGLPNNICLQKT SNQILKPKLISYTLPVVGQSGTCITDPLLAMDEGYFAYSHLERIGSCS RGVSKQRIIGVGEVLDRGDEVPSLFMTNVWTPPNPNTVYHCSAVY NNEFYYVLCAVSTVGDPILNSTYWSGSLMMTRLAVKPKSNGGGYN QHQLALRSIEKGRYDKVMPYGPSGIKQGDTLYFPAVGFLVRTEFKY NDSNCPITKCQYSKPENCRLSMGIRPNSHYILRSGLLKYNLSDGENP KVVFIEISDQRLSIGSPSKIYDSLGQPVFYQASFSWDTMIKFGDVLTV NPLVVNWRNNTVISRPGQSQCPRFNTCPEICWEGVYNDAFLIDRIN WISAGVFLDSNQTAENPVFTVFKDNEILYRAQLASEDTNAQKTITN CFLLKNKIWCISLVEIYDTGDNVIRPKLFAVKIPEQCT	ニパウイルスGタンパク質
5	PAENKKVRFENTTSDKGKIPSKVIKSYYGTMDIKKINEGLLDSKILS AFNTVIALLGSIVIIVMNIMIIQNYTRSTDNQAVIKDALQGIQQQIKG LADKIGTEIGPKVSLIDTSSTITIPANIGLLGSKISQSTASINENVNEKC KFTLPPLKIHECNISCPNPLPFREYRPQTEGVSNLVGLPNNICLQKTS NQILKPKLISYTLPVVGQSGTCITDPLLAMDEGYFAYSHLERIGSCSR GVSKQRIIGVGEVLDRGDEVPSLFMTNVWTPPNPNTVYHCSAVYN NEFYYVLCAVSTVGDPILNSTYWSGSLMMTRLAVKPKSNGGGYNQ HQLALRSIEKGRYDKVMPYGPSGIKQGDTLYFPAVGFLVRTEFKYN DSNCPITKCQYSKPENCRLSMGIRPNSHYILRSGLLKYNLSDGENPK VVFIEISDQRLSIGSPSKIYDSLGQPVFYQASFSWDTMIKFGDVLTVN PLVVNWRNNTVISRPGQSQCPRFNTCPEICWEGVYNDAFLIDRINWI SAGVFLDSNQTAENPVFTVFKDNEILYRAQLASEDTNAQKTITNCF LLKNKIWCISLVEIYDTGDNVIRPKLFAVKIPEQCT	ニパウイルスGタンパク質(Metなし)
6	MLSQLQKNYLDNSNQQGDKMNNPDKKLSVNFNPLELDKGQKDLN KSYYVKNKNYNVSNLLNESLHDIKFCIYCIFSLLIIITIINIITISIVITRL KVHEENNGMESPNLQSIQDSLSSLTNMINTEITPRIGILVTATSVTLS SSINYVGTKTNQLVNELKDYITKSCGFKVPELKLHECNISCADPKIS KSAMYSTNAYAELAGPPKIFCKSVSKDPDFRLKQIDYVIPVQQDRSI CMNNPLLDISDGFFTYIHYEGINSCKKSDSFKVLLSHGEIVDRGDYR PSLYLLSSHYHPYSMQVINCVPVTCNQSSFVFCHISNNTKTLDNSDY SSDEYYITYFNGIDRPKTKKIPINNMTADNRYIHFTFSGGGGVCLGE EFIIPVTTVINTDVFTHDYCESFNCSVQTGKSLKEICSESLRSPTNSSR YNLNGIMIISQNNMTDFKIQLNGITYNKLSFGSPGRLSKTLGQVLYY QSSMSWDTYLKAGFVEKWKPFTPNWMNNTVISRPNQGNCPRYHK CPEICYGGTYNDIAPLDLGKDMYVSVILDSDQLAENPEITVFNSTTIL YKERVSKDELNTRSTTTSCFLFLDEPWCISVLETNRFNGKSIRPEIYS YKIPKYC	シダーウイルスGタンパク質

7	LSQLQKNYLDNSNQQGDKMNNPDKKLSVNFNPLELDKGQKDLNK SYYVKNKNYNVSNLLNESLHDIKFCIYCIFSLLIIITIINIITISIVITRLK VHEENNGMESPNLQSIQDSLSSLTNMINTEITPRIGILVTATSVTLSSS INYVGTKTNQLVNELKDYITKSCGFKVPELKLHECNISCADPKISKS AMYSTNAYAELAGPPKIFCKSVSKDPDFRLKQIDYVIPVQQDRSIC MNNPLLDISDGFFTYIHYEGINSCKKSDSFKVLLSHGEIVDRGDYRP SLYLLSSHYHPYSMQVINCVPVTCNQSSFVFCHISNNTKTLDNSDYS SDEYYITYFNGIDRPKTKKIPINNMTADNRYIHFTFSGGGGVCLGEE FIIPVTTVINTDVFTHDYCESFNCSVQTGKSLKEICSESLRSPTNSSRY NLNGIMIISQNNMTDFKIQLNGITYNKLSFGSPGRLSKTLGQVLYYQ SSMSWDTYLKAGFVEKWKPFTPNWMNNTVISRPNQGNCPRYHKC PEICYGGTYNDIAPLDLGKDMYVSVILDSDQLAENPEITVFNSTTILY KERVSKDELNTRSTTTSCFLFLDEPWCISVLETNRFNGKSIRPEIYSY KIPKYC	シダーウイルスGタンパク質 (Met なし)
8	MPQKTVEFINMNSPLERGVSTLSDKKTLNQSKITKQGYFGLGSHSE RNWKKQKNQNDHYMTVSTMILEILVVLGIMFNLIVLTMVYYQND NINQRMAELTSNITVLNLNLNQLTNKIQREIIPRITLIDTATTITIPSAI TYILATLTTRISELLPSINQKCEFKTPTLVLNDCRINCTPPLNPSDGVK MSSLATNLVAHGPSPCRNFSSVPTIYYYRIPGLYNRTALDERCILNP RLTISSTKFAYVHSEYDKNCTRGFKYYELMTFGEILEGPEKEPRMFS RSFYSPTNAVNYHSCTPIVTVNEGYFLCLECTSSDPLYKANLSNSTF HLVILRHNKDEKIVSMPSFNLSTDQEYVQIIPAEGGGTAESGNLYFP CIGRLLHKRVTHPLCKKSNCSRTDDESCLKSYYNQGSPQHQVVNCL IRIRNAQRDNPTWDVITVDLTNTYPGSRSRIFGSFSKPMLYQSSVSW HTLLQVAEITDLDKYQLDWLDTPYISRPGGSECPFGNYCPTVCWEG TYNDVYSLTPNNDLFVTVYLKSEQVAENPYFAIFSRDQILKEFPLDA WISSARTTTISCFMFNNEIWCIAALEITRLNDDIIRPIYYSFWLPTDCR TPYPHTGKMTRVPLRSTYNY	コウモリパラミクソウイルスGタンパク質
9	PQKTVEFINMNSPLERGVSTLSDKKTLNQSKITKQGYFGLGSHSERN WKKQKNQNDHYMTVSTMILEILVVLGIMFNLIVLTMVYYQNDNIN QRMAELTSNITVLNLNLNQLTNKIQREIIPRITLIDTATTITIPSAITYIL ATLTTRISELLPSINQKCEFKTPTLVLNDCRINCTPPLNPSDGVKMSS LATNLVAHGPSPCRNFSSVPTIYYYRIPGLYNRTALDERCILNPRLTI SSTKFAYVHSEYDKNCTRGFKYYELMTFGEILEGPEKEPRMFSRSF YSPTNAVNYHSCTPIVTVNEGYFLCLECTSSDPLYKANLSNSTFHLV ILRHNKDEKIVSMPSFNLSTDQEYVQIIPAEGGGTAESGNLYFPCIGR LLHKRVTHPLCKKSNCSRTDDESCLKSYYNQGSPQHQVVNCLIRIR NAQRDNPTWDVITVDLTNTYPGSRSRIFGSFSKPMLYQSSVSWHTL LQVAEITDLDKYQLDWLDTPYISRPGGSECPFGNYCPTVCWEGTYN DVYSLTPNNDLFVTVYLKSEQVAENPYFAIFSRDQILKEFPLDAWIS SARTTTISCFMFNNEIWCIAALEITRLNDDIIRPIYYSFWLPTDCRTPY PHTGKMTRVPLRSTYNY	コウモリパラミクソウイルスGタンパク質 (Met なし)

10	MATNRDNTITSAEVSQEDKVKKYYGVETAEKVADSISGNKVFILM NTLLILTGAIITITLNITNLTAAKSQQNMLKIIQDDVNAKLEMFVNLD QLVKGEIKPKVSLINTAVSVSIPGQISNLQTKFLQKYVYLEESITKQC TCNPLSGIFPTSGPTYPPTDKPDDDTTDDDKVDTTIKPIEYPKPDGCN RTGDHFTMEPGANFYTVPNLGPASSNSDECYTNPSFSIGSSIYMFSQ EIRKTDCTAGEILSIQIVLGRIVDKGQQGPQASPLLVWAVPNPKIINS CAVAAGDEMGWVLCSVTLTAASGEPIPHMFDGFWLYKLEPDTEV VSYRITGYAYLLDKQYDSVFIGKGGGIQKGNDLYFQMYGLSRNRQ SFKALCEHGSCLGTGGGGYQVLCDRAVMSFGSEESLITNAYLKVN DLASGKPVIIGQTFPPSDSYKGSNGRMYTIGDKYGLYLAPSSWNRY LRFGITPDISVRSTTWLKSQDPIMKILSTCTNTDRDMCPEICNTRGYQ DIFPLSEDSEYYTYIGITPNNGGTKNFVAVRDSDGHIASIDILQNYYSI TSATISCFMYKDEIWCIAITEGKKQKDNPQRIYAHSYKIRQMCYNM KSATVTVGNAKNITIRRY	Mojiang ウイルス, Tongguan 1 G タンパク質
11	ATNRDNTITSAEVSQEDKVKKYYGVETAEKVADSISGNKVFILMNT LLILTGAIITITLNITNLTAAKSQQNMLKIIQDDVNAKLEMFVNLDQL VKGEIKPKVSLINTAVSVSIPGQISNLQTKFLQKYVYLEESITKQCTC NPLSGIFPTSGPTYPPTDKPDDDTTDDDKVDTTIKPIEYPKPDGCNRT GDHFTMEPGANFYTVPNLGPASSNSDECYTNPSFSIGSSIYMFSQEIR KTDCTAGEILSIQIVLGRIVDKGQQGPQASPLLVWAVPNPKIINSCA VAAGDEMGWVLCSVTLTAASGEPIPHMFDGFWLYKLEPDTEVVSY RITGYAYLLDKQYDSVFIGKGGGIQKGNDLYFQMYGLSRNRQSFK ALCEHGSCLGTGGGGYQVLCDRAVMSFGSEESLITNAYLKVNDLA SGKPVIIGQTFPPSDSYKGSNGRMYTIGDKYGLYLAPSSWNRYLRF GITPDISVRSTTWLKSQDPIMKILSTCTNTDRDMCPEICNTRGYQDIF PLSEDSEYYTYIGITPNNGGTKNFVAVRDSDGHIASIDILQNYYSITS ATISCFMYKDEIWCIAITEGKKQKDNPQRIYAHSYKIRQMCYNMKS ATVTVGNAKNITIRRY	Mojiang ウイルス, Tongguan 1 G (Met なし)

12	MKVR FENTTSDKGK IPSKVIKSYY GTMDIKKINE GLLDSKILSA FNTVIALLGS IVIIVMNIMI IQNYTRSTDN QAVIKDALQG IQQQIKGLAD KIGTEIGPKV SLIDTSSTIT IPANIGLLGS KISQSTASIN ENVNEKCKFT LPPLKIHECN ISCPNPLPFR EYRPQTEGVS NLVGLPNNIC LQKTSNQILK PKLISYTLPV VGQSGTCITD PLLAMDEGYF AYSHLERIGS CSRGVSKQRI IGVGEVLDRG DEVPSLFMTN VWTPPNPNTV YHCSAVYNNE FYYVLCAVST VGDPILNSTY WSGSLMMTRL AVKPKSNGGG YNQHQLALRS IEKGRYDKVM PYGPSGIKQG DTLYFPAVGF LVRTEFKYND SNCPITKCQY SKPENCRLSM GIRPNSHYIL RSGLLKYNLS DGENPKVVFI EISDQRLSIG SPSKIYDSLG QPVFYQASFS WDTMIKFGDV LTVNPLVVNW RNNTVISRPG QSQCPRFNTC PEICWEGVYN DAFLIDRINW ISAGVFLDSN QTAENPVFTV FKDNEILYRA QLASEDTNAQ KTITNCFLLK NKIWCISLVE IYDTGDNVIR PKLFAVKIPE QCT	NiVG タンパク質結合糖タンパク質 切断型 Δ5
13	MSKVIKSYY GTMDIKKINE GLLDSKILSA FNTVIALLGS IVIIVMNIMI IQNYTRSTDN QAVIKDALQG IQQQIKGLAD KIGTEIGPKV SLIDTSSTIT IPANIGLLGS KISQSTASIN ENVNEKCKFT LPPLKIHECN ISCPNPLPFR EYRPQTEGVS NLVGLPNNIC LQKTSNQILK PKLISYTLPV VGQSGTCITD PLLAMDEGYF AYSHLERIGS CSRGVSKQRI IGVGEVLDRG DEVPSLFMTN VWTPPNPNTV YHCSAVYNNE FYYVLCAVST VGDPILNSTY WSGSLMMTRL AVKPKSNGGG YNQHQLALRS IEKGRYDKVM PYGPSGIKQG DTLYFPAVGF LVRTEFKYND SNCPITKCQY SKPENCRLSM GIRPNSHYIL RSGLLKYNLS DGENPKVVFI EISDQRLSIG SPSKIYDSLG QPVFYQASFS WDTMIKFGDV LTVNPLVVNW RNNTVISRPG QSQCPRFNTC PEICWEGVYN DAFLIDRINW ISAGVFLDSN QTAENPVFTV FKDNEILYRA QLASEDTNAQ KTITNCFLLK NKIWCISLVE IYDTGDNVIR PKLFAVKIPE QCT	NiVG タンパク質結合糖タンパク質 切断型 Δ20

14	MSYY GTMDIKKINE GLLDSKILSA FNTVIALLGS IVIIVMNIMI IQNYTRSTDN QAVIKDALQG IQQQIKGLAD KIGTEIGPKV SLIDTSSTIT IPANIGLLGS KISQSTASIN ENVNEKCKFT LPPLKIHECN ISCPNPLPFR EYRPQTEGVS NLVGLPNNIC LQKTSNQILK PKLISYTLPV VGQSGTCITD PLLAMDEGYF AYSHLERIGS CSRGVSKQRI IGVGEVLDRG DEVPSLFMTN VWTPPNPNTV YHCSAVYNNE FYYVLCAVST VGDPILNSTY WSGSLMMTRL AVKPKSNGGG YNQHQLALRS IEKGRYDKVM PYGPSGIKQG DTLYFPAVGF LVRTEFKYND SNCPITKCQY SKPENCRLSM GIRPNSHYIL RSGLLKYNLS DGENPKVVFI EISDQRLSIG SPSKIYDSLG QPVFYQASFS WDTMIKFGDV LTVNPLVVNW RNNTVISRPG QSQCPRFNTC PEICWEGVYN DAFLIDRINW ISAGVFLDSN QTAENPVFTV FKDNEILYRA QLASEDTNAQ KTITNCFLLK NKIWCISLVE IYDTGDNVIR PKLFAVKIPE QCT	NiVG タンパク質結合糖タンパク質 切断型 Δ25
15	ILHY EKLSKIGLVK GVTRKYKIKS NPLTKDIVIK MIPNVSNMSQ CTGSVMENYK TRLNGILTPI KGALEIYKNQ THDLVGDVRL AGVIMAGVAI GIATAAQITA GVALYEAMKN ADNINKLKSS IESTNEAVVK LQETAEKTVY VLTALQDYIN TNLVPTIDKI SCKQTELSLD LALSKYLSDL LFVFGPNLQD PVSNSMTIQA ISQAFGGNYE TLLRTLGYAT EDFDDLLESD SITGQIIYVD LSSYYIIVRV YFPILTEIQQ AYIQELLPVS FNNDNSEWIS IVPNFILVRN TLISNIEIGF CLITKRSVIC NQDYATPMTN NMRECLTGST EKCPRELVVS SHVPRFALSN GVLFANCISV TCQCQTTGRA ISQSGEQTLL MIDNTTCPTA VLGNVIISLG KYLGSVNYNS EGIAIGPPVF TDKVDISSQI SSMNQSLQQS KDYIKEAQRL LDTVNPSLIS MLSMIILYVL SIASLCIGLI TFISFIIVEK KRNTGT	ニパウイルス NiV-F F0 T234 切断 (aa 525-544)及び N 結合型グリコシル化部位上の変異
16	MVVILDKRCY CNLLILILMI SECSVGILHY EKLSKIGLVK GVTRKYKIKS NPLTKDIVIK MIPNVSNMSQ CTGSVMENYK TRLNGILTPI KGALEIYKNN THDLVGDVRL AGVIMAGVAI GIATAAQITA GVALYEAMKN ADNINKLKSS IESTNEAVVK LQETAEKTVY VLTALQDYIN TNLVPTIDKI SCKQTELSLD LALSKYLSDL LFVFGPNLQD PVSNSMTIQA ISQAFGGNYE TLLRTLGYAT EDFDDLLESD SITGQIIYVD LSSYYIIVRV YFPILTEIQQ AYIQELLPVS FNNDNSEWIS IVPNFILVRN TLISNIEIGF CLITKRSVIC NQDYATPMTN NMRECLTGST EKCPRELVVS SHVPRFALSN GVLFANCISV TCQCQTTGRA ISQSGEQTLL MIDNTTCPTA VLGNVIISLG KYLGSVNYNS EGIAIGPPVF TDKVDISSQI SSMNQSLQQS KDYIKEAQRL LDTVNPSLIS MLSMIILYVL SIASLCIGLI TFISFIIVEK KRNT	細胞質尾部で切断された NiV 融合糖タンパク質 (FcDelta22) (シグナル配列を有する)

17	MKKINEGLLDSKILSA FNTVIALLGS IVIIVMNIMI IQNYTRSTDN QAVIKDALQG IQQQIKGLAD KIGTEIGPKV SLIDTSSTIT IPANIGLLGS KISQSTASIN ENVNEKCKFT LPPLKIHECN ISCPNPLPFR EYRPQTEGVS NLVGLPNNIC LQKTSNQILK PKLISYTLPV VGQSGTCITD PLLAMDEGYF AYSHLERIGS CSRGVSKQRI IGVGEVLDRG DEVPSLFMTN VWTPPNPNTV YHCSAVYNNE FYYVLCAVST VGDPILNSTY WSGSLMMTRL AVKPKSNGGG YNQHQLALRS IEKGRYDKVM PYGPSGIKQG DTLYFPAVGF LVRTEFKYND SNCPITKCQY SKPENCRLSM GIRPNSHYIL RSGLLKYNLS DGENPKVVFI EISDQRLSIG SPSKIYDSLG QPVFYQASFS WDTMIKFGDV LTVNPLVVNW RNNTVISRPG QSQCPRFNTC PAICAEGVYN DAFLIDRINW ISAGVFLDSN ATAANPVFTV FKDNEILYRA QLASEDTNAQ KTITNCFLLK NKIWCISLVE IYDTGDNVIR PKLFAVKIPE QCT	NiVG タンパク質結合糖タンパク質 切断及び変異型 (E501A, W504A, Q530A, E533A) NiV G タンパク質 (Gc Δ 34)
18	KKINEGLLDSKILSA FNTVIALLGS IVIIVMNIMI IQNYTRSTDN QAVIKDALQG IQQQIKGLAD KIGTEIGPKV SLIDTSSTIT IPANIGLLGS KISQSTASIN ENVNEKCKFT LPPLKIHECN ISCPNPLPFR EYRPQTEGVS NLVGLPNNIC LQKTSNQILK PKLISYTLPV VGQSGTCITD PLLAMDEGYF AYSHLERIGS CSRGVSKQRI IGVGEVLDRG DEVPSLFMTN VWTPPNPNTV YHCSAVYNNE FYYVLCAVST VGDPILNSTY WSGSLMMTRL AVKPKSNGGG YNQHQLALRS IEKGRYDKVM PYGPSGIKQG DTLYFPAVGF LVRTEFKYND SNCPITKCQY SKPENCRLSM GIRPNSHYIL RSGLLKYNLS DGENPKVVFI EISDQRLSIG SPSKIYDSLG QPVFYQASFS WDTMIKFGDV LTVNPLVVNW RNNTVISRPG QSQCPRFNTC PAICAEGVYN DAFLIDRINW ISAGVFLDSN ATAANPVFTV FKDNEILYRA QLASEDTNAQ KTITNCFLLK NKIWCISLVE IYDTGDNVIR PKLFAVKIPE QCT	NiVG タンパク質結合糖タンパク質 切断及び変異型 (E501A、W504A、Q530A、E533A) NiV G タンパク質(Gc Δ 34) N 末端メチオニンを有しない
19	MVVILDKRCY CNLLILILMI SECSVGILHY EKLSKIGLVK GVTRKYKIKS NPLTKDIVIK MIPNVSNMSQ CTGSVMENYK TRLNGILTPI KGALEIYKNN THDLVGDVRL AGVIMAGVAI GIATAAQITA GVALYEAMKN ADNINKLKSS IESTNEAVVK LQETAEKTVY VLTALQDYIN TNLVPTIDKI SCKQTELSLD LALSKYLSDL LFVFGPNLQD PVSNSMTIQA ISQAFGGNYE TLLRTLGYAT EDFDDLLESD SITGQIIYVD LSSYYIIVRV YFPILTEIQQ AYIQELLPVS FNNDNSEWIS IVPNFILVRN TLISNIEIGF CLITKRSVIC NQDYATPMTN NMRECLTGST EKCPRELVVS SHVPRFALSN GVLFANCISV TCQCQTTGRA ISQSGEQTLL MIDNTTCPTA VLGNVIISLG KYLGSVNYNS EGIAIGPPVF TDKVDISSQI SSMNQSLQQS KDYIKEAQRL LDTVNPSLIS MLSMIILYVL SIASLCIGLI TFISFIIVEK KRNT	細胞質尾部で切断された NiV 融合糖タンパク質 (FcDelta22) (シグナル配列を有する)

20	ILHY EKLSKIGLVK GVTRKYKIKS NPLTKDIVIK MIPNVSNMSQ CTGSVMENYK TRLNGILTPI KGALEIYKNN THDLVGDVRL AGVIMAGVAI GIATAAQITA GVALYEAMKN ADNINKLKSS IESTNEAVVK LQETAEKTVY VLTALQDYIN TNLVPTIDKI SCKQTELSLD LALSKYLSDL LFVFGPNLQD PVSNSMTIQA ISQAFGGNYE TLLRTLGYAT EDFDDLLESD SITGQIIYVD LSSYYIIVRV YFPILTEIQQ AYIQELLPVS FNNDNSEWIS IVPNFILVRN TLISNIEIGF CLITKRSVIC NQDYATPMTN NMRECLTGST EKCPRELVVS SHVPRFALSN GVLFANCISV TCQCQTTGRA ISQSGEQTLL MIDNTTCPTA VLGNVIISLG KYLGSVNYNS EGIAIGPPVF TDKVDISSQI SSMNQSLQQS KDYIKEAQRL LDTVNPSLIS MLSMIILYVL SIASLCIGLI TFISFIIVEK KRNTGT	ニパウイルス NiV-F F0 T234 切断 (aa 525-544)
21	ILHY EKLSKIGLVK GVTRKYKIKS NPLTKDIVIK MIPNVSNMSQ CTGSVMENYK TRLNGILTPI KGALEIYKNN THDLVGDVRL AGVIMAGVAI GIATAAQITA GVALYEAMKN ADNINKLKSS IESTNEAVVK LQETAEKTVY VLTALQDYIN TNLVPTIDKI SCKQTELSLD LALSKYLSDL LFVFGPNLQD PVSNSMTIQA ISQAFGGNYE TLLRTLGYAT EDFDDLLESD SITGQIIYVD LSSYYIIVRV YFPILTEIQQ AYIQELLPVS FNNDNSEWIS IVPNFILVRN TLISNIEIGF CLITKRSVIC NQDYATPMTN NMRECLTGST EKCPRELVVS SHVPRFALSN GVLFANCISV TCQCQTTGRA ISQSGEQTLL MIDNTTCPTA VLGNVIISLG KYLGSVNYNS EGIAIGPPVF TDKVDISSQI SSMNQSLQQS KDYIKEAQRL LDTVNPSLIS MLSMIILYVL SIASLCIGLI TFISFIIVEK KRNT	細胞質尾部で切断された成熟 NiV 融合糖タンパク質 (FcDelta22)
22	FNTVIALLGS IVIIVMNIMI IQNYTRSTDN QAVIKDALQG IQQQIKGLAD KIGTEIGPKV SLIDTSSTIT IPANIGLLGS KISQSTASIN ENVNEKCKFT LPPLKIHECN ISCPNPLPFR EYRPQTEGVS NLVGLPNNIC LQKTSNQILK PKLISYTLPV VGQSGTCITD PLLAMDEGYF AYSHLERIGS CSRGVSKQRI IGVGEVLDRG DEVPSLFMTN VWTPPNPNTV YHCSAVYNNE FYYVLCAVST VGDPILNSTY WSGSLMMTRL AVKPKSNGGG YNQHQLALRS IEKGRYDKVM PYGPSGIKQG DTLYFPAVGF LVRTEFKYND SNCPITKCQY SKPENCRLSM GIRPNSHYIL RSGLLKYNLS DGENPKVVFI EISDQRLSIG SPSKIYDSLG QPVFYQASFS WDTMIKFGDV LTVNPLVVNW RNNTVISRPG QSQCPRFNTC PEICWEGVYN DAFLIDRINW ISAGVFLDSN QTAENPVFTV FKDNEILYRA QLASEDTNAQ KTITNCFLLK NKIWCISLVE IYDTGDNVIR PKLFAVKIPE QC	NivG タンパク質結合糖タンパク質 細胞質尾部を有しない Uniprot Q9IH62

23	MMADSKLVSL NNNLSGKIKD QGKVIKNYYG TMDIKKINDG LLDSKILGAF NTVIALLGSI IIIVMNIMII QNYTRTTDNQ ALIKESLQSV QQQIKALTDK IGTEIGPKVS LIDTSSTITI PANIGLLGSK ISQSTSSINE NVNDKCKFTL PPLKIHECNI SCPNPLPFRE YRPISQGVSD LVGLPNQICL QKTTSTILKP RLISYTLPIN TREGVCITDP LLAVDNGFFA YSHLEKIGSC TRGIAKQRII GVGEVLDRGD KVPSMFMTNV WTPPNPSTIH HCSSTYHEDF YYTLCAVSHV GDPILNSTSW TESLSLIRLA VRPKSDSGDY NQKYIAITKV ERGKYDKVMP YGPSGIKQGD TLYFPAVGFL PRTEFQYNDS NCPIIHCKYS KAENCRLSMG VNSKSHYILR SGLLKYNLSL GGDIILQFIE IADNRLTIGS PSKIYNSLGQ PVFYQASYSW DTMIKLGDVD TVDPLRVQWR NNSVISRPGQ SQCPRFNVCP EVCWEGTYND AFLIDRLNWV SAGVYLNSNQ TAENPVFAVF KDNEILYQVP LAEDDTNAQK TITDCFLLEN VIWCISLVEI YDTGDSVIRP KLFAVKIPAQ CSES	ヘンドラウイルス G タンパク質 Uniprot O89343
24	MADSKLVSL NNNLSGKIKD QGKVIKNYYG TMDIKKINDG LLDSKILGAF NTVIALLGSI IIIVMNIMII QNYTRTTDNQ ALIKESLQSV QQQIKALTDK IGTEIGPKVS LIDTSSTITI PANIGLLGSK ISQSTSSINE NVNDKCKFTL PPLKIHECNI SCPNPLPFRE YRPISQGVSD LVGLPNQICL QKTTSTILKP RLISYTLPIN TREGVCITDP LLAVDNGFFA YSHLEKIGSC TRGIAKQRII GVGEVLDRGD KVPSMFMTNV WTPPNPSTIH HCSSTYHEDF YYTLCAVSHV GDPILNSTSW TESLSLIRLA VRPKSDSGDY NQKYIAITKV ERGKYDKVMP YGPSGIKQGD TLYFPAVGFL PRTEFQYNDS NCPIIHCKYS KAENCRLSMG VNSKSHYILR SGLLKYNLSL GGDIILQFIE IADNRLTIGS PSKIYNSLGQ PVFYQASYSW DTMIKLGDVD TVDPLRVQWR NNSVISRPGQ SQCPRFNVCP EVCWEGTYND AFLIDRLNWV SAGVYLNSNQ TAENPVFAVF KDNEILYQVP LAEDDTNAQK TITDCFLLEN VIWCISLVEI YDTGDSVIRP KLFAVKIPAQ CSES	ヘンドラウイルス G タンパク質 Uniprot O89343 N 末端メチオニンを有しない

25	FNTVIALLGSI IIIVMNIMII QNYTRTTDNQ ALIKESLQSV QQQIKALTDK IGTEIGPKVS LIDTSSTITI PANIGLLGSK ISQSTSSINE NVNDKCKFTL PPLKIHECNI SCPNPLPFRE YRPISQGVSD LVGLPNQICL QKTTSTILKP RLISYTLPIN TREGVCITDP LLAVDNGFFA YSHLEKIGSC TRGIAKQRII GVGEVLDRGD KVPSMFMTNV WTPPNPSTIH HCSSTYHEDF YYTLCAVSHV GDPILNSTSW TESLSLIRLA VRPKSDSGDY NQKYIAITKV ERGKYDKVMP YGPSGIKQGD TLYFPAVGFL PRTEFQYNDS NCPIIHCKYS KAENCRLSMG VNSKSHYILR SGLLKYNLSL GGDIILQFIE IADNRLTIGS PSKIYNSLGQ PVFYQASYSW DTMIKLGDVD TVDPLRVQWR NNSVISRPGQ SQCPRFNVCP EVCWEGTYND AFLIDRLNWV SAGVYLNSNQ TAENPVFAVF KDNEILYQVP LAEDDTNAQK TITDCFLLEN VIWCISLVEI YDTGDSVIRP KLFAVKIPAQ CSES	ヘンドラウイルス G タンパク質 Uniprot O89343 細胞質尾部を有しない

26	FNTVIALLGSI IIIVMNIMII QNYTRTTDNQ ALIKESLQSV QQQIKALTDK IGTEIGPKVS LIDTSSTITI PANIGLLGSK ISQSTSSINE NVNDKCKFTL PPLKIHECNI SCPNPLPFRE YRPISQGVSD LVGLPNQICL QKTTSTILKP RLISYTLPIN TREGVCITDP LLAVDNGFFA YSHLEKIGSC TRGIAKQRII GVGEVLDRGD KVPSMFMTNV WTPPNPSTIH HCSSTYHEDF YYTLCAVSHV GDPILNSTSW TESLSLIRLA VRPKSDSGDY NQKYIAITKV ERGKYDKVMP YGPSGIKQGD TLYFPAVGFL PRTEFQYNDS NCPIIHCKYS KAENCRLSMG VNSKSHYILR SGLLKYNLSL GGDIILQFIE IADNRLTIGS PSKIYNSLGQ PVFYQASYSW DTMIKLGDVD TVDPLRVQWR NNSVISRPGQ SQCPRFNVCP EVCWEGTYND AFLIDRLNWV SAGVYLNSNQ TAENPVFAVF KDNEILYQVP LAEDDTNAQK TITDCFLLEN VIWCISLVEI YDTGDSVIRP KLFAVKIPAQ CSES	ヘンドラウイルス G タンパク質 Uniprot O89343 細胞質尾部を有しない
27	MGPAENKKVR FENTTSDKGK IPSKVIKSYY GTMDIKKINE GLLDSKILSA FNTVIALLGS IVIIVMNIMI IQNYTRSTDN QAVIKDALQG IQQQIKGLAD KIGTEIGPKV SLIDTSSTIT IPANIGLLGS KISQSTASIN ENVNEKCKFT LPPLKIHECN ISCPNPLPFR EYRPQTEGVS NLVGLPNNIC LQKTSNQILK PKLISYTLPV VGQSGTCITD PLLAMDEGYF AYSHLERIGS CSRGVSKQRI IGVGEVLDRG DEVPSLFMTN VWTPPNPNTV YHCSAVYNNE FYYVLCAVST VGDPILNSTY WSGSLMMTRL AVKPKSNGGG YNQHQLALRS IEKGRYDKVM PYGPSGIKQG DTLYFPAVGF LVRTEFKYND SNCPITKCQY SKPENCRLSM GIRPNSHYIL RSGLLKYNLS DGENPKVVFI EISDQRLSIG SPSKIYDSLG QPVFYQASFS WDTMIKFGDV LTVNPLVVNW RNNTVISRPG QSQCPRFNTC PEICWEGVYN DAFLIDRINW ISAGVFLDSN QTAENPVFTV FKDNEILYRA QLASEDTNAQ KTITNCFLLK NKIWCISLVE IYDTGDNVIR PKLFAVKIPE QC	NiVG タンパク質結合糖タンパク質 (602 aa)

28	MATQEVRLKCLLCGIIVLVLSLEGLGILHYEKLSKIGLVKGITRKY KIKSNPLTKDIVIKMIPNVSNVSKCTGTVMENYKSRLTGILSPIKGA IELYNNNTHDLVGDVKLAGVVMAGIAIGIATAAQITAGVALYEA MKNADNINKLKSSIESTNEAVVKLQETAEKTVYVLTALQDYINTN LVPTIDQISCKQTELALDLALSKYLSDLLFVFGPNLQDPVSNSMTI QAISQAFGGNYETLLRTLGYATEDFDDLLESDSIAGQIVYVDLSSY YIIVRVYFPILTEIQQAYVQELLPVSFNNDNSEWISIVPNFVLIRNTL ISNIEVKYCLITKKSVICNQDYATPMTASVRECLTGSTDKCPRELV VSSHVPRFALSGGVLFANCISVTCQCQTTGRAISQSGEQTLLMIDN TTCTTVVLGNIIISLGKYLGSINYNSESIAVGPPVYTDKVDISSQISS MNQSLQQSKDYIKEAQKILDTVNPSLISMLSMIILYVLSIAALCIGLI TFISFVIVEKKRGNYSRLDDRQVRPVSNGDLYYIGT	ヘンドラウイルスＦタンパク質
29	ILHYEKLSKIGLVKGITRKYKIKSNPLTKDIVIKMIPNVSNVSKCTG TVMENYKSRLTGILSPIKGAIELYNNNTHDLVGDVKLAGVVMAGI AIGIATAAQITAGVALYEAMKNADNINKLKSSIESTNEAVVKLQET AEKTVYVLTALQDYINTNLVPTIDQISCKQTELALDLALSKYLSDL LFVFGPNLQDPVSNSMTIQAISQAFGGNYETLLRTLGYATEDFDDL LESDSIAGQIVYVDLSSYYIIVRVYFPILTEIQQAYVQELLPVSFNN DNSEWISIVPNFVLIRNTLISNIEVKYCLITKKSVICNQDYATPMTA SVRECLTGSTDKCPRELVVSSHVPRFALSGGVLFANCISVTCQCQT TGRAISQSGEQTLLMIDNTTCTTVVLGNIIISLGKYLGSINYNSESIA VGPPVYTDKVDISSQISSMNQSLQQSKDYIKEAQKILDTVNPSLIS MLSMIILYVLSIAALCIGLITFISFVIVEKKRGNYSRLDDRQVRPVS NGDLYYIGT	シグナル配列を有しないヘンドラウイルスＦタンパク質
30	MVVILDKRCYCNLLILILMISECSVGILHYEKLSKIGLVKGVTRKY KIKSNPLTKDIVIKMIPNVSNMSQCTGSVMENYKTRLNGILTPIKG ALEIYKNNTHDLVGDVRLAGVIMAGVAIGIATAAQITAGVALYEA MKNADNINKLKSSIESTNEAVVKLQETAEKTVYVLTALQDYINTN LVPTIDKISCKQTELSLDLALSKYLSDLLFVFGPNLQDPVSNSMTIQ AISQAFGGNYETLLRTLGYATEDFDDLLESDSITGQIIYVDLSSYYII VRVYFPILTEIQQAYIQELLPVSFNNDNSEWISIVPNFILVRNTLISNI EIGFCLITKRSVICNQDYATPMTNNMRECLTGSTEKCPRELVVSSH VPRFALSNGVLFANCISVTCQCQTTGRAISQSGEQTLLMIDNTTCP TAVLGNVIISLGKYLGSVNYNSEGIAIGPPVFTDKVDISSQISSMNQ SLQQSKDYIKEAQRLLDTVNPSLISMLSMIILYVLSIASLCIGLITFIS FIIVEKKRNTYSRLEDRRVRPTSSGDLYYIGT	ニパウイルスＦタンパク質

31	ILHYEKLSKIGLVKGVTRKYKIKSNPLTKDIVIKMIPNVSNMSQCT GSVMENYKTRLNGILTPIKGALEIYKNNTHDLVGDVRLAGVIMAG VAIGIATAAQITAGVALYEAMKNADNINKLKSSIESTNEAVVKLQ ETAEKTVYVLTALQDYINTNLVPTIDKISCKQTELSLDLALSKYLS DLLFVFGPNLQDPVSNSMTIQAISQAFGGNYETLLRTLGYATEDFD DLLESDSITGQIIYVDLSSYYIIVRVYFPILTEIQQAYIQELLPVSFNN DNSEWISIVPNFILVRNTLISNIEIGFCLITKRSVICNQDYATPMTNN MRECLTGSTEKCPRELVVSSHVPRFALSNGVLFANCISVTCQCQTT GRAISQSGEQTLLMIDNTTCPTAVLGNVIISLGKYLGSVNYNSEGI AIGPPVFTDKVDISSQISSMNQSLQQSKDYIKEAQRLLDTVNPSLIS MLSMIILYVLSIASLCIGLITFISFIIVEKKRNTYSRLEDRRVRPTSSG DLYYIGT	シグナル配列を有しないニパウイルスFタンパク質
32	MSNKRTTVLIIISYTLFYLNNAAIVGFDFDKLNKIGVVQGRVLNYK IKGDPMTKDLVLKFIPNIVNITECVREPLSRYNETVRRLLLPIHNML GLYLNNTNAKMTGLMIAGVIMGGIAIGIATAAQITAGFALYEAKK NTENIQKLTDSIMKTQDSIDKLTDSVGTSILILNKLQTYINNQLVPN LELLSCRQNKIEFDLMLTKYLVDLMTVIGPNINNPVNKDMTIQSLS LLFDGNYDIMMSELGYTPQDFLDLIESKSITGQIIYVDMENLYVVI RTYLPTLIEVPDAQIYEFNKITMSSNGGEYLSTIPNFILIRGNYMSNI DVATCYMTKASVICNQDYSLPMSQNLRSCYQGETEYCPVEAVIAS HSPRFALTNGVIFANCINTICRCQDNGKTITQNINQFVSMIDNSTCN DVMVDKFTIKVGKYMGRKDINNINIQIGPQIIIDKVDLSNEINKMN QSLKDSIFYLREAKRILDSVNISLISPSVQLFLIIISVLSFIILLIIIVYLY CKSKHSYKYNKFIDDPDYYNDYKRERINGKASKSNNIYYVGD	シダーウイルスFタンパク質
33	TVLIIISYTLFYLNNAAIVGFDFDKLNKIGVVQGRVLNYKIKGDPM TKDLVLKFIPNIVNITECVREPLSRYNETVRRLLLPIHNMLGLYLN NTNAKMTGLMIAGVIMGGIAIGIATAAQITAGFALYEAKKNTENI QKLTDSIMKTQDSIDKLTDSVGTSILILNKLQTYINNQLVPNLELLS CRQNKIEFDLMLTKYLVDLMTVIGPNINNPVNKDMTIQSLSLLFD GNYDIMMSELGYTPQDFLDLIESKSITGQIIYVDMENLYVVIRTYL PTLIEVPDAQIYEFNKITMSSNGGEYLSTIPNFILIRGNYMSNIDVAT CYMTKASVICNQDYSLPMSQNLRSCYQGETEYCPVEAVIASHSPR FALTNGVIFANCINTICRCQDNGKTITQNINQFVSMIDNSTCNDVM VDKFTIKVGKYMGRKDINNINIQIGPQIIIDKVDLSNEINKMNQSLK DSIFYLREAKRILDSVNISLISPSVQLFLIIISVLSFIILLIIIVYLYCKSK HSYKYNKFIDDPDYYNDYKRERINGKASKSNNIYYVGD	シグナル配列を有しないシダーウイルスFタンパク質

34	MALNKNMFSSLFLGYLLVYATTVQSSIHYDSLSKVGVIKGLTYNYK IKGSPSTKLMVVKLIPNIDSVKNCTQKQYDEYKNLVRKALEPVKM AIDTMLNNVKSGNNKYRFAGAIMAGVALGVATAATVTAGIALHRS NENAQAIANMKSAIQNTNEAVKQLQLANKQTLAVIDTIRGEINNNII PVINQLSCDTIGLSVGIRLTQYYSEIITAFGPALQNPVNTRITIQAISSV FNGNFDELLKIMGYTSGDLYEILHSELIRGNIIDVDVDAGYIALEIEF PNLTLVPNAVVQELMPISYNIDGDEWVTLVPRFVLTRTTLLSNIDTS RCTITDSSVICDNDYALPMSHELIGCLQGDTSKCAREKVVSSYVPKF ALSDGLVYANCLNTICRCMDTDTPISQSLGATVSLLDNKRCSVYQV GDVLISVGSYLGDGEYNADNVELGPPIVIDKIDIGNQLAGINQTLQE AEDYIEKSEEFLKGVNPSIITLGSMVVLYIFMILIAIVSVIALVLSIKLT VKGNVVRQQFTYTQHVPSMENINYVSH	Mojiang ウイルス, Tongguan 1 F タンパク質
35	IHYDSLSKVGVIKGLTYNYKIKGSPSTKLMVVKLIPNIDSVKNCTQK QYDEYKNLVRKALEPVKMAIDTMLNNVKSGNNKYRFAGAIMAGV ALGVATAATVTAGIALHRSNENAQAIANMKSAIQNTNEAVKQLQL ANKQTLAVIDTIRGEINNNIIPVINQLSCDTIGLSVGIRLTQYYSEIITA FGPALQNPVNTRITIQAISSVFNGNFDELLKIMGYTSGDLYEILHSELI RGNIIDVDVDAGYIALEIEFPNLTLVPNAVVQELMPISYNIDGDEWV TLVPRFVLTRTTLLSNIDTSRCTITDSSVICDNDYALPMSHELIGCLQ GDTSKCAREKVVSSYVPKFALSDGLVYANCLNTICRCMDTDTPISQ SLGATVSLLDNKRCSVYQVGDVLISVGSYLGDGEYNADNVELGPPI VIDKIDIGNQLAGINQTLQEAEDYIEKSEEFLKGVNPSIITLGSMVVL YIFMILIAIVSVIALVLSIKLTVKGNVVRQQFTYTQHVPSMENINYVS H	Mojiang ウイルス, Tongguan 1 F タンパク質, シグナル配列を有しない
36	MKKKTDNPTISKRGHNHSRGIKSRALLRETDNYSNGLIVENLVRNC HHPSKNNLNYTKTQKRDSTIPYRVEERKGHYPKIKHLIDKSYKHIK RGKRRNGHNGNIITIILLLILILKTQMSEGAIHYETLSKIGLIKGITREY KVKGTPSSKDIVIKLIPNVTGLNKCTNISMENYKEQLDKILIPINNIIE LYANSTKSAPGNARFAGVIIAGVALGVAAAAQITAGIALHEARQNA ERINLLKDSISATNNAVAELQEATGGIVNVITGMQDYINTNLVPQID KLQCSQIKTALDISLSQYYSEILTVFGPNLQNPVTTSMSIQAISQSFG GNIDLLLNLLGYTANDLLDLLESKSITGQITYINLEHYFMVIRVYYPI MTTISNAYVQELIKISFNVDGSEWVSLVPSYILIRNSYLSNIDISECLI TKNSVICRHDFAMPMSYTLKECLTGDTEKCPREAVVTSYVPRFAIS GGVIYANCLSTTCQCYQTGKVIAQDGSQTLMMIDNQTCSIVRIEEIL ISTGKYLGSQEYNTMHVSVGNPVFTDKLDITSQISNINQSIEQSKFYL DKSKAILDKINLNLIGSVPISILFIIAILSLILSIITFVIVMIIVRRYNKYT PLINSDPSSRRSTIQDVYIIPNPGEHSIRSAARSIDRDRD	コウモリパラミクソウイルス F タンパク質

37	SRALLRETDNYSNGLIVENLVRNCHHPSKNNLNYTKTQKRDSTIPY RVEERKGHYPKIKHLIDKSYKHIKRGKRRNGHNGNIITIILLLILILKT QMSEGAIHYETLSKIGLIKGITREYKVKGTPSSKDIVIKLIPNVTGLN KCTNISMENYKEQLDKILIPINNIIELYANSTKSAPGNARFAGVIIAG VALGVAAAAQITAGIALHEARQNAERINLLKDSISATNNAVAELQE ATGGIVNVITGMQDYINTNLVPQIDKLQCSQIKTALDISLSQYYSEIL TVFGPNLQNPVTTSMSIQAISQSFGGNIDLLLNLLGYTANDLLDLLE SKSITGQITYINLEHYFMVIRVYYPIMTTISNAYVQELIKISFNVDGSE WVSLVPSYILIRNSYLSNIDISECLITKNSVICRHDFAMPMSYTLKEC LTGDTEKCPREAVVTSYVPRFAISGGVIYANCLSTTCQCYQTGKVIA QDGSQTLMMIDNQTCSIVRIEEILISTGKYLGSQEYNTMHVSVGNPV FTDKLDITSQISNINQSIEQSKFYLDKSKAILDKINLNLIGSVPISILFII AILSLILSIITFVIVMIIVRRYNKYTPLINSDPSSRRSTIQDVYIIPNPGE HSIRSAARSIDRDRD	シグナル配列を有しないコウモリパラミクソウイルスFタンパク質
38	MVVILDKRCY CNLLILILMI SECSVG	シグナル配列
39	ILHYEKLSKIGLVKGVTRKYKIKSNPLTKDIVIKMIPNVSNMSQCTG SVMENYKTRLNGILTPIKGALEIYKNNTHDLVGDVR	ニパウイルス NiV-F F2 (aa 27-109)
40	MVVILDKRCYCNLLILILMISECSVGILHYEKLSKIGLVKGVTRKYKI KSNPLTKDIVIKMIPNVSNMSQCTGSVMENYKTRLNGILTPIKGALE IYKNNTHDLVGDVRLAGVIMAGVAIGIATAAQITAGVALYEAMKN ADNINKLKSSIESTNEAVVKLQETAEKTVYVLTALQDYINTNLVPTI DKISCKQTELSLDLALSKYLSDLLFVFGPNLQDPVSNSMTIQAISQA FGGNYETLLRTLGYATEDFDDLLESDSITGQIIYVDLSSYYIIVRVYF PILTEIQQAYIQELLPVSFNNDNSEWISIVPNFILVRNTLISNIEIGFCLI TKRSVICNQDYATPMTNNMRECLTGSTEKCPRELVVSSHVPRFALS NGVLFANCISVTCQCQTTGRAISQSGEQTLLMIDNTTCPTAVLGNVI ISLGKYLGSVNYNSEGIAIGPPVFTDKVDISSQISSMNQSLQQSKDYI KEAQRLLDTVNPSLISMLSMIILYVLSIASLCIGLITFISFIIVEKKRNT YSRLEDRRVRPTSSGDLYYIGT	ニパウイルスFタンパク質

41	ILHY EKLSKIGLVK GVTRKYKIKS NPLTKDIVIK MIPNVSNMSQ CTGSVMENYK TRLNGILTPI KGALEIYKNN THDLVGDVRL AGVIMAGVAI GIATAAQITA GVALYEAMKN ADNINKLKSS IESTNEAVVK LQETAEKTVY VLTALQDYIN TNLVPTIDKI SCKQTELSLD LALSKYLSDL LFVFGPNLQD PVSNSMTIQA ISQAFGGNYE TLLRTLGYAT EDFDDLLESD SITGQIIYVD LSSYYIIVRV YFPILTEIQQ AYIQELLPVS FNNDNSEWIS IVPNFILVRN TLISNIEIGF CLITKRSVIC NQDYATPMTN NMRECLTGST EKCPRELVVS SHVPRFALSN GVLFANCISV TCQCQTTGRA ISQSGEQTLL MIDNTTCPTA VLGNVIISLG KYLGSVNYNS EGIAIGPPVF TDKVDISSQI SSMNQSLQQS KDYIKEAQRL LDTVNPSLIS MLSMIILYVL SIASLCIGLI TFISFIIVEK KRNTYSRLED RRVRPTSSGD LYYIGT	ニパウイルス NiV-F F0 (aa 27-546)
42	MKKINEGLLDSKILSA FNTVIALLGS IVIIVMNIMI IQNYTRSTDN QAVIKDALQG IQQQIKGLAD KIGTEIGPKV SLIDTSSTIT IPANIGLLGS KISQSTASIN ENVNEKCKFT LPPLKIHECN ISCPNPLPFR EYRPQTEGVS NLVGLPNNIC LQKTSNQILK PKLISYTLPV VGQSGTCITD PLLAMDEGYF AYSHLERIGS CSRGVSKQRI IGVGEVLDRG DEVPSLFMTN VWTPPNPNTV YHCSAVYNNE FYYVLCAVST VGDPILNSTY WSGSLMMTRL AVKPKSNGGG YNQHQLALRS IEKGRYDKVM PYGPSGIKQG DTLYFPAVGF LVRTEFKYND SNCPITKCQY SKPENCRLSM GIRPNSHYIL RSGLLKYNLS DGENPKVVFI EISDQRLSIG SPSKIYDSLG QPVFYQASFS WDTMIKFGDV LTVNPLVVNW RNNTVISRPG QSQCPRFNTC PEICWEGVYN DAFLIDRINW ISAGVFLDSN QTAENPVFTV FKDNEILYRA QLASEDTNAQ KTITNCFLLK NKIWCISLVE IYDTGDNVIR PKLFAVKIPE QCT	NiVG タンパク質結合糖タンパク質 切断型 (Gc Δ 34)
43	MTMDIKKINE GLLDSKILSA FNTVIALLGS IVIIVMNIMI IQNYTRSTDN QAVIKDALQG IQQQIKGLAD KIGTEIGPKV SLIDTSSTIT IPANIGLLGS KISQSTASIN ENVNEKCKFT LPPLKIHECN ISCPNPLPFR EYRPQTEGVS NLVGLPNNIC LQKTSNQILK PKLISYTLPV VGQSGTCITD PLLAMDEGYF AYSHLERIGS CSRGVSKQRI IGVGEVLDRG DEVPSLFMTN VWTPPNPNTV YHCSAVYNNE FYYVLCAVST VGDPILNSTY WSGSLMMTRL AVKPKSNGGG YNQHQLALRS IEKGRYDKVM PYGPSGIKQG DTLYFPAVGF LVRTEFKYND SNCPITKCQY SKPENCRLSM GIRPNSHYIL RSGLLKYNLS DGENPKVVFI EISDQRLSIG SPSKIYDSLG QPVFYQASFS WDTMIKFGDV LTVNPLVVNW RNNTVISRPG QSQCPRFNTC PEICWEGVYN DAFLIDRINW ISAGVFLDSN QTAENPVFTV FKDNEILYRA QLASEDTNAQ KTITNCFLLK NKIWCISLVE IYDTGDNVIR PKLFAVKIPE QCT	NiVG タンパク質結合糖タンパク質 切断型 Δ30

44	MGNTTSDKGK IPSKVIKSYY GTMDIKKINE GLLDSKILSA FNTVIALLGS IVIIVMNIMI IQNYTRSTDN QAVIKDALQG IQQQIKGLAD KIGTEIGPKV SLIDTSSTIT IPANIGLLGS KISQSTASIN ENVNEKCKFT LPPLKIHECN ISCPNPLPFR EYRPQTEGVS NLVGLPNNIC LQKTSNQILK PKLISYTLPV VGQSGTCITD PLLAMDEGYF AYSHLERIGS CSRGVSKQRI IGVGEVLDRG DEVPSLFMTN VWTPPNPNTV YHCSAVYNNE FYYVLCAVST VGDPILNSTY WSGSLMMTRL AVKPKSNGGG YNQHQLALRS IEKGRYDKVM PYGPSGIKQG DTLYFPAVGF LVRTEFKYND SNCPITKCQY SKPENCRLSM GIRPNSHYIL RSGLLKYNLS DGENPKVVFI EISDQRLSIG SPSKIYDSLG QPVFYQASFS WDTMIKFGDV LTVNPLVVNW RNNTVISRPG QSQCPRFNTC PEICWEGVYN DAFLIDRINW ISAGVFLDSN QTAENPVFTV FKDNEILYRA QLASEDTNAQ KTITNCFLLK NKIWCISLVE IYDTGDNVIR PKLFAVKIPE QC	NiVG タンパク質結合糖タンパク質 切断型 Δ10
45	MGKGK IPSKVIKSYY GTMDIKKINE GLLDSKILSA FNTVIALLGS IVIIVMNIMI IQNYTRSTDN QAVIKDALQG IQQQIKGLAD KIGTEIGPKV SLIDTSSTIT IPANIGLLGS KISQSTASIN ENVNEKCKFT LPPLKIHECN ISCPNPLPFR EYRPQTEGVS NLVGLPNNIC LQKTSNQILK PKLISYTLPV VGQSGTCITD PLLAMDEGYF AYSHLERIGS CSRGVSKQRI IGVGEVLDRG DEVPSLFMTN VWTPPNPNTV YHCSAVYNNE FYYVLCAVST VGDPILNSTY WSGSLMMTRL AVKPKSNGGG YNQHQLALRS IEKGRYDKVM PYGPSGIKQG DTLYFPAVGF LVRTEFKYND SNCPITKCQY SKPENCRLSM GIRPNSHYIL RSGLLKYNLS DGENPKVVFI EISDQRLSIG SPSKIYDSLG QPVFYQASFS WDTMIKFGDV LTVNPLVVNW RNNTVISRPG QSQCPRFNTC PEICWEGVYN DAFLIDRINW ISAGVFLDSN QTAENPVFTV FKDNEILYRA QLASEDTNAQ KTITNCFLLK NKIWCISLVE IYDTGDNVIR PKLFAVKIPE QC	NiVG タンパク質結合糖タンパク質 切断型 Δ15
46	LAGVIMAGVAIGIATAAQITAGVALYEAMKNADNINKLKSSIESTN EAVVKLQETAEKTVYVLTALQDYINTNLVPTIDKISCKQTELSLDLA LSKYLSDLLFVFGPNLQDPVSNSMTIQAISQAFGGNYETLLRTLGYA TEDFDDLLESDSITGQIIYVDLSSYYIIVRVYFPILTEIQQAYIQELLPV SFNNDNSEWISIVPNFILVRNTLISNIEIGFCLITKRSVICNQDYATPM TNNMRECLTGSTEKCPRELVVSSHVPRFALSNGVLFANCISVTCQC QTTGRAISQSGEQTLLMIDNTTCPTAVLGNVIISLGKYLGSVNYNSE GIAIGPPVFTDKVDISSQISSMNQSLQQSKDYIKEAQRLLDTVNPSLI SMLSMIILYVLSIASLCIGLITFISFIIVEKKRNTYSRLEDRRVRPTSSG DLYYIGT	ニパウイルス NiV F F1 (aa 110-546)

47	MALPVTALLLPLALLLHAARP	CD8α シグナルペプチド
48	METDTLLLWVLLLWVPGSTG	IgK シグナルペプチド
49	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIP	GMCSFR-α (CSF2RA)シグナルペプチド
50	TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD	CD8α ヒンジドメイン
51	IEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKP	CD28 ヒンジドメイン
52	AAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKP	CD28 ヒンジドメイン
53	ESKYGPPCPPCP	IgG4 ヒンジドメイン
54	ESKYGPPCPSCP	IgG4 ヒンジドメイン
55	ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK	IgG4 ヒンジ-CH2-CH3 ドメイン
56	IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC	CD8α 膜貫通ドメイン
57	FWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWV	CD28 膜貫通ドメイン
58	MFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWV	CD28 膜貫通ドメイン
59	KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL	4-1BB 共刺激ドメイン
60	RSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS	CD28 共刺激ドメイン
61	RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	CD3ζ シグナル伝達ドメイン

62	RVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPE MGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDG LYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	CD3ζシグナル伝達ドメイン(位置14でQからKへの変異を有する)
63	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKL LIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTL PYTFGGGTKLEITGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKLQESGPGLVAPSQ SLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSA LKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAM DYWGQGTSVTVSS	Whitlowリンカーを有する抗CD19 FMC63 scFv全体配列
64	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKL LIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTL PYTFGGGTKLEIT	抗CD19 FMC63 scFv軽鎖可変領域
65	QDISKY	抗CD19 FMC63 scFv軽鎖CDR1
66	HTS	抗CD19 FMC63 scFv軽鎖CDR2
67	QQGNTLPYT	抗CD19 FMC63 scFv軽鎖CDR3
68	GSTSGSGKPGSGEGSTKG	Whitlowリンカー
69	EVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLE WLGVIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAI YYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSS	抗CD19 FMC63 scFv重鎖可変領域
70	GVSLPDYG	抗CD19 FMC63 scFv重鎖CDR1
71	IWGSETT	抗CD19 FMC63 scFv重鎖CDR2
72	AKHYYYGGSYAMDY	抗CD19 FMC63 scFv重鎖CDR3

73	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKL LIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTL PYTFGGGTKLEITGGGGSGGGGSGGGGSEVKLQESGPGLVAPSQSL SVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALK SRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDY WGQGTSVTVSS	3xG4S リンカーを有する抗CD19 FMC63 scFv 全体配列
74	atggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccggacatcca gatgacacagactacatcctccctgtctgcctctctgggagacagagtcaccatcagttgcagggcaagtc aggacattagtaaatatttaaattggtatcagcagaaaccagatggaactgttaaactcctgatctaccatac tcaagattacactcaggagtcccatcaaggttcagtggcagtgggtctggaacagattattctctcaccatta gcaacctggagcaagaagatattgccacttacttttgccaacagggtaatacgcttccgtacacgttcggag gggggaccaagctggagatcacaggctccacctctggatccggcaagcccggatctggcgagggatcc accaagggcgaggtgaaactgcaggagtcaggacctggcctggtggcgccctcacagagcctgtccgtc acatgcactgtctcaggggtctcattacccgactatggtgtaagctggattcgccagcctccacgaaagggt ctggagtggctgggagtaatatggggtagtgaaaccacatactataattcagctctcaaatccagactgacc atcatcaaggacaactccaagagccaagttttcttaaaaatgaacagtctgcaaactgatgacacagccattt actactgtgccaaacattattactacggtggtagctatgctatggactactggggccaaggaacctcagtcac cgtctcctcaaccacgacgccagcgccgcgaccaccaacaccggcgcccaccatcgcgtcgcagcccc tgtccctgcgcccagaggcgtgccggccagcggcgggggggcgcagtgcacacgaggggggctggactt cgcctgtgatatctacatctgggcgcccttggccgggacttgtggggtccttctcctgtcactggttatcaccc tttactgcaaacggggcagaaagaaactcctgtatatattcaaacaaccatttatgagaccagtacaaactac tcaagaggaagatggctgtagctgccgatttccagaagaagaagaaggaggatgtgaactgagagtgaa gttcagcaggagcgcagacgcccccgcgtaccagcagggccagaaccagctctataacgagctcaatct aggacgaagagaggagtacgatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggaaagc cgagaaggaagaaccctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggcctac agtgagattgggatgaaaggcgagcgccggaggggcaaggggcacgatggccttaccagggtctcag tacagccaccaaggacacctacgacgcccttcacatgcaggccctgcccccctcgc	例示的なCD19 CARヌクレオチド配列
75	MALPVTALLLPLALLLHAARPDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRAS QDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYS LTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEITGSTSGSGKPGSGE GSTKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPP RKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQT DDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSSTTTPAPRPPTPA PTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVL LLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEE GGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRR GRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRG KGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	例示的なCD19 CARアミノ酸配列

76	atggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccggacatcca gatgacacagactacatcctccctgtctgcctctctgggagacagagtcaccatcagttgcagggcaagtc aggacattagtaaatatttaaattggtatcagcagaaaccagatggaactgttaaactcctgatctaccataca tcaagattacactcaggagtcccatcaaggttcagtggcagtgggtctggaacagattattctctcaccatta gcaacctggagcaagaagatattgccacttacttttgccaacagggtaatacgcttccgtacacgttcggag gggggaccaagctggagatcacaggtggcggtggctcgggcggtggtgggtcgggtggcggcggatc tgaggtgaaactgcaggagtcaggacctggcctggtggcgcccctcacagagcctgtccgtcacatgcact gtctcaggggtctcattacccgactatggtgtaagctggattcgccagcctccacgaaagggtctggagtg gctgggagtaatatggggtagtgaaaccacatactataattcagctctcaaatccagactgaccatcatcaa ggacaactccaagagccaagttttcttaaaaatgaacagtctgcaaactgatgacacagccatttactactgt gccaaacattattactacggtggtagctatgctatggactactggggccaaggaacctcagtcaccgtctcct caaccacgacgccagcgccgcgaccaccaacaccggcgcccaccatcgcgtcgcagcccctgtccctg cgcccagaggcgtgccggccagcggcgggggggcgcagtgcacacgagggggctggacttcgcctgtg atatctacatctgggcgcccttggccgggacttgtggggtccttctcctgtcactggttatcacccttactgca aacggggcagaaagaaactcctgtatatattcaaacaaccatttatgagaccagtacaaactactcaagagg aagatggctgtagctgccgatttccagaagaagaagaaggaggatgtgaactgagagtgaagttcagcag gagcgcagacgccccgcgtacaagcagggccagaaccagctctataacgagctcaatctaggacgaa gagaggagtacgatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggaaagccgagaagg aagaaccctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggcctacagtgagatt gggatgaaaggcgagcgccggaggggcaaggggcacgatggcctttaccagggtctcagtacagccac caaggacacctacgacgcccttcacatgcaggccctgcccccctcgc	チサゲンレクルユーセルCD19 CAR ヌクレオチド配列
77	MALPVTALLLPLALLLHAARPDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRAS QDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYS LTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEITGGGGSGGGGSGG GGSEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRK GLEWLGVIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDD TAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSSTTTPAPRPPTPAPTI ASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLL SLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGG CELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGR DPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKG HDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	チサゲンレクルユーセルCD19 CAR アミノ酸配列

78	atgctgctgctggtgaccagcctgctgctgtgcgagctgccccaccccgcctttctgctgatccccgacatc cagatgacccagaccacctccagcctgagcgccagcctgggcgaccgggtgaccatcagctgccgggc cagccaggacatcagcaagtacctgaactggtatcagcagaagcccgacggcaccgtcaagctgctgat ctaccacaccagccggctgcacagcggcgtgcccagccggtttagcggcagcggctccggcaccgact acagcctgaccatctccaacctggaacaggaagatatcgccacctacttttgccagcagggcaacacactg ccctacacctttggcggcggaacaaagctggaaatcaccggcagcacctccggcagcggcaagcctgg cagcggcgagggcagcaccaagggcgaggtgaagctgcaggaaagcggccctggcctggtggcccc cagccagagcctgagcgtgacctgcaccgtgagcggcgtgagcctgcccgactacggcgtgagctggat ccggcagccccccaggaagggcctggaatggctgggcgtgatctggggcagcgagaccacctactaca acagcgccctgaagagccggctgaccatcatcaaggacaacagcaagagccaggtgttcctgaagatga acagcctgcagaccgacgacaccgccatctactactgcgccaagcactactactacggcggcagctacg ccatggactactggggccagggcaccagcgtgaccgtgagcagcgaatctaagtacggaccgccctgcc ccccttgccctatgttctgggtgctggtggtggtcggaggcgtgctggcctgctacagcctgctggtcaccg tggccttcatcatcttttgggtgaaacggggcagaaagaaactcctgtatatattcaaacaaccatttatgaga ccagtacaaactactcaagaggaagatggctgtagctgccgatttccagaagaagaagaaggaggatgtg aactgcgggtgaagttcagcagaagcgccgacgcccctgcctaccagcagggccagaatcagctgtaca acgagctgaacctgggcagaagggaagagtacgacgtcctggataagcggagaggccgggaccctga gatgggcggcaagcctcggcggaagaaccccaggaaggcctgtataacgaactgcagaaagacaag atggccgaggcctacagcgagatcggcatgaagggcgagcggaggcggggcaagggccacgacggc ctgtatcagggcctgtccaccgccaccaaggatacctacgacgccctgcacatgcaggccctgcccccaa gg	リソカブタゲンマラルユーセル CD19 CAR ヌクレオチド配列
79	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRAS QDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYS LTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEITGSTSGSGKPGSGE GSTKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPP RKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQT DDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSSESKYGPPCPPCP MFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVKRGRKKLLYIFKQPFMR PVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLY NELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKD KMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQAL PPR	リソカブタゲンマラルユーセル CD19 CAR アミノ酸配列

80	atgcttctcctggtgacaagccttctgctctgtgagttaccacacccagcattcctcctgatcccagacatcca gatgacacagactacatcctccctgtctgcctctctgggagacagagtcaccatcagttgcagggcaagtc aggacattagtaaatatttaaattggtatcagcagaaaccagatggaactgttaaactcctgatctaccataca tcaagattacactcaggagtcccatcaaggttcagtggcagtgggtctggaacagattattctctcaccatta gcaacctggagcaagaagatattgccacttacttttgccaacagggtaatacgcttccgtacacgttcggag gggggactaagttggaaataacaggctccacctctggatccggcaagcccggatctggcgagggatcca ccaagggcgaggtgaaactgcaggagtcaggacctggcctggtggcgccctcacagagcctgtccgtca catgcactgtctcaggggtctcattacccgactatggtgtaagctggattcgccagcctccacgaaagggtc tggagtggctgggagtaatatggggtagtgaaaccacatactataattcagctctcaaatccagactgacca tcatcaaggacaactccaagagccaagttttcttaaaaatgaacagtctgcaaactgatgacacagccattta ctactgtgccaaacattattactacggtggtagctatgctatggactactggggtcaaggaacctcagtcacc gtctcctcagcggccgcaattgaagttatgtatcctcctccttacctagacaatgagaagagcaatggaacc attatccatgtgaaagggaaacacctttgtccaagtcccctatttcccggaccttctaagccctttgggtgctg gtggtggttgggggagtcctggcttgctatagcttgctagtaacagtggcctttattattttctgggtgaggagt aagaggagcaggctcctgcacagtgactacatgaacatgactccccgccgccccgggcccacccgcaa gcattaccagccctatgccccaccacgcgacttcgcagcctatcgctccagagtgaagttcagcaggagc gcagacgcccccgcgtaccagcagggccagaaccagctctataacgagctcaatctaggacgaagaga ggagtacgatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggcgaaagccgagaaggaaga accctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggcctacagtgagattgggat gaaaggcgagcgccggaggggcaaggggcacgatggcctttaccagggtctcagtacagccaccaag gacacctacgacgcccttcacatgcaggccctgcccccctcgc	アキシカブタゲンシロルユーセル CD19 CAR ヌクレオチド配列
81	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRAS QDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYS LTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEITGSTSGSGKPGSGE GSTKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPP RKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQT DDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSSAAAIEVMYPPP YLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYS LLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPR DFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDK RRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERR RGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	アキシカブタゲンシロルユーセル CD19 CAR アミノ酸配列
82	DIVLTQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVNYMDWYQKKPGSSPKPW IYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWSFN PPTFGGGTKLEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVQLQQSGAELVKPG ASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGQGLEWIGAIYPGNGDTS YNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSADYYCARSNYYGS SYWFFDVWGAGTTVTVSS	Whitlow リンカーを有する抗 CD20 Leu16 scFv 全体配列
83	DIVLTQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVNYMDWYQKKPGSSPKPW IYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWSFN PPTFGGGTKLEIK	抗 CD20 Leu16 scFv 軽鎖可変領域

84	RASSSVNYMD	抗 CD20 Leu16 scFv 軽鎖 CDR1
85	ATSNLAS	抗 CD20 Leu16 scFv 軽鎖 CDR2
86	QQWSFNPPT	抗 CD20 Leu16 scFv 軽鎖 CDR3
87	EVQLQQSGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGQGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSADYYCARSNYYGSSYWFFDVWGAGTTVTVSS	抗 CD20 Leu16 scFv 重鎖
88	SYNMH	抗 CD20 Leu16 scFv 重鎖 CDR1
89	AIYPGNGDTSYNQKFKG	抗 CD20 Leu16 scFv 重鎖 CDR2
90	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCAREVTGDLEDAFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQTIWSYLNWYQQRPGKAPNLLIYAASSLQSGVPSRFSGRGSGTDFTLTISSLQAEDFATYYCQQSYSIPQTFGQGTKLEIK	3xG4S リンカーを有する抗 CD22 m971 scFv 全体配列
91	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCAREVTGDLEDAFDIWGQGTMVTVSS	抗 CD22 m971 scFv 重鎖可変領域
92	GDSVSSNSAA	抗 CD22 m971 scFv 重鎖 CDR1
93	TYYRSKWYN	抗 CD22 m971 scFv 重鎖 CDR2
94	AREVTGDLEDAFDI	抗 CD22 m971 scFv 重鎖 CDR3
95	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQTIWSYLNWYQQRPGKAPNLLIYAASSLQSGVPSRFSGRGSGTDFTLTISSLQAEDFATYYCQQSYSIPQTFGQGTKLEIK	抗 CD22 m971 scFv 軽鎖

96	QTIWSY	抗 CD22 m971 scFv 軽鎖 CDR1
97	AAS	抗 CD22 m971 scFv 軽鎖 CDR2
98	QQSYSIPQT	抗 CD22 m971 scFv 軽鎖 CDR3
99	QVQLQQSGPGMVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSVAWNWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSTWYNDYAVSMKSRITINPDTNKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCAREVTGDLEDAFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMIQSPSSLSASVGDRVTITCRASQTIWSYLNWYRQRPGEAPNLLIYAASSLQSGVPSRFSGRGSGTDFTLTISSLQAEDFATYYCQQSYSIPQTFGQGTKLEIK	3xG4S リンカーを有する抗 CD22 m971-L7 scFv 全体配列
100	QVQLQQSGPGMVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSVAWNWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSTWYNDYAVSMKSRITINPDTNKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCAREVTGDLEDAFDIWGQGTMVTVSS	抗 CD22 m971-L7 scFv 重鎖可変領域
101	GDSVSSNSVA	抗 CD22 m971-L7 scFv 重鎖 CDR1
102	TYYRSTWYN	抗 CD22 m971-L7 scFv 重鎖 CDR2
103	AREVTGDLEDAFDI	抗 CD22 m971-L7 scFv 重鎖 CDR3
104	DIQMIQSPSSLSASVGDRVTITCRASQTIWSYLNWYRQRPGEAPNLLIYAASSLQSGVPSRFSGRGSGTDFTLTISSLQAEDFATYYCQQSYSIPQTFGQGTKLEIK	抗 CD22 m971-L7 scFv 軽鎖可変領域
105	QTIWSY	抗 CD22 m971-L7 scFv 軽鎖 CDR1
106	AAS	抗 CD22 m971-L7 scFv 軽鎖 CDR2
107	QQSYSIPQT	抗 CD22 m971-L7 scFv 軽鎖 CDR3

108	DIVLTQSPASLAMSLGKRATISCRASESVSVIGAHLIHWYQQKPGQP PKLLIYLASNLETGVPARFSGSGSGTDFTLTIDPVEEDDVAIYSCLQS RIFPRTFGGGTKLEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQIQLVQSGPELKKP GETVKISCKASGYTFTDYSINWVKRAPGKGLKWMGWINTETREPA YAYDFRGRFAFSLETSASTAYLQINNLKYEDTATYFCALDYSYAM DYWGQGTSVTVSS	Whitlow リンカーを有する抗BCMA C11D5.3 scFv 全体配列
109	DIVLTQSPASLAMSLGKRATISCRASESVSVIGAHLIHWYQQKPGQP PKLLIYLASNLETGVPARFSGSGSGTDFTLTIDPVEEDDVAIYSCLQS RIFPRTFGGGTKLEIK	抗 BCMA C11D5.3 scFv 軽鎖可変領域
110	RASESVSVIGAHLIH	抗 BCMA C11D5.3 scFv 軽鎖 CDR1
111	LASNLET	抗 BCMA C11D5.3 scFv 軽鎖 CDR2
112	LQSRIFPRT	抗 BCMA C11D5.3 scFv 軽鎖 CDR3
113	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSINWVKRAPGKGLK WMGWINTETREPAYAYDFRGRFAFSLETSASTAYLQINNLKYEDT ATYFCALDYSYAMDYWGQGTSVTVSS	抗 BCMA C11D5.3 scFv 重鎖可変領域
114	DYSIN	抗 BCMA C11D5.3 scFv 重鎖 CDR1
115	WINTETREPAYAYDFRG	抗 BCMA C11D5.3 scFv 重鎖 CDR2
116	DYSYAMDY	抗 BCMA C11D5.3 scFv 重鎖 CDR3
117	DIVLTQSPPSLAMSLGKRATISCRASESVTILGSHLIYWYQQKPGQPP TLLIQLASNVQTGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDDVAVYYCLQS RTIPRTFGGGTKLEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQIQLVQSGPELKKP GETVKISCKASGYTFRHYSMNWVKQAPGKGLKWMGRINTESGVPI YADDFKGRFAFSVETSASTAYLVINNLKDEDTASYFCSNDYLYSLD FWGQGTALTVSS	Whitlow リンカーを有する抗BCMA C12A3.2 scFv 全体配列
118	DIVLTQSPPSLAMSLGKRATISCRASESVTILGSHLIYWYQQKPGQPP TLLIQLASNVQTGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDDVAVYYCLQS RTIPRTFGGGTKLEIK	抗 BCMA C12A3.2 scFv 軽鎖可変領域

119	RASESVTILGSHLIY	抗 BCMA C12A3.2 scFv 軽鎖 CDR1
120	LASNVQT	抗 BCMA C12A3.2 scFv 軽鎖 CDR2
121	LQSRTIPRT	抗 BCMA C12A3.2 scFv 軽鎖 CDR3
122	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFRHYSMNWVKQAPGKGL KWMGRINTESGVPIYADDFKGRFAFSVETSASTAYLVINNLKDEDT ASYFCSNDYLYSLDFWGQGTALTVSS	抗 BCMA C12A3.2 scFv 重鎖可変領域
123	HYSMN	抗 BCMA C12A3.2 scFv 重鎖 CDR1
124	RINTESGVPIYADDFKG	抗 BCMA C12A3.2 scFv 重鎖 CDR2
125	DYLYSLDF	抗 BCMA C12A3.2 scFv 重鎖 CDR3
126	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGL EWVSSISGSGDYIYYADSVKGRFTISRDISKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCAKEGTGANSSLADYRGQGTLVTVSS	抗 BCMA FHVH33 全体配列
127	GFTFSSYA	抗 BCMA FHVH33 CDR1
128	ISGSGDYI	抗 BCMA FHVH33 CDR2
129	AKEGTGANSSLADY	抗 BCMA FHVH33 CDR3
130	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLL IYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQKYDLL TFGGGTKVEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQLQLQESGPGLVKPSETL SLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSISYSGSTYYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDRGDTILDVWG QGTMVTVSS	Whitlow リンカーを有する抗 BCMA CT103A scFv 全体配列
131	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLL IYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQKYDLL TFGGGTKVEIK	抗 BCMA CT103A scFv 軽鎖可変領域

132	QSISSY	抗 BCMA CT103A scFv 軽鎖 CDR1
133	AAS	抗 BCMA CT103A scFv 軽鎖 CDR2
134	QQKYDLLT	抗 BCMA CT103A scFv 軽鎖 CDR3
135	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGL EWIGSISYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAV YYCARDRGDTILDVWGQGTMVTVSS	抗 BCMA CT103A scFv 重鎖可変領域
136	GGSISSSSYY	抗 BCMA CT103A scFv 重鎖 CDR1
137	ISYSGST	抗 BCMA CT103A scFv 重鎖 CDR2
138	ARDRGDTILDV	抗 BCMA CT103A scFv 重鎖 CDR3

139	atggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccggacatcca gatgacccagtctccatcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcacttgccgggcaagtca gagcattagcagctatttaaattggtatcagcagaaaccagggaaagcccctaagctcctgatctatgctgc atccagtttgcaaagtggggtcccatcaaggttcagtggcagtggatctgggacagatttcactctcaccatc agcagtctgcaacctgaagattttgcaacttactactgtcagcaaaaatacgacctcctcacttttggcggag ggaccaaggttgagatcaaaggcagcaccagcggctccggcaagcctggctctggcgagggcagcaca aagggacagctgcagctgcaggagtcgggcccaggactggtgaagccttcggagaccctgtcctcacc tgcactgtctctggtggctccatcagcagtagtagttactactggggctggatccgccagccccagggaa ggggctggagtggattgggagtatctcctatagtgggagcacctactacaacccgtccctcaagagtcgag tcaccatatccgtagacacgtccaagaaccagttctccctgaagctgagttctgtgaccgccgcagacacg gcggtgtactactgcgccagagatcgtggagacaccatactagacgtatggggtcagggtacaatggtca ccgtcagctcattcgtgcccgtgttcctgcccgccaaacctaccaccacccctgcccctagacctcccaccc cagccccaacaatcgccagccagcctctgtctctgcggcccgaagcctgtagacctgctgccggcggag ccgtgcacaccagaggcctggacttcgcctgcgacatctacatctgggcccctctggccggcacctgtgg cgtgctgctgctgagcctggtgatcaccctgtactgcaaccaccggaacaaacggggcagaaagaaactc ctgtatatattcaaacaaccatttatgagaccagtacaaactactcaagaggaagatggctgtagctgccgat ttccagaagaagaagaaggaggatgtgaactgagagtgaagttcagcagatccgccgacgcccctgcct accagcagggacagaaccagctgtacaacgagctgaacctgggcagacgggaagagtacgacgtgctg gacaagcggagaggccgggaccccgagatgggcggaaagcccagacggaagaaccccccaggaagg cctgtataacgaactgcagaaagacaagatggccgaggcctacagcgagatcggcatgaagggcgagc ggaggcgcggcaagggccacgatggcctgtaccagggcctgagcaccgccaccaaggacacctacga cgccctgcacatgcaggccctgcccccccaga	例示的な BCMA CAR ヌクレオチド配列
140	MALPVTALLLPLALLLHAARPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS QSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFATYYCQQKYDLLTFGGGTKVEIKGSTSGSGKPGSGEG STKGQLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPP GKGLEWIGSISYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCARDRGDTILDVWGQGTMVTVSSFVPVFLPAKPTTTPAP RPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLA GTCGVLLLSLVITLYCNHRNKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEED GCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRR EEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSE IGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	例示的な BCMA CAR アミノ酸配列
141	ACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC	CD8 膜貫通
142	TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPE	CD8 ヒンジ
143	GGGGSGGGGSGGGGS	リンカー
144	SNYYGSSYWFFDV	抗 CD20 Leu16 scFv 重鎖 CDR3
145	GFTFSGYW	CDR-H1
146	ISPGGGST	CDR-H2
147	ASSLTATHTYEYDY	CDR-H3

148	EVQLVESGGGLVQSGGSLRLSCAASGFTFSGYWMYWVRQAPGK GLEWVSAISPGGGSTYYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLEP EDTALYYCASSLTATHTYEYDYWGQGTQVTVSS	VHH
149	GYTFSNYW	CDR-H1
150	ILPGSGST	CDR-H2
151	ARRGYGYDEGFDY	CDR-H3
152	QDINSY	CDR-L1
153	RAN	CDR-L2
154	LQYDEFPPT	CDR-L3
155	QVQLQQSGAELMKPGASVKMSCKATGYTFSNYWIEWVKQRPGH GLEWIGEILPGSGSTSYNEKFKGKATFTADTSSSTAYMQLSSLTSE DSAVYYCARRGYGYDEGFDYWGQGSTLTVSS	VH
156	DIKMTQSPSSMYASLGERVTITCKASQDINSYLSWFQQKPGKSPKT LIYRANRLVDGVPSRFSGSGSGQDYSLTISSLEYEDMGIYYCLQYD EFPPTFGAGTKLELKR	VL
157	QVQLQQSGAELMKPGASVKMSCKATGYTFSNYWIEWVKQRPGH GLEWIGEILPGSGSTSYNEKFKGKATFTADTSSSTAYMQLSSLTSE DSAVYYCARRGYGYDEGFDYWGQGSTLTVSSGGGGSGGGGSGG GGSDIKMTQSPSSMYASLGERVTITCKASQDINSYLSWFQQKPGK SPKTLIYRANRLVDGVPSRFSGSGSGQDYSLTISSLEYEDMGIYYC LQYDEFPPTFGAGTKLELKR	scFv
158	GYTFTDYV	CDR-H1
159	IYPGSGSS	CDR-H2
160	ARPGDLGFAY	CDR-H3
161	QSVDYDGDSY	CDR-L1
162	AAS	CDR-L2
163	QQSNKDPFT	CDR-L3
164	QVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTDYVISWVRQAPGQG LEWIGEIYPGSGSSYYNEKFKGRATLTADKSSNTAYMQLSSLRSE DSAVYFCARPGDLGFAYWGQGTLVTVSS	VH
165	DIVLTQSPSSLAVSLGQRATISCKASQSVDYDGDSYMNWYQQKP GQPPKLLIYAASNLESGIPARFSGSGSGTDFTLTIHPVEEEDAATYY CQQSNKDPFTFGGGTKLELKR	VL
166	QVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTDYVISWVRQAPGQG LEWIGEIYPGSGSSYYNEKFKGRATLTADKSSNTAYMQLSSLRSE DSAVYFCARPGDLGFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVLTQSPSSLAVSLGQRATISCKASQSVDYDGDSYMNWYQQKP GQPPKLLIYAASNLESGIPARFSGSGSGTDFTLTIHPVEEEDAATYY CQQSNKDPFTFGGGTKLELKR	scFv
167	GGTFSSYA	CDR-H1
168	INPNSGGT	CDR-H2
169	ARDGYSGSYSD	CDR-H3
170	QSVLSSSYNKNY	CDR-L1

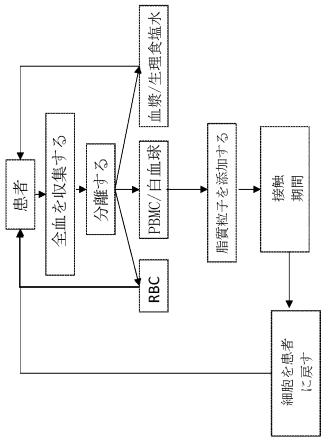
171	WAS	CDR-L2
172	QQYYSTPWT	CDR-L3
173	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYSGSYSDWGQGTLVTVSS	VH
174	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLSSSYNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTPWTFGQGTKVEIK	VL
175	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYSGSYSDWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLSSSYNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTPWTFGQGTKVEIK	scFv
176	GYTFTSYD	CDR-H1
177	IIPLSGAP	CDR-H2
178	ARGALYNWNDGWFDP	CDR-H3
179	QDIGDY	CDR-L1
180	DAS	CDR-L2
181	QQANSFPLT	CDR-L3
182	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYDINWVRQAPGQGLEWMGGIIPLSGAPNYAHKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGALYNWNDGWFDPWGQGTLVTVSS	VH
183	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIGDYLAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGTKVEIK	VL
184	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYDINWVRQAPGQGLEWMGGIIPLSGAPNYAHKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGALYNWNDGWFDPWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIGDYLAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGTKVEIK	scFv
185	GDTFSDHA	CDR-H1
186	MNPKIGNT	CDR-H2
187	VYDSSGYDAFDI	CDR-H3
188	QSVLSTSYNRNF	CDR-L1
189	QQYYSTPYT	CDR-L3
190	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGDTFSDHAINWVRQAPGQGLEWMGWMNPKIGNTGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCVYDSSGYDAFDIWGQGTTVTVSS	VH
191	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLSTSYNRNFLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRQSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTPYTFGQGTKLEIK	VL

192	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGDTFSDHAINWVRQAPGQG LEWMGWMNPKIGNTGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCVYDSSGYDAFDIWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLSTSYNRNFLAWYQQ KPGQPPKLLIYWASTRQSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAV YYCQQYYSTPYTFGQGTKLEIK	scFv
193	GYSLITHW	CDR-H1
194	INPSDGVT	CDR-H2
195	AREYYGEGFDY	CDR-H3
196	QGISNY	CDR-L1
197	SAS	CDR-L2
198	QQSYSTPLT	CDR-L3
199	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSLITHWMHWVRQAPGQG LEWMGMINPSDGVTYYAQTFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSE DTAVYYCAREYYGEGFDYWGQGTLVTVSS	VH
200	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLAWYQQKPGKAPKL LIYSASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYST PLTFGGGTKVEIKR	VL
201	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSLITHWMHWVRQAPGQG LEWMGMINPSDGVTYYAQTFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSE DTAVYYCAREYYGEGFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLAWYQQKPGKAPKL LIYSASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYST PLTFGGGTKVEIKR	scFv
202	GYWMY	CDR-H1
203	AISPGGGSTYYPDSVKG	CDR-H2
204	SLTATHTYEYDY	CDR-H3
205	GFTFSGY	CDR-H1
206	SPGGGS	CDR-H2
207	NYWIE	CDR-H1
208	EILPGSGSTSYNEKFKG	CDR-H2
209	RGYGYDEGFDY	CDR-H3
210	KASQDINSYLS	CDR-L1
211	RANRLVD	CDR-L2
212	GYTFSNY	CDR-H1
213	LPGSGS	CDR-H2
214	DYVIS	CDR-H1
215	EIYPGSGSSYYNEKFKG	CDR-H2
216	PGDLGFAY	CDR-H3
217	KASQSVDYDGDSYMN	CDR-L1
218	AASNLES	CDR-L2
219	GYTFTDY	CDR-H1

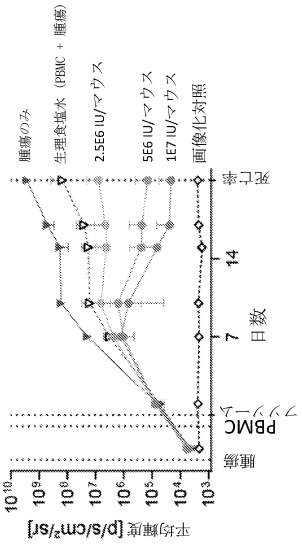
220	YPGSGS	CDR-H2
221	SYAIS	CDR-H1
222	WINPNSGGTNYAQKFQG	CDR-H2
223	DGYSGSYSD	CDR-H3
224	KSSQSVLSSSYNKNYLA	CDR-L1
225	WASTRES	CDR-L2
226	GGTFSSY	CDR-H1
227	NPNSGG	CDR-H2
228	SYDIN	CDR-H1
229	GIIPLSGAPNYAHKFQG	CDR-H2
230	GALYNWNDGWFDP	CDR-H3
231	RASQDIGDYLA	CDR-L1
232	DASSLQS	CDR-L2
233	GYTFTSY	CDR-H1
234	IPLSGA	CDR-H2
235	DHAIN	CDR-H1
236	WMNPKIGNTGYAQKFQG	CDR-H2
237	DSSGYDAFDI	CDR-H3
238	KSSQSVLSTSYNRNFLA	CDR-L1
239	WASTRQS	CDR-L2
240	GDTFSDH	CDR-H1
241	NPKIGN	CDR-H2
242	THWMH	CDR-H1
243	MINPSDGVTYYAQTFQG	CDR-H2
244	EYYGEGFDY	CDR-H3
245	RASQGISNYLA	CDR-L1
246	SASNLQS	CDR-L2
247	GYSLITH	CDR-H1
248	NPSDGV	CDR-H2

【図面】

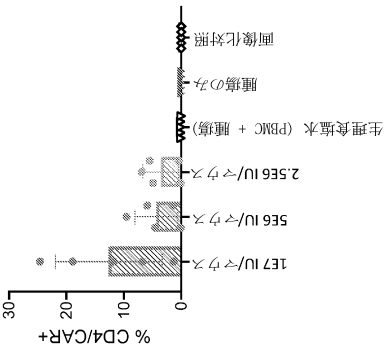
【図１】



【図２Ａ】



【図２Ｂ】



【配列表】

<u>20245289810000001.xml</u>

【手続補正書】
【提出日】令和６年４月４日(２０２４.４.４)
【手続補正１】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】配列表
【補正方法】変更
【補正の内容】
【配列表】
２０２４５２８９８１０００００１.ｘｍｌ

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/074484

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C12N15/86 C12N15/87 C12N5/0783
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C12N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JAMALI AREZOO ET AL: "Highly Efficient and Selective CAR-Gene Transfer Using CD4- and CD8-Targeted Lentiviral Vectors", MOLECULAR THERAPY- METHODS & CLINICAL DEVELOPMENT, vol. 13, 1 June 2019 (2019-06-01), pages 371-379, XP055843105, GB ISSN: 2329-0501, DOI: 10.1016/j.omtm.2019.03.003 abstract page 372, last paragraph - page 373, left-hand column, paragraph 1 ----- -/--	1-179

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [ ] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
21 December 2022	25/01/2023

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Herrmann, Klaus

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/074484

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	QI ZHOU ET AL: "Exclusive Transduction of Human CD4 + T Cells upon Systemic Delivery of CD4-Targeted Lentiviral Vectors", THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY, vol. 195, no. 5, 31 July 2015 (2015-07-31) , pages 2493-2501, XP055320484, US ISSN: 0022-1767, DOI: 10.4049/jimmunol.1500956 abstract page 2494, left-hand column, paragraph 3 - right-hand column, paragraph 1 figure 2 page 2498, right-hand column, paragraph 3 -----	1-179
X	GENG X ET AL: "Efficient delivery of lentiviral vectors into resting human CD4 T cells", GENE THERAPY, vol. 21, no. 4, 27 February 2014 (2014-02-27), pages 444-449, XP093009700, GB ISSN: 0969-7128, DOI: 10.1038/gt.2014.5 Retrieved from the Internet: URL:https://www.nature.com/articles/gt2014 5> abstract page 444, right-hand column, last paragraph figure 1 -----	1-179

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/074484

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. [ ] forming part of the international application as filed.

   b. [X] furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13*ter*.1(a)).

      [X] accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.

2. [ ] With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.

3. Additional comments:

The sequence listing on the date of filing was not WIPO Standard ST.26 compliant, therefore not used for search purposes.

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*35/76*	*(2015.01)*	Ａ６１Ｋ	35/76	
Ａ６１Ｋ	*35/17*	*(2015.01)*	Ａ６１Ｋ	35/17	
Ａ６１Ｐ	*35/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00	
Ａ６１Ｋ	*47/20*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/20	
Ｃ１２Ｎ	*5/0783*	*(2010.01)*	Ｃ１２Ｎ	5/0783	
Ｃ１２Ｎ	*15/13*	*(2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/13	
Ｃ１２Ｎ	*15/12*	*(2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/12	
Ｃ０７Ｋ	*16/28*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｋ	16/28	
Ｃ０７Ｋ	*14/705*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｋ	14/705	

(32)優先日　令和4年5月13日(2022.5.13)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/392,833
(32)優先日　令和4年7月27日(2022.7.27)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(74)代理人　弁理士　井上 隆一
(74)代理人　100148699
弁理士　佐藤 利光
(74)代理人　100188433
弁理士　梅村 幸輔
(74)代理人　100128048
弁理士　新見 浩一
(74)代理人　100129506
弁理士　小林 智彦
(74)代理人　100114340
弁理士　大関 雅人
(74)代理人　100214396
弁理士　塩田 真紀
(74)代理人　100121072
弁理士　川本 和弥
(74)代理人　100221741
弁理士　酒井 直子
(74)代理人　100114926
弁理士　枝松 義恵
(72)発明者　チャルロ クリスティ
アメリカ合衆国 ワシントン州 ９８１０２ シアトル イースト ブレイン ストリート １８８ スイート ４００ サナ バイオテクノロジー，インコーポレイテッド内
(72)発明者　バンドロ クリストファー
アメリカ合衆国 ワシントン州 ９８１０２ シアトル イースト ブレイン ストリート １８８ スイート ４００ サナ バイオテクノロジー，インコーポレイテッド内

(72)発明者　エルペック クトゥル
アメリカ合衆国 ワシントン州 ９８１０２ シアトル イースト ブレイン ストリート １８８ スイート ４００ サナ バイオテクノロジー，インコーポレイテッド内
(72)発明者　エナイダウィ ハナネ
アメリカ合衆国 ワシントン州 ９８１０２ シアトル イースト ブレイン ストリート １８８ スイート ４００ サナ バイオテクノロジー，インコーポレイテッド内
(72)発明者　フォスター アーロン
アメリカ合衆国 ワシントン州 ９８１０２ シアトル イースト ブレイン ストリート １８８ スイート ４００ サナ バイオテクノロジー，インコーポレイテッド内
(72)発明者　フライ ザック
アメリカ合衆国 ワシントン州 ９８１０２ シアトル イースト ブレイン ストリート １８８ スイート ４００ サナ バイオテクノロジー，インコーポレイテッド内
(72)発明者　ジョンソン アダム
アメリカ合衆国 ワシントン州 ９８１０２ シアトル イースト ブレイン ストリート １８８ スイート ４００ サナ バイオテクノロジー，インコーポレイテッド内
(72)発明者　マッケンジー ローレン ペッパー
アメリカ合衆国 ワシントン州 ９８１０２ シアトル イースト ブレイン ストリート １８８ スイート ４００ サナ バイオテクノロジー，インコーポレイテッド内
(72)発明者　マティアス アルバート ルゾー
アメリカ合衆国 ワシントン州 ９８１０２ シアトル イースト ブレイン ストリート １８８ スイート ４００ サナ バイオテクノロジー，インコーポレイテッド内
(72)発明者　シャー ジャゲシュ ヴィジャイクマー
アメリカ合衆国 ワシントン州 ９８１０２ シアトル イースト ブレイン ストリート １８８ スイート ４００ サナ バイオテクノロジー，インコーポレイテッド内

Ｆターム（参考）　4B063　QA20 QQ08 QR32 QR80 QS40 QX10
4B065　AA90X AB01 AC14 BA02 CA24 CA44
4C076　AA12 BB11 CC27
4C087　AA01 AA02 AA03 BB37 CA04 CA10 CA12 NA14 ZB26
4H045　AA10 AA11 AA20 AA30 BA10 BA41 CA40 DA50 DA76 EA20
FA74