

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第1区分

【発行日】平成30年5月31日(2018.5.31)

【公表番号】特表2017-513472(P2017-513472A)

【公表日】平成29年6月1日(2017.6.1)

【年通号数】公開・登録公報2017-020

【出願番号】特願2016-561746(P2016-561746)

【国際特許分類】

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

A 6 1 K 35/12 (2015.01)

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 35/17 (2015.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 5/10 Z N A

A 6 1 K 35/12

A 6 1 P 37/02

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 35/17 Z

C 1 2 N 15/00 A

【手続補正書】

【提出日】平成30年4月9日(2018.4.9)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

GCN2をコードする遺伝子および/またはPRDM1をコードする遺伝子を、DNA切断によって該遺伝子を選択的に不活性化することができるレアカットエンドヌクレアーゼの使用によって不活性化することによって、免疫細胞を改変する工程

を含む、アルギニンおよび/またはトリプトファン枯渇微小環境に対して抵抗性を有する免疫細胞を作製するための方法。

【請求項2】

前記免疫細胞が、GCN2をコードする遺伝子を不活性化することによって改変されている、請求項1記載の方法。

【請求項3】

前記免疫細胞が、PRDM1をコードする遺伝子を不活性化することによって改変されている、請求項1または2に記載の方法。

【請求項4】

前記レアカットエンドヌクレアーゼが、TALE-ヌクレアーゼ、メガヌクレアーゼ、ジンクフィンガーヌクレアーゼ(ZFN)、またはRNAガイドエンドヌクレアーゼである、請求項1~3のいずれか一項記載の方法。

【請求項5】

前記RNAガイドエンドヌクレアーゼがCas9である、請求項4記載の方法。

【請求項6】

前記免疫細胞において、T細胞受容体（TCR）の成分をコードする少なくとも1種類の遺伝子が不活性化されている、請求項1～5のいずれか一項記載の方法。

【請求項7】

前記免疫細胞が、悪性細胞の表面に発現している少なくとも1種類の抗原に対して向けられたキメラ抗原受容体（CAR）を発現する、請求項1～6のいずれか一項記載の方法。

【請求項8】

GCN2をコードする遺伝子および/またはPRDM1をコードする遺伝子が、レアカットエンドヌクレアーゼによる切断によって不活性化されていることを特徴とする、操作された免疫細胞。

【請求項9】

GCN2をコードする遺伝子が不活性化されている、請求項8記載の操作された免疫細胞。

【請求項10】

PRDM1をコードする遺伝子が不活性化されている、請求項8または9に記載の操作された免疫細胞。

【請求項11】

GCN2をコードする遺伝子をDNA切断によって選択的に不活性化することができるレアカットエンドヌクレアーゼを発現する、請求項8～10のいずれか一項記載の操作された免疫細胞。

【請求項12】

PRDM1をコードする遺伝子をDNA切断によって選択的に不活性化することができるレアカットエンドヌクレアーゼを発現する、請求項8～11のいずれか一項記載の操作された免疫細胞。

【請求項13】

前記レアカットエンドヌクレアーゼが、TALE-ヌクレアーゼ、メガヌクレアーゼ、ジンクフィンガーヌクレアーゼ（ZFN）、またはRNAもしくはDNAガイドエンドヌクレアーゼである、請求項8～12のいずれか一項記載の操作された免疫細胞。

【請求項14】

前記RNAガイドエンドヌクレアーゼがCas9である、請求項13記載の操作された免疫細胞。

【請求項15】

TCR受容体の成分をコードする少なくとも1種類の遺伝子が不活性化されていることをさらに特徴とする、請求項8～14のいずれか一項記載の操作された免疫細胞。

【請求項16】

悪性細胞の表面に発現している少なくとも1種類の抗原に対して向けられたキメラ抗原受容体（CAR）を発現する、請求項8～15のいずれか一項記載の操作された免疫細胞。

【請求項17】

癌の処置において使用するための医薬の製造における、請求項8～16のいずれか一項記載の操作された免疫細胞の使用。

【請求項18】

アルギナーゼを産生する腫瘍の処置において使用するための医薬の製造における、請求項8～16のいずれか一項記載の操作された免疫細胞の使用。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0040

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0040】

本発明の一局面について本明細書において示された詳しい内容は本発明の他の局面のいずれにも適用されることが理解される。

[本発明1001]

GCN2をコードする遺伝子および/またはPRDM1をコードする遺伝子を、DNA切断によって該遺伝子を選択的に不活性化することができるレアカットエンドヌクレアーゼの使用によって不活性化することによって、免疫細胞を改変する工程を含む、操作された免疫細胞を調製するための方法。

[本発明1002]

前記免疫細胞が、GCN2をコードする遺伝子を不活性化することによって改変されている、本発明1001の方法。

[本発明1003]

GCN2が、SEQ ID NO: 1に示したヒトGCN2、またはSEQ ID NO: 1の全長にわたってSEQ ID NO: 1に示したヒトGCN2と少なくとも約80%の配列同一性を有するその機能的変種である、本発明1001~1002のいずれかの方法。

[本発明1004]

前記免疫細胞が、PRDM1をコードする遺伝子を不活性化することによって改変されている、本発明1001~1003のいずれかの方法。

[本発明1005]

PRDM1が、SEQ ID NO: 2に示したヒトPRDM1、またはSEQ ID NO: 2の全長にわたってSEQ ID NO: 2に示したヒトPRDM1と少なくとも約80%の配列同一性を有するその機能的変種である、本発明1001~1004のいずれかの方法。

[本発明1006]

前記レアカットエンドヌクレアーゼが、前記免疫細胞に導入されている外因性核酸分子によってコードされる、本発明1001~1005のいずれかの方法。

[本発明1007]

前記レアカットエンドヌクレアーゼが、SEQ ID NO: 3またはSEQ ID NO: 4に示した配列に結合する、本発明1001~1006のいずれかの方法。

[本発明1008]

前記レアカットエンドヌクレアーゼが、TALE-ヌクレアーゼ、メガヌクレアーゼ、ジンクフィンガーヌクレアーゼ(ZFN)、またはRNAガイドエンドヌクレアーゼである、本発明1006または1007のいずれかの方法。

[本発明1009]

前記レアカットエンドヌクレアーゼがTALE-ヌクレアーゼである、本発明1006~1008のいずれかの方法。

[本発明1010]

前記レアカットエンドヌクレアーゼがRNAガイドエンドヌクレアーゼである、本発明1006~1008のいずれかの方法。

[本発明1011]

前記RNAガイドエンドヌクレアーゼがCas9である、本発明1010の方法。

[本発明1012]

T細胞受容体(TCR)の成分をコードする少なくとも1種類の遺伝子を不活性化する工程をさらに含む、本発明1001~1011のいずれかの方法。

[本発明1013]

T細胞受容体の成分をコードする少なくとも1種類の遺伝子が、該少なくとも1種類の遺伝子をDNA切断によって選択的に不活性化することができるレアカットエンドヌクレアーゼの使用により不活性化される、本発明1012の方法。

[本発明1014]

前記レアカットエンドヌクレアーゼが、前記免疫細胞に導入された外因性核酸分子によってコードされる、本発明1013の方法。

[本発明1015]

前記レアカットエンドヌクレアーゼが、TALE-ヌクレアーゼ、メガヌクレアーゼ、ジンクフィンガーヌクレアーゼ(ZFN)、またはRNAガイドエンドヌクレアーゼである、本発明1013または1014の方法。

[本発明1016]

前記TCRの成分がTCR である、本発明1012～1015のいずれかの方法。

[本発明1017]

悪性細胞の表面に発現している少なくとも1種類の抗原に対して向けられたキメラ抗原受容体（CAR）を 前記免疫細胞において発現させる工程をさらに含む、本発明1001～1016のいずれかの方法。

[本発明1018]

前記CARが、前記免疫細胞に導入した外因性核酸分子によってコードされる、本発明1017の方法。

[本発明1019]

前記CARが、CD19、CD33、CD123、CS1、BCMA、CD38、5T4、ROR1、およびEGFRvIIIから選択される抗原に対して向けられる、本発明1017または1018の方法。

[本発明1020]

前記免疫細胞がT細胞である、本発明1001～1019のいずれかの方法。

[本発明1021]

（a）患者またはドナー由来の免疫細胞を提供する工程；

（b）本発明1001～1020のいずれかにしたがって該免疫細胞をエクスピボで調製する工程；

（c）結果として生じる操作された免疫細胞を増殖させる工程を含む、免疫療法で用いられる免疫細胞を操作するための方法。

[本発明1022]

癌と診断された患者内に前記免疫細胞を注入する工程をさらに含む、本発明1021の方法。

[本発明1023]

本発明1001～1020のいずれかの方法または本発明1021もしくは1022のいずれかの方法によって得ることができる、操作された免疫細胞。

[本発明1024]

GCN2をコードする遺伝子および/またはPRDM1をコードする遺伝子が、レアカットエンドヌクレアーゼによる切断によって不活性化されていることを特徴とする、操作された免疫細胞。

[本発明1025]

GCN2をコードする遺伝子が不活性化されている、本発明1024の操作された免疫細胞。

[本発明1026]

GCN2が、SEQ ID NO: 1に示したヒトGCN2、またはSEQ ID NO: 1の全長にわたってSEQ ID NO: 1に示したヒトGCN2と少なくとも約80%の配列同一性を有するその機能的変種である、本発明1025の操作された免疫細胞。

[本発明1027]

PRDM1をコードする遺伝子が不活性化されている、本発明1023～1026のいずれかの操作された免疫細胞。

[本発明1028]

PRDM1が、SEQ ID NO: 2に示したヒトPRDM1、またはSEQ ID NO: 2の全長にわたってSEQ ID NO: 2に示したヒトPRDM1と少なくとも約80%の配列同一性を有するその機能的変種である、本発明1027の操作された免疫細胞。

[本発明1029]

GCN2をコードする遺伝子をDNA切断によって選択的に不活性化することができるレアカットエンドヌクレアーゼを発現する、本発明1023～1028のいずれかの操作された免疫細胞。

[本発明1030]

前記レアカットエンドヌクレアーゼが、SEQ ID NO: 3またはSEQ ID NO: 4に示した配列に結合する、本発明1029の操作された免疫細胞。

[本発明1031]

PRDM1をコードする遺伝子をDNA切断によって選択的に不活性化することができるレアカットエンドヌクレアーゼを発現する、本発明1023～1030のいずれかの操作された免疫細胞。

[本発明1032]

前記レアカットエンドヌクレアーゼをコードするヌクレオチド配列を含む外因性核酸分子を含む、本発明1023～1031のいずれかの操作された免疫細胞。

[本発明1033]

前記核酸が、前記免疫細胞による前記レアカットエンドヌクレアーゼの発現を可能にするベクターである、本発明1032の操作された免疫細胞。

[本発明1034]

前記核酸がトランスフェクトされたmRNAである、本発明1033の操作された免疫細胞。

[本発明1035]

前記レアカットエンドヌクレアーゼが、TALE-ヌクレアーゼ、メガヌクレアーゼ、ジンクフィンガーヌクレアーゼ（ZFN）、またはRNAもしくはDNAガイドエンドヌクレアーゼである、本発明1023～1034のいずれかの操作された免疫細胞。

[本発明1036]

前記レアカットエンドヌクレアーゼがTALE-ヌクレアーゼである、本発明1023～1035のいずれかの操作された免疫細胞。

[本発明1037]

前記レアカットエンドヌクレアーゼがRNAガイドエンドヌクレアーゼである、本発明1023～1036のいずれかの操作された免疫細胞。

[本発明1038]

前記RNAガイドエンドヌクレアーゼがCas9である、本発明1037の操作された免疫細胞。

[本発明1039]

TCR受容体の成分をコードする少なくとも1種類の遺伝子が不活性化されていることをさらに特徴とする、本発明1023～1038のいずれかの操作された免疫細胞。

[本発明1040]

悪性細胞の表面に発現している少なくとも1種類の抗原に対して向けられたキメラ抗原受容体（CAR）を発現する、本発明1023～1039のいずれかの操作された免疫細胞。

[本発明1041]

前記CARをコードするヌクレオチド配列を含む外因性核酸分子を含む、本発明1040の操作された免疫細胞。

[本発明1042]

前記CARが、CD19、CD33、CD123、CS1、BCMA、CD38、5T4、ROR1、およびEGFRvIIIから選択される抗原に対して向けられる、本発明1041の操作された免疫細胞。

[本発明1043]

T細胞であるか、またはT細胞に由来する、本発明1023～1042のいずれかの操作された免疫細胞。

[本発明1044]

医薬として使用するための、本発明1023～1043のいずれかの操作された免疫細胞。

[本発明1045]

癌の処置において使用するための、本発明1023～1044のいずれかの操作された免疫細胞。

[本発明1046]

アルギナーゼを産生する腫瘍の処置において使用するための、本発明1023～1045のいずれかの操作された免疫細胞。