

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第1区分

【発行日】令和2年5月14日(2020.5.14)

【公表番号】特表2019-518424(P2019-518424A)

【公表日】令和1年7月4日(2019.7.4)

【年通号数】公開・登録公報2019-026

【出願番号】特願2018-553989(P2018-553989)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/62	(2006.01)
C 0 7 K	14/725	(2006.01)
C 1 2 N	15/867	(2006.01)
C 1 2 N	7/01	(2006.01)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)
C 0 7 K	19/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 K	38/02	(2006.01)
A 6 1 K	47/68	(2017.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	31/7088	(2006.01)
A 6 1 K	35/76	(2015.01)
A 6 1 K	35/12	(2015.01)
A 6 1 P	31/12	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	17/00	(2006.01)
A 6 1 P	21/04	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	7/06	(2006.01)
A 6 1 P	37/02	(2006.01)
A 6 1 P	5/14	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	9/12	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
C 0 7 K	14/47	(2006.01)
C 1 2 N	9/48	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/62	Z N A Z
C 0 7 K	14/725	
C 1 2 N	15/867	Z
C 1 2 N	7/01	
C 1 2 N	5/10	
C 0 7 K	19/00	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 K	38/02	
A 6 1 K	47/68	
A 6 1 K	39/395	D
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 K	31/7088	

A 6 1 K	35/76
A 6 1 K	35/12
A 6 1 P	31/12
A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	17/00
A 6 1 P	21/04
A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	7/06
A 6 1 P	37/02
A 6 1 P	5/14
A 6 1 P	19/02
A 6 1 P	29/00
	1 0 1
A 6 1 P	9/12
A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	35/02
A 6 1 K	48/00
C 0 7 K	14/47
C 1 2 N	9/48

【手続補正書】

【提出日】令和2年4月6日(2020.4.6)

【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】

異種プロテアーゼ切断部位によって隔てられている2つのタンパク質ドメインを含む融合タンパク質であって、前記タンパク質ドメインのうちの第一のものが、条件的発現ドメインであり、前記タンパク質ドメインのうちの第二のものが、膜貫通タンパク質であり、(i)前記条件的発現ドメインが、前記融合タンパク質の表面発現および／または細胞外発現の第一のレベルに関連する第一の状態と、前記融合タンパク質の表面発現および／または細胞外発現の第二のレベルに関連する第二の状態とを有し、前記第二のレベルが、例えば、発現化合物の存在下で前記第一のレベルと比べて少なくとも2、3、4、5、10、20または30倍、上昇する。

(i i)前記異種プロテアーゼ切断部位が、フューリン切断部位である、但し、前記フューリン切断部位がアミノ酸配列S A R N R Q K R(配列番号981)を含まないことを条件とする、または

(i i i)前記タンパク質ドメインのうちの第二のものが、キメラ抗原受容体(CAR)である、

所望により、前記条件的発現ドメインが、分解ドメインまたは凝集ドメインである、融合タンパク質。

【請求項2】

異種プロテアーゼ切断部位によって隔てられている2つのタンパク質ドメインを含む融合タンパク質であって、前記タンパク質ドメインのうちの第一のものが、分解ドメインであり、前記タンパク質ドメインのうちの第二のものが、対象のタンパク質であり、所望により、前記タンパク質ドメインのうちの第二のものが、膜貫通タンパク質であり、所望により、前記タンパク質ドメインのうちの第二のものが、キメラ抗原受容体(CAR)である、融合タンパク質。

【請求項 3】

前記分解ドメインが、エストロゲン受容体（E R）ドメイン、F K B タンパク質（F K B P）ドメインまたはジヒドロ葉酸レダクターゼ（D H F R）から選択され、所望により、

(i) 前記分解ドメインが、エストロゲン受容体（E R）からのものであり、所望により、前記分解ドメインが、配列番号58または121のいずれかと少なくとも90、95、97、98、99、または100%同一であるアミノ酸配列を含む、

(i i) 前記分解ドメインが、F K B タンパク質（F K B P）からのものであり、所望により、前記分解ドメインが、配列番号56と少なくとも90、95、97、98、99、または100%同一であるアミノ酸配列を含む、または、

(i i i) 前記分解ドメインが、ジヒドロ葉酸レダクターゼ（D H F R）からのものであり、所望により、前記分解ドメインが、配列番号57と少なくとも90、95、97、98、99、または100%同一であるアミノ酸配列を含む、

請求項2に記載の融合タンパク質。

【請求項 4】

前記分解ドメインが、前記融合タンパク質の表面発現および／または細胞外発現の第一のレベルに関連する第一の状態と、前記融合タンパク質の表面発現および／または細胞外発現の第二のレベルに関連する第二の状態とを有し、前記第二のレベルが、例えば、安定化化合物の存在下で前記第一のレベルと比べて少なくとも2、3、4、5、10、20または30倍、上昇し、

所望により、

(i) 前記融合タンパク質が、エストロゲン受容体由来の分解ドメインを含む場合、前記安定化化合物が、バゼドキシフェンおよび4-ヒドロキシタモキシフェン（4-OHT）からなる群から選択される、または、

(i i) 前記融合タンパク質が、F K B タンパク質由来の分解ドメインを含む場合、前記安定化化合物が、S h i e l d - 1である、

請求項2または3に記載の融合タンパク質。

【請求項 5】

異種プロテアーゼ切断部位によって隔てられている2つのタンパク質ドメインを含む融合タンパク質であって、前記タンパク質ドメインのうちの第一のものが、凝集ドメインであり、前記タンパク質ドメインのうちの第二のものが、膜貫通タンパク質であり、

(i) 前記凝集ドメインが、前記融合タンパク質の表面発現および／または細胞外発現の第一のレベルに関連する第一の状態と、前記融合タンパク質の表面発現および／または細胞外発現の第二のレベルに関連する第二の状態とを有し、前記第二のレベルが、例えば、脱凝集化合物の存在下で前記第一のレベルと比べて少なくとも2、3、4、5、10、20または30倍、上昇する、

(i i) 前記異種プロテアーゼ切断部位が、フューリン切断部位であり、但し、前記フューリン切断部位がアミノ酸配列S A R N R Q K R（配列番号981）を含まないことを条件とする、または、

(i i i) 前記タンパク質ドメインのうちの第二のものが、キメラ抗原受容体（C A R）である、

融合タンパク質。

【請求項 6】

(i) 前記凝集ドメインが、二量体化ドメイン、例えば、ホモ二量体化またはヘテロ二量体化ドメインの、1、2、3、4、5、6、7、8、またはそれより多くの反復を含む、

(i i) 前記凝集ドメインが、F K B タンパク質（F K B P）からのものであり、所望により、前記凝集ドメインが、配列番号975または976のいずれかと少なくとも90、95、97、98、99、または100%同一であるアミノ酸配列を含む、

(i i i) 前記凝集ドメインが、F K B P F 3 6 M ドメインである、

(i v) 前記融合タンパク質が、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九または第十の凝集ドメインをさらに含み、所望により、前記第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九または第十の凝集ドメインが、前記第一の凝集ドメインと同じタイプの凝集ドメインである、

(v) 前記凝集ドメインが、同じ凝集ドメインとホモ二量体を形成する、

(v i) 前記融合タンパク質が、複数の凝集ドメインを含み、前記複数が、1タイプより多くの、例えば2タイプの凝集ドメインを含み、第一のタイプの凝集ドメインが、第二のタイプの凝集ドメインとヘテロ二量体を形成する、

(v i i) 前記融合タンパク質が、2、4、6、8または10個の凝集ドメインを含み、ならびに同数の第一のタイプの凝集ドメインと第二のタイプの凝集ドメインを含む、

(v i i i) 前記凝集ドメインが、第一のタイプと第二のタイプが交互になる順序、例えば、第一、第二、第一、第二、または第二、第一、第二、第一の順序で、前記融合タンパク質内に配置されている、または、

(i x) 前記融合タンパク質が、FKBタンパク質(FKB P)、例えばFKB P F36M、由来の凝集ドメインを含む場合、前記脱凝集化合物が、FK506、ラパマイシン、AP22542、AP21998およびShield-1からなる群から選択される、請求項5に記載の融合タンパク質。

【請求項7】

(i) 前記異種切断部位が、哺乳動物細胞内プロテアーゼにより切斷され、所望により、前記異種切断部位が、フューリン、PCSK1、PCSK5、PCSK6、PCSK7、カテプシンB、グランザイムB、第XA因子、エンテロキナーゼ、ゲナーゼ、ソルターゼ、precisionプロテアーゼ、トロンビン、TEVプロテアーゼおよびエラスターーゼ1からなる群から選択されるプロテアーゼにより切斷される、

(i i) 前記異種切断部位が、RX(K/R)Rコンセンサスモチーフ、RXXX[KR]Rコンセンサスモチーフ、RRXコンセンサスモチーフ、I-E-P-D-Xコンセンサスモチーフ(配列番号35)、Glu/Asp-Gly-Arg、Asp-Asp-Asp-Asp-Lys(配列番号36)、Pro-Gly-Ala-Ala-His-Tyr(配列番号37)、LPXTG/Aコンセンサスモチーフ、Leu-Glu-Val-Phe-Gln-Gly-Pro(配列番号38)、Leu-Val-Pro-Arg-Gly-Ser(配列番号40)、E-N-L-Y-F-Q-G(配列番号41)および[AGSV]-x(配列番号42)からなる群から選択される切断モチーフを有するポリペプチドを含む、

(i i i) 前記異種切断部位が、フューリンにより切斷され、所望により、前記融合タンパク質が、RTKR(配列番号123)、GTGAEDPRPSRKRRSLGDVG(配列番号125)、GTGAEDPRPSRKRR(配列番号127)、LQWLEQQVAKRRTKR(配列番号129)、GTGAEDPRPSRKRRSLGG(配列番号131)、GTGAEDPRPSRKRRSLG(配列番号133)、SLNLTESHNSRKKR(配列番号135)、およびCKINGYPKRGKRR(配列番号137)からなる群から選択されるフューリン切断部位を含み、所望により、前記融合タンパク質が、GTGAEDPRPSRKRRSLGDVG(配列番号125)のフューリン切断部位を含む、または

(i v) 前記異種プロテアーゼ切断部位が、哺乳動物細胞外プロテアーゼにより切斷され、所望により、前記哺乳動物細胞外プロテアーゼが、第XA因子、エンテロキナーゼ、ゲナーゼ、ソルターゼ、precisionプロテアーゼ、トロンビン、TEVプロテアーゼおよびエラスターーゼ1からなる群から選択され、所望により、前記異種切断部位が、Glu/Asp-Gly-Arg、Asp-Asp-Asp-Asp-Lys(配列番号36)、Pro-Gly-Ala-Ala-His-Tyr(配列番号37)、LPXTG/Aコンセンサスモチーフ、Leu-Glu-Val-Phe-Gln-Gly-Pro(配列番号38)、Leu-Val-Pro-Arg-Gly-Ser(配列番号40)、E-N-L-Y-F-Q-G(配列番号41)および[AGSV]-x(配列番号

42) からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するポリペプチドを含む、
請求項1～6のいずれか一項に記載の融合タンパク質。

【請求項8】

前記第二のタンパク質ドメインが、キメラ抗原受容体(CAR)であり、所望により、前記CARが、N末端からC末端方向に、抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン、そして1つまたは複数の細胞内シグナル伝達ドメインを含む、請求項1～7のいずれか一項に記載の融合タンパク質。

【請求項9】

(i) 前記細胞内シグナル伝達ドメインが、1つまたは複数の一次シグナル伝達ドメインを含み、所望により、前記1つまたは複数の一次シグナル伝達ドメインのうちの1つが、CD3-セータ共刺激ドメインを含む、または

(ii) 前記細胞内シグナル伝達ドメインが、1つまたは複数の共刺激シグナル伝達ドメインを含み、所望により、前記共刺激シグナル伝達ドメインのうちの1つまたは複数が、CD27、CD28、4-1BB(CD137)、OX40、GITR、CD30、CD40、ICOS、BAFFR、HVEM、ICAM-1、リンパ球機能関連抗原-1(LFA-1)、CD2、CD5、CD7、CD287、LIGHT、NKG2C、NKG2D、SLAMF7、NKp80、NKp30、NKp44、NKp46、CD160、B7-H3、およびCD83と特異的に結合するリガンドからなる群から選択される共刺激タンパク質からの細胞内ドメインであり、所望により、前記共刺激シグナル伝達ドメインのうちの1つまたは複数が、4-1BB共刺激ドメインまたはCD28共刺激ドメインを含む、

請求項8に記載の融合タンパク質。

【請求項10】

(i) 前記抗原結合ドメインが、scFvである、

(ii) 前記抗原結合ドメインが、CD19；CD123；CD22；CD30；CD171；CS-1；C型レクチン様分子-1、CD33；上皮増殖因子受容体変異体II(EGFRVIII)；ガングリオシドG2(GD2)；ガングリオシドGD3；TNF受容体ファミリーメンバーB細胞突然変異(BCMA)；Tn抗原[(TnAg)または(GalNAc-Ser/Thr)]；前立腺特異的膜抗原(PSMA)；受容体チロシンキナーゼ様オーファン受容体1(RORI)；Fms様チロシンキナーゼ3(FLT3)；腫瘍関連糖タンパク質72(TAG72)；CD38；CD44v6；癌胎児抗原(CEA)；上皮細胞接着分子(EPCAM)；B7H3(CD276)；KITT(CD117)；インターロイキン-13受容体サブユニットアルファ-2；メソセリン；インターロイキン11受容体アルファ(IL-11Ra)；前立腺幹細胞抗原(PSCA)；前立腺セリン21；血管内皮増殖因子受容体2(VEGFR2)；ルイス(Y)抗原；CD24；血小板由来増殖因子受容体ベータ(PDGFR-ベータ)；ステージ特異的胎児抗原-4(SSEA-4)；CD20；葉酸受容体アルファ；受容体型チロシンプロテインキナーゼERBB2(Her2/neu)；細胞表面関連ムチン1(MUC1)；上皮増殖因子受容体(EGFR)；神経細胞接着分子(NCAM)；プロスターゼ；前立腺性酸性ホスファターゼ(PAP)；伸長因子2突然変異型(ELF2M)；エフリンB2；線維芽細胞活性化タンパク質アルファ(FAP)；インスリン様増殖因子1受容体(IGF-I受容体)、炭酸脱水酵素IX(CAIX)；プロテアソーム(プロソーム、マクロパイン)サブユニット、ベータ型、9(LMP2)；糖タンパク質100(gp100)；切断点クラスター領域(BCR)とエーベルソンマウス白血病ウイルス性癌遺伝子ホモログ1(Abl)とからなる癌遺伝子融合タンパク質(bcr-abl)；チロシナーゼ；エフリンA型受容体2(EphA2)；フコシルGM1；シアリルルイス接着分子(sLe)；ガングリオシドGM3；トランスグルタミナーゼ5(TGS5)；高分子量メラノーマ関連抗原(HMWMAA)；o-アセチル-GD2ガングリオシド(OAcGD2)；葉酸受容体ベータ；腫瘍内皮マーカー1(TEM1/CD248)；腫瘍内皮マーカー7関連(TEM7R)；クローディン6(CLDN6)；甲状腺刺激ホルモン受容

体 (TSHR) ; Gタンパク質共役型受容体クラスCグループ5、メンバーD (GPRC5D) ; X染色体オープンリーディングフレーム61 (CXORF61) ; CD97; CD179a; 未分化リンパ腫キナーゼ (ALK) ; ポリシアル酸 ; 胎盤特異的1 (PLAC1) ; グロボH糖セラミド (GloboH) の六糖類部分 ; 乳腺分化抗原 (NY-BR-1) ; ウロプラキン2 (UPK2) ; A型肝炎ウイルス細胞受容体1 (HAVCR1) ; アドレナリン受容体ベータ3 (ADRB3) ; パネキシン3 (PANX3) ; Gタンパク質共役型受容体20 (GPR20) ; リンパ球抗原6複合体、座位K9 (LY6K) ; 嗅覚受容体51E2 (OR51E2) ; TCRガンマ代替リーディングフレームタンパク質 (TARP) ; ウィルムス腫瘍タンパク質 (WT1) ; がん / 精巣抗原1 (NY-ESO-1) ; がん / 精巣抗原2 (LAGE-1a) ; 黒色腫関連抗原1 (MAGE-A1) ; 染色体12pに位置するETS転座変異型遺伝子6 (ETV6-AML) ; 精子タンパク質17 (SPA17) ; X抗原ファミリー、メンバー1A (XAGE1) ; アンジオポエチン結合細胞表面受容体2 (Tie2) ; 黒色腫がん精巣抗原-1 (MAD-CT-1) ; 黒色腫がん精巣抗原-2 (MAD-CT-2) ; Fos関連抗原1 ; 腫瘍タンパク質p53 (p53) ; p53突然変異体 ; プロステイン ; サバイビン ; テロメラーゼ ; 前立腺癌腫瘍抗原-1、T細胞により認識される黒色腫抗原1 ; ラット肉腫 (Ras) 突然変異体 ; ヒトテロメラーゼ逆転写酵素 (hTERT) ; 肉腫転座切断点 ; 黒色腫のアポトーシス阻害剤 (ML-IAP) ; ERG [膜貫通プロテアーゼ、セリン2 (TMPRSS2) ETS融合遺伝子] ; N-アセチルグルコサミニル-トランスフェラーゼV (NA17) ; ペードボックスタンパク質Pax-3 (PAX3) ; アンドロゲン受容体 ; サイクリンB1 ; v-mycトリ骨髄球症ウイルス癌遺伝子神経芽腫由来ホモログ (MYCN) ; RasホモログファミリーメンバーC (Rhoc) ; チロシナーゼ関連タンパク質2 (TRP-2) ; チトクロムP450 1B1 (CYP1B1) ; CCTC結合因子 (ジンクフィンガータンパク質) 様、T細胞により認識される扁平上皮癌抗原3 (SART3) ; ペードボックスタンパク質Pax-5 (PAX5) ; プロアクロシン結合タンパク質sp32 (OY-TES1) ; リンパ球特異的プロテインチロシンキナーゼ (LCK) ; AKAP-4 ; 滑膜肉腫、X染色体切断点2 (SSX2) ; 終末糖化産物受容体 (RAGE-1) ; 腎臓ユビキタス (renal ubiquitously) 1 (RU1) ; 腎臓ユビキタス2 (RU2) ; レグマイン ; ヒトパピローマウイルスE6 (HPV E6) ; ヒトパピローマウイルスE7 (HPV E7) ; 腸カルボキシリエステラーゼ ; 熱ショックタンパク質70-2変異型 (mut hsp70-2) ; CD79a ; CD79b ; CD72 ; 白血球関連免疫グロブリン様受容体1 (LAIR1) ; IgA受容体のFcフラグメント (FCARまたはCD89) ; 白血球関連免疫グロブリン様受容体サブファミリーAメンバー2 (LILRA2) ; CD300分子様ファミリーメンバー-f (CD300LF) ; C型レクチンドメインファミリー12メンバーA (CLEC12A) ; 骨髄間質細胞抗原2 (BST2) ; EGFR様モジュール含有ムチン様ホルモン受容体様2 (EMR2) ; リンパ球抗原75 (LY75) ; グリピカン3 (GPC3) ; Fc受容体様5 (FCRL5) ; ならびに免疫グロブリンラムダ様ポリペプチド1 (IGLL1) からなる群から選択される抗原に結合する。

(i i i) 前記抗原結合ドメインが、CD19に結合し、所望により、配列番号356~368または381のいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含む抗原結合ドメインを含み、所望により、前記融合タンパク質が、配列番号897、902、907、912、917、922、927、932、937、942、947、952、956のいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含むキメラ抗原受容体を含む。

(i v) 前記抗原結合ドメインが、CD123に結合し、所望により、前記融合タンパク質が、配列番号751、756、761または766のいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含む抗原結合ドメインを含み、所望により、前記融合タンパク質が、配列番号750、755、760または765のいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含むキメラ抗原受容体を含む。

(v) 前記抗原結合ドメインが、BCMAに結合し、所望により、前記融合タンパク質が

、配列番号 382、386、390、394、398、402、406、410、414、418、422、426、430、434、438、442、446、450、454、458、462、466、470、474、478、482、486、490、494、498、502、506、510、514、518、522、528、531、534または537のいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含む抗原結合ドメインを含み、所望により、前記融合タンパク質が、配列番号789、791、793、795、797、799、801、803、805、807、809、811、813、815、817、819、821、823、825、827、829、831、833、835、837、839、841、843、845、847、849、851、853、855、857または859のいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含むキメラ抗原受容体を含む、または、

(v i) 前記抗原結合ドメインが、CD20に結合し、所望により、前記融合タンパク質が、配列番号3033の470～712位または470～939位に位置するアミノ酸配列を含む抗原結合ドメインを含み、所望により、前記融合タンパク質が、配列番号3033のアミノ酸配列を含むキメラ抗原受容体を含む、

請求項8または9に記載の融合タンパク質。

【請求項11】

(i) 前記条件的発現ドメイン、例えば、凝集ドメインまたは分解ドメインが、a) 前記第二のタンパク質ドメインのN末端、またはb) 前記第二のタンパク質ドメインのC末端に位置する、または、

(ii) 前記融合タンパク質が、シグナルペプチドをさらに含む、例えば、前記条件的発現ドメイン、例えば凝集ドメインまたは分解ドメインのN末端側にシグナルペプチドを含み、所望により、前記融合タンパク質が、前記シグナルペプチドと前記融合タンパク質の別のドメインとの間に位置する、例えば、前記シグナルペプチドと前記条件的発現ドメイン、例えば凝集ドメインまたは分解ドメインとの間に位置するリンカーをさらに含み、所望により、前記リンカーが、表23および24に収載されているいずれかの融合タンパク質中のリンカーである、

請求項1～10のいずれか一項に記載の融合タンパク質。

【請求項12】

表22、23および24に収載されているいずれかの融合タンパク質のアミノ酸配列を含む、融合タンパク質。

【請求項13】

請求項1～12のいずれか一項に記載の融合タンパク質をコードする核酸。

【請求項14】

請求項13に記載の核酸を含むベクターであって、所望により、前記ベクターが、ウイルスベクターであり、所望により、前記ベクターが、レンチウイルスベクターである、ベクター。

【請求項15】

請求項14に記載のベクターを含む、ウイルス粒子。

【請求項16】

請求項1～12のいずれか一項に記載の融合タンパク質、請求項13に記載の核酸または請求項14に記載のベクターを含む細胞、例えば宿主細胞であって、所望により、

(i) 前記細胞、例えば宿主細胞が、ヒトエフェクター細胞、例えば、ヒトT細胞またはヒトNK細胞である、

(ii) 前記細胞、例えば宿主細胞が、前記異種プロテアーゼ切断部位を切断することができるプロテアーゼをさらに含む、

(iii) 発現化合物、例えば安定化化合物の非存在下で、前記融合タンパク質が、細胞内分解経路により分解され、例えば、前記融合タンパク質の少なくとも50%、60%、70%、80%、90%またはそれより多くが分解される、

(i v) 発現化合物、例えば脱凝集化合物の非存在下で、前記融合タンパク質が、細胞内で、例えば小胞体またはサイトゾル内で、凝集した状態である、例えば、少なくとも 50 %、60 %、70 %、80 %、90 %またはそれより多くが凝集した状態である、

(v) 前記細胞が、発現化合物、例えば安定化化合物をさらに含み、所望により、前記条件的発現ドメイン、例えば分解ドメインが、前記発現化合物、例えば安定化化合物の存在下で、前記発現化合物の非存在下でのコンフォメーションと比較して細胞内分解に対する耐性が高いコンフォメーションをとり、所望により、前記融合タンパク質のコンフォメーションが、前記発現化合物、例えば安定化化合物の存在下で、前記発現化合物の非存在下でのコンフォメーションと比較して異種プロテアーゼ切断部位での切断に対する許容性が高く、所望により、前記融合タンパク質の細胞表面発現または細胞外発現のレベルが、発現化合物、例えば安定化化合物を含まない細胞における前記融合タンパク質の細胞表面発現または細胞外発現のレベルより高い、例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20または30倍高い、または、

(vi) 前記細胞が、発現化合物、例えば脱凝集化合物をさらに含み、所望により、前記条件的発現ドメイン、例えば凝集ドメインが、前記発現化合物、例えば脱凝集化合物の存在下で、前記発現化合物の非存在下でのコンフォメーションと比較してオリゴマー化または凝集に対する耐性が高いコンフォメーションをとり、所望により、前記融合タンパク質のコンフォメーションが、前記発現化合物、例えば脱凝集化合物の存在下で、前記発現化合物の非存在下でのコンフォメーションと比較して異種プロテアーゼ切断部位での切断に対する許容性が高く、所望により、前記融合タンパク質の細胞表面発現または細胞外発現のレベルが、発現化合物、例えば脱凝集化合物を含まない細胞における前記融合タンパク質の細胞表面発現または細胞外発現のレベルより高い、例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20または30倍高い、

細胞、例えば宿主細胞。

【請求項 17】

対象のタンパク質、膜貫通タンパク質、または C A R を細胞の表面で条件的に発現させる方法であって、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の融合タンパク質、または前記融合タンパク質を含む細胞（例えば、請求項 16 に記載の細胞）を、発現化合物と接触させることを含み、

(a) 前記発現化合物の存在下では、前記対象のタンパク質、膜貫通タンパク質、または C A R の表面発現が、前記発現化合物の非存在下での前記対象のタンパク質、膜貫通タンパク質、または C A R の表面発現のレベルと比較して上昇し、例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20または30倍高く、および

(b) 前記発現化合物の非存在下では、前記対象のタンパク質、膜貫通タンパク質、または C A R の表面発現が、前記発現化合物の存在下での前記対象のタンパク質、膜貫通タンパク質、または C A R の表面発現のレベルと比較して実質的に低下し、例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20または30分の1であり、

所望により、前記発現化合物の存在が、前記条件的発現ドメインの第一のフォールディング状態から第二のフォールディング状態へのコンフォメーションの変化に関連しており、例えば、そのような変化を引き起こし、前記第一のフォールディング状態が、前記第二のフォールディング状態と比較して分解、例えば細胞内分解、または凝集を受けやすく、所望により、前記発現化合物の存在が、前記プロテアーゼ切断部位を、例えば、前記発現化合物の非存在下での前記プロテアーゼ切断部位の露出と比較して大きい程度に、例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20または30倍大きく、露出させる方法。

【請求項 18】

対象のタンパク質、膜貫通タンパク質、または C A R を条件的に発現させる方法であって、請求項 16 に記載の細胞を、発現化合物、例えば安定化化合物または脱凝集化合物と接触させることを含み、

(a) 前記発現化合物の存在下では、前記条件的発現ドメインが、発現化合物の非存在

下でのコンフォメーションと比較して異種プロテアーゼ切断部位の切断に対する許容性が高いコンフォメーションをとり、

それによって、対象のタンパク質、膜貫通タンパク質、またはC A R から前記条件的発現ドメインが切断され、前記対象のタンパク質、膜貫通タンパク質、またはC A R が発現することになり、および

(b) 前記発現化合物の非存在下では、前記条件的発現ドメインが、発現化合物の存在下でのコンフォメーションと比較して異種プロテアーゼ切断部位の切断に対する耐性が高いコンフォメーションをとり、それによって、前記対象のタンパク質、膜貫通タンパク質、またはC A R が分解または凝集することになり、

所望により、前記細胞を前記発現化合物とエクスピボまたはインビボで接触させる方法。

【請求項 19】

対象のタンパク質、膜貫通タンパク質、またはC A R を条件的に発現させる方法であって、請求項 16に記載の細胞を、安定化化合物と接触させることを含み、

(a) 前記安定化化合物の存在下では、

(i) 前記分解ドメインが、前記安定化化合物の非存在下でのコンフォメーションと比較して細胞内分解に対する耐性が高いコンフォメーションをとり、

それによって、前記対象のタンパク質、膜貫通タンパク質、またはC A R から前記分解ドメインが切断され、前記対象のタンパク質、膜貫通タンパク質、またはC A R が発現することになり、および

(b) 前記安定化化合物の非存在下では、前記分解ドメインが、安定化化合物の存在下でのコンフォメーションと比較して細胞内分解に対する許容性が高いコンフォメーションをとり、それによって、前記対象のタンパク質、膜貫通タンパク質、またはC A R が分解することになり、

所望により、前記細胞を前記安定化化合物とエクスピボまたはインビボで接触させる方法。

【請求項 20】

対象のタンパク質、膜貫通タンパク質、またはC A R を条件的に発現させる方法であって、請求項 16に記載の細胞を、脱凝集化合物と接触させることを含み、

(a) 前記脱凝集化合物の存在下では、

(i) 前記凝集ドメインが、前記脱凝集化合物の非存在下でのコンフォメーションと比較して凝集またはオリゴマー化に対する耐性が高いコンフォメーションをとり、

それによって、前記対象のタンパク質、膜貫通タンパク質、またはC A R から前記凝集ドメインが切断され、前記対象のタンパク質、膜貫通タンパク質、またはC A R が発現することになり、および

(b) 前記脱凝集化合物の非存在下では、前記凝集ドメインが、脱凝集化合物の存在下でのコンフォメーションと比較して凝集またはオリゴマー化に対する許容性が高いコンフォメーションをとり、それによって、前記対象のタンパク質、膜貫通タンパク質、またはC A R が凝集することになり、

所望により、前記細胞を前記脱凝集化合物とエクスピボまたはインビボで接触させる方法。

【請求項 21】

腫瘍抗原の発現に関連する疾患を有する対象の処置に使用するための、請求項 16に記載の細胞を含む組成物であって、前記第二のタンパク質ドメインが、キメラ抗原受容体であり、N末端からC末端方向に、抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン、そして1つまたは複数の細胞内シグナル伝達ドメインを含み、前記抗原結合ドメインが、前記腫瘍抗原に特異的に結合し、所望により、前記細胞が、前記対象にとって自己または同種異系であり、

所望により、前記腫瘍抗原の発現に関連する疾患ががんであり、

所望により、

(i) 前記がんが、中皮腫(例えば、悪性胸膜中皮腫)、例えば、以前の少なくとも1標

準治療時に進行した対象におけるもの、肺がん（例えば、非小細胞肺がん、小細胞肺がん、肺扁平上皮がん、もしくは大細胞肺がん）、膵臓がん〔例えば、膵管腺癌もしくは転移性膵管腺癌（PDA）、例えば、以前の少なくとも1標準治療時に進行した対象におけるもの〕；食道腺癌、卵巣がん（例えば、漿液性上皮性卵巣がん、例えば、以前の少なくとも1標準治療レジメン後に進行した対象におけるもの）、乳がん、結腸直腸がん、膀胱がん、またはそれらのあらゆる組合せである。

(i i) 前記がんが、血液がん、例えば、白血病またはリンパ腫から選択される血液がんである。

(i i i) 前記がんが、慢性リンパ球性白血病（CLL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、多発性骨髓腫、急性リンパ性白血病（ALL）、ホジキンリンパ腫、B細胞急性リンパ性白血病（B ALL）、T細胞急性リンパ性白血病（T ALL）、小リンパ球性白血病（SLL）、B細胞前リンパ球性白血病、芽球性形質細胞様樹状細胞の新生物、バーキットリンパ腫、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫（DLBCL）、慢性炎症に関連するDLBCL、慢性骨髓性白血病、骨髓増殖性新生物、濾胞性リンパ腫、小児濾胞性リンパ腫、ヘアリー細胞白血病、小細胞型もしくは大細胞型濾胞性リンパ腫、悪性リンパ増殖性状態、MALTリンパ腫（粘膜関連リンパ組織型節外性辺縁帯リンパ腫）、辺縁帯リンパ腫、脊髄形成異常、骨髓異形成症候群、非ホジキンリンパ腫、形質芽球性リンパ腫、形質細胞様樹状細胞新生物、ワルデンストレーム型マクログロブリン血症、脾辺縁帯リンパ腫、脾リンパ腫／脾性白血病、びまん性赤脾髓小細胞型B細胞リンパ腫、ヘアリー細胞白血病 - バリアント、リンパ形質細胞性リンパ腫、重鎖病、形質細胞性骨髓腫、骨の孤立性形質細胞腫、骨外形質細胞腫、節性辺縁帯リンパ腫、小児節性辺縁帯リンパ腫、原発性皮膚濾胞中心リンパ腫、リンパ腫様肉芽腫症、原発性縦隔（胸腺）大細胞型B細胞リンパ腫、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、ALK+大細胞型B細胞リンパ腫、HHV8関連多中心性キャッスルマン病の際に生じる大細胞型B細胞リンパ腫、原発性滲出性リンパ腫、B細胞リンパ腫、急性骨髓性白血病（AML）、または分類不能リンパ腫から選択される、または

(i v) 前記がんが、MCL、CLL、ALL、ホジキンリンパ腫、AML、または多発性骨髓腫から選択される。

組成物。

【請求項22】

必要とする対象の自己抗体または同種異系抗体疾患または状態の処置に使用するための、請求項16に記載の細胞を含む組成物であって、前記第二のタンパク質ドメインが、キメラ抗原受容体であり、N末端からC末端方向に、抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン、そして1つまたは複数の細胞内シグナル伝達ドメインを含み、前記抗原結合ドメインが、前記自己抗体または同種異系抗体疾患に特有の抗原に特異的に結合し、所望により、前記細胞が、前記対象にとって自己または同種異系であり、

所望により、前記自己抗体疾患または状態が、水疱性類天疱瘡；後天性表皮水疱症；p200類天疱瘡；線状IgA水疱性皮膚症；他の類天疱瘡群疾患；疱疹状皮膚炎；セリック病；重症筋無力症；グッドパスチャー症候群；多発性血管炎および他のANCA+血管炎を伴う肉芽腫症；自己免疫性辺縁系脳炎；抗N-メチル-D-アスパラギン酸受容体脳症；視神経脊髄炎；自己免疫性溶血性貧血；ループスおよび他の結合組織疾患における自己抗体関連終末器官損傷（抗dsDNA、抗R oおよび他の自己抗体に起因する）；グレーブスおよび橋本甲状腺炎；糖尿病における抗インスリン抗体；自己免疫性低血糖における抗インスリン受容体抗体；クリオグロブリン血症；関節リウマチ；多発性硬化症；シェーグレン症候群；皮膚筋炎；慢性特発性蕁麻疹における抗Fc-イブシロン受容体抗体；肺動脈性高血圧症における抗葉酸受容体抗体、抗内皮受容体または抗アドレナリン受容体抗体；難治性高血圧症；拡張型心筋症；ならびに自己炎症性症候群からなる群から選択され、

所望により、前記同種異系抗体疾患または状態が、臓器移植、輸血、妊娠、またはタンパク質補充療法に応答しての免疫応答である、

組成物。

【請求項 2 3】

医薬品として使用するための、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の融合タンパク質、請求項 13 に記載の核酸、請求項 14 に記載のベクター、請求項 15 に記載のウイルス粒子または請求項 16 に記載の細胞を含む組成物。

【請求項 2 4】

腫瘍抗原の発現に関連する疾患、例えばがんの処置に使用するための、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の融合タンパク質、請求項 13 に記載の核酸、請求項 14 に記載のベクター、請求項 15 に記載のウイルス粒子または請求項 16 に記載の細胞を含む組成物。

【請求項 2 5】

必要とする対象の自己抗体または同種異系抗体疾患または状態の処置に使用するための、改変 T 細胞を含む医薬組成物であって、前記改変 T 細胞が、

(i) 自殺遺伝子と、抗 B 細胞結合ドメイン、膜貫通ドメイン、共刺激ドメインおよび細胞内シグナル伝達ドメインを含むキメラ抗原受容体 (CAR) をコードする核酸、または

(i i) 二量体化ドメインと、抗 B 細胞結合ドメイン、膜貫通ドメイン、共刺激ドメインおよび細胞内シグナル伝達ドメインを含む CAR をコードする核酸を含み、

所望により、前記自殺遺伝子が、配列番号 3005 ~ 3007 からなる群から選択されるアミノ酸配列をコードし、所望により、前記自殺遺伝子が、配列番号 3013 および 3014 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む二量体化ドメインをさらに含み、所望により、前記二量体化ドメインが、配列番号 980 のアミノ酸配列を含み、所望により、前記二量体化ドメインが、配列番号 980 のアミノ酸配列を含むフューリン切断部位をさらに含み、または、

所望により、前記 CAR が、シグナルペプチドをさらに含み、所望により、前記シグナルペプチドが、配列番号 3035 のアミノ酸配列を含む、

医薬組成物。

【請求項 2 6】

(i) 配列番号 3001 ~ 3004 からなる群から選択される核酸配列を含む自殺遺伝子と (i i) 抗 B 細胞結合ドメイン、膜貫通ドメイン、共刺激ドメインおよび細胞内シグナル伝達ドメインを含むキメラ抗原受容体 (CAR) をコードする核酸配列とを含む核酸配列を含む、单離された核酸配列であって、所望により、前記单離された核酸配列が、配列番号 3018、3020、3024、3026、3028 または 3030 を含む、单離された核酸配列。

【請求項 2 7】

(i) 自殺遺伝子によりコードされたアミノ酸配列であって、配列番号 3005 ~ 3007 からなる群から選択されるアミノ酸配列、および (i i) 抗 B 細胞結合ドメインと膜貫通ドメインと共刺激ドメインと細胞内シグナル伝達ドメインとを含むキメラ抗原受容体 (CAR) を含む、单離されたポリペプチドであって、所望により、前記单離されたポリペプチドが、配列番号 3019、3021、3026、3028、3030 または 3034 のアミノ酸配列を含む、单離されたポリペプチド。

【請求項 2 8】

(i) 二量体化ドメインをコードする核酸、および (i i) 抗 B 細胞結合ドメインと膜貫通ドメインと共刺激ドメインと細胞内シグナル伝達ドメインとを含むキメラ抗原受容体 (CAR) を含む、单離された核酸配列であって、所望により、前記二量体化ドメインが、配列番号 980 のアミノ酸配列を含み、所望により、前記单離された核酸配列が、配列番号 977 または 3032 を含む、单離された核酸配列。

【請求項 2 9】

(i) 二量体化ドメイン、および (i i) 抗 B 細胞結合ドメインと膜貫通ドメインと共

刺激ドメインと細胞内シグナル伝達ドメインとを含むキメラ抗原受容体（C A R）を含む、単離されたポリペプチドであって、所望により、前記単離されたポリペプチドが、配列番号978または3033のアミノ酸配列を含む、单離されたポリペプチド。