

【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 9 8 1) 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、

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 (C A R) 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 5 8 または 1 2 1 のいずれかと少なくとも 9 0、9 5、9 7、9 8、9 9、または 1 0 0 % 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 5 6 と少なくとも 9 0、9 5、9 7、9 8、9 9、または 1 0 0 % 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 5 7 と少なくとも 9 0、9 5、9 7、9 8、9 9、または 1 0 0 % 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、1 0、2 0 または 3 0 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、パゼドキシフェンおよび 4 - ヒドロキシタモキシフェン（4 - O H T）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、1 0、2 0 または 3 0 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 9 8 1）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 9 7 5 または 9 7 6 のいずれかと少なくとも 9 0、9 5、9 7、9 8、9 9、または 1 0 0 % 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(FKBP)、例えばFKBP 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断され、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、ゲネナーゼ、ソルターゼ、precisionプロテアーゼ、トロンピン、TEVプロテアーゼおよびエラスターゼ1からなる群から選択されるプロテアーゼにより切断される、

(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断され、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)、SLNLTESHNSRKRR(配列番号135)、およびCKINGYPKRGKRKR(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断され、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、ゲネナーゼ、ソルターゼ、precisionプロテアーゼ、トロンピン、TEVプロテアーゼおよびエラスターゼ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 - ゼ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 I I I (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 [(Tn Ag) 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 (ROR1)；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)；KIT (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 (Ab1) とからなる癌遺伝子融合タンパク質 (bcr - ab1)；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 (T S H R) ; 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 (G P R C 5 D) ; X 染色体オープンリーディングフレーム 6 1 (C X O R F 6 1) ; C D 9 7 ; C D 1 7 9 a ; 未分化リンパ腫キナーゼ (A L K) ; ポリシアル酸 ; 胎盤特異的 1 (P L A C 1) ; グロブ H 糖セラミド (G l o b o H) の六糖類部分 ; 乳腺分化抗原 (N Y - B R - 1) ; ウロプラキン 2 (U P K 2) ; A 型肝炎ウイルス細胞受容体 1 (H A V C R 1) ; アドレナリン受容体ベータ 3 (A D R B 3) ; パネキシン 3 (P A N X 3) ; G タンパク質共役型受容体 2 0 (G P R 2 0) ; リンパ球抗原 6 複合体、座位 K 9 (L Y 6 K) ; 嗅覚受容体 5 1 E 2 (O R 5 1 E 2) ; T C R ガンマ代替リーディングフレームタンパク質 (T A R P) ; ウィルムス腫瘍タンパク質 (W T 1) ; がん / 精巢抗原 1 (N Y - E S O - 1) ; がん / 精巢抗原 2 (L A G E - 1 a) ; 黒色腫関連抗原 1 (M A G E - A 1) ; 染色体 1 2 p に位置する E T S 転座変異型遺伝子 6 (E T V 6 - A M L) ; 精子タンパク質 1 7 (S P A 1 7) ; X 抗原ファミリー、メンバー 1 A (X A G E 1) ; アンジオポエチン結合細胞表面受容体 2 (T i e 2) ; 黒色腫がん精巢抗原 - 1 (M A D - C T - 1) ; 黒色腫がん精巢抗原 - 2 (M A D - C T - 2) ; F o s 関連抗原 1 ; 腫瘍タンパク質 p 5 3 (p 5 3) ; p 5 3 突然変異体 ; プロステイン ; サバイビン ; テロメラゼ ; 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 (R a s) 突然変異体 ; ヒトテロメラゼ逆転写酵素 (h T E R T) ; 肉腫転座切断点 ; 黒色腫のアボトシス阻害剤 (M L - I A P) ; E R G [膜貫通プロテアーゼ、セリン 2 (T M P R S S 2) E T S 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 (N A 1 7) ; ペアードボックスタンパク質 P a x - 3 (P A X 3) ; アンドロゲン受容体 ; サイクリン B 1 ; v - m y c トリ骨髄球症ウイルス癌遺伝子神経芽腫由来ホモログ (M Y C N) ; R a s ホモログファミリーメンバー C (R h o C) ; チロシナーゼ関連タンパク質 2 (T R P - 2) ; チトクロム P 4 5 0 1 B 1 (C Y P 1 B 1) ; C C C T C 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 (S A R T 3) ; ペアードボックスタンパク質 P a x - 5 (P A X 5) ; プロアクロシン結合タンパク質 s p 3 2 (O Y - T E S 1) ; リンパ球特異的プロテインチロシンキナーゼ (L C K) ; A キナーゼアンカータンパク質 4 (A K A P - 4) ; 滑膜肉腫、X 染色体切断点 2 (S S X 2) ; 終末糖化産物受容体 (R A G E - 1) ; 腎臓ユビキタス (r e n a l u b i q u i t o u s) 1 (R U 1) ; 腎臓ユビキタス 2 (R U 2) ; レグマイン ; ヒトパピローマウイルス E 6 (H P V E 6) ; ヒトパピローマウイルス E 7 (H P V E 7) ; 腸カルボキシルエステラーゼ ; 熱ショックタンパク質 7 0 - 2 変異型 (m u t h s p 7 0 - 2) ; C D 7 9 a ; C D 7 9 b ; C D 7 2 ; 白血球関連免疫グロブリン様受容体 1 (L A I R 1) ; I g A 受容体の F c フラグメント (F C A R または C D 8 9) ; 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 (L I L R A 2) ; C D 3 0 0 分子様ファミリーメンバー f (C D 3 0 0 L F) ; C 型レクチンドメインファミリー 1 2 メンバー A (C L E C 1 2 A) ; 骨髄間質細胞抗原 2 (B S T 2) ; E G F 様モジュール含有ムチン様ホルモン受容体様 2 (E M R 2) ; リンパ球抗原 7 5 (L Y 7 5) ; グリピカン 3 (G P C 3) ; F c 受容体様 5 (F C R L 5) ; ならびに免疫グロブリンラムダ様ポリペプチド 1 (I G L L 1) 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、C D 1 9 に結合し、所望により、配列番号 3 5 6 ~ 3 6 8 または 3 8 1 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 8 9 7、9 0 2、9 0 7、9 1 2、9 1 7、9 2 2、9 2 7、9 3 2、9 3 7、9 4 2、9 4 7、9 5 2、9 5 6 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、C D 1 2 3 に結合し、所望により、前記融合タンパク質が、配列番号 7 5 1、7 5 6、7 6 1 または 7 6 6 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 7 5 0、7 5 5、7 6 0 または 7 6 5 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、B C M A 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む、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む、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、

(i i) 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、

(i i) 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、

(i i i) 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、

(v i) 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キスピボまたはインピボで接触させる、方法。

【請求項 1 9】

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 1 6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キスピボまたはインピボで接触させる、方法。

【請求項 2 0】

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 1 6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キスピボまたはインピボで接触させる、方法。

【請求項 2 1】

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 1 6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）、多発性骨髄腫、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（BALL）、T細胞急性リンパ性白血病（TALL）、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、慢性骨髄性白血病、骨髄増殖性新生物、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、骨髄異形成症候群、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、びまん性赤脾髄小細胞型B細胞リンパ腫、ヘアリー細胞白血病-バリエーション、リンパ形質細胞性リンパ腫、重鎖病、形質細胞性骨髄腫、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、急性骨髄性白血病（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、または多発性骨髄腫から選択される、

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；セリアック病；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Ro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-イプシロン受容体抗体；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 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の融合タンパク質、請求項 1 3 に記載の核酸、請求項 1 4 に記載のベクター、請求項 1 5 に記載のウイルス粒子または請求項 1 6 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 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の融合タンパク質、請求項 1 3 に記載の核酸、請求項 1 4 に記載のベクター、請求項 1 5 に記載のウイルス粒子または請求項 1 6 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 (C A R) 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 C A R とをコードする核酸
を含み、

所望により、前記自殺遺伝子が、配列番号 3 0 0 5 ~ 3 0 0 7 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 3 0 1 3 および 3 0 1 4 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 9 8 0 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 9 8 0 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 C A R 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 3 0 3 5 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 3 0 0 1 ~ 3 0 0 4 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 (C A R) をコードする核酸配列とを含む核酸配列を含む、単離された核酸配列であって、所望により、前記単離された核酸配列が、配列番号 3 0 1 8、3 0 2 0、3 0 2 4、3 0 2 6、3 0 2 8 または 3 0 3 0 を含む、単離された核酸配列。

【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 3 0 0 5 ~ 3 0 0 7 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 (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 3 0 1 9、3 0 2 1、3 0 2 6、3 0 2 8、3 0 3 0 または 3 0 3 4 のアミノ酸配列を含む、単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 (C A R) を含む、単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 9 8 0 のアミノ酸配列を含み、所望により、前記単離された核酸配列が、配列番号 9 7 7 または 3 0 3 2 を含む、単離された核酸配列。

【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（CAR）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、単離されたポリペプチド。