

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和6年10月11日(2024.10.11)

【公開番号】特開2024-74801(P2024-74801A)

【公開日】令和6年5月31日(2024.5.31)

【年通号数】公開公報(特許)2024-100

【出願番号】特願2024-29998(P2024-29998)

【国際特許分類】

C 07 K 19/00(2006.01)

10

C 07 K 14/715(2006.01)

C 07 K 14/705(2006.01)

C 12 N 9/12(2006.01)

C 12 N 15/62(2006.01)

C 12 N 15/12(2006.01)

C 12 N 15/54(2006.01)

【F I】

C 07 K 19/00

20

C 07 K 14/715

C 07 K 14/705

C 12 N 9/12

ZZNA

C 12 N 15/62

C 12 N 15/12

C 12 N 15/54

【手続補正書】

【提出日】令和6年9月30日(2024.9.30)

【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

30

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

F K B P、O X 4 0、B C M A、T A C I、またはB A F F R の細胞外二量体形成ドメインである、細胞外二量体形成ドメインと、

T P O R / M P L R のチロシンキナーゼ活性化ドメインであり、膜貫通ドメインとヤヌスキナーゼ(JAK)結合ドメインとを含み、配列番号64のアミノ酸478～582に由来する、チロシンキナーゼ活性化ドメインと、

E p o R、G H R、I L 2 R、I L 4 R、I L 5 R、I L 7 R、I L 1 0 R、I L 1 2 R、I L 2 1 R、I F N A R 2、I F N L R、およびI F N G R からなる群より選択される受容体の、または前記受容体由来の、少なくとも1つのS T A T活性化ドメインを含むチロシンエフェクタードメインと、を含む、誘導性キメラサイトカイン受容体。

【請求項2】

前記チロシンエフェクタードメインが少なくとも2つのS T A T活性化ドメインを含む、請求項1に記載の誘導性キメラサイトカイン受容体。

【請求項3】

前記少なくとも2つのS T A T活性化ドメインが、

i) I L 2 R S T A T活性化ドメインおよびI L 2 1 R S T A T活性化ドメイン；

i i) I L 7 R S T A T活性化ドメインおよびI L 1 2 R S T A T活性化ドメイン；

50

i i i) I L 7 R S T A T 活性化ドメインおよび I L 2 1 R S T A T 活性化ドメイン
i v) I L 2 1 R S T A T 活性化ドメインおよび I L 2 R S T A T 活性化ドメイン；
または

v) I L 2 R S T A T 活性化ドメインおよび I L 7 R S T A T 活性化ドメイン、
である請求項 1 または 2 に記載の誘導性キメラサイトカイン受容体。

【請求項 4】

前記少なくとも 2 つの S T A T 活性化ドメインがタンデムである、請求項 2 または 3 に記載の誘導性キメラサイトカイン受容体。

【請求項 5】

前記チロシンエフェクタードメインが、配列番号 1 3 4 ~ 1 3 5 、 1 3 7 ~ 1 3 9 、 1 4 10
2 ~ 1 4 4 、 1 5 5 ~ 1 6 9 、 および 1 7 3 ~ 1 7 6 から選択されるチロシンエフェクタードメイン配列を含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の誘導性キメラサイトカイン受容体。

【請求項 6】

前記細胞外二量体形成ドメインと、前記チロシンキナーゼ活性化ドメインと、前記チロシンエフェクタードメインとを、各々が含む少なくとも 2 つの同じポリペプチド単量体を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の誘導性キメラサイトカイン受容体。

【請求項 7】

前記細胞外二量体形成ドメインが、
(a) リガンド A P 1 9 0 3 、 A P 2 0 1 8 7 、二量体 F K 5 0 6 、または二量体 F K 5 20
0 6 様類似体に結合し；または

(b) F K B P ポリペプチド、 F K B P 1 2 ポリペプチド、または、アミノ酸置換 F 3 6
V を含む F K B P 1 2 ポリペプチド（配列番号 2 1 8 ）を含み；または

(c) (i) 1 つ以上のアミノ酸置換を含む F K B P ポリペプチド、(i i) 未修飾 F K
B P ポリペプチドの 2 つまたは 3 つのタンデムリピート、および(i i i) 1 つ以上のア
ミノ酸置換を含む F K B P ポリペプチドの 2 つまたは 3 つのタンデムリピート、からなる
群から選択されるアミノ酸配列を含む、

請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の誘導性キメラサイトカイン受容体。

【請求項 8】

前記細胞外二量体形成ドメインが、
(i) 配列番号 6 9 ~ 7 3 及び 8 4 ~ 8 7 から選択される細胞外二量体形成ドメイン配列
を含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の誘導性キメラサイトカイン受容体。

【請求項 9】

前記チロシンキナーゼ活性化ドメインが、配列番号 9 6 ~ 9 7 、および 1 0 6 ~ 1 3 3
から選択されるチロシンキナーゼ活性化ドメイン配列を含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか
1 項に記載の誘導性キメラサイトカイン受容体。

【請求項 10】

前記膜貫通ドメインが、
(i) 配列番号 6 4 の天然に発生する T P O R / M P L R 配列のアミノ酸領域 4 7 8 ~ 5
8 2 の欠失バリリアントを含み；または

(i i) 配列番号 6 4 の天然に発生する T P O R / M P L R 配列のアミノ酸領域 4 7 8 ~
5 8 2 の欠失バリリアントを含み、前記欠失バリリアントが、配列番号 6 4 の天然に発生する
T P O R / M P L R 配列の領域 4 7 8 ~ 5 8 2 からの、または、領域 4 8 9 ~ 5 1 0 から
の、1 ~ 1 8 アミノ酸の欠失を含み；または

(i i i) 配列番号 6 4 の天然に発生する T P O R / M P L R 配列のアミノ酸領域 4 7 8
~ 5 8 2 の挿入バリリアントを含み；または

(i v) 配列番号 6 4 の天然に発生する T P O R / M P L R 配列のアミノ酸領域 4 7 8 ~
5 8 2 の挿入バリリアントを含み、前記挿入バリリアントが、配列番号 6 4 の天然に発生する
T P O R / M P L R 配列の領域 4 7 8 ~ 5 8 2 において、または領域 4 8 9 ~ 5 1 0 にお
いて、1 ~ 8 アミノ酸の挿入を含み；または

10

20

30

40

50

(v) 配列番号 64 の天然に発生する T P O R / M P L R 配列のアミノ酸領域 478 ~ 582 の挿入バリアントを含み、前記挿入バリアントに挿入された前記アミノ酸が、ロイシン、バリン、およびイソロイシンからなる群から選択される。

請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の誘導性キメラサイトカイン受容体。

【請求項 11】

前記細胞外二量体形成ドメインが F K B P ポリペプチドを含み、前記膜貫通ドメインが、 T P O R / M P L R の、またはそれに由来する膜貫通ドメインを含み、および

前記 J A K 結合ドメインが、 T P O R / M P L R の、またはそれに由来する J A K 結合ドメインを含む、請求項 1 に記載の誘導性キメラサイトカイン受容体。 10

【請求項 12】

(i) 前記誘導性キメラサイトカイン受容体が膜標的化モチーフを含み；
(ii) 前記誘導性キメラサイトカイン受容体が膜標的化モチーフを含み、前記膜標的化モチーフがミリストイル化モチーフを含み；かつ／または、

(iii) 前記誘導性キメラサイトカイン受容体がミリストイル化されている、

請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の誘導性キメラサイトカイン受容体。

【請求項 13】

配列番号 19 、 42 ~ 58 、 187 ~ 215 、 243 、 266 ~ 280 、および 282 ~ 311 からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載の誘導性キメラサイトカイン受容体。 20

【請求項 14】

請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の誘導性キメラサイトカイン受容体をコードする核酸配列を含む、ポリヌクレオチド。

【請求項 15】

請求項 14 に記載のポリヌクレオチドを含む、発現ベクター。

【請求項 16】

請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の少なくとも 1 つの誘導性キメラサイトカイン受容体、または請求項 14 に記載の少なくとも 1 つのポリヌクレオチドを含む、操作された免疫細胞。

【請求項 17】

前記細胞が、キメラ抗原受容体 (C A R) または C A R をコードするポリヌクレオチドをさらに含み；

(i) 前記 C A R が、細胞外リガンド結合ドメイン、膜貫通ドメイン、および細胞内シグナル伝達ドメインを含み；または

(ii) 前記 C A R が、細胞外リガンド結合ドメイン、膜貫通ドメイン、および細胞内シグナル伝達ドメインを含み、前記 C A R の前記細胞外リガンド結合ドメインが、 B C M A 、 E G F R V I I I 、 F l t - 3 、 W T - 1 、 C D 2 0 、 C D 2 3 、 C D 3 0 、 C D 3 8 、 C D 7 0 、 C D 3 3 、 C D 1 3 3 、 L e Y 、 N K G 2 D 、 C S 1 、 C D 4 4 v 6 、 R O R 1 、 C D 1 9 、 クローディン 18.2 (クローディン 18A2 、またはクローディン 18 アイソフォーム 2) 、 D L L 3 (デルタ様タンパク質 3 、 D r o s o p h i l a デルタホモログ 3 、 D e l t a 3) 、 M u c 1 7 (ムチン 17 、 M u c 3 、 M u c 3) 、 F A P アルファ (線維芽細胞活性化タンパク質アルファ) 、 L y 6 G 6 D (リンパ球抗原 6 複合遺伝子座タンパク質 G 6 d 、 c 6 o r f 2 3 、 G 6 D 、 M E G T 1 、 N G 2 5) 、 R N F 4 3 (E 3 ユビキチンタンパク質リガーゼ R N F 4 3 、または R I N G フィンガータンパク質 4 3) に特異的に結合する、請求項 16 に記載の操作された免疫細胞。 40

【請求項 18】

前記操作された免疫細胞が、

(i) 前記誘導性キメラサイトカイン受容体を発現しない単離された免疫細胞の残存性に対して、前記細胞外二量体形成ドメインに結合するリガンドとの接触時に改善された残存性を呈し；かつ／または、

(i i) 前記誘導性キメラサイトカイン受容体を発現しない単離された免疫細胞により呈された S T A T の活性化に対して、前記細胞外二量体形成ドメインに結合するリガンドとの接触時に、S T A T の増加した活性化を呈し；かつ／または、

(i i i) 前記誘導性キメラサイトカイン受容体を発現しない単離された免疫細胞により呈された細胞傷害性と比較して、前記細胞外二量体形成ドメインに結合するリガンドとの接触時に増加した細胞傷害性を呈し；かつ／または、

(i v) 前記誘導性キメラサイトカイン受容体を発現しない単離された免疫細胞と比較して、前記細胞外二量体形成ドメインに結合するリガンドとの接触時に増殖し；かつ／または、

(v) 前記誘導性キメラサイトカイン受容体を発現しない単離された免疫細胞上の幹細胞メモリー (T s c m) および／またはセントラルメモリー (T c m) に対する細胞マーカーのレベルと比較して、前記細胞外二量体形成ドメインに結合するリガンドとの接触時に増加または維持される、前記操作された免疫細胞上の幹細胞メモリー (T s c m) および／またはセントラルメモリー (T c m) に対する細胞マーカーのレベルを示す、

請求項 17 に記載の操作された免疫細胞。

【請求項 19】

操作された免疫細胞をインビトロで調製する方法であって、

(a) 請求項 14 に記載のポリヌクレオチドまたは請求項 15 に記載の発現ベクターを免疫細胞に導入する工程を含む、方法。

【請求項 20】

請求項 19 に記載のインビトロで調製する方法であって、前記方法が、さらに、

(b) 細胞外リガンド結合ドメイン、膜貫通ドメイン、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) をコードするポリヌクレオチドを前記免疫細胞に導入するステップを含む、方法。

【請求項 21】

請求項 20 に記載のインビトロで調製する方法であって、

(i) 前記誘導性キメラサイトカイン受容体をコードする前記ポリヌクレオチドが、トランスポゾン／トランスポザーゼ系、ウイルスベースの遺伝子導入系、または電気穿孔によって前記細胞中に導入され；

(i i) 前記誘導性キメラサイトカイン受容体をコードする前記ポリヌクレオチドがウイルスベースの遺伝子導入系によって前記細胞中に導入され、前記ウイルスベースの遺伝子導入系が組換えレトロウイルスまたはレンチウイルスを含み；

(i i i) 前記キメラ抗原受容体をコードする前記ポリヌクレオチドが、トランスポゾン／トランスポザーゼ系またはウイルスベースの遺伝子導入系によって前記細胞中に導入され；または

(i v) 前記キメラ抗原受容体をコードする前記ポリヌクレオチドが、ウイルスベースの遺伝子導入系によって前記細胞中に導入され、前記ウイルスベースの遺伝子導入系が組換えレトロウイルスまたはレンチウイルスを含み、かつ

ステップ (a) がステップ (b) の前に発生し、または、ステップ (b) がステップ (a) の前に発生する、方法。

【請求項 22】

(i) 前記免疫細胞が、T 細胞、樹状細胞、キラー樹状細胞、マスト細胞、N K 細胞、マクロファージ、単球、B 細胞、および幹細胞に由来する免疫細胞からなる群から選択され；かつ／または、

(i i) 前記免疫細胞が、自己又は同種 T 細胞である、

請求項 19～21 のいずれか 1 項に記載のインビトロで調製する方法。

【請求項 23】

(i) 前記免疫細胞が、T 細胞、樹状細胞、キラー樹状細胞、マスト細胞、N K 細胞、マクロファージ、単球、B 細胞、および幹細胞に由来する免疫細胞からなる群から選択され；かつ／または、

10

20

30

40

50

(i i) 前記細胞が自己又は同種 T 細胞である、

請求項 16 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の操作された免疫細胞。

【請求項 24】

請求項 17 または 18 に記載の操作された免疫細胞を含む、医薬組成物。

【請求項 25】

対象における障害を治療する方法において使用するための、請求項 24 に記載の医薬組成物。

【請求項 26】

(i) 前記障害が、ウイルス性疾患、細菌性疾患、がん、炎症性疾患、免疫疾患、または加齢関連疾患であり；

(i i) 前記障害ががんであり、前記がんが造血器腫瘍または固形癌であり；

(i i i) 前記障害ががんであり、前記がんが、急性リンパ球性白血病 (A L L) 、急性骨髓性白血病 (A M L) 、慢性骨髓性白血病 (C M L) 、慢性好酸球性白血病 (C E L) 、骨髓異形成症候群 (M D S) 、非ホジキンリンパ腫 (N H L) 、または多発性骨髓腫 (M M) から選択される造血器腫瘍であり；または

(i v) 前記障害ががんであり、前記がんが、胆管癌、膀胱癌、骨および軟部組織腫瘍、脳腫瘍、乳癌、子宮頸癌、結腸癌、結腸直腸腺癌、結腸直腸癌、デスマイド腫瘍、胚性癌、子宮内膜癌、食道癌、胃癌、胃腺癌、多形性膠芽腫、婦人科腫瘍、頭頸部扁平上皮癌、肝癌、肺癌、悪性黒色腫、骨肉腫、卵巣癌、臍臓癌、臍管腺癌、原発性星状細胞腫瘍、原発性甲状腺癌、前立腺癌、腎癌、腎細胞癌、横紋筋肉腫、皮膚癌、軟部組織肉腫、精巣胚細胞腫瘍、尿路上皮癌、子宮肉腫、または子宮癌から選択される固形癌である、請求項 25 に記載の医薬組成物。

【請求項 27】

前記治療する方法が、

(i) 前記操作された免疫細胞または医薬組成物を以前に投与されている対象に、リガンドを投与することを含み、二量体リガンドが前記誘導性キメラサイトカイン受容体の前記細胞外二量体形成ドメインに結合し；または

(i i) 前記操作された免疫細胞または医薬組成物を以前に投与されている対象に、 A P 1903 を投与することを含み、前記 A P 1903 が前記誘導性キメラサイトカイン受容体の前記細胞外二量体形成ドメインに結合する、

請求項 25 または 26 に記載の医薬組成物。

10

20

30

40

50