【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4年11月15日(2022.11.15)

【国際公開番号】WO2020/095249
【公表番号】特表2022-513586(P2022-513586A)
【公表日】令和4年2月9日(2022.2.9)
【年通号数】公開公報(特許)2022-024
【出願番号】特願2021-523759(P2021-523759)
【国際特許分類】
C12N 5/0783(2010.01)
C12N 5/10(2006.01)
A61K 35/17(2015.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61K 38/02(2006.01)
A61K 48/00(2006.01)
A61K 39/395(2006.01)
A61P 35/02(2006.01)
C12N 15/12(2006.01)
C12N 15/13(2006.01)
C12N 15/62(2006.01)
C12N 15/63(2006.01)
C12N 15/09(2006.01)
C07K 14/705(2006.01)
C07K 16/00(2006.01)
C07K 19/00(2006.01)
【FI】
C12N 5/0783
C12N 5/10 ZNA
A61K 35/17 Z
A61P 35/00
A61K 38/02
A61K 48/00
A61K 39/395 E
A61K 39/395 T
A61P 35/02
C12N 15/12
C12N 15/13
C12N 15/62 Z
C12N 15/63 Z
C12N 15/09 110
C07K 14/705
C07K 16/00
C07K 19/00

【手続補正書】
【提出日】令和4年11月7日(2022.11.7)
【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】
以下の：
（ｉ）キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）をコードする核酸、ここで、前記ＣＡＲがＬＩＶ１に特異的に結合する外部ドメインを含み、ここで前記ＣＡＲの外部ドメインは抗ＬＩＶ１一本鎖可変フラグメント（ｓｃＦｖ）を含み；及び
（ｉｉ）破壊されたＴ細胞受容体アルファ鎖定常領域（ＴＲＡＣ）遺伝子、破壊されたベーター２－ミクログロブリン（β２Ｍ）遺伝子、又はそれらの組み合わせ；
を含む、前記遺伝的に操作されたＴ細胞の集団。
【請求項２】
前記抗ＬＩＶ１　ｓｃＦｖは、参照抗体と同じ重鎖可変ドメイン（ＶＨ）相補性決定領域（ＣＤＲ）及び同じ軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）ＣＤＲを含み、前記参照抗体は、（ｉ）配列番号５５に記載のＶＨ及び配列番号５６に記載のＶＬ、又は（ｉｉ）配列番号９０に記載のＶＨ及び配列番号８８に記載のＶＬを含む、請求項１に記載の遺伝的に操作されたＴ細胞の集団。
【請求項３】
前記抗ＬＩＶ１　ｓｃＦｖは、前記参照抗体と同じＶＨ鎖及びＶＬ鎖を含む、請求項２に記載の遺伝的に操作されたＴ細胞の集団。
【請求項４】
前記抗ＬＩＶ１　ｓｃＦｖは、配列番号５４、７０、８３及び８６のいずれか１つのアミノ酸配列を含む、請求項２に記載の遺伝的に操作されたＴ細胞の集団。
【請求項５】
前記抗ＬＩＶ１　ｓｃＦｖは、配列番号８３のアミノ酸配列を含む、請求項２に記載の遺伝的に操作されたＴ細胞の集団。
【請求項６】
前記ＣＡＲは、ＣＤ２８共刺激ドメイン又は４１ＢＢ共刺激ドメインをさらに含む、請求項１～５のいずれか一項に記載の遺伝的に操作されたＴ細胞の集団。
【請求項７】
前記ＣＡＲは、ＣＤ３ζ細胞質シグナル伝達ドメインをさらに含む、請求項６に記載の遺伝的に操作されたＴ細胞の集団。
【請求項８】
前記ＣＡＲは、配列番号５０、５２、１０５、１０９、６８及び６６のいずれか１つのアミノ酸配列を含む、請求項１～７のいずれか一項に記載の遺伝的に操作されたＴ細胞の集団。
【請求項９】
前記ＣＡＲは、配列番号１０５のアミノ酸配列を含む、請求項８に記載の遺伝的に操作されたＴ細胞の集団。
【請求項１０】
前記ＣＡＲは、配列番号４９、５１、１０４若しくは１０８のいずれか１つのヌクレオチド配列又は配列番号４９、５１、１０４若しくは１０８と少なくとも９０％同一である核酸配列を含むヌクレオチド配列によってコードされる、請求項１～７のいずれか一項に記載の遺伝的に操作されたＴ細胞の集団。
【請求項１１】
前記ＣＡＲをコードする前記核酸は、前記破壊されたＴＲＡＣ遺伝子に挿入される、請求項１～１０のいずれか一項に記載の遺伝的に操作されたＴ細胞の集団。
【請求項１２】
前記破壊されたＴＲＡＣ遺伝子は、配列番号６３、６４、１０７及び１１１のいずれか１つのヌクレオチド配列及び／又は配列番号４９、５１、１０４及び１０８のいずれか１

つのヌクレオチド配列を含む、請求項１～１１のいずれか一項に記載の遺伝的に操作されたＴ細胞の集団。
【請求項１３】
前記破壊されたβ２Ｍ遺伝子は、配列番号９～１４のいずれか１つから選択される少なくとも１つのヌクレオチド配列を含む、請求項１～１２のいずれか一項に記載の遺伝的に操作されたＴ細胞の集団。
【請求項１４】
ヒトＴ細胞である、請求項１～１３のいずれか一項に記載の遺伝的に操作されたＴ細胞の集団。
【請求項１５】
請求項１～１４のいずれか一項に記載の遺伝的に操作されたＴ細胞を含む細胞の集団であって、
（ｉ）前記集団の遺伝的に操作されたＴ細胞の少なくとも１５％又は少なくとも５０％は、前記ＣＡＲを発現し；
（ii）前記集団の遺伝的に操作されたＴ細胞の少なくとも５０％は、検出可能なレベルのＴ細胞受容体（ＴＣＲ）タンパク質を発現しない、及び／又は
（iii）前記集団の遺伝的に操作されたＴ細胞の少なくとも５０％は、検出可能なレベルのβ２Ｍタンパク質を発現しない、前記集団。
【請求項１６】
請求項１～１５のいずれか一項に記載の遺伝的に操作されたＴ細胞の集団を作製する方法であって、
（ａ）Ｔ細胞に、
（ｉ）ＲＮＡ誘導型ヌクレアーゼと、
（ｉｉ）ＴＲＡＣ遺伝子を標的とするｇＲＮＡ、β２Ｍ遺伝子を標的とするｇＲＮＡ、又はそれらの組み合わせと、
（ｉｉｉ）ＬＩＶ１に特異的に結合する外部ドメインを含むＣＡＲをコードする核酸を含むドナー鋳型を含むベクターと
を送達すること、及び
（ｂ）破壊されたＴＲＡＣ遺伝子、破壊されたβ２Ｍ遺伝子、又はそれらの組み合わせを有し、且つ前記ＣＡＲを発現する遺伝的に操作されたＴ細胞を作製すること
を含む、方法。
【請求項１７】
前記ＴＲＡＣ遺伝子を標的とする前記ｇＲＮＡは、配列番号１８若しくは１９のヌクレオチド配列を含むか、又は配列番号４０のヌクレオチド配列を標的とするか；又は
前記β２Ｍ遺伝子を標的とする前記ｇＲＮＡは、配列番号２０若しくは２１のヌクレオチド配列を含むか、又は配列番号４１のヌクレオチド配列を標的とする、請求項１６に記載の方法。
【請求項１８】
前記ドナー鋳型は、配列番号６３、６４、１０７及び１１のいずれか１つのヌクレオチド配列を含む、請求項１６又は１７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１９】
前記ＲＮＡ誘導型ヌクレアーゼは、Ｃａｓ９ヌクレアーゼである、請求項１６～１８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２０】
前記Cas9ヌクレアーゼが、S.pyogenes Cas9ヌクレアーゼである、請求項１９に記載の方法。
【請求項２１】
対象の癌の治療に使用するための遺伝的に操作されたＴ細胞の集団であって、前記遺伝的に操作されたＴ細胞が請求項１～１５のいずれか一項に記載される前記遺伝的に操作されたＴ細胞の集団。

【請求項２２】
前記対象が、ヒト癌患者である、請求項２１に記載の使用のための遺伝的に操作されたＴ細胞の集団。
【請求項２３】
前記癌は、膵癌、胃癌、卵巣癌、子宮癌、乳癌、前立腺癌、精巣癌、甲状腺癌、上咽頭癌、非小細胞肺（ＮＳＣＬＣ）、膠芽腫、神経細胞、軟部肉腫、白血病、リンパ腫、黒色腫、結腸癌、結腸腺癌、脳膠芽腫、肝細胞癌、肝臓胆管癌、骨肉腫、胃癌、食道扁平上皮癌、進行期の膵癌、肺腺癌、肺扁平上皮癌、肺小細胞癌、腎癌及び肝内胆道癌からなる群から選択される、請求項２１又は２２に記載の使用のための遺伝的に操作されたＴ細胞の集団。
【請求項２４】
前記癌は、ＬＩＶ１を発現する癌細胞を含む、請求項２１～２３のいずれか一項に記載の使用のための遺伝的に操作されたＴ細胞の集団。
【請求項２５】
前記遺伝的に操作されたＴ細胞が前記対象に対して同種である、請求項２１～２４のいずれか一項の使用のための遺伝的に操作されたＴ細胞の集団。