【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5年8月18日(2023.8.18)

【国際公開番号】WO2021/032855
【公表番号】特表2022-545415(P2022-545415A)
【公表日】令和4年10月27日(2022.10.27)
【年通号数】公開公報(特許)2022-198
【出願番号】特願2022-510803(P2022-510803)
【国際特許分類】
Ｃ１２Ｎ　5/0789(2010.01)
Ｃ１２Ｎ　5/0783(2010.01)
Ｃ１２Ｎ　5/10(2006.01)
Ｃ１２Ｎ15/12(2006.01)
Ｃ１２Ｎ15/13(2006.01)
Ｃ１２Ｎ15/62(2006.01)
Ｃ１２Ｎ　5/02(2006.01)
Ｃ１２Ｍ　1/00(2006.01)
Ｃ１２Ｍ　3/00(2006.01)
Ｃ１２Ｎ　5/074(2010.01)
Ｃ１２Ｎ15/63(2006.01)
Ｃ０７Ｋ14/725(2006.01)
Ｃ１２Ｎ15/867(2006.01)
Ｃ１２Ｎ15/864(2006.01)
Ｃ１２Ｎ15/09(2006.01)
Ｃ０７Ｋ19/00(2006.01)
Ｃ０７Ｋ16/00(2006.01)
Ｃ０７Ｋ14/715(2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ１２Ｎ　5/0789
Ｃ１２Ｎ　5/0783
Ｃ１２Ｎ　5/10
Ｃ１２Ｎ15/12
Ｃ１２Ｎ15/13
Ｃ１２Ｎ15/62　　Ｚ
Ｃ１２Ｎ　5/02
Ｃ１２Ｍ　1/00　　Ａ
Ｃ１２Ｍ　3/00　　Ｚ
Ｃ１２Ｎ　5/074
Ｃ１２Ｎ15/63　　Ｚ
Ｃ０７Ｋ14/725
Ｃ１２Ｎ15/867　　Ｚ
Ｃ１２Ｎ15/8641００Ｚ
Ｃ１２Ｎ15/09　１１０
Ｃ０７Ｋ19/00
Ｃ０７Ｋ16/00
Ｃ０７Ｋ14/715

【手続補正書】
【提出日】令和5年8月9日(2023.8.9)

【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】
造血性内皮細胞（ＨＥＣ）の集団を造血誘導培地中で培養して、造血前駆細胞（ＨＰＣ）の集団を生成することを含む、造血前駆細胞（ＨＰＣ）の集団を生産する方法であって、
前記造血誘導培地が、１つ以上の分化因子が補充された化学的に定義された栄養培地であり、
ａ）前記１つ以上の分化因子はＳＣＦ及びＶＥＧＦからなる、又は
ｂ）前記１つ以上の分化因子はＶＥＧＦ、ＳＣＦ、トロンボポエチン（ＴＰＯ）、Ｆｌｔ３リガンド（Ｆｌｔ３Ｌ）、ＩＧＦ－１、ＩＬ－３、ＩＬ－６、及び任意にＩＬ－７を含む、方法。
【請求項２】
前記造血誘導培地には、ＢＭＰ、ＦＧＦ、ＳＨＨ、ＥＰＯ、アンジオテンシンＩＩ、及びロサルタンの１つ以上が含まれていない、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前記ＨＥＣは、ＣＤ３４$^{+}$ＣＤ７３$^{-}$ＣＸＣＲ４$^{-}$表現型を示し、前記ＨＰＣは、ＣＤ３４$^{+}$表現型を示してもよい、請求項１又は請求項２に記載の方法。
【請求項４】
前記ＨＰＣは、胸腺リンパ球新生（thymopoietic）ＨＰＣ（ｔＨＰＣ）を含み、前記ｔＨＰＣは、ＣＤ３４$^{+}$ＣＤ７$^{+}$表現型を示してもよい、請求項１～３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５】
前記ＨＥＣを前記造血誘導培地中で１６日間～２８日間培養して、前記ＨＰＣを生成する、請求項１～４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６】
前記ＨＥＣの集団は、人工多能性幹細胞（ｉＰＳＣ）からｉｎ　ｖｉｔｒｏで生成され、下記（ａ）及び／又は（ｂ）を満たしていてもよい、請求項１～５のいずれか一項に記載の方法。
（ａ）前記方法が、
（ｉ）人工多能性幹細胞（ｉＰＳＣ）の集団を中胚葉細胞に分化させることと、
（ｉｉ）前記中胚葉細胞を分化させて、造血性内皮細胞（ＨＥＣ）の集団を生成することと、を含むこと、
（ｂ）前記ｉＰＳＣは、ドナー個体から取得されたＴ細胞から誘導され、前記ドナー個体から取得された前記Ｔ細胞は、標的抗原に特異的であってもよく、前記標的抗原は腫瘍抗原であってもよく、及び／又は、前記ドナー個体から取得された前記Ｔ細胞は腫瘍浸潤リンパ球（ＴＩＬ）であってもよいこと。
【請求項７】
前記ｉＰＳＣの集団を第１の中胚葉誘導培地、第２の中胚葉誘導培地、及び第３の中胚葉誘導培地中で逐次培養して、中胚葉細胞への分化を誘導することによって、前記ｉＰＳＣを中胚葉細胞に分化させることを含み、下記（ｉ）及び／又は（ｉｉ）及び／又は（ｉｉｉ）を満たしていてもよい、請求項６に記載の方法。
（ｉ）前記第１の中胚葉誘導培地は、アクチビンを含み、前記第１の中胚葉誘導培地は、１つ以上の分化因子が補充された化学的に定義された栄養培地からなるものであってもよく、前記１つ以上の分化因子はアクチビンからなること、
（ｉｉ）前記第２の中胚葉誘導培地は、アクチビン、ＢＭＰ、及びＦＧＦを含み、前記第２の中胚葉誘導培地は、１つ以上の分化因子が補充された化学的に定義された栄養培地か

らなるものであってもよく、前記１つ以上の分化因子はアクチビン、ＢＭＰ、及びＦＧＦからなること、
（ｉｉｉ）前記第３の中胚葉誘導培地は、アクチビン、ＢＭＰ、ＦＧＦ、及びＧＳＫ３阻害剤を含み、前記第３の中胚葉誘導培地は、１つ以上の分化因子が補充された化学的に定義された栄養培地からなるものであってもよく、前記１つ以上の分化因子はアクチビン、ＢＭＰ、ＦＧＦ、及びＧＳＫ３阻害剤からなること。
【請求項８】
前記中胚葉細胞は、ブラキウリ、グースコイド、Ｍｉｘｌ１、ＫＤＲ、ＦｏｘＡ２、ＧＡＴＡ６、及びＰＤＧＦαＲの１つ以上を示す、請求項７に記載の方法。
【請求項９】
前記中胚葉細胞の集団をＨＥ誘導培地中で培養して、ＨＥＣへの分化を誘導することによって、前記中胚葉細胞をＨＥＣに分化させ、
前記ＨＥ誘導培地は、ＳＣＦ及びＶＥＧＦを含み、
前記ＨＥ誘導培地は、１つ以上の分化因子が補充された化学的に定義された栄養培地からなるものであってもよく、前記１つ以上の分化因子はＳＣＦ及びＶＥＧＦからなる、請求項７又は請求項８に記載の方法。
【請求項１０】
前記ＨＰＣの集団を前駆Ｔ細胞に分化させることを更に含み、下記（ｉ）及び／又は（ｉｉ）及び／又は（ｉｉｉ）を満たしていてもよく、下記（ａ）及び／又は（ｂ）及び／又は（ｃ）を満たしていてもよい、請求項１～９のいずれか一項に記載の方法。
（ｉ）リンパ球拡大培地中で前記ＨＰＣの集団を培養して、前記前駆Ｔ細胞を生成することを含む方法によって、前記ＨＰＣを分化させること、
（ｉｉ）前記前駆Ｔ細胞は、ＣＤ５$^{\pm}$ＣＤ７$^{\pm}$の表現型を有すること、
（ｉｉｉ）前記前駆Ｔ細胞を成熟させて、二重陽性ＣＤ８$^{\pm}$ＣＤ４$^{\pm}$Ｔ細胞の集団を生成することを更に含むこと、
（ａ）Ｔ細胞成熟培地中で前記前駆Ｔ細胞の集団を培養して、前記二重陽性ＣＤ８$^{\pm}$ＣＤ４$^{\pm}$Ｔ細胞を生成することを含む方法によって、前記前駆Ｔ細胞を成熟させること、
（ｂ）前記二重陽性ＣＤ８$^{\pm}$ＣＤ４$^{\pm}$Ｔ細胞を活性化及び拡大させて、ＣＤ８$^{\pm}$単独陽性表現型又はＣＤ４$^{\pm}$単独陽性表現型を有するＴ細胞の集団を生成すること、
（ｃ）前記Ｔ細胞は、標的抗原を発現する細胞に特異的に結合し、前記標的抗原は腫瘍抗原であってもよく、前記腫瘍抗原を発現する癌細胞に特異的に結合してもよいこと。
【請求項１１】
前記方法は、抗原受容体をコードする異種核酸を、前記ｉＰＳＣ、前記ＨＥＣ、前記ＨＰＣ、又は前記前駆Ｔ細胞に導入することを更に含み、
前記抗原受容体をコードする前記異種核酸は発現ベクター中に含まれていてもよく、前記発現ベクターはレンチウイルスベクター又はアデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）ベクターであってもよく、及び／又は
前記異種核酸は遺伝子編集システムを使用して前記ｉＰＳＣ、前記ＨＥＣ、前記ＨＰＣ、又は前記前駆Ｔ細胞のゲノムに導入されていてもよく、前記遺伝子編集システムはＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ９又はＡＡＶであってもよい、請求項１～１０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１２】
前記抗原受容体は、
（ｉ）ＴＣＲ、任意に親和性増強ＴＣＲであり、
（ｉｉ）キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）であり、又は
（ｉｉｉ）ＮＫ細胞受容体（ＮＫＣＲ）であり、
前記ＴＣＲ、ＣＡＲ、又はＮＫＣＲは、細胞によって発現される標的抗原に特異的に結合してもよく、又は前記ＴＣＲは、細胞によって発現される標的抗原のペプチド断片を提示するＭＨＣに特異的に結合してもよく、及び
前記標的抗原は癌細胞によって発現される腫瘍抗原であってもよい、請求項１１に記載の

方法。
【請求項１３】
１つ以上の分化因子が補充された化学的に定義された栄養培地を含む造血誘導培地であって、
（ｉ）前記１つ以上の分化因子がＳＣＦ及びＶＥＧＦからなる、又は
（ｉｉ）前記１つ以上の分化因子がＶＥＧＦ、ＳＣＦ、トロンボポエチン（ＴＰＯ）、Ｆｌｔ３リガンド（Ｆｌｔ３Ｌ）、ＩＧＦ－１、ＩＬ－３、ＩＬ－６、及び任意にＩＬ－７を含む、造血誘導培地。
【請求項１４】
中胚葉細胞又はＨＥＣをＨＰＣへと分化させるための、請求項１３に記載の造血誘導培地の使用。
【請求項１５】
請求項１３に記載の造血誘導培地を含み、
アクチビンを含む第１の中胚葉誘導培地、及び／又は
アクチビン、ＢＭＰ、及びＦＧＦを含む第２の中胚葉誘導培地、及び／又は
アクチビン、ＢＭＰ、ＦＧＦ、及びＧＳＫ３阻害剤を含む第３の中胚葉誘導培地、
を更に含んでいてもよい、ＨＰＣの生産に使用するためのキット。
【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０１８６
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０１８６】
上の実施形態の変形形態、更なる実施形態及びそれらの変形形態は、本開示を読むことによって当業者に明らかとなり、それら自体が本発明の範囲に含まれる。
本開示は、次の態様を包含する。
［項１］
（ｉ）造血性内皮細胞（ＨＥＣ）の集団を造血誘導培地中で培養して、造血前駆細胞（ＨＰＣ）の集団を生成することを含む、造血前駆細胞（ＨＰＣ）の集団を生産する方法であって、
前記造血誘導培地が、（ｉ）ｃＫＩＴ受容体（ＣＤ１１７）又はｃＫＩＴ受容体（ＣＤ１１７）媒介性シグナル伝達経路を刺激する、及び／又は（ｉｉ）ＶＥＧＦＲ又はＶＥＧＦＲ媒介性シグナル伝達経路を刺激する、方法。
［項２］
前記造血誘導培地は、ＳＣＦ及びＶＥＧＦの一方又は両方を含む、項１に記載の方法。
［項３］
前記造血誘導培地は、ＳＣＦ及びＶＥＧＦを含む、項２に記載の方法。
［項４］
前記造血誘導培地は、（ｉｉｉ）ＭＰＬ（ＣＤ１１０）又はＭＰＬ（ＣＤ１１０）媒介性シグナル伝達経路を刺激し、（ｉｖ）ＦＬＴ３又はＦＬＴ３媒介性シグナル伝達経路を刺激し、（ｖ）ＩＧＦ１Ｒ又はＩＧＦ１Ｒ媒介性シグナル伝達経路を刺激し、かつ（ｖｉ）インターロイキン（ＩＬ）活性を示す、項１～３のいずれか一項に記載の方法。
［項５］
前記造血誘導培地は、ＶＥＧＦ、ＳＣＦ、トロンボポエチン（ＴＰＯ）、Ｆｌｔ３リガンド（Ｆｌｔ３Ｌ）、ＩＧＦ－１、ＩＬ－３、及びＩＬ－６を含む、項４に記載の方法。
［項６］
前記造血誘導培地は、ＶＥＧＦ、ＳＣＦ、トロンボポエチン（ＴＰＯ）、Ｆｌｔ３リガンド（Ｆｌｔ３Ｌ）、ＩＧＦ－１、ＩＬ－３、ＩＬ－６、及びＩＬ－７を含む、項４に記載の方法。
［項７］

前記造血誘導培地には、ＢＭＰ、ＦＧＦ、ＳＨＨ、ＥＰＯ、アンジオテンシンＩＩ、及びロサルタンの１つ以上が含まれていない、項１～６のいずれか一項に記載の方法。
［項８］
前記造血誘導培地は、１つ以上の分化因子が補充された化学的に定義された栄養培地からなり、ここで、前記１つ以上の分化因子はＳＣＦ及び／又はＶＥＧＦからなる、項１～３のいずれか一項に記載の方法。
［項９］
前記造血誘導培地は、１つ以上の分化因子が補充された化学的に定義された栄養培地からなり、ここで、（ｉ）前記１つ以上の分化因子はＶＥＧＦ、ＳＣＦ、トロンボポエチン（ＴＰＯ）、Ｆｌｔ３リガンド（Ｆｌｔ３Ｌ）、ＩＧＦ－１、ＩＬ－３、及びＩＬ－６からなる、又は（ｉｉ）前記１つ以上の分化因子はＶＥＧＦ、ＳＣＦ、トロンボポエチン（ＴＰＯ）、Ｆｌｔ３リガンド（Ｆｌｔ３Ｌ）、ＩＧＦ－１、ＩＬ－３、ＩＬ－６、及びＩＬ－７からなる、項１～７のいずれか一項に記載の方法。
［項１０］
前記造血誘導培地中の前記分化因子は、（ｉ）ＶＥＧＦ、ＳＣＦ、トロンボポエチン（ＴＰＯ）、Ｆｌｔ３リガンド（Ｆｌｔ３Ｌ）、ＩＧＦ－１、ＩＬ－３、ＩＬ－６、及びＩＬ－７であり、又は（ｉｉ）ＶＥＧＦ、ＳＣＦ、トロンボポエチン（ＴＰＯ）、Ｆｌｔ３リガンド（Ｆｌｔ３Ｌ）、ＩＧＦ－１、ＩＬ－３、及びＩＬ－６である、項９に記載の方法。
［項１１］
前記ＨＥＣは、$CD34^{+}CD73^{-}CXCR4^{-}$表現型を示す、項１～１０のいずれか一項に記載の方法。
［項１２］
前記ＨＰＣは、$CD34^{+}$表現型を示す、項１１に記載の方法。
［項１３］
前記ＨＰＣは、胸腺リンパ球新生（thymopoietic）ＨＰＣ（ｔＨＰＣ）を含む、項１～１２のいずれか一項に記載の方法。
［項１４］
前記ｔＨＰＣは、$CD34^{+}CD7^{+}$表現型を示す、項１３に記載の方法。
［項１５］
前記ＨＥＣを前記造血誘導培地中で１６日間～２８日間培養して、前記ＨＰＣを生成する、項１～１４のいずれか一項に記載の方法。
［項１６］
前記ＨＥＣの集団は、人工多能性幹細胞（ｉＰＳＣ）からｉｎ　ｖｉｔｒｏで生成される、項１～１５のいずれか一項に記載の方法。
［項１７］
（ｉ）人工多能性幹細胞（ｉＰＳＣ）の集団を中胚葉細胞に分化させることと、
（ｉｉ）前記中胚葉細胞を分化させて、造血性内皮細胞（ＨＥＣ）の集団を生成することと、
を含む、項１６に記載の方法。
［項１８］
前記ｉＰＳＣは、ドナー個体から取得されたＴ細胞から誘導される、項１６又は１７に記載の方法。
［項１９］
前記ドナー個体から取得された前記Ｔ細胞は、標的抗原に特異的である、項１８に記載の方法。
［項２０］
前記標的抗原は、腫瘍抗原である、項１９に記載の方法。
［項２１］
前記ドナー個体から取得された前記Ｔ細胞は、腫瘍浸潤リンパ球（ＴＩＬ）である、項

１９又は２０に記載の方法。
［項２２］
前記ｉＰＳＣを、中胚葉分化を促進するのに適した条件下で該ｉＰＳＣの集団を培養することによって、中胚葉細胞に分化させる、項１７～２１のいずれか一項に記載の方法。
［項２３］
前記ｉＰＳＣを、第１の中胚葉誘導培地、第２の中胚葉誘導培地、及び第３の中胚葉誘導培地中で逐次培養して、中胚葉細胞への分化を誘導する、項１７～２２のいずれか一項に記載の方法。
［項２４］
前記第１の中胚葉誘導培地は、ＳＭＡＤ２及びＳＭＡＤ３又はＳＭＡＤ２及びＳＭＡＤ３に媒介されるシグナル伝達経路を刺激する、項２３に記載の方法。
［項２５］
前記第１の中胚葉誘導培地は、アクチビンを含む、項２４に記載の方法。
［項２６］
前記第１の中胚葉誘導培地は、１つ以上の分化因子が補充された化学的に定義された栄養培地からなり、ここで、前記１つ以上の分化因子はアクチビンからなる、項２４又は２５に記載の方法。
［項２７］
前記第２の中胚葉誘導培地は、（ｉ）（ａ）ＳＭＡＤ１、ＳＭＡＤ２、ＳＭＡＤ３、ＳＭＡＤ５、及びＳＭＡＤ９又は（ｂ）ＳＭＡＤ１、ＳＭＡＤ２、ＳＭＡＤ３、ＳＭＡＤ５、及びＳＭＡＤ９に媒介されるシグナル伝達経路を刺激し、かつ（ｉｉ）線維芽細胞成長因子（ＦＧＦ）活性を有する、項２３～２６のいずれか一項に記載の方法。
［項２８］
前記第２の中胚葉誘導培地は、アクチビン、ＢＭＰ、及びＦＧＦを含む、項２７に記載の方法。
［項２９］
前記第２の中胚葉誘導培地は、１つ以上の分化因子が補充された化学的に定義された栄養培地からなり、ここで、前記１つ以上の分化因子はアクチビン、ＢＭＰ、及びＦＧＦからなる、項２７又は２８に記載の方法。
［項３０］
前記第３の中胚葉誘導培地は、（ｉ）（ａ）ＳＭＡＤ１、ＳＭＡＤ２、ＳＭＡＤ３、ＳＭＡＤ５、及びＳＭＡＤ９又は（ｂ）ＳＭＡＤ１、ＳＭＡＤ２、ＳＭＡＤ３、ＳＭＡＤ５、及びＳＭＡＤ９に媒介されるシグナル伝達経路を刺激し、（ｉｉ）線維芽細胞成長因子（ＦＧＦ）活性を有し、かつ（ｉｉｉ）グリコーゲン合成酵素キナーゼ３βを阻害する、項２３～２９のいずれか一項に記載の方法。
［項３１］
前記第３の中胚葉誘導培地は、アクチビン、ＢＭＰ、ＦＧＦ、及びＧＳＫ３阻害剤を含む、項３０に記載の方法。
［項３２］
前記第３の中胚葉誘導培地は、１つ以上の分化因子が補充された化学的に定義された栄養培地からなり、ここで、前記１つ以上の分化因子はアクチビン、ＢＭＰ、ＦＧＦ、及びＧＳＫ３阻害剤からなる、項３１に記載の方法。
［項３３］
前記中胚葉細胞は、ブラキウリ、グースコイド、Ｍｉｘｌ１、ＫＤＲ、ＦｏｘＡ２、ＧＡＴＡ６、及びＰＤＧＦαＲの１つ以上を示す、項２３～３２のいずれか一項に記載の方法。
［項３４］
前記中胚葉細胞を、造血性内皮（ＨＥ）分化を促進するのに適した条件下で該中胚葉細胞の集団を培養することによって、ＨＥＣに分化させる、項２３～３３のいずれか一項に記載の方法。

［項３５］
前記中胚葉細胞をＨＥ誘導培地中で培養して、ＨＥＣへの分化を誘導する、項２３～３４のいずれか一項に記載の方法。
［項３６］
前記ＨＥ誘導培地は、（ｉ）ｃＫＩＴ受容体（ＣＤ１１７）又はｃＫＩＴ受容体（ＣＤ１１７）媒介性シグナル伝達経路を刺激し、かつ（ｉｉ）ＶＥＧＦＲ又はＶＥＧＦＲ媒介性シグナル伝達経路を刺激する、項３５に記載の方法。
［項３７］
前記ＨＥ誘導培地は、ＳＣＦ及びＶＥＧＦを含む、項３６に記載の方法。
［項３８］
前記ＨＥ誘導培地は、１つ以上の分化因子が補充された化学的に定義された栄養培地からなり、ここで、前記１つ以上の分化因子はＳＣＦ及びＶＥＧＦからなる、項３７に記載の方法。
［項３９］
前記ＨＰＣの集団を前駆Ｔ細胞に分化させることを更に含む、項１～３８のいずれか一項に記載の方法。
［項４０］
リンパ球拡大培地中で前記ＨＰＣの集団を培養して、前記前駆Ｔ細胞を生成することを含む方法によって、前記ＨＰＣを分化させる、項３９に記載の方法。
［項４１］
前記前駆Ｔ細胞は、$CD5^{\pm}CD7^{\pm}$の表現型を有する、項３９又は４０に記載の方法。
［項４２］
前記前駆Ｔ細胞を成熟させて、二重陽性$CD8^{\pm}CD4^{\pm}$Ｔ細胞の集団を生成することを更に含む、項３９～４１のいずれか一項に記載の方法。
［項４３］
Ｔ細胞成熟培地中で前記前駆Ｔ細胞の集団を培養して、前記二重陽性$CD8^{\pm}CD4^{\pm}$Ｔ細胞を生成することを含む方法によって、前記前駆Ｔ細胞を成熟させる、項４２に記載の方法。
［項４４］
前記二重陽性$CD8^{\pm}CD4^{\pm}$Ｔ細胞を活性化及び拡大させて、$CD8^{\pm}$単独陽性表現型又は$CD4^{\pm}$単独陽性表現型を有するＴ細胞の集団を生成することを含む、項４２又は４３に記載の方法。
［項４５］
前記Ｔ細胞は、標的抗原を発現する細胞に特異的に結合する、項４２～４４のいずれか一項に記載の方法。
［項４６］
前記標的抗原は、腫瘍抗原である、項４５に記載の方法。
［項４７］
前記Ｔ細胞は、前記腫瘍抗原を発現する癌細胞に特異的に結合する、項４６に記載の方法。
［項４８］
前記ｉＰＳＣは、前記標的抗原に特異的であるドナー個体から取得されたＴ細胞から誘導される、項１６～４７のいずれか一項に記載の方法。
［項４９］
前記ドナー個体から取得された前記Ｔ細胞は、腫瘍浸潤リンパ球（ＴＩＬ）である、項４８に記載の方法。
［項５０］
抗原受容体をコードする異種核酸を、前記ｉＰＳＣ、前記ＨＥＣ、前記ＨＰＣ、又は前記前駆Ｔ細胞に導入することを更に含む、項１～４４のいずれか一項に記載の方法。
［項５１］

前記抗原受容体をコードする前記異種核酸は、発現ベクター中に含まれている、項５０に記載の方法。
［項５２］
前記発現ベクターは、レンチウイルスベクター又はアデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）ベクターである、項５１に記載の方法。
［項５３］
前記異種核酸は、遺伝子編集システムを使用して前記ｉＰＳＣ、前記ＨＥＣ、前記ＨＰＣ、又は前記前駆Ｔ細胞のゲノムに導入される、項５０又は５１に記載の方法。
［項５４］
前記遺伝子編集システムは、ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ９又はＡＡＶである、項５３に記載の方法。
［項５５］
前記抗原受容体は、ＴＣＲである、項５０～５４のいずれか一項に記載の方法。
［項５６］
前記ＴＣＲは、親和性増強ＴＣＲである、項５５に記載の方法。
［項５７］
前記ＴＣＲは、細胞によって発現される標的抗原のペプチド断片を提示するＭＨＣに特異的に結合する、又はＭＨＣ提示とは無関係に細胞によって発現される標的抗原若しくはそのペプチドに特異的に結合する、項５４又は５５に記載の方法。
［項５８］
前記ＴＣＲは、癌細胞によって発現される腫瘍抗原のペプチド断片を提示するＭＨＣに特異的に結合する、又はＭＨＣ提示とは無関係に癌細胞によって発現される腫瘍抗原若しくはそのペプチド断片に特異的に結合する、項５７に記載の方法。
［項５９］
前記抗原受容体は、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）である、項５０～５４のいずれか一項に記載の方法。
［項６０］
前記ＣＡＲは、細胞によって発現される標的抗原に特異的に結合する、項５９に記載の方法。
［項６１］
前記ＣＡＲは、癌細胞によって発現される腫瘍抗原のペプチド断片を提示するＭＨＣに特異的に結合する、項６０に記載の方法。
［項６２］
前記抗原受容体は、ＮＫ細胞受容体（ＮＫＣＲ）である、項５０～５４のいずれか一項に記載の方法。
［項６３］
前記ＮＫＣＲは、細胞によって発現される標的抗原に特異的に結合する、項６２に記載の方法。
［項６４］
前記ＮＫＣＲは、癌細胞によって発現される腫瘍抗原のペプチド断片を提示するＭＨＣに特異的に結合する、項６３に記載の方法。
［項６５］
１つ以上の分化因子が補充された化学的に定義された栄養培地を含む造血誘導培地であって、前記１つ以上の分化因子が、ｃＫｉｔ受容体（ＣＤ１１７）又はｃＫｉｔ受容体（ＣＤ１１７）媒介性シグナル伝達経路を刺激する分化因子、及びＶＥＧＦＲ又はＶＥＧＦＲ媒介性シグナル伝達経路を刺激する分化因子からなる、造血誘導培地。
［項６６］
１つ以上の分化因子が補充された化学的に定義された栄養培地を含む造血誘導培地であって、前記１つ以上の分化因子が、（ａ）ｃＫＩＴ受容体（ＣＤ１１７）媒介性シグナル伝達経路を刺激する分化因子、（ｂ）ＶＥＧＦＲ媒介性シグナル伝達経路を刺激する分化

因子、（ｃ）ＭＰＬ（ＣＤ１１０）媒介性シグナル伝達経路を刺激する分化因子、（ｄ）ＦＬＴ３媒介性シグナル伝達経路を刺激する分化因子、（ｅ）ＩＧＦ１Ｒ媒介性シグナル伝達経路を刺激する分化因子、及び（ｆ）インターロイキン（ＩＬ）活性を示す１つ以上の分化因子からなる、造血誘導培地。

［項６７］

前記ＭＰＬ媒介性シグナル伝達経路を刺激する分化因子は、ＴＰＯである、項６６に記載の造血誘導培地。

［項６８］

前記ＦＬＴ３媒介性シグナル伝達経路を刺激する分化因子は、ＦＬＴ３Ｌである、項６６又は６７に記載の造血誘導培地。

［項６９］

前記ＩＧＦ１Ｒ媒介性シグナル伝達経路を刺激する分化因子は、ＩＧＦ１である、項６６～６８のいずれか一項に記載の造血誘導培地。

［項７０］

前記インターロイキン活性を示す１つ以上の分化因子は、ＩＬ－３、ＩＬ－６、及び任意にＩＬ－７である、項６６～６９のいずれか一項に記載の造血誘導培地。

［項７１］

前記ｃＫｉｔ受容体（ＣＤ１１７）又はｃＫｉｔ受容体（ＣＤ１１７）媒介性シグナル伝達経路を刺激する分化因子は、ＳＣＦである、項６５～７０のいずれか一項に記載の造血誘導培地。

［項７２］

前記ＶＥＧＦＲ又はＶＥＧＦＲ媒介性シグナル伝達経路を刺激する分化因子は、ＶＥＧＦである、項６５～７１のいずれか一項に記載の造血誘導培地。

［項７３］

前記ＨＰＣは、表現型ＣＤ３４＋ＣＤ７＋を有する胸腺細胞ＨＰＣである、項１～３８のいずれか一項に記載の方法によって生産されるＨＰＣの集団。

［項７４］

中胚葉細胞又はＨＥＣをＨＰＣへと分化させるための、項６５～７２のいずれか一項に記載の造血誘導培地の使用。

［項７５］

項６５～７２のいずれか一項に記載の造血誘導培地を含む、ＨＰＣの生産に使用するためのキット。

［項７６］

アクチビンを含む第１の中胚葉誘導培地、
アクチビン、ＢＭＰ、及びＦＧＦを含む第２の中胚葉誘導培地、及び／又は、
アクチビン、ＢＭＰ、ＦＧＦ、及びＧＳＫ３阻害剤を含む第３の中胚葉誘導培地、
を更に含む、項７５に記載のキット。