

【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1年6月13日(2019.6.13)

【公表番号】特表2018-515123(P2018-515123A)

【公表日】平成30年6月14日(2018.6.14)

【年通号数】公開・登録公報2018-022

【出願番号】特願2017-560616(P2017-560616)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/09	(2006.01)
C 0 7 K	19/00	(2006.01)
C 0 7 K	16/46	(2006.01)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)
C 1 2 N	5/0783	(2010.01)
C 0 7 K	14/705	(2006.01)
C 0 7 K	16/18	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	38/00	(2006.01)
A 6 1 K	38/16	(2006.01)
A 6 1 K	31/7088	(2006.01)
A 6 1 K	31/7105	(2006.01)
A 6 1 K	31/711	(2006.01)
A 6 1 K	35/12	(2015.01)
A 6 1 K	35/17	(2015.01)
A 6 1 K	35/76	(2015.01)

【F I】

C 1 2 N	15/00	Z N A A
C 0 7 K	19/00	
C 0 7 K	16/46	
C 1 2 N	5/10	
C 1 2 N	5/0783	
C 0 7 K	14/705	
C 0 7 K	16/18	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 K	38/00	
A 6 1 K	38/16	
A 6 1 K	31/7088	
A 6 1 K	31/7105	
A 6 1 K	31/711	
A 6 1 K	35/12	

A 6 1 K 35/17  
A 6 1 K 35/76

Z

**【手続補正書】**

【提出日】令和1年5月10日(2019.5.10)

**【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】**

T細胞受容体(TCR)融合タンパク質(TFP)をコードする、単離された組み換え核酸分子であって、前記TFPが、

(a) (i) TCRの細胞外ドメインの少なくとも一部、及び  
(ii) CD3イプシロンの細胞内シグナル伝達ドメイン由来の刺激ドメインを含むTCRの細胞内ドメインを含むTCRサブユニット；ならびに

(b) 抗原結合ドメインを含むヒトまたはヒト化抗体ドメインを含み；

前記TCRサブユニット及び前記抗体ドメインが作動可能に連結され、前記TFPがT細胞で発現される際にTCRに合体する単離された組み換え核酸分子。

**【請求項2】**

T細胞受容体(TCR)融合タンパク質(TFP)をコードする、単離された組み換え核酸分子であって、前記TFPが、

(a) (i) TCRの細胞外ドメインの少なくとも一部、及び  
(ii) CD3ガンマの細胞内シグナル伝達ドメイン由来の刺激ドメインを含むTCRの細胞内ドメインを含むTCRサブユニット；ならびに

(b) 抗原結合ドメインを含むヒトまたはヒト化抗体ドメインを含み；

前記TCRサブユニット及び前記抗体ドメインが作動可能に連結され、前記TFPがT細胞で発現される際にTCRに合体する単離された組み換え核酸分子。

**【請求項3】**

T細胞受容体(TCR)融合タンパク質(TFP)をコードする、単離された組み換え核酸分子であって、前記TFPが、

(a) (i) TCRの細胞外ドメインの少なくとも一部、及び  
(ii) CD3デルタの細胞内シグナル伝達ドメイン由来の刺激ドメインを含むTCRの細胞内ドメインを含むTCRサブユニット；ならびに

(b) 抗原結合ドメインを含むヒトまたはヒト化抗体ドメインを含み；

前記TCRサブユニット及び前記抗体ドメインが作動可能に連結され、前記TFPがT細胞で発現される際にTCRに合体する単離された組み換え核酸分子。

**【請求項4】**

T細胞受容体(TCR)融合タンパク質(TFP)をコードする、単離された組み換え核酸分子であって、前記TFPが、

(a) (i) TCRの細胞外ドメインの少なくとも一部、及び  
(ii) TCRアルファの細胞内シグナル伝達ドメイン由来の刺激ドメインを含むTCRの細胞内ドメインを含むTCRサブユニット；ならびに

(b) 抗原結合ドメインを含むヒトまたはヒト化抗体ドメインを含み；

前記TCRサブユニット及び前記抗体ドメインが作動可能に連結され、前記TFPがT細胞で発現される際にTCRに合体する単離された組み換え核酸分子。

**【請求項5】**

T細胞受容体(TCR)融合タンパク質(TFP)をコードする、単離された組み換え核酸分子であって、前記TFPが、

( a ) ( i ) T C R の細胞外ドメインの少なくとも一部、及び  
( i i ) T C R ベータの細胞内シグナル伝達ドメイン由来の刺激ドメイン  
を含む T C R の細胞内ドメインを含む T C R サブユニット；ならびに  
( b ) 抗原結合ドメインを含むヒトまたはヒト化抗体ドメインを含み；  
前記 T C R サブユニット及び前記抗体ドメインが作動可能に連結され、前記 T F P が T 細胞で発現される際に T C R に合体する単離された組み換え核酸分子。

【請求項 6】

T 細胞受容体 ( T C R ) 融合タンパク質 ( T F P ) をコードする、単離された組み換え核酸分子であって、前記 T F P が、 T C R サブユニット及び、抗 C D 1 9 結合ドメインである抗原結合ドメインを含むヒトまたはヒト化抗体ドメインを含む単離された組み換え核酸分子。

【請求項 7】

T 細胞受容体 ( T C R ) 融合タンパク質 ( T F P ) をコードする、単離された組み換え核酸分子であって、前記 T F P が、 T C R サブユニット及び、抗 B 細胞成熟抗原 ( B C M A ) 結合ドメインである抗原結合ドメインを含むヒトまたはヒト化抗体ドメインを含む単離された組み換え核酸分子。

【請求項 8】

前記 T C R サブユニット及び前記抗体ドメインが作動可能に連結される、請求項 6 または 7 に記載の単離された組み換え核酸分子。

【請求項 9】

前記 T F P が T 細胞で発現される際に T C R に合体する、請求項 6 ~ 8 のいずれか一項に記載の単離された組み換え核酸分子。

【請求項 10】

前記コードされた抗原結合ドメインが、リンカー配列によって前記 T C R の細胞外ドメインにつながれる、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の単離された組み換え核酸分子。

【請求項 11】

前記コードされたリンカー配列が、 ( G<sub>4</sub> S )<sub>n</sub> を含み、 n = 1 ~ 4 である、請求項 10 に記載の単離された組み換え核酸分子。

【請求項 12】

前記 T C R サブユニットが、 T C R の細胞外ドメインを含む、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の単離された組み換え核酸分子。

【請求項 13】

前記 T C R サブユニットが、 T C R の膜貫通ドメインを含む、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の単離された組み換え核酸分子。

【請求項 14】

前記 T C R サブユニットが、 T C R の細胞内ドメインを含む、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の単離された組み換え核酸分子。

【請求項 15】

前記 T C R サブユニットが、 ( i ) T C R の細胞外ドメイン、 ( i i ) T C R の膜貫通ドメイン、及び ( i i i ) T C R の細胞内ドメインを含むとともに、 ( i ) 、 ( i i ) 、及び ( i i i ) のうちの少なくとも 2 つが同じ T C R サブユニット由来である、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の単離された組み換え核酸分子。

【請求項 16】

前記 T C R サブユニットが、 C D 3 イプシロン、 C D 3 ガンマ、もしくは C D 3 デルタの細胞内シグナル伝達ドメインから選択される刺激ドメイン、または少なくとも 1 つの修飾を有するアミノ酸配列を含む T C R の細胞内ドメインを含む、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の単離された組み換え核酸分子。

【請求項 17】

前記 T C R サブユニットが、 4 - 1 B B の機能的シグナル伝達ドメイン及び / または C D 3 ゼータの機能的シグナル伝達ドメインから選択される刺激ドメイン、または少なくと

も1つの修飾を有するアミノ酸配列を含む細胞内ドメインを含む、請求項1～16のいずれか一項に記載の単離された組み換え核酸分子。

【請求項18】

前記ヒトまたはヒト化抗体ドメインが、抗体フラグメントを含む、請求項1～17のいずれか一項に記載の単離された組み換え核酸分子。

【請求項19】

前記ヒトまたはヒト化抗体ドメインが、 $\text{s c F v}$ または $\text{V}_H$ ドメインを含む、請求項1～18のいずれか一項に記載の単離された組み換え核酸分子。

【請求項20】

(i) それぞれ配列番号25、配列番号27、及び配列番号29に70～100%の配列同一性がある、抗CD19軽鎖結合ドメインのアミノ酸配列の軽鎖(LC)CDR1、LC CDR2、及びLC CDR3、及び/または(ii) それぞれ配列番号31、配列番号33、及び配列番号35に70～100%の配列同一性がある、抗CD19重鎖結合ドメインのアミノ酸配列の重鎖(HC)CDR1、HC CDR2、及びHC CDR3をコードする、請求項1～19のいずれか一項に記載の単離された組み換え核酸分子。

【請求項21】

軽鎖可変領域をコードし、前記軽鎖可変領域が、配列番号49の軽鎖可変領域アミノ酸配列の少なくとも1つから最大30までの修飾を有するアミノ酸配列、または、配列番号49の軽鎖可変領域アミノ酸配列に対して95～99%の同一性がある配列を含む、請求項1～20のいずれか一項に記載の単離された組み換え核酸分子。

【請求項22】

重鎖可変領域をコードし、前記重鎖可変領域が、配列番号51の重鎖可変領域アミノ酸配列の少なくとも1つから最大30までの修飾を有するアミノ酸配列、または、配列番号51の重鎖可変領域アミノ酸配列に対して95～99%の同一性がある配列を含む、請求項1～21のいずれか一項に記載の単離された組み換え核酸分子。

【請求項23】

(i) それぞれ配列番号37、配列番号39、及び配列番号41に70～100%の配列同一性がある、抗BCMA軽鎖結合ドメインのアミノ酸配列の軽鎖(LC)CDR1、LC CDR2、及びLC CDR3、及び/または(ii) それぞれ配列番号43、配列番号45、及び配列番号47に70～100%の配列同一性がある、抗BCMA重鎖結合ドメインのアミノ酸配列の重鎖(HC)CDR1、HC CDR2、及びHC CDR3をコードする、請求項1～19のいずれか一項に記載の単離された組み換え核酸分子。

【請求項24】

軽鎖可変領域をコードし、前記軽鎖可変領域が、配列番号53の軽鎖可変領域アミノ酸配列の少なくとも1つから最大30までの修飾を有するアミノ酸配列、または、配列番号53の軽鎖可変領域アミノ酸配列に対して95～99%の同一性がある配列を含む、請求項1～19及び23のいずれか一項に記載の単離された組み換え核酸分子。

【請求項25】

重鎖可変領域をコードし、前記重鎖可変領域が、配列番号55の重鎖可変領域アミノ酸配列の少なくとも1つから最大30までの修飾を有するアミノ酸配列、または、配列番号55の重鎖可変領域アミノ酸配列に対して95～99%の同一性がある配列を含む、請求項1～19、23、及び24のいずれか一項に記載の単離された組み換え核酸分子。

【請求項26】

前記TFPが、TCRアルファ鎖、TCRベータ鎖、CD3イプシロンのTCRサブユニット、CD3ガンマのTCRサブユニット、CD3デルタのTCRサブユニット、それらの機能的フラグメント、及び少なくとも1つから最大20までの修飾を有するそれらのアミノ酸配列からなる群から選択されるタンパク質の細胞外ドメインまたはその一部を含むTCRサブユニットの細胞外ドメインを含む、請求項1～25のいずれか一項に記載の単離された組み換え核酸分子。

【請求項27】

コードされた TFP が、TCR アルファ鎖、TCR ベータ鎖、CD3 イプシロンの TCR サブユニット、CD3 ガンマの TCR サブユニット、CD3 デルタの TCR サブユニット、それらの機能的フラグメント、及び少なくとも 1 つから最大 20 までの修飾を有するそれらのアミノ酸配列からなる群から選択されるタンパク質の膜貫通ドメインを含む膜貫通ドメインを含む、請求項 1 ~ 26 のいずれか一項に記載の単離された組み換え核酸分子。

#### 【請求項 28】

コードされた TFP が、TCR アルファ鎖、TCR ベータ鎖、TCR ゼータ鎖、CD3 イプシロンの TCR サブユニット、CD3 ガンマの TCR サブユニット、CD3 デルタの TCR サブユニット、CD45、CD4、CD5、CD8、CD9、CD16、CD22、CD33、CD28、CD37、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137、CD154、それらの機能的フラグメント、及び少なくとも 1 つから最大 20 までの修飾を有するそれらのアミノ酸配列からなる群から選択されるタンパク質の膜貫通ドメインを含む膜貫通ドメインを含む、請求項 1 ~ 27 のいずれか一項に記載の単離された組み換え核酸分子。

#### 【請求項 29】

さらに、共刺激ドメインをコードする配列を含む、請求項 1 ~ 28 のいずれか一項に記載の単離された組み換え核酸分子。

#### 【請求項 30】

前記共刺激ドメインが、OX40、CD2、CD27、CD28、CD5、ICAM-1、LFA-1 (CD11a / CD18)、ICOS (CD278)、及び 4-1BB (CD137)、ならびに少なくとも 1 つから最大 20 までの修飾を有するそれらのアミノ酸配列からなる群から選択されるタンパク質から得られる機能的シグナル伝達ドメインである、請求項 29 に記載の単離された組み換え核酸分子。

#### 【請求項 31】

前記少なくとも 1 つから最大 20 までの修飾が、細胞のシグナル伝達を媒介するアミノ酸の修飾、または前記 TFP へのリガンド結合に反応してリン酸化されるアミノ酸の修飾を含む、請求項 1 ~ 30 のいずれか一項に記載の単離された組み換え核酸分子。

#### 【請求項 32】

mRNA である、請求項 1 ~ 31 のいずれか一項に記載の単離された組み換え核酸分子。

#### 【請求項 33】

前記 TFP が、TCR サブユニットの免疫受容活性化チロシンモチーフ (ITAM) を含み、前記サブユニットが、CD3 ゼータの TCR サブユニット、CD3 イプシロンの TCR サブユニット、CD3 ガンマの TCR サブユニット、CD3 デルタの TCR サブユニット、TCR ゼータ鎖、Fc イプシロン受容体 1 鎖、Fc イプシロン受容体 2 鎖、Fc ガンマ受容体 1 鎖、Fc ガンマ受容体 2a 鎖、Fc ガンマ受容体 2b1 鎖、Fc ガンマ受容体 2b2 鎖、Fc ガンマ受容体 3a 鎖、Fc ガンマ受容体 3b 鎖、Fc ベータ受容体 1 鎖、TYROBP (DAP12)、CD5、CD16a、CD16b、CD22、CD23、CD32、CD64、CD79a、CD79b、CD89、CD278、CD66d、それらの機能的フラグメント、及び少なくとも 1 つから最大 20 までの修飾を有するそれらのアミノ酸配列からなる群から選択されるタンパク質の ITAM またはその一部を含む、請求項 1 ~ 32 のいずれか一項に記載の単離された組み換え核酸分子。

#### 【請求項 34】

前記 ITAM が、CD3 ガンマ、CD3 デルタ、または CD3 イプシロンの ITAM を置き換える、請求項 33 に記載の単離された組み換え核酸分子。

#### 【請求項 35】

前記 ITAM が、CD3 ゼータの TCR サブユニット、CD3 イプシロンの TCR サブユニット、CD3 ガンマの TCR サブユニット、及び CD3 デルタの TCR サブユニットからなる群から選択されるとともに、CD3 ゼータの TCR サブユニット、CD3 イプシ

ロンの T C R サブユニット、 C D 3 ガンマの T C R サブユニット、 及び C D 3 デルタの T C R サブユニットからなる群から選択される異なる I T A M を置き換える、 請求項 3 3 に記載の単離された組み換え核酸分子。

【請求項 3 6】

前記核酸がヌクレオチド類似体を含む、 請求項 1 ~ 3 5 のいずれか一項に記載の単離された組み換え核酸分子。

【請求項 3 7】

前記ヌクレオチド類似体が、 2' - O - メチル、 2' - O - メトキシエチル ( 2' - O - M O E ) 、 2' - O - アミノプロビル、 2' - デオキシ、 T - デオキシ - 2' - フルオロ、 2' - O - アミノプロビル ( 2' - O - A P ) 、 2' - O - ジメチルアミノエチル ( 2' - O - D M A O E ) 、 2' - O - ジメチルアミノプロビル ( 2' - O - D M A P ) 、 T - O - ジメチルアミノエチルオキシエチル ( 2' - O - D M A E O E ) 、 2' - O - N - メチルアセトアミド ( 2' - O - N M A ) 修飾、 ロックド核酸 ( L N A ) 、 エチレン核酸 ( E N A ) 、 ペプチド核酸 ( P N A ) 、 1' , 5' - アンヒドロヘキシトール核酸 ( H N A ) 、 モルホリノ、 メチルホスホン酸ヌクレオチド、 チオールホスホン酸ヌクレオチド、 及び 2' - フルオロ N 3 - P 5' - ホスホルアミダイトからなる群から選択される、 請求項 3 6 に記載の単離された組み換え核酸分子。

【請求項 3 8】

さらに、 リーダー配列を含む、 請求項 1 ~ 3 7 のいずれか一項に記載の単離された組み換え核酸分子。

【請求項 3 9】

請求項 1 ~ 3 8 のいずれか一項に記載の単離された組み換え核酸分子によってコードされる単離されたポリペプチド分子。

【請求項 4 0】

ヒトまたはヒト化抗 C D 1 9 結合ドメイン、 T C R の細胞外ドメイン、 膜貫通ドメイン、 及び細胞内ドメインを含む単離された組み換え T F P 分子。

【請求項 4 1】

ヒトまたはヒト化抗 C D 1 9 結合ドメイン、 T C R の細胞外ドメイン、 膜貫通ドメイン、 及び細胞内シグナル伝達ドメインを含む単離された組み換え T F P 分子であって、 内因性 T C R 複合体及び / または少なくとも 1 つの内因性 T C R ポリペプチドと機能的に相互作用することが可能な単離された組み換え T F P 分子。

【請求項 4 2】

ヒトまたはヒト化抗 C D 1 9 結合ドメイン、 T C R の細胞外ドメイン、 膜貫通ドメイン、 及び細胞内シグナル伝達ドメインを含む単離された組み換え T F P 分子であって、 内因性 T C R 複合体に機能的に統合することが可能な単離された組み換え T F P 分子。

【請求項 4 3】

ヒトまたはヒト化抗 C D 1 9 結合ドメイン、 T C R の細胞外ドメイン、 膜貫通ドメイン、 及び細胞内ドメインを含む抗体または抗体フラグメントを含む、 請求項 4 0 に記載の単離された組み換え T F P 分子。

【請求項 4 4】

前記抗 C D 1 9 結合ドメインが、 s c F v または V H ドメインである、 請求項 4 0 ~ 4 3 のいずれか一項に記載の単離された組み換え T F P 分子。

【請求項 4 5】

前記抗 C D 1 9 結合ドメインが、 配列番号 5 1 のアミノ酸配列に対して 9 5 ~ 1 0 0 % の同一性がある重鎖、 その機能的フラグメント、 または少なくとも 1 つから最大 3 0 までの修飾を有するそのアミノ酸配列を含む、 請求項 4 0 ~ 4 4 のいずれか一項に記載の単離された組み換え T F P 分子。

【請求項 4 6】

前記抗 C D 1 9 結合ドメインが、 配列番号 4 9 のアミノ酸配列に対して 9 5 ~ 1 0 0 % の同一性がある軽鎖、 その機能的フラグメント、 または少なくとも 1 つから最大 3 0 まで

の修飾を有するそのアミノ酸配列を含む、請求項 40～45 のいずれか一項に記載の単離された組み換え TFP 分子。

【請求項 47】

TCR アルファ鎖、TCR ベータ鎖、CD3 イプシロンの TCR サブユニット、CD3 ガンマの TCR サブユニット、CD3 デルタの TCR サブユニット、それらの機能的フラグメント、及び少なくとも 1 つから最大 20 までの修飾を有するそれらのアミノ酸配列からなる群から選択されるタンパク質の細胞外ドメインまたはその一部を含む TCR の細胞外ドメインを含む、請求項 40～46 のいずれか一項に記載の単離された組み換え TFP 分子。

【請求項 48】

前記抗 CD19 結合ドメインが、リンカー配列によって前記 TCR の細胞外ドメインにつながれる、請求項 40～47 のいずれか一項に記載の単離された組み換え TFP 分子。

【請求項 49】

リンカー領域が、(G<sub>4</sub>S)<sub>n</sub> を含み、n = 1～4 である、請求項 48 に記載の単離された組み換え TFP 分子。

【請求項 50】

ヒトまたはヒト化抗 BCMA 結合ドメイン、TCR の細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、及び細胞内ドメインを含む、単離された組み換え TFP 分子。

【請求項 51】

ヒトまたはヒト化抗 BCMA 結合ドメイン、TCR の細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、及び細胞内シグナル伝達ドメインを含む単離された組み換え TFP 分子であって、内因性 TCR 複合体及び / または少なくとも 1 つの内因性 TCR ポリペプチドと機能的に相互作用することが可能な単離された組み換え TFP 分子。

【請求項 52】

ヒトまたはヒト化抗 BCMA 結合ドメイン、TCR の細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、及び細胞内シグナル伝達ドメインを含む単離された組み換え TFP 分子であって、内因性 TCR 複合体に機能的に統合することが可能な単離された組み換え TFP 分子。

【請求項 53】

ヒトまたはヒト化抗 BCMA 結合ドメイン、TCR の細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、及び細胞内ドメインを含む抗体または抗体フラグメントを含む、請求項 52 に記載の単離された組み換え TFP 分子。

【請求項 54】

前記抗 BCMA 結合ドメインが scFv または VH ドメインである、請求項 50～53 のいずれか一項に記載の単離された組み換え TFP 分子。

【請求項 55】

前記抗 BCMA 結合ドメインが、配列番号 55 のアミノ酸配列に対して 95～100 % の同一性がある重鎖、その機能的フラグメント、または少なくとも 1 つから最大 30 までの修飾を有するそのアミノ酸配列を含む、請求項 50～54 のいずれか一項に記載の単離された組み換え TFP 分子。

【請求項 56】

前記抗 BCMA 結合ドメインが、配列番号 53 のアミノ酸配列に対して 95～100 % の同一性がある軽鎖、その機能的フラグメント、または少なくとも 1 つから最大 30 までの修飾を有するそのアミノ酸配列を含む、請求項 50～55 のいずれか一項に記載の単離された組み換え TFP 分子。

【請求項 57】

TCR アルファ鎖、TCR ベータ鎖、CD3 イプシロンの TCR サブユニット、CD3 ガンマの TCR サブユニット、CD3 デルタの TCR サブユニット、それらの機能的フラグメント、及び少なくとも 1 つから最大 20 までの修飾を有するそれらのアミノ酸配列からなる群から選択されるタンパク質の細胞外ドメインまたはその一部を含む TCR の細胞外ドメインを含む、請求項 50～56 のいずれか一項に記載の単離された組み換え TFP

分子【請求項 5 8】

前記抗 B C M A 結合ドメインが、リンカー配列によって前記 T C R の細胞外ドメインにつながれる、請求項 5 0 ~ 5 7 のいずれか一項に記載の単離された組み換え T F P 分子。

【請求項 5 9】

リンカー領域が、(G<sub>4</sub>S)<sub>n</sub>を含み、n = 1 ~ 4 である、請求項 5 8 に記載の単離された組み換え T F P 分子。

【請求項 6 0】

さらに、共刺激ドメインをコードする配列を含む、請求項 4 0 ~ 5 9 のいずれか一項に記載の単離された組み換え T F P 分子。

【請求項 6 1】

さらに、細胞内シグナル伝達ドメインをコードする配列を含む、請求項 4 0 ~ 6 0 のいずれか一項に記載の単離された組み換え T F P 分子。

【請求項 6 2】

さらにリーダー配列を含む、請求項 4 0 ~ 6 1 のいずれか一項に記載の単離された組み換え T F P 分子。

【請求項 6 3】

請求項 4 0 ~ 6 2 のいずれか一項に記載の T F P をコードする配列を含む核酸。

【請求項 6 4】

D N A 及び R N A からなる群から選択される、請求項 6 3 に記載の核酸。

【請求項 6 5】

前記核酸が m R N A である、請求項 6 3 または 6 4 に記載の核酸。

【請求項 6 6】

ヌクレオチド類似体を含む、請求項 6 3 ~ 6 5 のいずれか一項に記載の核酸。

【請求項 6 7】

前記ヌクレオチド類似体が、2' - O - メチル、2' - O - メトキシエチル(2' - O - M O E)、2' - O - アミノプロピル、2' - デオキシ、T - デオキシ - 2' - フルオロ、2' - O - アミノプロピル(2' - O - A P)、2' - O - ジメチルアミノエチル(2' - O - D M A O E)、2' - O - ジメチルアミノプロピル(2' - O - D M A P)、T - O - ジメチルアミノエチルオキシエチル(2' - O - D M A E O E)、2' - O - N - メチルアセトアミド(2' - O - N M A)修飾、ロックド核酸(L N A)、エチレン核酸(E N A)、ペプチド核酸(P N A)、1', 5' - アンヒドロヘキシトール核酸(H N A)、モルホリノ、メチルホスホン酸ヌクレオチド、チオールホスホン酸ヌクレオチド、及び 2' - フルオロ N 3 - P 5' - ホスホルアミダイトからなる群から選択される、請求項 6 6 に記載の核酸。

【請求項 6 8】

さらに、プロモーターを含む、請求項 6 3 ~ 6 7 のいずれか一項に記載の核酸。

【請求項 6 9】

インビトロで転写された核酸である、請求項 6 3 ~ 6 8 のいずれか一項に記載の核酸。

【請求項 7 0】

さらに、ポリ(A)尾部をコードする配列を含む、請求項 6 3 ~ 6 9 のいずれか一項に記載の核酸。

【請求項 7 1】

さらに、3' U T R 配列を含む、請求項 6 3 ~ 7 0 のいずれか一項に記載の核酸。

【請求項 7 2】

請求項 4 0 ~ 6 2 のいずれか一項に記載の T F P をコードする核酸分子を含むベクター。

【請求項 7 3】

D N A、R N A、プラスミド、レンチウイルスベクター、アデノウイルスベクター、ラウス肉腫ウイルス(R S V)ベクター、またはレトロウイルスベクターからなる群から選

択される、請求項 7 2 に記載のベクター。

**【請求項 7 4】**

さらに、プロモーターを含む、請求項 7 2 または 7 3 に記載のベクター。

**【請求項 7 5】**

インビトロで転写されたベクターである、請求項 7 2 ~ 7 4 のいずれか一項に記載のベクター。

**【請求項 7 6】**

前記ベクターの核酸配列がさらにポリ (A) 尾部を含む、請求項 7 2 ~ 7 5 のいずれか一項に記載のベクター。

**【請求項 7 7】**

前記ベクターの核酸配列がさらに 3' UTR を含む、請求項 7 2 ~ 7 6 のいずれか一項に記載のベクター。

**【請求項 7 8】**

請求項 1 ~ 3 8 のいずれか一項に記載の単離された組み換え核酸分子、請求項 3 9 に記載の単離されたポリペプチド分子、請求項 4 0 ~ 6 2 のいずれか一項に記載の単離された組み換え TFP 分子、請求項 6 3 ~ 7 1 のいずれか一項に記載の核酸、請求項 7 2 ~ 7 7 のいずれか一項に記載のベクターを含む細胞。

**【請求項 7 9】**

ヒト T 細胞である、請求項 7 8 に記載の細胞。

**【請求項 8 0】**

前記 T 細胞が、CD 8 + または CD 4 + T 細胞である、請求項 7 9 に記載の細胞。

**【請求項 8 1】**

さらに、細胞内シグナル伝達ドメインからの陽性シグナルを含む第二のポリペプチドに会合した、抑制分子の少なくとも一部を含む第一のポリペプチドを含む抑制分子をコードする核酸を含む、請求項 7 8 ~ 8 0 のいずれか一項に記載の細胞。

**【請求項 8 2】**

前記抑制分子が、PD 1 の少なくとも一部を含む第一のポリペプチドならびに共刺激ドメイン及び一次シグナル伝達ドメインを含む第二のポリペプチドを含む、請求項 8 1 に記載の細胞。

**【請求項 8 3】**

ヒト CD 8 + または CD 4 + T 細胞であって、少なくとも 2 つの TFP 分子を含み、前記 TFP 分子がヒトまたはヒト化抗 CD 19 もしくは抗 BCMA 結合ドメイン、TCR の細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、及び細胞内ドメインを含み、前記 TFP 分子が前記ヒト CD 8 + または CD 4 + T 細胞の中で、前記ヒト CD 8 + または CD 4 + T 細胞において、及び / または前記ヒト CD 8 + または CD 4 + T 細胞の表面で、内因性 TCR 複合体及び / または少なくとも 1 つの内因性 TCR ポリペプチドと機能的に相互作用することが可能である、ヒト CD 8 + または CD 4 + T 細胞。

**【請求項 8 4】**

i ) ヒトまたはヒト化抗 CD 19 結合ドメイン、TCR の細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、及び細胞内ドメインを含む TFP 分子；ならびに  
i i ) 少なくとも 1 つの内因性 TCR サブユニットまたは内因性 TCR 複合体を含むタンパク質複合体。

**【請求項 8 5】**

前記 TCR が、TCR アルファ鎖、TCR ベータ鎖、CD 3 イプシロンの TCR サブユニット、CD 3 ガンマの TCR サブユニット、及び CD 3 デルタの TCR サブユニットからなる群から選択されるタンパク質の細胞外ドメインまたはその一部を含む、請求項 8 4 に記載のタンパク質複合体。

**【請求項 8 6】**

前記抗 CD 19 結合ドメインが、リンカー配列によって前記 TCR の細胞外ドメインにつながれる、請求項 8 4 または 8 5 に記載のタンパク質複合体。

**【請求項 8 7】**

リンカー領域が、 $(G_4S)_n$ を含み、 $n = 1 \sim 4$ である、請求項86に記載のタンパク質複合体。

**【請求項 8 8】**

(a) 請求項1～38のいずれか一項に記載の単離された組み換え核酸分子によってコードされるTFP、及び

(b) 少なくとも1つの内因性TCRサブユニットまたは内因性TCR複合体を含むタンパク質複合体。

**【請求項 8 9】**

i) ヒトまたはヒト化抗BCMA結合ドメイン、TCRの細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、及び細胞内ドメインを含むTFP分子；ならびに

ii) 少なくとも1つの内因性TCRサブユニットまたは内因性TCR複合体を含むタンパク質複合体。

**【請求項 9 0】**

前記TCRが、TCRアルファ鎖、TCRベータ鎖、CD3イプシロンのTCRサブユニット、CD3ガンマのTCRサブユニット、及びCD3デルタのTCRサブユニットからなる群から選択されるタンパク質の細胞外ドメインまたはその一部を含む、請求項89に記載のタンパク質複合体。

**【請求項 9 1】**

前記抗BCMA結合ドメインが、リンカー配列によって前記TCRの細胞外ドメインにつながれる、請求項89または90に記載のタンパク質複合体。

**【請求項 9 2】**

リンカー領域が、 $(G_4S)_n$ を含み、 $n = 1 \sim 4$ である、請求項91に記載のタンパク質複合体。

**【請求項 9 3】**

請求項84～92のいずれか一項に記載のタンパク質複合体あたり、少なくとも2つの異なるTFPタンパク質を含むヒトCD8+またはCD4+T細胞。

**【請求項 9 4】**

請求項1～38のいずれか一項に記載の単離された核酸分子によってコードされる少なくとも2つの異なるTFP分子を含むヒトCD8+またはCD4+T細胞。

**【請求項 9 5】**

ヒトCD8+またはCD4+T細胞の集団であって、ヒトCD8+またはCD4+T細胞の集団のT細胞が個々にまたは集合的に少なくとも2つのTFP分子を含み、前記TFP分子がヒトまたはヒト化抗CD19もしくは抗BCMA結合ドメイン、TCRの細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、及び細胞内ドメインを含み、前記TFP分子が前記ヒトCD8+またはCD4+T細胞の中で、前記ヒトCD8+またはCD4+T細胞において、及び/または前記ヒトCD8+またはCD4+T細胞の表面で、内因性TCR複合体及び/または少なくとも1つの内因性TCRポリペプチドと機能的に相互作用することができる、ヒトCD8+またはCD4+T細胞の集団。

**【請求項 9 6】**

ヒトCD8+またはCD4+T細胞の集団であって、ヒトCD8+またはCD4+T細胞の集団のT細胞が個々にまたは集合的に、請求項1～38のいずれか一項に記載の単離された組み換え核酸分子によってコードされる少なくとも2つのTFP分子を含む、ヒトCD8+またはCD4+T細胞の集団。

**【請求項 9 7】**

T細胞に請求項1～38のいずれか一項に記載の単離された組み換え核酸分子、請求項63～71のいずれか一項に記載の核酸、または請求項72～77のいずれか一項に記載のベクターで形質導入することを含む細胞の作製方法。

**【請求項 9 8】**

インビトロで転写されたRNAまたは合成RNAを細胞に導入することを含む、RNA

改変細胞集団の生成方法であって、前記RNAが請求項40～62のいずれか一項に記載の単離された組み換えTFP分子をコードする核酸を含む、方法。

**【請求項99】**

哺乳類の癌を治療するための薬剤の製造における、有効量の請求項1～38のいずれか一項に記載の単離された組み換え核酸分子、請求項39に記載の単離されたポリペプチド分子、請求項39に記載の単離されたポリペプチド分子を発現する細胞、請求項40～62のいずれか一項に記載の単離された組み換えTFP分子、請求項63～71のいずれか一項に記載の核酸、請求項72～77のいずれか一項に記載のベクター、または請求項78～83及び93～97のいずれか一項に記載の細胞の使用。

**【請求項100】**

細胞が自己T細胞である、請求項99に記載の使用。

**【請求項101】**

細胞が同種異系T細胞である、請求項99に記載の使用。

**【請求項102】**

前記哺乳類がヒトである、請求項99～101のいずれか一項に記載の使用。

**【請求項103】**

CD19またはBCMAの発現を伴う疾患を有する哺乳類を治療するための薬剤の製造における、有効量の請求項1～38のいずれか一項に記載の単離された組み換え核酸分子、請求項39に記載の単離されたポリペプチド分子、請求項39に記載の単離されたポリペプチド分子を発現する細胞、請求項40～62のいずれか一項に記載の単離された組み換えTFP分子、請求項63～71のいずれか一項に記載の核酸、請求項72～77のいずれか一項に記載のベクター、または請求項78～83及び93～97のいずれか一項に記載の細胞の使用。

**【請求項104】**

CD19またはBCMAの発現を伴う前記疾患が、増殖性疾患、がん、悪性腫瘍、骨髄異形成、骨髄異形成症候群、前白血病、CD19の発現を伴う非がん関連の適応症からなる群から選択される、請求項103に記載の使用。

**【請求項105】**

前記疾患が、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)、急性リンパ性白血病(ALL)；慢性骨髓性白血病(CML)、慢性リンパ性白血病(CLL)、B細胞前リンパ球性白血病、芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍、バーキットリンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、ヘアリー細胞白血病、小細胞濾胞性リンパ腫、大細胞濾胞性リンパ腫、悪性リンパ増殖性疾患、MALTリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、多発性骨髄腫、骨髄異形成、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腫瘍、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症、前白血病、CD19またはBCMAの発現を伴う疾患、及びこれらの組合せからなる群から選択される血液がんである、請求項103に記載の使用。

**【請求項106】**

TFP分子を発現する前記細胞が、TFP分子を発現する細胞の効果を高める薬剤と組み合わせて投与される、請求項103に記載の使用。

**【請求項107】**

前記哺乳類では、抗CD19キメラ抗原受容体(CAR)または抗BCMA CARを発現するT細胞の有効量を投与された哺乳類と比較して、サイトカインの放出が少ない、請求項103～106のいずれか一項に記載の使用。

**【請求項108】**

TFP分子を発現する前記細胞が、TFP分子を発現する細胞の投与に伴う1つ以上の副作用を改善する薬剤と組み合わせて投与される、請求項103～107のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項109】**

T F P 分子を発現する前記細胞が、 C D 1 9 または B C M A に関連する疾患を治療する薬剤と組み合わせて投与される、請求項 1 0 3 ~ 1 0 8 のいずれか一項に記載の使用。

**【請求項 1 1 0】**

C D 1 9 または B C M A の発現を伴う疾患を有する哺乳類を治療するための薬剤の製造における、有効量の請求項 1 ~ 3 8 のいずれか一項に記載の単離された組み換え核酸分子、請求項 3 9 に記載の単離されたポリペプチド分子、請求項 3 9 に記載の単離されたポリペプチド分子を発現する細胞、請求項 4 0 ~ 6 2 のいずれか一項に記載の単離された組み換え T F P 分子、請求項 6 3 ~ 7 1 のいずれか一項に記載の核酸、請求項 7 2 ~ 7 7 のいずれか一項に記載のベクター、または請求項 7 8 ~ 8 3 及び 9 3 ~ 9 7 のいずれか一項に記載の細胞の使用であって、前記哺乳類では、抗 C D 1 9 キメラ抗原受容体 ( C A R ) または抗 B C M A C A R を発現する T 細胞の有効量を投与された哺乳類と比較して、サイトカインの放出が少ない、使用。