

【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 3 年 7 月 26 日 (2021.7.26)

【公表番号】特表 2020-527937 (P2020-527937A)

【公表日】令和 2 年 9 月 17 日 (2020.9.17)

【年通号数】公開・登録公報 2020-038

【出願番号】特願 2019-567571 (P2019-567571)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/12 (2006.01)

C 1 2 N 15/62 (2006.01)

C 1 2 N 15/13 (2006.01)

C 1 2 N 15/26 (2006.01)

C 1 2 N 15/24 (2006.01)

C 1 2 N 15/85 (2006.01)

C 1 2 N 15/867 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

C 0 7 K 14/705 (2006.01)

C 0 7 K 19/00 (2006.01)

C 0 7 K 14/725 (2006.01)

C 0 7 K 14/55 (2006.01)

C 0 7 K 14/54 (2006.01)

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

C 1 2 Q 1/68 (2018.01)

A 6 1 K 47/68 (2017.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/20 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 35/76 (2015.01)

A 6 1 K 35/17 (2015.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

C 1 2 P 21/08 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/12 Z N A

C 1 2 N 15/62 Z

C 1 2 N 15/13

C 1 2 N 15/26

C 1 2 N 15/24

C 1 2 N 15/85 Z

C 1 2 N 15/867 Z

C 1 2 N 15/09 1 0 0

C 1 2 N 5/10

C 0 7 K 14/705

C 0 7 K 19/00

C 0 7 K 14/725

C 0 7 K 14/55

C 0 7 K 14/54

C 0 7 K 16/28

C 1 2 Q 1/68

A 6 1 K	47/68	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 K	38/20	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 K	35/76	
A 6 1 K	35/17	Z
A 6 1 K	39/395	T
A 6 1 K	39/395	E
C 1 2 P	21/08	

## 【手続補正書】

【提出日】令和3年5月26日(2021.5.26)

## 【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】

トランケート型非免疫原性 H E R 1 ポリペプチド；  
トランケート型非免疫原性 C D 2 0 ポリペプチド；  
トランケート型非免疫原性 C D 5 2 ポリペプチド；または  
トランケート型非免疫原性 L N G F R ポリペプチド  
 を含む、細胞表面ポリペプチドを含むポリペプチド構築物。

【請求項 2】

前記トランケート型非免疫原性 H E R 1 ポリペプチドが、H E R 1 ドメイン I I I また  
はその断片；およびトランケート型 H E R 1 ドメイン I V を含む、請求項 1 に記載のポリ  
ペプチド構築物。

【請求項 3】

前記 H E R 1 ドメイン I I I が、配列番号 2 0 0 の配列に対する、少なくとも 8 5 % の  
同一性を有するアミノ酸配列を含み；かつ、前記トランケート型 H E R 1 ドメイン I V が  
、配列番号 2 0 3、2 0 4、2 0 5、2 0 6、2 0 7、2 0 8、および 2 0 9 のいずれか  
一つの配列に対する、少なくとも 8 5 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 2  
に記載のポリペプチド構築物。

【請求項 4】

配列番号 5 7 の配列に対する、少なくとも 8 5 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む  
、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載のポリペプチド構築物。

【請求項 5】

前記トランケート型非免疫原性 C D 2 0 ポリペプチドが、配列番号 1 0 9 の配列に対す  
る、少なくとも 8 5 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載のポリペ  
プチド構築物。

【請求項 6】

前記トランケート型非免疫原性 C D 5 2 ポリペプチドが、配列番号 1 4 3 の配列に対す  
る、少なくとも 8 5 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載のポリペ  
プチド構築物。

【請求項 7】

膜貫通ドメインをさらに含む、請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載のポリペプチド構築  
物。

【請求項 8】

前記膜貫通ドメインが、非HER1膜貫通ドメインである、請求項7に記載のポリペプチド構築物。

【請求項9】

前記細胞表面ポリペプチドを前記膜貫通ドメインへと共役するためのペプチドリナーを含む、請求項7または8に記載のポリペプチド構築物。

【請求項10】

前記膜貫通ドメインが、前記細胞表面ポリペプチドの二量体化を誘導し得る、請求項7～9のいずれか1項に記載のポリペプチド構築物。

【請求項11】

前記細胞表面ポリペプチドが、配列番号211～217のいずれか1つのアミノ酸配列に対する、少なくとも85%の同一性を有するトランケート型非免疫原性HER1ポリペプチドを含む、請求項10に記載のポリペプチド構築物。

【請求項12】

前記細胞表面ポリペプチドが、配列番号218～220のいずれか1つのアミノ酸配列に対する、少なくとも85%の同一性を有するトランケート型非免疫原性CD20ポリペプチドを含む、請求項10に記載のポリペプチド構築物。

【請求項13】

前記細胞表面ポリペプチドが、配列番号156、158および160のいずれか1つのアミノ酸配列に対する、少なくとも85%の同一性を有するトランケート型非免疫原性LNGFRポリペプチドを含む、請求項10に記載のポリペプチド構築物。

【請求項14】

前記膜貫通ドメインが、相補的な二量体化ドメインと共に、ホモ二量体またはヘテロ二量体を形成しうる、請求項7～13のいずれか1項に記載のポリペプチド構築物。

【請求項15】

前記膜貫通ドメインが、少なくとも1つのシステイン残基を含む、請求項7～14のいずれか1項に記載のポリペプチド構築物。

【請求項16】

前記膜貫通ドメインが、グリコホリンA膜貫通ドメインまたはその断片もしくは変異体；グリコホリンA-インテグリン 3キメラ膜貫通ドメインまたはその断片もしくは変異体；またはCD3ゼータ膜貫通ドメインを含む、請求項7～15のいずれか1項に記載のポリペプチド構築物。

【請求項17】

HER1ドメインIIIとトランケート型HER1ドメインIVとからなるトランケート型非免疫原性HER1ポリペプチドであって、抗HER1抗体に結合するトランケート型非免疫原性HER1ポリペプチドと；

CD28膜貫通ドメインと；

前記トランケート型非免疫原性HER1ポリペプチドを、前記CD28膜貫通ドメインへと共役するためのペプチドリナーとを含む、請求項1～4、7～9および11のいずれか1項に記載のポリペプチド構築物。

【請求項18】

請求項1～17のいずれか1項に記載のポリペプチド構築物をコードするポリヌクレオチド。

【請求項19】

請求項18に記載のポリヌクレオチドを含むベクター。

【請求項20】

請求項18に記載のポリヌクレオチドを含む操作細胞。

【請求項21】

IL-15またはその断片もしくは変異体；およびIL-15R またはその断片もしくは変異体を含む膜結合のIL-15をさらに含む、請求項20に記載の操作細胞。

【請求項22】

対象における遺伝子操作細胞の活性を調節する方法であって、  
前記対象が前記細胞を提供されており、  
当該方法が、結合しそれによって前記細胞の活性を調節するのに十分な量で、結合パートナーを前記対象へ提供するステップを含み、  
前記結合パートナーが、前記遺伝子操作細胞により発現される請求項１の細胞表面ポリペプチドに結合し得る、方法。

【手続補正２】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】０４８０

【補正方法】変更

【補正の内容】

【０４８０】

本明細書では、本開示の好ましい実施形態を示し、それらについて記載してきたが、当業者には、このような実施形態が、例だけを目的として提示されていることが明らかであろう。今や、本開示から逸脱しない限りにおいて、当業者は、多数の変更、変化、および代用に想到するであろう。本明細書で記載される実施形態、またはこれらの実施形態、もしくははその中で記載される態様のうちの１または複数の組合せに対する、多様な代替物を、本開示の実施において利用しうることを理解されたい。以下の特許請求の範囲は、本開示の範囲を規定するものであり、これらの特許請求の範囲の範囲内にある方法および構造、ならびにそれらの均等物は、その対象となることが意図される。

本発明は以下の態様を含み得る。

〔１〕

少なくともHER１ドメインIIIまたはその断片と、トランケート型HER１ドメインIVとからなるトランケート型非免疫原性HER１ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドであって、前記HER１ポリペプチドが、抗HER１抗体に結合し、  
前記HER１ポリペプチドが、操作細胞内で発現される、  
ポリヌクレオチド。

〔２〕

前記トランケート型HER１ドメインIVが、前記HER１ドメインIVのうちの、少なくとも１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、または５０％のトランケーションを含む、請求項１に記載のポリヌクレオチド。

〔３〕

前記トランケート型HER１ドメインIVが、配列番号２０３、２０４、２０５、２０６、２０７、２０８、および２０９に示される配列に対する、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％、または９９．５％の同一性を有するポリペプチド配列を含む、請求項１に記載のポリヌクレオチド。

〔４〕

前記トランケート型HER１ドメインIVが、配列番号２０３、２０４、２０５、２０６、２０７、２０８、および２０９に示される配列を含むポリペプチド配列を含む、請求項３に記載のポリヌクレオチド。

〔５〕

前記HER１ドメインIIIまたはその断片が、配列番号２００に示される配列に対する、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％、または９９．５％の同一性を有するポリペプチド配列を含む、請求項１に記載のポリヌクレオチド。

〔６〕

前記HER１ドメインIIIが、配列番号２００に示される配列を含むポリペプチド配列を含む、請求項５に記載のポリヌクレオチド。

[ 7 ]

C D 2 8 膜貫通ドメインと、前記 H E R 1 ポリペプチドを、前記 C D 2 8 膜貫通ドメインへと共役するためのペプチドリinkerとをさらにコードする、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

[ 8 ]

配列番号 5 7 に示される配列を含むポリペプチド配列を含むポリペプチド構築物をコードする、請求項 7 に記載のポリヌクレオチド。

[ 9 ]

前記抗 H E R 1 抗体が、リツキシマブ、セツキシマブ、フツキシマブ、デバツキシズマブ、イムガツズマブ、ラブリツキシマブ、マツズマブ、ネシツムマブ、ニモツズマブ、パニツムマブ、およびザルツムマブのうちの少なくとも 1 つを含む、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

[ 1 0 ]

抗 C D 2 0 抗体に結合するトランケート型非免疫原性 C D 2 0 ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドであって、

前記トランケート型非免疫原性 C D 2 0 ポリペプチドが、内因性受容体に結合しない、ポリヌクレオチド。

[ 1 1 ]

前記 C D 2 0 ポリペプチドが、配列番号 1 0 9 に示される配列に対する、少なくとも 7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 9 %、または 9 9 . 5 % の同一性を有するポリペプチド配列を含む、請求項 1 0 に記載のポリヌクレオチド。

[ 1 2 ]

前記 C D 2 0 ポリペプチドが、配列番号 1 0 9 の配列を含むポリペプチド配列を含む、請求項 1 0 に記載のポリヌクレオチド。

[ 1 3 ]

前記 C D 2 0 ポリペプチドが、天然 C D 2 0 の、少なくとも 5 0 %、6 0 %、7 0 %、8 0 %、または 9 0 % の結合効率で、前記抗 C D 2 0 抗体に結合する、請求項 1 0 から 1 2 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

[ 1 4 ]

前記抗 C D 2 0 抗体が、リツキシマブ、トシツモマブ、ベルツズマブ、アフツズマブ、ブロンツベトマブ、およびオビヌツズマブのうちの少なくとも 1 つを含む、請求項 1 3 に記載のポリヌクレオチド。

[ 1 5 ]

抗 C D 5 2 抗体に結合するトランケート型非免疫原性 C D 5 2 ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドであって、

前記トランケート型非免疫原性 C D 5 2 ポリペプチドが、内因性受容体に結合せず、前記非免疫原性 C D 5 2 ポリペプチドが、操作細胞内で発現される、ポリヌクレオチド。

[ 1 6 ]

前記 C D 5 2 ポリペプチドが、配列番号 1 4 3 に示される配列に対する、少なくとも 7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 9 %、または 9 9 . 5 % の同一性を有するポリペプチド配列を含む、請求項 1 5 に記載のポリヌクレオチド。

[ 1 7 ]

前記 C D 5 2 ポリペプチドが、配列番号 1 4 3 に示される配列を含むポリペプチド配列を含む、請求項 1 6 に記載のポリヌクレオチド。

[ 1 8 ]

少なくとも 1 つの異種遺伝子をコードする、少なくとも 1 つの配列をさらに含む細胞内で発現される、請求項 1 0 から 1 7 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

[ 1 9 ]

前記少なくとも 1 つの異種遺伝子が、誘導性プロモーターによりモジュレートされる、

請求項 18 に記載のポリヌクレオチド。

[ 20 ]

前記少なくとも 1 つの異種遺伝子が、キメラ抗原受容体 (CAR)、T 細胞受容体 (TCR)、およびサイトカインのうちの少なくとも 1 つを含む、請求項 18 に記載のポリヌクレオチド。

[ 21 ]

前記少なくとも 1 つの異種遺伝子が、CAR を含み、前記 CAR が、CD19、CD33、BCMA、CD44、  
- 葉酸受容体、CAIX、CD30、ROR1、CEA、EGP-2、EGP-40、HER2、HER3、葉酸結合性タンパク質、GD2、GD3、IL-13R-a2、KDR、EDB-F、メソテリン、CD22、EGFR、MUC-1、MUC-16、MAGE-A1、h5T4、PSMA、TAG-72、EGFRvIII、CD123、および VEGF-R2 のうちの少なくとも 1 つに結合する、請求項 20 に記載のポリヌクレオチド。

[ 22 ]

前記少なくとも 1 つの異種遺伝子が、サイトカインを含む、請求項 18 から 20 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

[ 23 ]

前記サイトカインが、IL-15、IL-2、IL-12、IL-21、および IL-15 と IL-IL-15R との融合体のうちの少なくとも 1 つを含む、請求項 22 に記載のポリヌクレオチド。

[ 24 ]

前記サイトカインが、分泌形態である、請求項 23 に記載のポリヌクレオチド。

[ 25 ]

前記サイトカインが、膜結合形態である、請求項 23 に記載のポリヌクレオチド。

[ 26 ]

請求項 10 から 25 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチドを含むベクター。

[ 27 ]

レンチウイルスベクター、レトロウイルスベクター、または非ウイルスベクターである、請求項 26 に記載のベクター。

[ 28 ]

前記非ウイルスベクターが、Sleeping Beauty トランスポゾンである、請求項 27 に記載のベクター。

[ 29 ]

ゲノム編集により、操作細胞へと組み込まれる、請求項 10 から 25 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

[ 30 ]

前記ゲノム編集が、少なくとも部位特異的セリンリコンビナーゼ系の使用を含む、請求項 29 に記載のポリヌクレオチド。

[ 31 ]

請求項 10 から 25 および 29 から 30 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチドを含む操作細胞。

[ 32 ]

T 細胞または NK 細胞である、請求項 31 に記載の操作細胞。

[ 33 ]

細胞表面ポリペプチドと、膜貫通二量体化ドメインとを含むポリペプチド構築物であって、

前記膜貫通二量体化ドメインが、前記細胞表面ポリペプチドの二量体化を誘導し、

前記細胞表面ポリペプチドが、所定の抗体またはその変異体もしくは断片に結合する、ポリペプチド構築物。

[ 34 ]

前記細胞表面ポリペプチドが、HER1ポリペプチド、LNGFRポリペプチド、CD20ポリペプチド、またはCD52ポリペプチドのうちの少なくとも1つを含む、請求項33に記載のポリペプチド構築物。

[ 3 5 ]

前記細胞表面ポリペプチドが、HER1ポリペプチドを含み、前記HER1ポリペプチドが、配列番号211、212、213、214、215、216、または217に示される配列に対する、少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%、または99.5%の同一性を有するポリペプチド配列を含む、請求項34に記載のポリペプチド構築物。

[ 3 6 ]

前記HER1ポリペプチドが、配列番号211、212、213、214、215、216、または217に示される配列を含むポリペプチド配列を含む、請求項35に記載のポリペプチド構築物。

[ 3 7 ]

前記細胞表面ポリペプチドが、CD20ポリペプチドを含み、前記CD20ポリペプチドが、配列番号218、配列番号219、または配列番号220に示される配列に対する、少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%、または99.5%の同一性を有するポリペプチド配列を含む、請求項34に記載のポリペプチド構築物。

。

[ 3 8 ]

前記CD20ポリペプチドが、配列番号218、配列番号219、または配列番号220に示される配列を含むポリペプチド配列を含む、請求項37に記載のポリペプチド構築物。

[ 3 9 ]

前記細胞表面ポリペプチドが、LNGFRポリペプチドを含み、前記LNGFRポリペプチドが、配列番号156、配列番号158、または配列番号160に示される配列に対する、少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%、または99.5%の同一性を有するポリペプチド配列を含む、請求項34に記載のポリペプチド構築物。

[ 4 0 ]

前記細胞表面ポリペプチドが、LNGFRポリペプチドを含み、前記LNGFRポリペプチドが、配列番号156、配列番号158、または配列番号160に示される配列に対する、少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%、または99.5%の同一性を有するポリペプチド配列を含む、請求項34に記載のポリペプチド構築物。

[ 4 1 ]

前記細胞表面ポリペプチドが、内因性受容体に結合しない、請求項33から40のいずれか一項に記載のポリペプチド構築物。

[ 4 2 ]

前記膜貫通二量体化ドメインが、相補的な二量体化ドメインと共に、ホモ二量体またはヘテロ二量体を形成しうる、請求項33から41のいずれか一項に記載のポリペプチド構築物。

[ 4 3 ]

前記膜貫通二量体化ドメインが、少なくとも1つのシステイン残基を含む、請求項33から42のいずれか一項に記載のポリペプチド構築物。

[ 4 4 ]

前記膜貫通二量体化ドメインが、グリコホリンA膜貫通ドメインまたはその断片もしくは変異体、グリコホリンA-インテグリン 3キメラ膜貫通ドメインまたはその断片もしくは変異体、またはCD3ゼータ膜貫通ドメインを含む、請求項33から43のいずれか一項に記載のポリペプチド構築物。

[ 4 5 ]

前記細胞表面ポリペプチドが、少なくとも H E R 1 ポリペプチドを含む、請求項 4 4 に記載のポリペプチド構築物。

[ 4 6 ]

操作細胞内で発現される、請求項 3 3 から 4 5 のいずれか一項に記載のポリペプチド構築物。

[ 4 7 ]

前記操作細胞が、動物細胞である、請求項 4 6 に記載のポリペプチド構築物。

[ 4 8 ]

前記動物細胞が、ヒト細胞である、請求項 4 7 に記載のポリペプチド構築物。

[ 4 9 ]

前記ヒト細胞が、T細胞またはNK細胞である、請求項 4 8 に記載のポリペプチド構築物。

[ 5 0 ]

前記操作細胞が、S l e e p i n g B e a u t y トランスボザーゼをさらに含む、請求項 4 6 から 4 9 のいずれか一項に記載のポリペプチド構築物。

[ 5 1 ]

前記操作細胞が、少なくとも1つの、さらなる外因性ポリペプチドをさらに発現する、請求項 4 6 から 5 0 のいずれか一項に記載のポリペプチド構築物。

[ 5 2 ]

前記操作細胞が、少なくとも1つの、外因性受容体ポリペプチドまたはその断片をさらに発現する、請求項 4 6 から 5 0 のいずれか一項に記載のポリペプチド構築物。

[ 5 3 ]

前記操作細胞が、キメラ抗原受容体 ( C A R )、T細胞受容体 ( T C R )、およびサイトカインのうちの少なくとも1つをさらに発現する、請求項 4 6 から 5 0 のいずれか一項に記載のポリペプチド構築物。

[ 5 4 ]

前記操作細胞が、少なくとも1つのC A Rをさらに発現し、前記C A Rが、C D 1 9、C D 3 3、B C M A、C D 4 4、  
- 葉酸受容体、C A I X、C D 3 0、R O R 1、C E A、E G P - 2、E G P - 4 0、H E R 2、H E R 3、葉酸結合性タンパク質、G D 2、G D 3、I L - 1 3 R - a 2、K D R、E D B - F、メソテリン、C D 2 2、E G F R、M U C - 1、M U C - 1 6、M A G E - A 1、h 5 T 4、P S M A、T A G - 7 2、E G F R v I I I、C D 1 2 3、およびV E G F - R 2のうちの少なくとも1つに結合する、請求項 5 3 に記載のポリペプチド構築物。

[ 5 5 ]

前記操作細胞が、少なくとも1つの組換えサイトカインをさらに発現する、請求項 5 2 から 5 3 のいずれか一項に記載のポリペプチド構築物。

[ 5 6 ]

前記組換えサイトカインが、I L - 1 5、m b I L - 1 5、I L - 2、I L - 1 2、またはI L - 2 1である、請求項 5 5 に記載のポリペプチド構築物。

[ 5 7 ]

ゲノム編集により、前記操作細胞へと組み込まれたポリヌクレオチドによりコードされる、請求項 4 6 から 5 6 のいずれか一項に記載のポリペプチド構築物。

[ 5 8 ]

前記ゲノム編集が、少なくとも部位特異的セリンリコンビナーゼ系の使用を含む、請求項 5 7 に記載のポリペプチド構築物。

[ 5 9 ]

前記細胞表面ポリペプチドを、前記膜貫通二量体化ドメインと融合させるリンカーを含む、請求項 3 3 から 5 8 のいずれか一項に記載のポリペプチド構築物。

[ 6 0 ]



請求項 33 から 59 のいずれか一項に記載のポリペプチド構築物を含む、ポリペプチドのホモ二量体またはヘテロ二量体。

[ 61 ]

膜貫通二量体化ドメインと融合させた非免疫原性細胞表面ポリペプチドを含むポリペプチド構築物をコードするポリヌクレオチドであって、前記膜貫通二量体化ドメインが、前記細胞表面ポリペプチドの二量体化を誘導する、ポリヌクレオチド。

[ 62 ]

前記細胞表面ポリペプチドが、内因性受容体に結合しない、請求項 61 に記載のポリヌクレオチド。

[ 63 ]

前記細胞表面ポリペプチドが、任意の内因性シグナル伝達機能またはトラフィック機能を含むしない、請求項 61 に記載のポリヌクレオチド。

[ 64 ]

少なくとも 1 つの異種遺伝子をコードする、少なくとも 1 つの配列をさらに含む細胞内で発現された、請求項 61 から 63 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

[ 65 ]

前記少なくとも 1 つの異種遺伝子が、誘導性プロモーターによりモジュレートされる、請求項 64 に記載のポリヌクレオチド。

[ 66 ]

前記少なくとも 1 つの異種遺伝子が、キメラ抗原受容体 (CAR)、T 細胞受容体 (TCR)、およびサイトカインのうちの少なくとも 1 つを含む、請求項 64 に記載のポリヌクレオチド。

[ 67 ]

前記少なくとも 1 つの異種遺伝子が、前記 CAR を含み、前記 CAR が、CD19、CD33、BCMA、CD44、 $\alpha$ - $\mu$  葉酸受容体、CAIX、CD30、ROR1、CEA、EGP-2、EGP-40、HER2、HER3、葉酸結合性タンパク質、GD2、GD3、IL-13R $\alpha$ 2、KDR、EDB-F、メソテリン、CD22、EGFR、MUC-1、MUC-16、MAGE-A1、h5T4、PSMA、TAG-72、EGFRvIII、CD123、および VEGF-R2 のうちの少なくとも 1 つに結合する、請求項 66 に記載のポリヌクレオチド。

[ 68 ]

前記少なくとも 1 つの異種遺伝子が、サイトカインを含む、請求項 66 から 67 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

[ 69 ]

前記サイトカインが、IL-15、IL-2、IL-12、IL-21、および IL-15 と IL-IL-15R $\alpha$  との融合体のうちの少なくとも 1 つを含む、請求項 68 に記載のポリヌクレオチド。

[ 70 ]

前記サイトカインが、分泌形態である、請求項 68 に記載のポリヌクレオチド。

[ 71 ]

前記サイトカインが、膜結合形態である、請求項 68 に記載のポリヌクレオチド。

[ 72 ]

2A、GSG-2A、GSGリンカー（配列番号 16）、SGSGリンカー（配列番号 18）、フューリンリンク変異体、およびそれらの誘導体を含むポリペプチドリンカーをコードする、少なくとも 1 つの配列を含む、請求項 61 から 71 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

[ 73 ]

前記 2A リンカーが、p2A リンカー、T2A リンカー、F2A リンカー、または E2A リンカーである、請求項 72 に記載のポリヌクレオチド。

[ 7 4 ]

前記ポリペプチド構築物が、細胞を濃縮するか、細胞を選択するか、または前記細胞表面ポリペプチドを発現する細胞における細胞死を誘導するタグとして作用する、請求項 6 1 から 7 3 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

[ 7 5 ]

前記細胞表面ポリペプチドが、HER 1 ポリペプチド、LNGFR ポリペプチド、CD 2 0 ポリペプチド、および CD 5 2 ポリペプチドのうちの少なくとも 1 つを含む、請求項 6 1 から 7 4 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

[ 7 6 ]

前記膜貫通二量体化ドメインが、グリコホリン A 膜貫通ドメインまたはその断片もしくは変異体、グリコホリン A - インテグリン 3 キメラ膜貫通ドメインまたはその断片もしくは変異体、または CD 3 ゼータ膜貫通ドメインを含む、請求項 6 1 から 7 5 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

[ 7 7 ]

請求項 6 1 から 7 6 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチドを含むベクター。

[ 7 8 ]

レンチウイルスベクター、レトロウイルスベクター、または非ウイルスベクターである、請求項 7 7 に記載のベクター。

[ 7 9 ]

前記非ウイルスベクターが、Sleeping Beauty トランスポゾンである、請求項 7 8 に記載のベクター。

[ 8 0 ]

ゲノム編集により、操作細胞へと組み込まれる、請求項 6 1 から 7 6 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

[ 8 1 ]

前記ゲノム編集が、少なくとも部位特異的セリンリコンビナーゼ系の使用を含む、請求項 8 0 に記載のポリヌクレオチド。

[ 8 2 ]

対象における遺伝子操作細胞の活性を調節する方法であって、

前記対象へ、膜貫通二量体化ドメインと融合させた細胞表面ポリペプチドを含むポリペプチド構築物をコードする、ある量の遺伝子操作細胞を提供するステップであって、前記膜貫通二量体化ドメインが、前記細胞表面ポリペプチドの二量体化を誘導し、前記細胞表面ポリペプチドが、所定の結合パートナーまたはその変異体もしくは断片に結合する、ステップと；

前記遺伝子操作細胞に結合し、それにより、前記遺伝子操作細胞の活性を調節するのに十分な量で、前記対象へ、前記所定の結合パートナーを提供するステップとを含む方法。

[ 8 3 ]

前記細胞表面ポリペプチドが、非免疫原性ポリペプチドである、請求項 8 2 に記載の方法。

[ 8 4 ]

前記細胞表面ポリペプチドが、HER 1 ポリペプチド、LNGFR ポリペプチド、CD 2 0 ポリペプチド、および CD 5 2 ポリペプチドのうちの少なくとも 1 つを含む、請求項 8 2 から 8 3 のいずれか一項に記載の方法。

[ 8 5 ]

前記細胞表面ポリペプチドが、内因性受容体に結合しない、請求項 8 2 から 8 4 のいずれか一項に記載の方法。

[ 8 6 ]

前記膜貫通二量体化ドメインが、相補的な二量体化ドメインと共に、ホモ二量体またはヘテロ二量体を形成しうる、請求項 8 2 から 8 5 のいずれか一項に記載の方法。

[ 8 7 ]

前記膜貫通二量体化ドメインが、少なくとも1つのシステイン残基を含む、請求項82から85のいずれか一項に記載の方法。

[ 8 8 ]

前記膜貫通二量体化ドメインが、グリコホリンA膜貫通ドメインまたはその断片もしくは変異体、グリコホリンA-インテグリン 3キメラ膜貫通ドメインまたはその断片もしくは変異体、またはCD3ゼータ膜貫通ドメインを含む、請求項82から85のいずれか一項に記載の方法。

[ 8 9 ]

前記結合パートナーが、抗体、またはその細胞表面ポリペプチド結合性領域を含む、請求項82から88のいずれか一項に記載の方法。

[ 9 0 ]

前記抗体が、モノクローナル抗体、s c F v、s c F a b、ダイアボディー、およびラクダ科動物抗体のうちの少なくとも1つを含む、請求項89に記載の方法。

[ 9 1 ]

前記抗体が、リツキシマブ、セツキシマブ、アレムツズマブ、パニツムマブ、およびネシツムマブのうちの少なくとも1つを含む、請求項89に記載の方法。

[ 9 2 ]

前記遺伝子操作細胞が、T細胞およびNK細胞のうちの少なくとも1つを含む、請求項82から91のいずれか一項に記載の方法。

[ 9 3 ]

前記遺伝子操作細胞のうちの少なくとも1つが、少なくとも1つの、さらなる外因性ポリペプチドをさらに発現する、請求項82から92のいずれか一項に記載の方法。

[ 9 4 ]

前記遺伝子操作細胞のうちの少なくとも1つが、キメラ抗原受容体(CAR)、T細胞受容体(TCR)、およびサイトカインのうちの少なくとも1つをさらに発現する、請求項82から92のいずれか一項に記載の方法。

[ 9 5 ]

前記遺伝子操作細胞のうちの少なくとも1つが、少なくとも1つのCARをさらに発現し、前記CARが、CD19、CD33、BCMA、CD44、 $\alpha$ -葉酸受容体、CAIX、CD30、ROR1、CEA、EGP-2、EGP-40、HER2、HER3、葉酸結合性タンパク質、GD2、GD3、IL-13R $\alpha$ 2、KDR、EDB-F、メソテリン、CD22、EGFR、MUC-1、MUC-16、MAGE-A1、h5T4、PSMA、TAG-72、EGFRvIII、CD123、およびVEGF-R2のうちの少なくとも1つに結合する、請求項94に記載の方法。

[ 9 6 ]

前記遺伝子操作細胞のうちの少なくとも1つが、少なくとも1つの組換えサイトカインをさらに発現する、請求項94に記載の方法。

[ 9 7 ]

前記組換えサイトカインが、IL-15、mbIL-15、IL-2、IL-12、およびIL-21のうちの少なくとも1つを含む、請求項96に記載の方法。

[ 9 8 ]

前記所定の結合パートナーを、サイトカインストームまたは全身性炎症性応答と関連する、少なくとも1つの症状の軽減を引き起こすのに十分な量で提供する、請求項82から97のいずれか一項に記載の方法。

[ 9 9 ]

前記所定の結合パートナーを、腫瘍溶解症候群と関連する、少なくとも1つの症状の軽減を引き起こすのに十分な量で提供する、請求項82から98のいずれか一項に記載の方法。

[ 1 0 0 ]

前記ポリペプチド構築物が、ゲノム編集により、前記操作細胞へと組み込まれたポリヌクレオチドによりコードされる、請求項 8 2 から 9 9 のいずれか一項に記載の方法。

[ 1 0 1 ]

前記ゲノム編集が、少なくとも部位特異的セリンリコンビナーゼ系の使用を含む、請求項 1 0 0 に記載の方法。

[ 1 0 2 ]

請求項 1 ~ 2 5、2 9 ~ 3 0、6 1 ~ 7 6、および 8 0 ~ 8 1 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチドによりコードされるポリペプチド。

[ 1 0 3 ]

がんを処置する方法であって、対象へ、有効量の、請求項 1 ~ 2 5、2 9 ~ 3 0、6 1 ~ 7 6、および 8 0 ~ 8 1 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチドを含む操作細胞を投与するステップを含む方法。

[ 1 0 4 ]

前記操作細胞上で発現させたポリペプチドへの結合が可能な、少なくとも 1 つの結合パートナーを投与するステップをさらに含む、請求項 1 0 3 に記載の方法。

[ 1 0 5 ]

前記結合パートナーが、抗体である、請求項 1 0 4 に記載の方法。

[ 1 0 6 ]

対象における遺伝子操作細胞の活性を調節する方法であって、

前記対象へ、第 1 のランケット型非免疫原性ポリペプチドと、第 2 のランケット型非免疫原性ポリペプチドとを含むキメラポリペプチドである細胞表面ポリペプチドを含むポリペプチド構築物をコードする、ある量の遺伝子操作細胞を提供するステップであって、前記細胞表面ポリペプチドが、少なくとも 1 つの所定の結合パートナーまたはその変異体もしくは断片に結合する、ステップと；

前記遺伝子操作細胞に結合し、それにより、前記遺伝子操作細胞の活性を調節するのに十分な量で、前記対象へ、前記所定の結合パートナーを提供するステップとを含む方法。

[ 1 0 7 ]

前記第 1 のランケット型非免疫原性ポリペプチドが、EGFR ファミリーのメンバーの断片または誘導体を含む、請求項 1 0 6 に記載の方法。

[ 1 0 8 ]

前記第 2 のランケット型非免疫原性ポリペプチドが、EGFR ファミリーのメンバーの断片または誘導体を含む、請求項 1 0 6 または 1 0 7 に記載の方法。

[ 1 0 9 ]

前記第 1 のランケット型非免疫原性ポリペプチドが、HER1 ポリペプチドを含む、請求項 1 0 6 から 1 0 8 のいずれか一項に記載の方法。

[ 1 1 0 ]

前記 HER1 ポリペプチドが、配列番号 2 1 1、2 1 2、2 1 3、2 1 4、2 1 5、2 1 6、または 2 1 7 に示される配列に対する、少なくとも 7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 9 %、または 9 9 . 5 % の同一性を有するポリペプチド配列を含む、請求項 1 0 9 に記載の方法。

[ 1 1 1 ]

前記 HER1 ポリペプチドが、配列番号 2 1 1、2 1 2、2 1 3、2 1 4、2 1 5、2 1 6、または 2 1 7 に示される配列を含むポリペプチド配列を含む、請求項 1 1 0 に記載の方法。

[ 1 1 2 ]

前記 HER1 ポリペプチドが、配列番号 2 1 1 に示される配列を含むポリペプチド配列を含む、請求項 1 1 1 に記載の方法。

[ 1 1 3 ]

前記第 2 のランケット型非免疫原性ポリペプチドが、HER2 ポリペプチド、Er b

B 3 ポリペプチド、または E r b B 4 ポリペプチドを含む、請求項 1 0 9 から 1 1 2 のいずれか一項に記載の方法。

[ 1 1 4 ]

前記ポリペプチド構築物が、配列番号 8 9、配列番号 9 3、配列番号 9 7、配列番号 1 0 1、または配列番号 1 0 5 に示される配列に対する、少なくとも 7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 9 %、または 9 9 . 5 % の同一性を有するポリペプチド配列を含む、請求項 1 1 3 に記載の方法。

[ 1 1 5 ]

前記少なくとも 1 つの所定の結合パートナーが、前記 H E R 1 ポリペプチドに結合する、請求項 1 0 9 に記載の方法。

[ 1 1 6 ]

前記少なくとも 1 つの所定の結合パートナーが、リツキシマブ、セツキシマブ、フツキシマブ、デバツキシズマブ、イムガツズマブ、ラブリツキシマブ、マツズマブ、ネシツムマブ、ニモツズマブ、パニツムマブ、およびザルツムマブのうちの少なくとも 1 つを含む、請求項 1 1 5 に記載の方法。

[ 1 1 7 ]

前記少なくとも 1 つの所定の結合パートナーが、前記第 2 のトランケート型非免疫原性ポリペプチドに結合する、第 2 の所定の結合パートナーをさらに含む、請求項 1 1 6 に記載の方法。

[ 1 1 8 ]

前記第 2 のトランケート型非免疫原性ポリペプチドが、H E R 2 ポリペプチドであり、前記第 2 の所定の結合パートナーが、ペルツズマブである、請求項 1 1 7 に記載の方法。

[ 1 1 9 ]

前記ポリペプチド構築物が、シグナルペプチドをさらに含む、請求項 1 0 6 に記載の方法。

[ 1 2 0 ]

前記ポリペプチド構築物が、膜貫通ドメインをさらに含む、請求項 1 0 6 に記載の方法。

[ 1 2 1 ]

前記膜貫通ドメインが、膜貫通二量体化ドメインを含む、請求項 1 2 0 に記載の方法。

[ 1 2 2 ]

前記膜貫通二量体化ドメインが、グリコホリン A 膜貫通ドメイン、グリコホリン A - インテグリン 3 キメラ膜貫通ドメイン、または C D 3 ゼータ膜貫通ドメインを含む、請求項 1 2 1 に記載の方法。

[ 1 2 3 ]

前記膜貫通二量体化ドメインが、配列番号 2 6、配列番号 2 8、配列番号 3 0、または配列番号 3 2 に示される配列に対する、少なくとも 7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 9 %、または 9 9 . 5 % の同一性を有するポリペプチド配列を含む、請求項 1 2 1 に記載の方法。

[ 1 2 4 ]

前記膜貫通二量体化ドメインが、配列番号 2 6、配列番号 2 8、配列番号 3 0、または配列番号 3 2 に示されるポリペプチド配列を含む、請求項 1 2 3 に記載の方法。

[ 1 2 5 ]

前記第 1 のトランケート型非免疫原性ポリペプチドが、C D 2 0 ポリペプチドを含む、請求項 1 0 6 に記載の方法。

[ 1 2 6 ]

前記 C D 2 0 ポリペプチドが、配列番号 2 1 8、配列番号 2 1 9、または配列番号 2 2 0 に示される配列に対する、少なくとも 7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 9 %、または 9 9 . 5 % の同一性を有するポリペプチド配列を含む、請求項 1 2 5 に記載の方法。

[ 1 2 7 ]

前記 C D 2 0 ポリペプチドが、配列番号 2 1 8、配列番号 2 1 9、または配列番号 2 2 0 に示される配列を含むポリペプチド配列を含む、請求項 1 2 6 に記載の方法。

[ 1 2 8 ]

前記少なくとも 1 つの所定の結合パートナーが、リツキシマブ、トシツモマブ、ベルツズマブ、アフツズマブ、ブロンツベトマブ、およびオビヌツズマブのうちの少なくとも 1 つを含む、請求項 1 2 5 から 1 2 7 のいずれか一項に記載の方法。

[ 1 2 9 ]

H E R 1 ドメイン I I I と、トランケート型 H E R 1 ドメイン I V とからなるトランケート型非免疫原性 H E R 1 ポリペプチドであって、抗 H E R 1 抗体に結合する H E R 1 ポリペプチドと；

C D 2 8 膜貫通ドメインと；

前記 H E R 1 ポリペプチドを、前記 C D 2 8 膜貫通ドメインへと共役するためのペプチドリンカーと

を含むポリペプチド構築物であって、

操作細胞内で発現される、

ポリペプチド構築物。

[ 1 3 0 ]

前記 H E R 1 ドメイン I I I が、配列番号 2 0 0 に示される配列を含むポリペプチド配列を含み、前記 H E R 1 ドメイン I V が、配列番号 2 0 3 に示される配列を含むポリペプチド配列を含む、請求項 1 2 9 に記載のポリペプチド構築物。

[ 1 3 1 ]

前記 C D 2 8 膜貫通ドメインが、配列番号 3 6 に示される配列を含むポリペプチド配列を含み、前記ペプチドリンカーが、G 4 S ペプチドリンカー（配列番号 2 2 1）を含む、請求項 1 3 0 に記載のポリペプチド構築物。

[ 1 3 2 ]

前記 G 4 S ペプチドリンカー（配列番号 2 2 1）が、配列番号 2 2 に示される配列を含むポリペプチド配列を含む、請求項 1 3 1 に記載のポリペプチド構築物。

[ 1 3 3 ]

配列番号 5 7 に示される配列を含むポリペプチド配列を含む、請求項 1 3 2 に記載のポリペプチド構築物。

[ 1 3 4 ]

前記抗 H E R 1 抗体が、リツキシマブ、セツキシマブ、フツキシマブ、デバツキシズマブ、イムガツズマブ、ラブリツキシマブ、マツズマブ、ネシツムマブ、ニモツズマブ、パニツムマブ、およびザルツムマブのうちの少なくとも 1 つを含む、請求項 1 2 9 から 1 3 3 のいずれか一項に記載のポリペプチド構築物。

[ 1 3 5 ]

抗 C D 2 0 抗体に結合するトランケート型非免疫原性 C D 2 0 ポリペプチドを含むポリペプチド構築物であって、

操作細胞内で発現されるポリペプチド構築物。

[ 1 3 6 ]

配列番号 1 0 9 に示される配列に対する、少なくとも 7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 9 %、または 9 9 . 5 % の同一性を有する、請求項 1 3 5 に記載のポリペプチド構築物。

[ 1 3 7 ]

配列番号 1 0 9 に示される配列を含むポリペプチド配列を含む、請求項 1 3 6 に記載のポリペプチド構築物。

[ 1 3 8 ]

前記抗 C D 2 0 抗体が、リツキシマブ、トシツモマブ、ベルツズマブ、アフツズマブ、ブロンツベトマブ、およびオビヌツズマブのうちの少なくとも 1 つを含む、請求項 1 3 5

から 1 3 7 のいずれか一項に記載のポリペプチド構築物。