

【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6月3日(2022.6.3)

【国際公開番号】WO2020/047099

【公表番号】特表2021-534785(P2021-534785A)

【公表日】令和3年12月16日(2021.12.16)

【出願番号】特願2021-510707(P2021-510707)

【国際特許分類】

C 1 2 N 5/0783(2010.01)

C 1 2 N 5/10(2006.01)

A 6 1 K 35/17(2015.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 P 31/00(2006.01)

A 6 1 P 37/02(2006.01)

10

【F I】

C 1 2 N 5/0783 Z N A

C 1 2 N 5/10

A 6 1 K 35/17 Z

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 31/00

A 6 1 P 37/02

20

【手続補正書】

【提出日】令和4年5月26日(2022.5.26)

【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】

30

【特許請求の範囲】

【請求項1】

インビトロでナイーブT(T_N)細胞又は細胞の集団に含まれる複数のT_N細胞を培養する方法であって、ナイーブT(T_N)細胞を、細胞内にノッチ受容体シグナルを誘導するのに十分な時間、ノッチ受容体アゴニストを含む培地に曝す工程を含み、前記曝す工程は少なくとも約12時間続く、方法。

【請求項2】

インビトロで細胞の集団に含まれる複数のT_N細胞を培養する方法であり、

前記細胞の集団が、

少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、又は約100%のT_N細胞を含む、又は、

40

約40%～約90%、約50%～約90%、約60%～約90%、約70%～約90%、約80%～約90%、約40%～約80%、約50%～約80%、約60%～約80%、約70%～約80%、約40%～約70%、約50%～約70%、約60%～約70%、約40%～約60%、約50%～約60%、又は約40%～約50%のT_N細胞を含む、

請求項1の方法。

【請求項3】

前記T_N細胞又は複数のT_N細胞が、CD62L+、CD45RA+、CD45RO-、CD95-、及び/

50

又はCCR7+としてさらに特徴付けられる、請求項1又は2の方法。

【請求項4】

前記曝す工程が、

__少なくとも約1日、少なくとも約2日、少なくとも約3日、少なくとも約4日、少なくとも約5日、少なくとも約6日、少なくとも約1週間、少なくとも約8日、少なくとも約9日、少なくとも約10日、少なくとも約11日、少なくとも約12日、少なくとも約13日、少なくとも約14日、少なくとも約15日、少なくとも約16日、少なくとも約17日、少なくとも約18日、少なくとも約19日、少なくとも約20日、少なくとも約21日、少なくとも約22日、少なくとも約23日、少なくとも約24日、少なくとも約25日、少なくとも約26日、少なくとも約27日、少なくとも約28日、少なくとも約29日、少なくとも約30日、又は少なくとも約1ヶ月の期間続く、又は

10

__1日から15日の間、又は2日から10日の間続く、

__請求項1～3のいずれかに記載の方法。

【請求項5】

インビトロで細胞の集団に含まれる複数のT_N細胞を培養する方法であり、

__ (a)前記曝す工程後、前記集団中のT_N細胞の割合が変化しない、

(b)前記集団中のT_N細胞の割合が、前記曝す工程後に、約1%未満、約2%未満、約5%未満、約10%未満、約15%未満、約20%未満、約25%未満、約30%未満、約35%未満、約40%未満、約45%未満、又は約50%未満で変化する、

(c)前記集団中のT_N細胞の割合が、(i)曝す工程前に少なくとも約40%及び曝す工程後に少なくとも約40%、(ii)曝す工程前に少なくとも約50%及び曝す工程後に少なくとも約40%、(iii)曝す工程前に少なくとも約50%及び曝す工程後に少なくとも約50%、(iv)曝す工程前に少なくとも約50%及び曝す工程後に少なくとも約60%、(v)曝す工程前に少なくとも約60%及び曝す工程後に少なくとも約50%、(vi)曝す工程前に少なくとも約60%及び曝す工程後に少なくとも約60%、(vii)曝す工程前に少なくとも約60%及び曝す工程後に少なくとも約70%、(viii)曝す工程前に少なくとも約70%及び曝す工程後に少なくとも約60%、(ix)曝す工程前に少なくとも約70%及び曝す工程後に少なくとも約70%、(x)曝す工程前に少なくとも約70%及び曝す工程後に少なくとも約80%、(xi)曝す工程前に少なくとも約80%及び曝す工程後に少なくとも約70%、(xii)曝す工程前に少なくとも約80%及び曝す工程後に少なくとも約80%、(xiii)曝す工程前に少なくとも約80%及び曝す工程後に少なくとも約90%、(xiv)曝す工程前に少なくとも約90%及び曝す工程後に少なくとも約80%、(xv)曝す工程前に少なくとも約90%及び曝す工程後に少なくとも約90%、又は(xvi)曝す工程前に少なくとも約90%及び曝す工程後に少なくとも約100%である、又は

20

30

(d)前記集団中のT_N細胞、又はその子孫細胞が、ノッチ受容体アゴニストを受けなかったT_N細胞の集団と比較して、インビボで少なくとも1.2倍、少なくとも1.3倍、少なくとも1.4倍、少なくとも1.5倍、少なくとも1.6倍、少なくとも1.7倍、少なくとも1.8倍、少なくとも1.9倍、少なくとも2.0倍、少なくとも2.2倍、少なくとも2.3倍、少なくとも2.4倍、少なくとも2.5倍、少なくとも2.6倍、少なくとも2.7倍、少なくとも2.8倍、少なくとも2.9倍、少なくとも3倍、少なくとも3.5倍、少なくとも4.0倍、少なくとも4.5倍、少なくとも5.0倍、少なくとも5.5倍、少なくとも6.0倍、少なくとも6.5倍、又は少なくとも7.0倍少ない分化状態を維持する、

40

__請求項1～4のいずれか1項の方法。

【請求項6】

前記ノッチ受容体アゴニストが、

__ (a)哺乳類のノッチ1、ノッチ2、ノッチ3、又はノッチ4受容体に結合する哺乳類のノッチ受容体リガンドのドメインである、又は含む、

(b)哺乳類のノッチ受容体に結合するデルタ蛋白質、Jagged蛋白質、抗ノッチ抗体、又はそれらの断片もしくは誘導體、又はそれらの組み合わせである、又は含む、

__ (c)デルタ蛋白質又はJagged蛋白質の細胞外ドメインである、又は含む、

50

(d)デルタ様リガンド1(DLL1)、デルタ様リガンド3(DLL3)、デルタ様リガンド4(DLL4)、Jagged1、Jagged2、Dlk1、Dlk2、DNER、EGFL7、F3/コンタクチン、それらの断片、それらの誘導体、又はそれらの組み合わせである、又は含む、又は
(e)抗ノッチ抗体又はその抗原結合断片である、又は含む、ここで、

(i)前記抗ノッチ抗体又はその抗原結合断片が、ノッチ受容体のネガティブ制御領域(NRR)内にはないノッチ細胞外ドメイン(NECD)内のエピトープに結合する、又は

(i)前記抗ノッチ抗体がノッチ1、ノッチ2、ノッチ3、及び/又はノッチ4に結合する、請求項1~5のいずれか1項の方法。

【請求項7】

(a)前記ノッチ受容体アゴニストが、ノッチ受容体に結合すると、ノッチ受容体の構造変化を誘発できる、

10

(b)前記ノッチ受容体アゴニストが、ノッチ受容体に結合すると、ノッチ受容体のネガティブ制御領域(NRR)のS2切断部位を露出させることができる、

(c)前記ノッチ受容体アゴニストが、約0.01 µg/ml~約100 µg/mlの濃度で、任意に固定化されたノッチ受容体アゴニストの実質的に全てと接触するのに十分な濃度で、存在する、又は

(d)前記ノッチ受容体アゴニストが、表面又はスキャフォールドに固定化されている、
 請求項1~6のいずれか1項の方法。

【請求項8】

前記培地が、T_N細胞の分化を調節する1つ以上のサイトカイン、又はその生物学的活性断片をさらに含む、任意に、前記1つ以上のサイトカインは、IL-1、IL-1b、IL-2、IL-4、IL-6、IL-7、IL-10、IL-12、IL-15、IL-17、IL-21、IL-23、IL-27、IFN-、TNF-、TGF、又はそれらの任意の組み合わせを有効濃度で含む、

20

請求項1~7いずれかに記載の方法。

【請求項9】

(a)前記T_N細胞又は前記複数のT_N細胞が、培地に曝される前に1つ以上のソース対象から得られる、及び/又は

(b)前記曝す工程後に、T_N細胞、複数のT_N細胞、又はその1つ以上の子孫細胞を培地から単離する工程をさらに含む、任意に、前記曝す工程後のT_N細胞又はその1つ以上の子孫細胞の集団の少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、又は少なくとも約99%が、CD62L+及びCD45RO-の特性を有するT細胞である、

30

請求項1~8のいずれかの1項に記載の方法。

【請求項10】

前記T_N細胞、前記T_N細胞の集団、又はその1つ以上の子孫細胞に、免疫受容体をコードする配列を含む異種核酸分子をトランスダクションする工程をさらに含む、任意に、

(a)前記免疫受容体が、目的の抗原に特異的に結合する細胞外ドメインを含む抗原受容体であり、前記細胞外ドメインが、細胞外ドメインの目的の抗原への結合時にT細胞を活性化する細胞内ドメインに作動的に連結している、又は

(b)前記免疫受容体が、主要組織適合性複合体(MHC)分子に結合した目的のペプチドに特異的に結合するT細胞受容体(TCR)である、

40

請求項1~9のいずれか1項に記載の方法。

【請求項11】

前記T_N細胞、前記T_N細胞の集団、又はその1つ以上の子孫細胞はキメラ抗原受容体を発現し、前記ノッチ受容体アゴニストはT_N細胞の疲弊を低減又は防止する、請求項1~10のいずれかに記載の方法。

【請求項12】

請求項1~11のいずれか1項の方法で得られたT_N細胞、T_N細胞の集団、又はその1つ以上の子孫細胞を含む、それを必要とする対象に投与するための、組成物。

【請求項13】

50

異種免疫受容体を発現するT_N細胞を生成するインビトロの方法であって、請求項1～9のいずれか1項の方法を実行する工程、及び前記曝す工程の間に、免疫受容体をコードする配列を有する異種核酸分子を前記T_N細胞にトランスダクションする工程、を含む、方法。

【請求項14】

前記免疫受容体が、目的の抗原に特異的に結合する細胞外ドメインを含み、前記細胞外ドメインが、細胞外ドメインの目的の抗原への結合時にT細胞を活性化する細胞内ドメインに作動的に連結している、請求項13の方法。

【請求項15】

前記免疫受容体が、主要組織適合性複合体(MHC)分子に結合した目的のペプチドに特異的に結合するT細胞受容体(TCR)である、請求項13の方法。

【請求項16】

請求項13～15のいずれか1項に記載の方法によって生産されたT細胞、又はその1つ以上の子孫T細胞を含む、それを必要とする対象に投与するための、組成物。

【請求項17】

養子細胞療法のための組成物であって、請求項1～11及び13～16のいずれか1項に記載の方法によって生産された治療上有効な数の細胞を含み、前記養子細胞療法は、請求項1～11及び13～15のいずれか1項の方法によって生産された治療上有効な数の細胞を、それを必要とする対象に投与する工程を含む、組成物。

【請求項18】

前記対象が、がん、感染症、及び自己免疫疾患から選択される状態を有する、請求項16又は17の組成物。

【請求項19】

請求項1～11、13～15のいずれか1項の方法を実施する工程を含む、T細胞の生産方法。

【請求項20】

請求項1～11及び13～15のいずれか1つの方法によって生産される、T細胞。

【請求項21】

請求項20に記載の複数のT細胞、及び有効なキャリアを含む、治療用組成物。

【請求項22】

前記T_N細胞又は集団中のT_N細胞が、キメラ抗原受容体を発現している、請求項1～11及び13～15のいずれか1項の方法。

【請求項23】

キメラ抗原受容体を発現するT_N細胞又はキメラ抗原受容体を発現するT_N細胞の集団の疲弊を低減又は防止する方法であって、前記T_N細胞又はT_N細胞の集団を、細胞内にノッチ受容体シグナル伝達を誘導するのに十分な時間、ノッチ受容体アゴニストを含む培地に曝す工程を含む、方法。

【請求項24】

キメラ抗原受容体を発現するT_N細胞又はT_N細胞の集団を生成する方法であって、ノッチ受容体アゴニストを含む培地で、キメラ抗原受容体を発現するようにT_N細胞又はT_N細胞の集団を改変する工程を含み、ここで、前記ノッチ受容体アゴニストはT_N細胞の疲弊を低減又は防止する、方法。

【請求項25】

前記ノッチ受容体アゴニストが抗ノッチ抗体である、請求項1～11、13～15、及び22～24のいずれか1項の方法。

10

20

30

40

50