

【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11月25日(2021.11.25)

【公表番号】特表2021-500882(P2021-500882A)

【公表日】令和3年1月14日(2021.1.14)

【年通号数】公開・登録公報2021-002

【出願番号】特願2020-521861(P2020-521861)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/62	(2006.01)
C 0 7 K	19/00	(2006.01)
C 0 7 K	16/28	(2006.01)
C 0 7 K	14/705	(2006.01)
C 1 2 N	15/13	(2006.01)
C 1 2 N	15/12	(2006.01)
C 1 2 N	15/63	(2006.01)
C 1 2 N	15/867	(2006.01)
C 1 2 N	1/15	(2006.01)
C 1 2 N	1/19	(2006.01)
C 1 2 N	1/21	(2006.01)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)
C 1 2 P	21/02	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	35/76	(2015.01)
A 6 1 K	35/17	(2015.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/04	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
C 1 2 P	21/08	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/62	Z
C 0 7 K	19/00	Z N A
C 0 7 K	16/28	
C 0 7 K	14/705	
C 1 2 N	15/13	
C 1 2 N	15/12	
C 1 2 N	15/63	Z
C 1 2 N	15/867	Z
C 1 2 N	1/15	
C 1 2 N	1/19	
C 1 2 N	1/21	
C 1 2 N	5/10	
C 1 2 P	21/02	C
A 6 1 K	39/395	T
A 6 1 K	39/395	U
A 6 1 K	35/76	
A 6 1 K	35/17	Z
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	37/04	
A 6 1 P	43/00	1 0 7

A 6 1 P 43/00 1 0 5
C 1 2 P 21/08

【手続補正書】

【提出日】令和3年10月15日(2021.10.15)

【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】

(a) 抗原結合領域；

(b) 膜貫通領域；および

(c) 前記膜貫通領域を前記抗原結合領域と接続するスペーサー領域；

を含むキメラポリペプチドであって、前記スペーサー領域は；

(i) 少なくとも1つの二量体化部位を含むストーク領域；および

(ii) 少なくとも1つのストーク伸長領域を含む、キメラポリペプチド。

【請求項2】

1～5のストーク伸長領域を含む、キメラポリペプチド。

【請求項3】

1～20のストーク伸長領域を含む、請求項1または2に記載のキメラポリペプチド。

【請求項4】

前記ストーク領域が、少なくとも1つの二量体化部位を含む、請求項1～3のいずれかに記載のキメラポリペプチド。

【請求項5】

前記少なくとも1つのストーク伸長領域が、前記ストーク領域よりも少なくとも1少ない二量体化部位を含む、請求項4に記載のキメラポリペプチド。

【請求項6】

前記ストーク領域が前記膜貫通領域の近位にある、請求項1～5のいずれか一項に記載のキメラポリペプチド。

【請求項7】

前記ストーク領域が前記膜貫通領域の遠位にある、請求項1～5のいずれか一項に記載のキメラポリペプチド。

【請求項8】

細胞内シグナル伝達ドメインをさらに含む、請求項1～7のいずれか一項に記載のキメラポリペプチド。

【請求項9】

二量体化部位を欠くストーク伸長領域を含む、請求項1～8のいずれか一項に記載のキメラポリペプチド。

【請求項10】

1～4のストーク伸長領域を含み、各ストーク伸長領域が約20～約60アミノ酸の長さである、請求項1～9のいずれか一項に記載のキメラポリペプチド。

【請求項11】

各ストーク伸長領域が、前記ストーク領域のアミノ酸配列に対して少なくとも約80%の配列同一性を有する配列を有するアミノ酸配列を含む、請求項10に記載のキメラポリペプチド。

【請求項12】

前記ストーク領域が、CD8アルファヒンジドメイン、CD28ヒンジドメインおよびCTLA-4ヒンジドメインのうちの少なくとも1つのアミノ酸配列に対して少なくとも

約 70%、75%、80%、85%、90%、95%または99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項1～11のいずれか一項に記載のキメラポリペプチド。

【請求項13】

前記ストーク領域が、配列番号3のアミノ酸配列と少なくとも約70%、75%、80%、85%、90%、95%または99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むCD8アルファヒンジドメインである、請求項12に記載のキメラポリペプチド。

【請求項14】

前記ストーク領域が、配列番号32のアミノ酸配列と少なくとも約70%、75%、80%、85%、90%、95%または99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むCD28ヒンジドメインである、請求項12に記載のキメラポリペプチド。

【請求項15】

前記ストーク領域が、配列番号37のアミノ酸配列と少なくとも約70%、75%、80%、85%、90%、95%または99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むCTLA-4ヒンジドメインである、請求項12に記載のキメラポリペプチド。

【請求項16】

前記キメラポリペプチドの鎖間二量体化が、システィン残基間の少なくとも1つのジスルフィド結合によって媒介される、請求項4に記載のキメラポリペプチド。

【請求項17】

前記抗原結合領域が、ROR1、CD19、CD33、BCMA、CD44、-葉酸受容体、CAIX、CD30、CEA、EGP-2、EGP-40、HER2、HER3、葉酸結合タンパク質、GD2、GD3、IL-13R-a2、KDR、EDB-F、メソセリン、CD22、EGFR、葉酸受容体、ムチン、MUC-1、MUC-16、GPC3、CSPG4、HER1/HER3、HER2、CD44v6、CD44v7/v8、CD20、CD174、CD138、L1-CAM、FAP、c-MET、PSCA、CS1、CD38、IL-11R、EphA2、CLL-1、MAGE-A1、h5T4、PSMA、TAG-72、EGFR、CD20、EGFRvIII、CD123およびVEGF-R2のうちの少なくとも1つ上のエピトープに結合する、請求項1～16のいずれか一項に記載のキメラポリペプチド

【請求項18】

前記抗原結合領域が、ROR1上のエピトープに結合する、請求項17に記載のキメラポリペプチド。

【請求項19】

前記抗原結合領域が、CD33上のエピトープに結合する、請求項17に記載のキメラポリペプチド。

【請求項20】

前記抗原結合領域が、MUC-16上のエピトープに結合する、請求項17に記載のキメラポリペプチド。

【請求項21】

前記抗原結合領域が、CD19上のエピトープに結合する、請求項17に記載のキメラポリペプチド。

【請求項22】

前記キメラポリペプチドがキメラ抗原受容体(CAR)を含む、請求項1～21のいずれか一項に記載のキメラポリペプチド。

【請求項23】

前記CARが少なくとも1つの共刺激シグナル伝達ドメインを含む、請求項22に記載のキメラポリペプチド。

【請求項24】

前記少なくとも1つの共刺激シグナル伝達ドメインが、CD27、CD28、4-1B-B、ICOS、OX40、DAP10、DAP12、CD134、もしくはCD3-ゼータまたはそれらの断片に由来するシグナル伝達ドメインを含む、請求項23に記載のキメラポリペプチド。

ラポリペプチド。

【請求項 25】

前記少なくとも1つの共刺激シグナル伝達ドメインが、4-1BBもしくはCD28またはそれらの断片に由来するシグナル伝達ドメインを含む、請求項23または24に記載のキメラポリペプチド。

【請求項 26】

前記CARが、CD28共刺激シグナル伝達ドメインおよびCD3-ゼータシグナル伝達ドメインまたはそれらの断片を含む、請求項22～25のいずれか一項に記載のキメラポリペプチド。

【請求項 27】

前記CARがCD28共刺激シグナル伝達ドメインまたはその断片を含む、請求項26に記載のキメラポリペプチド。

【請求項 28】

s c F vを含む、請求項22～27のいずれか一項に記載のキメラポリペプチド。

【請求項 29】

配列番号53～68のいずれか1つに記載のアミノ酸配列またはその機能的変異体を含む、請求項1に記載のキメラポリペプチド。

【請求項 30】

前記細胞内シグナル伝達ドメインが、T細胞またはナチュラルキラー(NK)細胞と相互作用する、請求項8に記載のキメラポリペプチド。

【請求項 31】

前記キメラポリペプチドが、操作されたT細胞受容体(TCR)を含む、請求項1～16のいずれか一項に記載のキメラポリペプチド。

【請求項 32】

前記操作されたTCRがTCRである、請求項31に記載のキメラポリペプチド。

【請求項 33】

前記操作されたTCRがTCRである、請求項31に記載のキメラポリペプチド。

【請求項 34】

請求項1～33のいずれか一項に記載のキメラポリペプチドをコードするポリヌクレオチド。

【請求項 35】

請求項34に記載のポリヌクレオチドを含む発現ベクター。

【請求項 36】

前記ベクターが、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35に記載のベクター。

【請求項 37】

前記ベクターがSleeping Beautyベクターである、請求項36に記載のベクター。

【請求項 38】

請求項35～37のいずれか一項に記載の発現ベクターを含む操作された(engineered)細胞。

【請求項 39】

Sleeping Beautyトランスポザーゼをさらに含む、請求項38に記載の操作された細胞。

【請求項 40】

前記Sleeping Beautyトランスポザーゼが、SB11、SB100XまたはSB110である、請求項39に記載の操作された細胞。

【請求項 41】

前記操作された細胞が動物細胞である、請求項38～40のいずれか一項に記載の操作された細胞。

【請求項 4 2】

前記動物細胞がヒト細胞である、請求項4_1に記載の操作された細胞。

【請求項 4 3】

前記ヒト細胞がT細胞またはNK細胞である、請求項4_2に記載の操作された細胞。

【請求項 4 4】

CARを発現するT細胞またはNK細胞を作製する方法であって、請求項2_2～2_9のいずれか一項に記載のキメラポリペプチドをコードする核酸配列をT細胞またはNK細胞に導入するステップを含む方法。

【請求項 4 5】

前記T細胞がポイント・オブ・ケアの場で修飾され、増殖誘導(propagation)および活性化を受けることなく、それを必要とする対象に投与される、請求項4_4に記載の方法。

【請求項 4 6】

前記T細胞が刺激される、請求項4_4に記載の方法。

【請求項 4 7】

(a) 請求項2_2～2_9のいずれか一項に記載のキメラポリペプチドをコードする核酸または(b)(a)の核酸を含む操作された細胞を含む、医薬組成物。

【請求項 4 8】

請求項2_0～2_9のいずれか一項に記載のキメラポリペプチドを含む細胞の集団。

【請求項 4 9】

対象におけるT細胞媒介免疫応答を刺激する方法であって、前記対象と、請求項2_0～2_9のいずれか一項に記載のキメラポリペプチドを発現するように遺伝子修飾された細胞の有効量を接觸させることを含む、方法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0_3_6_2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0_3_6_2】

本開示の好ましい実施形態が本明細書に示され、説明されたが、このような実施形態が例としてのみ提供されていることは当業者には明らかである。ここで、本開示から逸脱することなく、多数の変形、変更、および置換が当業者に想到される。本明細書に記載された実施形態の様々な代替、またはそれらに記載されたこれらの実施形態もしくは態様の1つ以上の組合せが、本開示を実施する際に使用され得ることを理解されたい。以下の特許請求の範囲が本開示の範囲を定義し、これらの特許請求の範囲内 の方法および構造ならびにそれらの同等物がそれによってカバーされることが意図されている。

本発明は以下の態様を含み得る。

[1]

i) 抗原結合領域、

ii) 膜貫通領域、および

iii) 前記膜貫通領域を前記抗原結合領域と接続するスペーサー領域

を含むキメラポリペプチドであって、前記スペーサー領域は、少なくとも1つの二量体化部位を含むストーク領域(複数可)、およびストーク伸長領域(s'-n')を含み、前記ストーク伸長領域は、前記ストーク領域と比較してより少ない二量体化部位を含む、キメラポリペプチド。

[2]

i) 抗原結合領域、

ii) 膜貫通領域、および

iii) 前記膜貫通領域を前記抗原結合領域と接続するスペーサー領域

を含むキメラポリペプチドであって、前記スペーサー領域は、長さが約20～約60アミノ酸であり、少なくとも1つの二量体化部位を含むストーク領域、およびアミノ酸の数で測定した場合、前記ストーク領域の長さの約1倍から約5倍を含むストーク伸長領域を含む、キメラポリペプチド。

[3]

i) 抗原結合領域、

ii) 膜貫通領域、および

iii) 前記膜貫通領域を前記抗原結合領域と接続するスペーサー領域

を含むキメラポリペプチドであって、前記スペーサー領域は、「s」で表されるストーク領域、および「s' - n」で表される少なくとも1つのストーク伸長領域を含み、

nは、前記スペース領域にあるs'の単位数を表し、および

nは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20である、キメラポリペプチド。

[4]

少なくとも1つのストーク伸長領域が、前記ストーク領域の二量体化部位を除いて、前記ストーク領域と相同な配列を有する、請求項1～3のいずれか一項に記載のキメラポリペプチド。

[5]

前記スペーサー領域が前記膜領域の近位にある、請求項1～4のいずれか一項に記載のキメラポリペプチド。

[6]

前記スペーサー領域が前記膜領域の遠位にある、請求項1～4のいずれか一項に記載のキメラポリペプチド。

[7]

細胞内シグナル伝達ドメインをさらに含む、請求項1～6のいずれか一項に記載のキメラポリペプチド。

[8]

前記キメラポリペプチドが細胞内シグナル伝達ドメインを含まない、請求項1～6のいずれか一項に記載のキメラポリペプチド。

[9]

前記ストーク伸長領域が、前記ストーク領域と比較して少なくとも1つ少ない二量体化部位を含む、請求項2～6のいずれか一項に記載のキメラポリペプチド。

[10]

前記キメラポリペプチドが、前記ストーク伸長領域を欠くが、他の点では同一である抗原結合ポリペプチドと比較して、改善された機能的活性を有する、請求項1～9のいずれか一項に記載のキメラポリペプチド。

[11]

前記キメラポリペプチドが、前記ストーク伸長領域を欠くが、他の点では同一であるポリペプチドと比較して、細胞表面上での発現が増加している、請求項1～10のいずれか一項に記載のキメラポリペプチド。

[12]

前記ストーク伸長領域が二量体化部位を欠いている、請求項1～11のいずれか一項に記載のキメラポリペプチド。

[13]

前記ストーク伸長領域の各々が約20～約60アミノ酸の長さであり、nが1、2、3または4である、請求項1～11のいずれか一項に記載のキメラポリペプチド。

[14]

前記ストーク伸長領域の各々が、前記ストーク領域に対して少なくとも約80%の同一性を有する配列を有する、請求項13に記載のキメラポリペプチド。

[15]

少なくとも 1 つの前記ストーク伸長領域が、前記ストーク領域と比較して少なくとも 1 つ少ない二量体化部位を含む配列を有する、請求項 1 4 に記載のキメラポリペプチド。

[1 6]

前記ストーク伸長領域の各々が、前記ストーク領域に対して少なくとも約 80 % の同一性を有する配列を有し、n が 2 である、請求項 1 3 ~ 1 5 のいずれか一項に記載のキメラポリペプチド。

[1 7]

前記ストーク伸長領域の各々が、前記ストーク領域に対して少なくとも約 80 % の同一性を有する配列を有し、n が 3 である、請求項 1 3 ~ 1 5 のいずれか一項に記載のキメラポリペプチド。

[1 8]

前記ストーク伸長領域の各々が、前記ストーク領域に対して少なくとも約 80 % の同一性を有する配列を有し、n が 4 である、請求項 1 3 ~ 1 5 のいずれか一項に記載のキメラポリペプチド。

[1 9]

前記ストーク伸長領域の各々が、前記ストーク領域に対して少なくとも約 80 % の同一性を有する配列を有し、n が少なくとも 5 である、請求項 1 3 ~ 1 5 のいずれか一項に記載のキメラポリペプチド。

[2 0]

前記ストーク領域が、CD 8 アルファヒンジドメイン、CD 2 8 ヒンジドメインおよび CTLA - 4 ヒンジドメインのうちの少なくとも 1 つに対して少なくとも約 70 %、75 %、80 %、85 %、90 %、95 % または 99 % の同一性を有する配列を含む、請求項 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載のキメラポリペプチド。

[2 1]

前記ストーク領域が、配列番号 1 に示される配列を有する CD 8 アルファヒンジドメインである、請求項 2 0 に記載のキメラポリペプチド。

[2 2]

前記ストーク領域が、配列番号 7 に示される配列を有する CD 2 8 ヒンジドメインである、請求項 2 0 に記載のキメラポリペプチド。

[2 3]

前記ストーク領域が、配列番号 1 2 に示される配列を有する CTLA - 4 ヒンジドメインである、請求項 2 0 に記載のキメラポリペプチド。

[2 4]

前記キメラポリペプチドの鎖間二量体化が、システイン残基間の少なくとも 1 つのジスルフィド結合によって媒介される、請求項 1 ~ 2 3 のいずれか一項に記載のキメラポリペプチド。

[2 5]

前記抗原結合領域が CD 1 9 上のエピトープに結合する、請求項 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載のキメラポリペプチド。

[2 6]

前記抗原結合領域が CD 3 3 上のエピトープに結合する、請求項 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載のキメラポリペプチド。

[2 7]

前記抗原結合領域が、CD 1 9、BCMA、CD 4 4、- 葉酸受容体、CAIX、CD 3 0、ROR1、CEA、EGP - 2、EGP - 4 0、HER2、HER3、葉酸結合タンパク質、GD 2、GD 3、IL - 1 3 R - a 2、KDR、EDB - F、メソセリン、CD 2 2、EGFR、葉酸受容体、ムチン、MUC - 1、MUC - 1 6、GPC 3、CSPG 4、HER1 / HER3、HER2、CD 4 4 v 6、CD 4 4 v 7 / v 8、CD 2 0、CD 1 7 4、CD 1 3 8、L 1 - CAM、FAP、c - MET、PSCA、CS 1、CD 3 8、IL - 1 1 R、EphA 2、CLL - 1、MAGE - A 1、h 5 T 4、PS

M A、T A G - 7 2、E G F R、C D 2 0、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 つ上のエピトープに結合する、請求項 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載のキメラポリペプチド

[2 8]

前記キメラポリペプチドがキメラ抗原受容体 (C A R) を含む、請求項 1 ~ 2 7 のいずれか一項に記載のキメラポリペプチド。

[2 9]

前記 C A R が少なくとも 1 つの共刺激シグナル伝達ドメインをさらに含む、請求項 2 8 に記載のキメラポリペプチド。

[3 0]

前記少なくとも 1 つの共刺激シグナル伝達ドメインが、C D 2 7、C D 2 8、4 - 1 B B、I C O S、O X 4 0、D A P 1 0、D A P 1 2、C D 1 3 4、C D 3 - ゼータもしくはその断片またはその組合せに由来するシグナル伝達ドメインを含む、請求項 2 9 に記載のキメラポリペプチド。

[3 1]

前記少なくとも 1 つの共刺激シグナル伝達ドメインが、4 - 1 B B、C D 2 8 またはそれらの組合せに由来するシグナル伝達ドメインを含む、請求項 2 9 または請求項 3 0 に記載のキメラポリペプチド。

[3 2]

前記 C A R が、C D 2 8 共刺激シグナル伝達ドメインおよび C D 3 - ゼータをさらに含む、請求項 2 8 ~ 3 1 のいずれか一項に記載のキメラポリペプチド。

[3 3]

前記 C A R が C D 2 8 共刺激シグナル伝達ドメインをさらに含む、請求項 2 8 ~ 3 2 のいずれか一項に記載のキメラポリペプチド。

[3 4]

前記細胞内の細胞シグナル伝達ドメインが、T 細胞、ナチュラルキラー (N K) 細胞、細胞傷害性 T リンパ球 (C T L) 、または調節性 T 細胞と相互作用する、請求項 7 に記載のキメラポリペプチド。

[3 5]

前記キメラポリペプチドが、操作された T 細胞受容体 (T C R) を含む、請求項 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載のキメラポリペプチド。

[3 6]

前記操作された T C R が T C R である、請求項 3 5 に記載のキメラポリペプチド。

[3 7]

前記操作された T C R が T C R である、請求項 3 5 に記載のキメラポリペプチド。

[3 8]

前記抗原結合領域が、N Y - E S O - 1、タイチン、M A R T - 1、H P V、H B V、M A G E - A 4、M A G E - A 1 0、M A G E A 3 / A 6、g p 1 0 0、M A G E - A 1、または P R A M E のうちの少なくとも 1 つ上のエピトープに結合する、請求項 1 ~ 2 4 および 3 5 ~ 3 7 のいずれか一項に記載のキメラポリペプチド。

[3 9]

請求項 1 ~ 3 8 のいずれか一項に記載のキメラポリペプチドをコードするポリヌクレオチド。

[4 0]

請求項 3 9 に記載のポリヌクレオチドを含む発現ベクター。

[4 1]

前記ベクターが、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 4 0 に記載のベクター。

[4 2]

前記ベクターが S l e e p i n g B e a u t y ベクターである非ウイルスベクターで

ある、請求項 4 1 に記載のベクター。

[4 3]

請求項 3 8 ~ 4 2 のいずれか一項に記載の発現ベクターを含む操作された (engineered) 細胞。

[4 4]

Sleeping Beauty トランスポザーゼをさらに含む、請求項 4 3 に記載の操作された細胞。

[4 5]

前記 Sleeping Beauty トランスポザーゼが、SB11、SB100X または SB110 である、請求項 4 4 に記載の操作された細胞。

[4 6]

前記操作された細胞が動物細胞である、請求項 4 3 ~ 4 5 のいずれか一項に記載の操作された細胞。

[4 7]

前記動物細胞がヒト細胞である、請求項 4 6 に記載の操作された細胞。

[4 8]

前記ヒト細胞が T 細胞または NK 細胞である、請求項 4 7 に記載の操作された細胞。

[4 9]

細胞内シグナル伝達ドメインを含むポリペプチドをさらに発現する、請求項 4 3 ~ 4 8 のいずれか一項に記載の操作された細胞。

[5 0]

抗原結合領域、膜貫通領域、ストーク領域およびストーク伸長領域を含むキメラ抗原受容体 (CAR) であって、前記ストーク伸長領域は、前記ストーク領域に相同であり、前記ストーク領域に対して少なくとも 1 つのアミノ酸置換を含むキメラ抗原受容体。

[5 1]

前記ストーク領域が、第 2 の CAR の相同ストーク領域と二量体化することができる、請求項 5 0 に記載の CAR。

[5 2]

前記ストーク伸長領域が二量体化することができない、請求項 5 0 ~ 5 1 のいずれか一項に記載の CAR。

[5 3]

前記ストーク領域が前記膜貫通領域に接続されている、請求項 5 0 ~ 5 2 のいずれか一項に記載の CAR。

[5 4]

前記抗原結合領域が scFv を含む、請求項 5 0 ~ 5 3 のいずれか一項に記載の CAR。

[5 5]

前記 scFv が、CD19、BCMA、CD44、- 葉酸受容体、CAIX、CD30、ROR1、CEA、EGP-2、EGP-40、HER2、HER3、葉酸結合タンパク質、GD2、GD3、IL-13R-a2、KDR、EDB-F、メソセリン、CD22、EGFR、葉酸受容体、ムチン、MUC-1、GPC3、CSPG4、HER1/HER3、HER2、CD44v6、CD44v7/v8、CD20、CD174、CD138、L1-CAM、FAP、c-MET、PSCA、CS1、CD38、IL-11R、EphA2、CLL-1、MUC-16、MAGE-A1、h5T4、PSMA、TAG-72、EGFR、CD20、EGFRvIII、CD123 または VEGF-R2 上のエピトープに結合する、請求項 5 4 に記載の CAR。

[5 6]

ストーク伸長領域 (s' - n) であって、n は 2 つ以上を含み、それにより第 1 のストーク伸長領域および第 2 のストーク伸長領域を含む、請求項 5 0 ~ 5 5 のいずれか一項に記載の CAR。

[5 7]

前記第1のストーク伸長領域は、前記第2のストーク伸長領域と相同である、請求項56に記載のC A R。

[5 8]

前記第1のストーク伸長領域が、前記ストーク領域と比較して少なくとも1つのアミノ酸残基置換を含む、請求項56～57のいずれか一項に記載のC A R。

[5 9]

前記第1のストーク伸長領域は、C A Rのストーク領域に二量体化することができない、請求項56～59のいずれか一項に記載のC A R。

[6 0]

前記第2のストーク伸長領域が、前記ストーク領域と比較して少なくとも1つのアミノ酸残基置換を含む、請求項56～59のいずれか一項に記載のC A R。

[6 1]

前記第2のストーク伸長領域は、別のストーク伸長領域に二量体化することができない、請求項56～60のいずれか一項に記載のC A R。

[6 2]

第3のストーク伸長領域をさらに含む、請求項56～61のいずれか一項に記載のC A R。

[6 3]

第4のストーク伸長領域をさらに含む、請求項62に記載のC A R。

[6 4]

5つ以上のストーク伸長領域を含む、請求項63に記載のC A R。

[6 5]

少なくとも1つのストーク伸長領域は、ジスルフィド結合を形成することができない、請求項56～64のいずれか一項に記載のC A R。

[6 6]

前記ストーク領域が、CD8アルファヒンジドメイン、CD28ヒンジドメインおよびCTLA-4ヒンジドメインのうちの少なくとも1つに対して少なくとも約70%、75%、80%、85%、90%、95%または99%の同一性を有する配列を含む、請求項50～65のいずれか一項に記載のC A R。

[6 7]

前記ストーク領域が、CD8アルファヒンジドメイン、CD28ヒンジドメインまたはCTLA-4ヒンジドメインである、請求項66に記載のC A R。

[6 8]

請求項50～67のいずれかに記載のC A Rを発現するT細胞またはN K細胞。

[6 9]

配列番号53～68として示される配列、または少なくとも80%の配列同一性を有するが、抗原結合能力を保持するその変異体を含む、請求項50～67のいずれか一項に記載のC A R。

[7 0]

請求項50～67のいずれか一項に記載のC A Rをコードする核酸配列。

[7 1]

配列番号147～162として示される配列、または少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%または99%の配列同一性を有するその変異体を含む、請求項70に記載の核酸配列。

[7 2]

請求項70または71に記載の核酸配列を含むベクター。

[7 3]

前記ベクターが、レンチウイルスベクター、レトロウイルスベクター、Sleeping Beautyトランスポゾンまたは非ウイルスベクターである、請求項72に記載の

ベクター。

[7 4]

請求項 6 4 に記載の T 細胞または N K 細胞を作製する方法であって、請求項 7 0 または 7 1 に記載の核酸配列を T 細胞または N K 細胞に導入するステップを含む方法。

[7 5]

前記 T 細胞がポイント・オブ・ケアの場で修飾され、増殖誘導 (propagation) および活性化を受けることなく、それを必要とする対象に投与される、請求項 7 4 に記載の方法。

[7 6]

前記 T 細胞が、少なくとも 0、1、2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30 日間またはそれより長い間刺激される、請求項 7 4 に記載の方法。

[7 7]

前記 T 細胞が、少なくとも 5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60 日間またはそれより長い間刺激される、請求項 7 4 に記載の方法。

[7 8]

前記 T 細胞が、少なくとも 7、14、21、28、35、42、49、56、63 日間またはそれより長い間刺激される、請求項 7 4 に記載の方法。

[7 9]

請求項 7 2 または 7 3 のいずれか一項に記載のベクター；および
請求項 6 8 に記載の T 細胞または請求項 6 8 に記載の N K 細胞；および薬学的に許容される担体、希釈剤または賦形剤
のうちの少なくとも 1 つを含む医薬組成物。

[8 0]

請求項 5 0 ~ 6 7 のいずれか一項に記載の C A R を含む細胞の集団。

[8 1]

対象における T 細胞媒介免疫応答を刺激する方法であって、前記対象と、C A R を発現するように遺伝子修飾された細胞の有効量を接触させることを含み、前記 C A R が請求項 5 0 ~ 6 7 のいずれか一項の C A R を含む、方法。

[8 2]

細胞表面上のキメラ抗原受容体 (C A R) の発現を増加させる方法であって、ストーク伸長ドメインを含むように前記 C A R をコードする核酸を操作し、それにより操作された C A R を生成することを含む方法。

[8 3]

キメラポリペプチドを発現する操作された T 細胞の拡大 (expansion) を増加させる方法であって、ストーク伸長ドメインを含むように前記キメラポリペプチドをコードする核酸を操作し、それにより操作された T 細胞を生成することを含む方法。

[8 4]

前記 C A R が、請求項 5 0 ~ 6 7 のいずれか一項に記載の C A R を含む、請求項 8 2 ~ 8 3 のいずれか一項に記載の方法。