

【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6月17日(2021.6.17)

【公表番号】特表2020-524994(P2020-524994A)

【公表日】令和2年8月27日(2020.8.27)

【年通号数】公開・登録公報2020-034

【出願番号】特願2019-568660(P2019-568660)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/09	(2006.01)
C 1 2 N	9/22	(2006.01)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)
C 1 2 N	5/0783	(2010.01)
C 1 2 N	15/11	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 K	35/12	(2015.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/06	(2006.01)
A 6 1 K	38/46	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/09	1 0 0
C 1 2 N	9/22	Z N A
C 1 2 N	5/10	
C 1 2 N	5/0783	
C 1 2 N	15/11	Z
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 K	35/12	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	37/06	
A 6 1 K	38/46	

【手続補正書】

【提出日】令和3年4月27日(2021.4.27)

【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】

6 8 9 5 7 、 7 2 6 7 8 、 7 2 7 3 2 または 7 2 7 4 8 と呼ばれる Z F N 由来の Z F P ;

工学技術で作製された F o k I 切断ドメイン；および

前記 F o k I 切断ドメインと前記 Z F P との間のリンクー

を含む、ジンクフィンガーヌクレアーゼ。

【請求項2】

以下： 5 7 5 3 1 と呼ばれる Z F N および 7 2 7 3 2 と呼ばれる Z F N ; 5 7 5 3 1 と呼ばれる Z F N および 7 2 7 4 8 と呼ばれる Z F N ; 6 8 9 5 7 と呼ばれる Z F N および 5 7 0 7 1 と呼ばれる Z F N ; 6 8 9 5 7 と呼ばれる Z F N および 7 2 7 3 2 と呼ばれる Z F N ; 6 8 9 5 7 と呼ばれる Z F N および 7 2 7 4 8 と呼ばれる Z F N ; 7 2 6 7 8 と

呼ばれるZFNおよび57071と呼ばれるZFN；72678と呼ばれるZFNおよび72732と呼ばれるZFNの通りの第1および第2のZFN；ならびに72678と呼ばれるZFNおよび727482と呼ばれるZFN ZFPを含む、請求項1に記載のジンクフィンガーヌクレアーゼ。

【請求項3】

以下：72678と呼ばれる前記ZFN由来のZFPを含むZFN、および72732と呼ばれる前記ZFN由来のZFPを含むZFNの通りの請求項1または2に記載の第1および第2のZFNを含む、ジンクフィンガーヌクレアーゼ。

【請求項4】

請求項1から3のいずれかに記載のジンクフィンガーヌクレアーゼをコードするポリヌクレオチド。

【請求項5】

第1のZFNをコードする配列と第2のZFNをコードする配列との間に2A配列を含む、請求項4に記載のポリヌクレオチド。

【請求項6】

請求項1から3のいずれかに記載のジンクフィンガーヌクレアーゼまたは請求項4もしくは5に記載のポリヌクレオチドを含む細胞であって、前記細胞のゲノムが、前記ジンクフィンガーヌクレアーゼによって改変される、細胞。

【請求項7】

幹細胞または前駆細胞である、請求項6に記載の細胞。

【請求項8】

ヒト細胞である、請求項7に記載の細胞。

【請求項9】

ゲノム改変が、挿入、欠失およびそれらの組合せからなる群より選択される、請求項6から8のいずれかに記載の細胞。

【請求項10】

1つまたは複数のさらなるゲノム改変をさらに含む、請求項6に記載の細胞。

【請求項11】

前記さらなるゲノム改変が、T細胞受容体(TCR)遺伝子の改変、HLA-A遺伝子の改変、HLA-B遺伝子の改変、HLA-C遺伝子の改変、TAP遺伝子の改変、CTLA-4遺伝子の改変、PD-1遺伝子の改変、CISH遺伝子の改変、tett-2遺伝子の改変、および/または前記ゲノムへの導入遺伝子の挿入を含む、請求項10に記載の細胞。

【請求項12】

前記導入遺伝子が少なくとも1つのキメラ抗原受容体(CAR)をコードする、請求項11に記載の細胞。

【請求項13】

エフェクターT細胞または制御T細胞である、請求項12に記載の細胞。

【請求項14】

請求項6から13のいずれかに記載の細胞に由来する細胞または細胞株。

【請求項15】

請求項4もしくは5に記載のポリヌクレオチドによるジンクフィンガーヌクレアーゼ、または請求項12もしくは13に記載の細胞を含む、医薬組成物。

【請求項16】

細胞中の内因性ベータ-2-ミクログロブリン(B2M)遺伝子を改変する方法において使用するための、請求項4または5に記載のポリヌクレオチドを含む組成物であって、前記方法は、前記内因性B2M遺伝子が改変されるように請求項4または5に記載のポリヌクレオチドを前記細胞に投与するステップを含む、組成物。

【請求項17】

前記方法は、外因性配列が前記内因性B2M遺伝子に挿入されるように前記外因性配列

を前記細胞に導入するステップをさらに含む、請求項 1 6 に記載の組成物。

【請求項 1 8】

前記改変が欠失を含む、請求項 1 6 または 1 7 に記載の組成物。

【請求項 1 9】

内因性 B 2 M 遺伝子内にゲノム改変を含む、遺伝的に改変された細胞を產生する方法に
おいて使用するための、請求項 4 または 5 に記載のポリヌクレオチドを含む組成物であつて、前記方法は、

a) 細胞を請求項 4 または 5 に記載のポリヌクレオチドと接触させるステップ；

b) 前記ポリヌクレオチドからの融合タンパク質の発現を促進する条件に前記細胞を供
するステップ；および

c) 前記遺伝的に改変された細胞を產生するために十分に発現された前記融合タンパク
質を用いて、前記内因性 B 2 M 遺伝子を改変するステップ

を含む、組成物。

【請求項 2 0】

請求項 4 または 5 に記載のポリヌクレオチドを含むキット。

【請求項 2 1】

被験体におけるがんを処置および予防するための、請求項 6 から 1 4 のいずれかに記載
の細胞または請求項 1 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 2】

被験体における自己免疫性疾患を処置または予防するための、請求項 6 から 1 4 のいず
れかに記載の細胞または請求項 1 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 3】

左の Z F N および右の Z F N を含むジンクフィンガーヌクレアーゼ (Z F N) であつて
、前記左の Z F N および前記右の Z F N は、以下： 6 8 7 9 6 と呼ばれる Z F N および 6
8 8 1 3 と呼ばれる Z F N ; 6 8 7 9 6 と呼ばれる Z F N および 6 8 8 6 1 と呼ばれる Z
F N ; 6 8 8 1 2 と呼ばれる Z F N および 6 8 8 1 3 と呼ばれる Z F N ; 6 8 8 7 6 と呼
ばれる Z F N および 6 8 8 7 7 と呼ばれる Z F N ; 6 8 8 1 5 と呼ばれる Z F N および 5
5 2 6 6 と呼ばれる Z F N ; 6 8 8 7 9 と呼ばれる Z F N および 5 5 2 6 6 と呼ばれる Z
F N ; 6 8 7 9 8 と呼ばれる Z F N および 6 8 8 1 5 と呼ばれる Z F N ; または 6 8 8 4
6 と呼ばれる Z F N および 5 3 8 5 3 と呼ばれる Z F N の通りである、Z F N。

【請求項 2 4】

請求項 2 3 に記載の 1 つまたは複数のジンクフィンガーヌクレアーゼをコードするポリ
ヌクレオチドであつて、必要に応じて m R N A である、ポリヌクレオチド。

【請求項 2 5】

左の Z F N をコードする配列と右の Z F N をコードする配列との間に 2 A 配列を含む、
請求項 2 4 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 2 6】

請求項 2 3 から 2 5 のいずれかに記載のジンクフィンガーヌクレアーゼを含む細胞であ
つて、前記細胞のゲノムが前記ジンクフィンガーヌクレアーゼによって改変されている、
細胞。

【請求項 2 7】

幹細胞または前駆細胞である、請求項 2 6 に記載の細胞。

【請求項 2 8】

ヒト細胞である、請求項 2 6 または 2 7 に記載の細胞。

【請求項 2 9】

ゲノム改変が、挿入、欠失およびそれらの組合せからなる群より選択される、請求項 2
6 から 2 8 のいずれかに記載の細胞。

【請求項 3 0】

1 つまたは複数のさらなるゲノム改変をさらに含む、請求項 2 9 に記載の細胞。

【請求項 3 1】

前記さらなるゲノム改変が、B2M遺伝子の改変、HLA-A遺伝子の改変、HLA-B遺伝子の改変、HLA-C遺伝子の改変、TAP遺伝子の改変、CTLA-4遺伝子の改変、PD1遺伝子の改変、および／または前記ゲノムへの導入遺伝子の挿入を含む、請求項30に記載の細胞。

【請求項32】

前記導入遺伝子が少なくとも1つのキメラ抗原受容体(CAR)をコードする、請求項31に記載の細胞。

【請求項33】

幹細胞である、請求項31または32に記載の細胞。

【請求項34】

請求項26から33のいずれかに記載の細胞に由来する細胞または細胞株。

【請求項35】

請求項24もしくは25に記載のポリヌクレオチドによるジンクフィンガーヌクレアーゼ、または請求項26から34のいずれかに記載の細胞を含む、医薬組成物。

【請求項36】

細胞において内因性T細胞受容体(TCR)遺伝子を改変する方法において使用するための、請求項24または25に記載のポリヌクレオチドを含む組成物であって、前記方法は、前記内因性TCR遺伝子が改変されるように請求項24または25に記載のポリヌクレオチドを前記細胞に投与するステップを含む、組成物。

【請求項37】

外因性配列が前記内因性TCR遺伝子に挿入されるように、前記外因性配列を前記細胞に導入するステップをさらに含む、請求項36に記載の組成物。

【請求項38】

前記改変が欠失を含む、請求項36に記載の組成物。

【請求項39】

内因性TCR遺伝子内にゲノム改変を含む遺伝的に改変された細胞を產生する方法において使用するための、請求項24または25に記載のポリヌクレオチドを含む組成物であって、前記方法は、

a) 細胞を請求項24または25に記載のポリヌクレオチドと接触させるステップ；

b) 前記ポリヌクレオチドからの融合タンパク質の発現を促進する条件に前記細胞を供するステップ；および

c) 前記遺伝的に改変された細胞を产生するために十分に発現された前記融合タンパク質を用いて前記内因性TCR遺伝子を改変するステップを含む、組成物。

【請求項40】

請求項24または25に記載のポリヌクレオチドを含むキット。

【請求項41】

がんまたは移植片対宿主病および被験体を処置および予防するための、請求項26から34のいずれかの細胞を含む組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0250

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0250】

理解の明快性のために開示は例証および例として多少詳細に提供されたが、本開示の精神または範囲から逸脱せずに様々な変更および改変を実施することは当業者に明らかである。したがって、上記の記載および実施例は限定するものと解釈されるべきでない。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目 1)

6 8 9 5 7 、 7 2 6 7 8 、 7 2 7 3 2 または 7 2 7 4 8 と呼ばれる Z FN 由来の Z FP

;

工学技術で作製された F o k I 切断ドメイン；および
前記 F o k I 切断ドメインと前記 Z FP との間のリンク
を含む、ジンクフィンガーヌクレアーゼ。

(項目 2)

以下：5 7 5 3 1 と呼ばれる Z FN および 7 2 7 3 2 と呼ばれる Z FN ; 5 7 5 3 1 と
呼ばれる Z FN および 7 2 7 4 8 と呼ばれる Z FN ; 6 8 9 5 7 と呼ばれる Z FN および
5 7 0 7 1 と呼ばれる Z FN ; 6 8 9 5 7 と呼ばれる Z FN および 7 2 7 3 2 と呼ばれる
Z FN ; 6 8 9 5 7 と呼ばれる Z FN および 7 2 7 4 8 と呼ばれる Z FN ; 7 2 6 7 8 と
呼ばれる Z FN および 5 7 0 7 1 と呼ばれる Z FN ; 7 2 6 7 8 と呼ばれる Z FN および
7 2 7 3 2 と呼ばれる Z FN の通りの第 1 および第 2 の Z FN ; ならびに 7 2 6 7 8 と呼
ばれる Z FN および 7 2 7 4 8 2 と呼ばれる Z FN を含む Z FP を含む、項目 1 に記載の
ジンクフィンガーヌクレアーゼ。

(項目 3)

以下：7 2 6 7 8 と呼ばれる前記 Z FN 由来の Z FP を含む Z FN 、および 7 2 7 3 2
と呼ばれる前記 Z FN 由来の Z FP を含む Z FN の通りの項目 1 または 2 に記載の第 1 お
よび第 2 の Z FN を含む、ジンクフィンガーヌクレアーゼ。

(項目 4)

項目 1 から 3 のいずれかに記載のジンクフィンガーヌクレアーゼをコードするポリヌク
レオチド。

(項目 5)

第 1 の Z FN をコードする配列と第 2 の Z FN をコードする配列との間に 2 A 配列を含
む、項目 4 に記載のポリヌクレオチド。

(項目 6)

項目 1 から 3 のいずれかに記載のジンクフィンガーヌクレアーゼまたは項目 4 もしくは
5 に記載のポリヌクレオチドを含む細胞であって、前記細胞のゲノムが、前記ジンクフィ
ンガーヌクレアーゼによって改変される、細胞。

(項目 7)

幹細胞または前駆細胞である、項目 6 に記載の細胞。

(項目 8)

ヒト細胞である、項目 7 に記載の細胞。

(項目 9)

ゲノム改変が、挿入、欠失およびそれらの組合せからなる群より選択される、項目 6 か
ら 8 のいずれかに記載の細胞。

(項目 10)

1 つまたは複数のさらなるゲノム改変をさらに含む、項目 6 に記載の細胞。

(項目 11)

前記さらなるゲノム改変が、T 細胞受容体 (T C R) 遺伝子の改変、H L A - A 遺伝子
の改変、H L A - B 遺伝子の改変、H L A - C 遺伝子の改変、T A P 遺伝子の改変、C T
L A - 4 遺伝子の改変、P D 1 遺伝子の改変、C I S H 遺伝子の改変、t e t - 2 遺伝子
の改変、および / または前記ゲノムへの導入遺伝子の挿入を含む、項目 10 に記載の細胞
。

(項目 12)

前記導入遺伝子が少なくとも 1 つのキメラ抗原受容体 (C A R) をコードする、項目 1
に記載の細胞。

(項目 13)

エフェクター T 細胞または制御 T 細胞である、項目 12 に記載の細胞。

(項目 14)

項目 6 から 13 のいずれかに記載の細胞に由来する細胞または細胞株。

(項目 15)

項目 4 もしくは 5 に記載のポリヌクレオチドによるジンクフィンガーヌクレアーゼ、または項目 12 もしくは 13 に記載の細胞を含む、医薬組成物。

(項目 16)

細胞中の内因性ベータ - 2 - ミクログロブリン (B2M) 遺伝子を改変する方法であって、前記内因性 B2M 遺伝子が改変されるように項目 4 または 5 に記載のポリヌクレオチドを前記細胞に投与するステップを含む、方法。

(項目 17)

外因性配列が前記内因性 B2M 遺伝子に挿入されるように前記外因性配列を前記細胞に導入するステップをさらに含む、項目 16 に記載の方法。

(項目 18)

前記改変が欠失を含む、項目 16 または 17 に記載の方法。

(項目 19)

内因性 B2M 遺伝子内にゲノム改変を含む、遺伝的に改変された細胞を產生する方法であって、

a) 細胞を項目 4 または 5 に記載のポリヌクレオチドと接触させるステップ；

b) 前記ポリヌクレオチドからの融合タンパク質の発現を促進する条件に前記細胞を供するステップ；および

c) 前記遺伝的に改変された細胞を产生するために十分な発現された前記融合タンパク質を用いて、前記内因性 B2M 遺伝子を改変するステップを含む、方法。

(項目 20)

項目 4 または 5 に記載のポリヌクレオチドを含むキット。

(項目 21)

被験体におけるがんを処置および予防する方法であって、項目 6 から 14 のいずれかに記載の細胞または項目 15 に記載の医薬組成物を前記被験体に投与するステップを含む、方法。

(項目 22)

被験体における自己免疫性疾患を処置または予防する方法であって、項目 6 から 14 のいずれかに記載の細胞または項目 15 に記載の医薬組成物を前記被験体に投与するステップを含む、方法。

(項目 23)

左の ZFN および右の ZFN を含むジンクフィンガーヌクレアーゼ (ZFN) であって、前記左の ZFN および前記右の ZFN は、以下： 68796 と呼ばれる ZFN および 68813 と呼ばれる ZFN ; 68796 と呼ばれる ZFN および 68861 と呼ばれる ZFN ; 68812 と呼ばれる ZFN および 68813 と呼ばれる ZFN ; 68876 と呼ばれる ZFN および 68877 と呼ばれる ZFN ; 68815 と呼ばれる ZFN および 55266 と呼ばれる ZFN ; 68879 と呼ばれる ZFN および 55266 と呼ばれる ZFN ; 68798 と呼ばれる ZFN および 68815 と呼ばれる ZFN ; または 68846 と呼ばれる ZFN および 53853 と呼ばれる ZFN の通りである、ZFN。

(項目 24)

項目 23 に記載の 1つまたは複数のジンクフィンガーヌクレアーゼをコードするポリヌクレオチドであって、必要に応じて mRNA である、ポリヌクレオチド。

(項目 25)

左の ZFN をコードする配列と右の ZFN をコードする配列との間に 2A 配列を含む、項目 24 に記載のポリヌクレオチド。

(項目 26)

項目 23 から 25 のいずれかに記載のジンクフィンガーヌクレアーゼを含む細胞であっ

て、前記細胞のゲノムが前記ジンクフィンガーヌクレアーゼによって改変されている、細胞。

(項目 27)

幹細胞または前駆細胞である、項目 26 に記載の細胞。

(項目 28)

ヒト細胞である、項目 26 または 27 に記載の細胞。

(項目 29)

ゲノム改変が、挿入、欠失およびそれらの組合せからなる群より選択される、項目 26 から 28 のいずれかに記載の細胞。

(項目 30)

1つまたは複数のさらなるゲノム改変をさらに含む、項目 29 に記載の細胞。

(項目 31)

前記さらなるゲノム改変が、B2M 遺伝子の改変、HLA-A 遺伝子の改変、HLA-B 遺伝子の改変、HLA-C 遺伝子の改変、TAP 遺伝子の改変、CTLA-4 遺伝子の改変、PD1 遺伝子の改変、および / または前記ゲノムへの導入遺伝子の挿入を含む、項目 30 に記載の細胞。

(項目 32)

前記導入遺伝子が少なくとも 1 つのキメラ抗原受容体 (CAR) をコードする、項目 31 に記載の細胞。

(項目 33)

幹細胞である、項目 31 または 32 に記載の細胞。

(項目 34)

項目 26 から 33 のいずれかに記載の細胞に由来する細胞または細胞株。

(項目 35)

項目 24 もしくは 25 に記載のポリヌクレオチドによるジンクフィンガーヌクレアーゼ、または項目 26 から 34 のいずれかに記載の細胞を含む、医薬組成物。

(項目 36)

細胞において内因性 T 細胞受容体 (TCR) 遺伝子を改変する方法であって、前記内因性 TCR 遺伝子が改変されるように項目 24 または 25 に記載のポリヌクレオチドを前記細胞に投与するステップを含む、方法。

(項目 37)

外因性配列が前記内因性 TCR 遺伝子に挿入されるように、前記外因性配列を前記細胞に導入するステップをさらに含む、項目 36 に記載の方法。

(項目 38)

前記改変が欠失を含む、項目 36 に記載の方法。

(項目 39)

内因性 TCR 遺伝子内にゲノム改変を含む遺伝的に改変された細胞を產生する方法であって、

- a) 細胞を項目 24 または 25 に記載のポリヌクレオチドと接触させるステップ；
 - b) 前記ポリヌクレオチドからの融合タンパク質の発現を促進する条件に前記細胞を供するステップ；および
 - c) 前記遺伝的に改変された細胞を产生するために十分な発現された前記融合タンパク質を用いて前記内因性 TCR 遺伝子を改変するステップ
- を含む、方法。

(項目 40)

項目 24 または 25 に記載のポリヌクレオチドを含むキット。

(項目 41)

がんまたは移植片対宿主病および被験体を処置および予防する方法であって、項目 26 から 34 のいずれかの細胞を前記被験体に投与するステップを含む、方法。