

【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 7 年 4 月 10 日(2025.4.10)

【国際公開番号】WO2022/178367

【公表番号】特表 2024-518011(P2024-518011A)

【公表日】令和 6 年 4 月 24 日(2024.4.24)

【年通号数】公開公報(特許)2024-076

【出願番号】特願 2023-551146(P2023-551146)

【国際特許分類】

10

C 1 2 N 15/62(2006.01)

C 0 7 K 19/00(2006.01)

C 0 7 K 14/705(2006.01)

C 0 7 K 14/725(2006.01)

C 0 7 K 16/00(2006.01)

C 0 7 K 14/52(2006.01)

C 1 2 N 15/13(2006.01)

C 1 2 N 15/12(2006.01)

C 1 2 N 15/19(2006.01)

C 1 2 N 15/63(2006.01)

20

C 1 2 N 5/10(2006.01)

C 1 2 N 5/0783(2010.01)

A 6 1 K 48/00(2006.01)

A 6 1 K 31/7088(2006.01)

A 6 1 K 39/395(2006.01)

A 6 1 K 35/12(2015.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 P 35/02(2006.01)

A 6 1 P 37/02(2006.01)

A 6 1 P 37/08(2006.01)

30

A 6 1 P 31/00(2006.01)

A 6 1 P 31/12(2006.01)

A 6 1 P 31/14(2006.01)

A 6 1 P 31/16(2006.01)

A 6 1 P 31/20(2006.01)

A 6 1 P 31/18(2006.01)

A 6 1 P 3/10(2006.01)

A 6 1 P 25/00(2006.01)

A 6 1 P 29/00(2006.01)

A 6 1 P 19/02(2006.01)

40

A 6 1 P 19/08(2006.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

A 6 1 P 17/00(2006.01)

A 6 1 K 45/00(2006.01)

A 6 1 K 31/506(2006.01)

A 6 1 K 31/5025(2006.01)

A 6 1 K 35/17(2025.01)

A 6 1 K 35/545(2015.01)

A 6 1 K 35/15(2025.01)

A 6 1 K 38/19(2006.01)

50

A 6 1 K 35/28(2015.01)  
A 6 1 K 47/65(2017.01)  
A 6 1 K 47/68(2017.01)  
A 6 1 P 31/04(2006.01)  
A 6 1 P 31/06(2006.01)  
A 6 1 P 25/28(2006.01)

## 【 F I 】

C 1 2 N 15/62 Z  
C 0 7 K 19/00  
C 0 7 K 14/705  
C 0 7 K 14/725  
C 0 7 K 16/00  
C 0 7 K 14/52  
C 1 2 N 15/13  
C 1 2 N 15/12  
C 1 2 N 15/19  
C 1 2 N 15/63 Z  
C 1 2 N 5/10  
C 1 2 N 5/0783  
A 6 1 K 48/00  
A 6 1 K 31/7088  
A 6 1 K 39/395 N  
A 6 1 K 39/395 T  
A 6 1 K 39/395 D  
A 6 1 K 39/395 E  
A 6 1 K 35/12  
A 6 1 P 35/00  
A 6 1 P 35/02  
A 6 1 P 37/02  
A 6 1 P 37/08  
A 6 1 P 31/00  
A 6 1 P 31/12  
A 6 1 P 31/14  
A 6 1 P 31/16  
A 6 1 P 31/20  
A 6 1 P 31/18  
A 6 1 P 3/10  
A 6 1 P 25/00  
A 6 1 P 29/00 1 0 1  
A 6 1 P 19/02  
A 6 1 P 19/08  
A 6 1 P 43/00 1 0 5  
A 6 1 P 17/00  
A 6 1 P 29/00  
A 6 1 K 45/00  
A 6 1 K 31/506  
A 6 1 K 31/5025  
A 6 1 K 35/17  
A 6 1 K 35/545  
A 6 1 K 35/15

10

20

30

40

50

A 6 1 K 38/19  
A 6 1 K 35/28  
A 6 1 K 47/65  
A 6 1 K 47/68  
A 6 1 P 43/00 1 2 1  
A 6 1 P 31/04  
A 6 1 P 31/06  
A 6 1 P 25/28

【手続補正書】

10

【提出日】令和7年2月6日(2025.2.6)

【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】

少なくとも一つの標的抗原に特異的に結合する合成抗原受容体(SAR)であって、該SARは、以下を含む2つのポリペプチド鎖の二量体を含む：

20

(i) 以下からなる群から選択される1つ以上の異種抗原結合ドメインを含む第1のモジュール：

- a) 抗体；
- b) 抗体フラグメント；
- c) 抗体の重鎖可変領域(vHドメイン)またはそのフラグメント；
- d) 抗体の軽鎖可変領域(vLドメイン)またはそのフラグメント；
- e) 単鎖可変フラグメント(scFv)またはそのフラグメント；
- f) 単一ドメイン抗体(SDAB)またはそのフラグメント；
- g) vHHドメインまたはそのフラグメント；
- h) 抗体の単量体可変領域；
- i) 単一のvHドメイン(SVH)またはそのフラグメント；
- j) 単一のvLドメイン(SVL)またはそのフラグメント；
- k) 非免疫グロブリン抗原結合足場、；
- l) 受容体またはそのフラグメントのリガンド結合ドメイン；

30

m) リガンドの受容体結合ドメイン；

n) 二重特異性抗体、抗体フラグメント、scFv、vHH、SDAB、非免疫グロブリン抗原結合足場、受容体またはリガンド；

o) 自己抗原またはそのフラグメント；

p) アダプター結合ドメインまたはそのフラグメント；

40

q) Fc結合ドメインまたはそのフラグメント；

r) TCRまたはHLA非依存性TCRまたはそのフラグメントフラグメント；と

s) TCRのVa、Vb、VgもしくはVdフラグメントフラグメントまたはそのフラグメント、

ここで、存在する場合、抗体のvHドメインは1つのポリペプチド鎖に結合し、抗体の相補的なvLドメインは他のポリペプチド鎖に結合し、vHドメインとvLドメインは標的抗原に特異的に結合するFv様抗原結合モジュールを形成し、もしくはTCRのVaドメインは1つのポリペプチド鎖に結合し、TCRの相補的なVbドメインは他のポリペプチド鎖に結合し、VaドメインとVbドメインは標的抗原に特異的に結合するTCR-Fv様抗原結合モジュールを形成し、またはTCRのVgドメインは1つのポリペプチド鎖に結合し、TCRの相

50

補的なVdドメインは他のポリペプチド鎖に結合し、VgドメインとVdVドメインは標的抗原に特異的に結合するTCR-Fv様抗原結合モジュールを形成する第1のモジュール、及び(ii)膜関連モジュール(MAM)を含む第2のモジュールであって、第1のモジュールと第2のモジュールは機能的に連結されており、第1のポリペプチド鎖のMAM(第1のMAM)と第2のポリペプチド鎖のMAM(第2のMAM)は、少なくとも1つのシグナル伝達経路を活性化し、および/または少なくとも1つのシグナル伝達アダプターを動員することができる非T細胞受容体モジュール(NTCRM)を形成する第2のモジュール。

#### 【請求項2】

第1および/または第2のMAMおよび/またはNTCRMは、膜貫通/膜固定ドメイン、任意の細胞質ゾルドメイン、任意の細胞質ドメイン、任意のヒンジドメインおよび/または任意の非T細胞受容体の細胞外ドメインおよび/または任意のシグナル伝達アダプターで構成され、ここで、任意に

a. 非T細胞受容体は、天然に存在する受容体であり、任意にCD16A、CD16B、CD64、CD32、Nkp30、Nkp44、Nkp46、KIR2DL1、KIR2DL2、KIR2DL3、KIR2DL5A、KIR2DL5B、KIR3DL1、KIR3DL2、KIR3DL4、KIR2DL4、KIR2DS1、KIR2DS2、KIR2DS3、KIR2DS4、KIR2DS5、KIR3DS1、NKG2D、NKG2C、NKG2A、NKG2E、NKG2F、DNAM-1、2B4、OX40、CD28、4-1BB、CD27、CD81、CD2、CD5、TNFR-I、TNFR-II、Fas、CD30、CD40、CRTAM、TIGIT、CD96、SLAMF6、SLAMF7、CD100、CD160、CEACAM、ILT2、KLRG1、LAIR1、CD161、前述のいずれかの変形体、およびそれらのフラグメントフラグメントからなる群から選択され;および

b. シグナル伝達アダプターは、場合により、CD3、FcR、DAP10、前述のいずれかの変形体およびそれらのフラグメントフラグメントからなる群から選択される、請求項1に記載のSAR。

#### 【請求項3】

SARは、以下の特性のうちの1つ以上を有する請求項1または2に記載のSAR:

- 第1のMAMおよび/または第2のMAMは、細胞質ドメインおよび任意にCD3、CD3、CD3またはCD3から選択されるCD3鎖の膜貫通ドメインを含んでいない;
- 第1のMAMおよび/または第2のMAMは、TCR鎖および/またはCD3鎖の膜貫通ドメインを含んでいない;
- 第1のMAMおよび/または第2のMAMは、CD3の膜貫通ドメインを含んでいない;
- MAMの少なくとも1つは、CD3の膜貫通ドメインを含んでいない;
- MAMの少なくとも1つは、CD3鎖の膜貫通ドメインを含んでいない;
- MAMの1つは、TCR、TCR、TCR、TCRおよびpreTCRの定常鎖からなる群から選択されるT細胞受容体定常鎖の膜貫通ドメインを含む。

#### 【請求項4】

a. 第1のポリペプチド鎖は、抗原結合ドメインと第1のMAMとの間の第1のペプチドリンカーをさらに含み、第2のポリペプチド鎖は、抗原結合ドメインと第2のMAMとの間の第2のペプチドリンカーをさらに含み、ここで、任意に、第1および/または第2のペプチドリンカーは、以下のうちの1つ以上を個別に含み:

- 免疫グロブリンまたはT細胞受容体サブユニットからの定常ドメインまたはそのフラグメント、
- CH1、CH2、CH3、CH4もしくはCL抗体ドメイン、またはそれらのフラグメント、
- C、C、C、またはC TCRドメイン、またはそれらのフラグメント、
- 2つのポリペプチド鎖の発現、親和性および/またはペアリングを増加させる突然変異;

(v) 配列番号:3536-3569および9627-9631のいずれかに記載されている配列、またはそれに対して少なくとも70%の同一性を持つ配列、

(vi) 2つのポリペプチド鎖をリンクするジスルフィド結合、および/または

10

20

30

40

50

b. 前記第1のポリペプチドは、さらに、第1のMAMのN末端に位置する第1のヒンジドメインまたはそのフラグメントを含み、および/または、第2のポリペプチドは、第2のMAMのN末端に位置する第2のヒンジドメインまたはそのフラグメントをさらに含み、場合により、ジスルフィド結合は、第1のMAMの残基と第2のMAMの残基、および/または第1のヒンジドメインの残基と第2のヒンジドメインの残基の間に位置し、および/または

c. 第1のポリペプチドは、第1のヒンジドメインにN末端に位置する第1の相同抗原結合ドメインまたはそのフラグメントをさらに含み、および/または第2のポリペプチドは、第2のヒンジドメインにN末端に位置する第2の相同抗原結合ドメインまたはそのフラグメントをさらに含み、ここで、2つの相同抗原結合ドメインは、対応するヒンジドメインと同じ天然に存在する非T細胞受容体に由来する、請求項1または2に記載のSAR。 10

【請求項5】

第1のポリペプチドは、第1のMAMの第1の膜貫通/膜固定ドメインへの任意の活性化ドメインC末端を含む細胞質ドメインをさらに含み、および/または、第2のポリペプチドは、第2のMAMの第2の膜貫通/膜固定ドメインへの任意の活性化ドメインC末端を含む細胞質ドメインをさらに含み、および、場合により、細胞質ドメインは、T細胞受容体複合体の $\alpha$ 鎖または相同体、CD3 $\alpha$ 、CD3 $\beta$ 、CD3 $\delta$  およびCD3 $\epsilon$  からなる群から選択されるヒトCD3鎖、任意にSykおよびZAP70からなる群から選択されるSykファミリーチロシンキナーゼ、任意にFynおよびLynからなる群から選択されるsrcファミリーチロシンキナーゼ、任意にCD2、CD5およびCD28からなる群から任意選択されるT細胞形質導入に関与する分子、共通FcRガンマ(FCER1GもしくはFcR $\gamma$  またはFCRG)、FcガンマリIIa、FcRベータ(Fc $\epsilon$ イプシロンR1b)、CD79a、CD79b、DAP10、及びDAP12からなる群から選択される1つ以上の分子の細胞質ドメインまたはその機能的フラグメントを含む、請求項1または2に記載のSAR。 20

【請求項6】

第1のポリペプチド鎖は、1つ以上の共刺激ドメインまたはその機能フラグメントを含むアクセサリ細胞内ドメインをさらに含み、場合により、アクセサリ細胞内ドメインは、第1のMAMの第1の膜貫通/膜固定ドメインにC末端に位置し、および/または、第2のポリペプチド鎖は、1つ以上の共刺激ドメインまたはその機能的フラグメントを含むアクセサリ細胞内ドメインをさらに含み、場合により、アクセサリ細胞内ドメインは、第2のMAMの第2の膜貫通/膜固定ドメインにC末端に位置し、場合により、共刺激ドメインは、共刺激分子またはその機能的フラグメントの共刺激ドメインを含み、ここで、場合により、共刺激分子は、CD28、CD137(4-1BB)、CD134(OX40)、2B4、CD27、CD81、CD2、CD5、CD8、BAFF-R、CD30、CD40、HVEM、CD278(ICOS)、ICAM、TNFR-I、TNFR-II、Fas、Tollリガンド受容体、LFA-1、MHCクラスI分子、BTLA、NKp30、NKp44、NKp46、GITR、CD81、CD160、DAP10、B7-H3、TNFRスーパーファミリー、Lck、またはその変異体もしくはフラグメントからなる群から選択される、請求項1または2に記載のSAR。 30

【請求項7】

第1および/または第2のMAMおよび/またはNTCRMは、以下の特性のうちの1つ以上を有する、膜貫通/膜固定ドメイン、任意のサイトゾルドメイン、任意のヒンジドメインおよび/または任意の細胞外ドメインで構成され、 40

(a)膜貫通/膜固定ドメイン、任意の細胞質ドメイン、任意のヒンジドメイン、および/または任意の細胞外ドメインが、単一の非T細胞受容体および/またはシグナル伝達アダプターまたはその変異体に由来し、または

(b)膜貫通/膜固定ドメイン、任意の細胞質ドメイン、任意のヒンジドメインおよび/または任意の細胞外ドメインは、すべて単一の非T細胞受容体および/またはシグナル伝達アダプターまたはその変異体に由来するか、または異なる非T細胞受容体および/またはシグナル伝達アダプターまたはその変異体に由来し、または

(c)一方のMAMは、非T細胞受容体またはその変異体の膜貫通ドメインを含み、他方のM 50

AMは、シグナル伝達アダプターまたはその変異体の膜貫通ドメインを含み、または  
 (d)一方のMAMは、CD3 またはその変異体の膜貫通ドメインを含み、他方のMAMは、  
 FcR またはその変異体の膜貫通ドメインを含み、または  
 (e)一方のMAMは、CD3 またはその変異体の膜貫通ドメインを含み、他方のMAMは、  
 CD16またはその変異体の膜貫通ドメインを含み、または  
 (f)一方のMAMは、FcR またはその変異体の膜貫通ドメインを含み、他方のMAMは、  
 CD16またはその変異体の膜貫通ドメインを含み、または  
 (g)一方のMAMは、CD3 またはその変異体の膜貫通ドメインを含み、他方のMAMは、  
 DAP10またはその変異体の膜貫通ドメインを含み、または  
 (h)一方のMAMは、FcR またはその変異体の膜貫通ドメインを含み、他方のMAMは、  
 DAP10またはその変異体の膜貫通ドメインを含み、または  
 (i)一方のMAMは、CD3 またはその変異体の膜貫通ドメインを含み、他方のMAMは、  
 TCR鎖またはその変異体の膜貫通ドメインを含み、または  
 (j)一方のMAMは、FcR またはその変異体の膜貫通ドメインを含み、他方のMAMは、  
 TCR鎖またはその変異体の膜貫通ドメインを含み、または  
 (k)一方のMAMは、CD16またはその変異体の膜貫通ドメインを含み、他方のMAMは、  
 TCR鎖またはその変異体の膜貫通ドメインを含み、または  
 (l)一方のMAMがCD3 またはその変異体の膜貫通ドメインを含み、他方のMAMは、C  
 D64またはその変異体の膜貫通ドメインを含み、または  
 (m)一方のMAMは、FcR またはその変異体の膜貫通ドメインを含み、他方のMAMは、  
 CD64またはその変異体の膜貫通ドメインを含み、または  
 (n)一方のMAMは、CD3 またはその変異体の膜貫通ドメインを含み、他方のMAMは、  
 NKp30、NKp40もしくはNKp46またはそれらの変異体の膜貫通ドメインを含み、また  
 は  
 (o)一方のMAMは、FcR またはその変異体の膜貫通ドメインを含み、他方のMAMは、  
 NKp30、NKp40もしくはNKp46またはそれらの変異体の膜貫通ドメインを含み、又は  
 (p)2つの膜貫通/膜固定ドメイン、任意の細胞質ドメイン、任意の共刺激ドメイン、任意  
 のヒンジドメイン、および/または任意の細胞外ドメインは、配列が同一であり、すべて  
 a)単一のタンパク質またはb)異なるタンパク質に由来する、請求項1または2に記載のSA  
 R。

10

20

30

#### 【請求項8】

a)第1のポリペプチド鎖は、vL、V またはV ドメインを含む第1の抗原結合ドメイン  
 と、第1の膜関連モジュール(MAM)とを含み、および  
 b)第2のポリペプチド鎖は、vH、V またはV ドメインを含む第2の抗原結合ドメイン  
 と、第2の膜関連モジュール(MAM)とを含み、ここで  
 (i)第1の抗原結合ドメインのvLドメインおよび第2の抗原結合ドメインの相補的なvHド  
 メインは、標的抗原に特異的に結合するFv様抗原結合モジュールを形成し；または  
 (ii)第1の抗原結合ドメインのV ドメインと第2の抗原結合ドメインの相補的なV ドメ  
 インは、標的抗原に特異的に結合するTCR - Fv様抗原結合モジュールを形成し；または  
 (iii)第1の抗原結合ドメインのV ドメインと第2の抗原結合ドメインの相補的なV  
 ドメインは、標的抗原に特異的に結合するTCR - Fv様抗原結合モジュールを形成する、  
 請求項1に記載の合成抗原受容体(SAR)。

40

#### 【請求項9】

第1および/または第2のポリペプチド鎖は、第1および/または第2の抗原結合ドメインの  
 N末端またはN末端付近に結合した1つ以上の自律抗原結合ドメイン(AABD)をさらに含  
 み、場合によって、AABDは、単一のvHドメイン(SVH)、単一vLドメイン(SVL)、vH  
 Hドメイン、単一ドメイン抗体、TCRの単一可変ドメイン(svd - TCR)、非免疫グロブリ  
 ン抗原結合足場、受容体のリガンド結合ドメイン、リガンドの受容体結合ドメイン、自己  
 抗原、アダプター結合ドメイン、Fc結合ドメイン、そのフラグメントおよび/またはその  
 変形体のうちの1つ以上から選択される、請求項1、2および8のいずれか1項に記載のS

50

AR。

【請求項 10】

前記標的抗原が、

CD19;CD123;CD22;CD30;CD171;CS-1;C型レクチン様分子-1;CD33;上皮成長因子受容体バリエーションIII(EGFRviii);ガングリオシドG2(GD2);ガングリオシドGD3;TNF受容体ファミリーメンバーB細胞成熟(BCMA);Tn抗原(Tn Ag);前立腺特異的膜抗原(PSMA);受容体チロシンキナーゼ様オーファン受容体1(ROR1);Fms様チロシンキナーゼ3(FLT3);腫瘍関連糖タンパク質72(TAG72);CD38;CD44v6;急性白血病またはリンパ腫で発現するが造血前駆細胞では発現しないグリコシル化CD43エピトープ、非造血癌で発現するグリコシル化CD43エピトープ、癌胎児性抗原(CEA);上皮細胞接着分子(EPCAM);B7H3(CD276);キット(CD117);インターロイキン-13受容体サブユニット-2(IL-13Ra2またはCD213A2);メソセリン;インターロイキン11受容体アルファ(IL-11Ra);前立腺幹細胞抗原(PSCA);プロテアーゼセリン21(テスチンまたはPRSS21);血管内皮増殖因子受容体2(VEGFR2);ルイス(Y)抗原;CD24;血小板由来成長因子受容体ベータ(PDGFR-);病期特異的胚性抗原-4(SSEA-4);CD20;葉酸受容体アルファ;受容体チロシン-プロテインキナーゼERBB2(Her2/neu);ムチン1;細胞表面会合(MUC1);上皮成長因子受容体(EGFR);神経細胞接着分子(NCAM);プロスターズ;前立腺酸ホスファターゼ(PAP);伸長因子2変異型(ELF2M);エフリンB2;線維芽細胞活性化タンパク質アルファ(FAP);インスリン様成長因子1受容体(IGF-I受容体);炭酸脱水酵素IX(CAIX);プロテアソーム(プロソーム、マクロペイン)サブユニット、ベータ型、9(LMP2);糖タンパク質100(GPL00);ブレイクポイントクラスター領域(BCR)とアベルソンマウス白血病ウイルス性がん遺伝子ホモログ1(Abl)(bcr-abl)からなるがん遺伝子融合タンパク質;チロシナーゼ;エフリンA型受容体2(EphA2);フコースジルGM1;シアリルルイス接着分子(sLe);ガングリオシドGM3;トランスグルタミナーゼ5(TGS5);高分子量メラノーマ関連抗原(HMWMAA);o-アセチル-GD2ガングリオシド(OAcGD2);葉酸受容体ベータ;腫瘍内皮マーカー1(TEM1/CD248);腫瘍内皮マーカー7関連(TEM7R);クローディン6(CLDN6);甲状腺刺激ホルモン受容体(TSHR);Gタンパク質共役受容体クラスCグループ5;メンバーD(GPRC5D);X染色体オープンリーディングフレーム61(CXORF61);CD97;CD179a;未分化リンパ腫キナーゼ(ALK);ポリシアル酸;胎盤特異的1(PLAC1);globoHグリコセラミド(GloboH)の六糖部分;乳腺分化抗原(NY-BR-1);ウロプラキン2(UPK2);A型肝炎ウイルス細胞受容体1(HAVCR1);アドレナリン受容体ベータ3(ADRB3);パネキシン3(PANX3);Gタンパク質共役受容体20(GPR20);リンパ球抗原6複合体;遺伝子座K9(LY6K);嗅覚受容体51E2(OR51E2);TCRガンマ代替読み取りフレームタンパク質(TARP);ウィルムス腫瘍タンパク質(WT1);がん/精巣抗原1(NY-ESO-1);がん/精巣抗原2(LAGE-1a);黒色腫瘍関連抗原1(MAGE-A1);MAGE-A2、MAGE-A3、MAGE-A4、PRAME、PSA、染色体12pに位置するETS転座変異遺伝子6(ETV6-AML);精子タンパク質17(SPA17);X抗原ファミリー、メンバー1A(XAGE1);アンジオポエチン結合細胞表面受容体2(Tie2);黒色腫がん精巣抗原-1(MAD-CT-1);黒色腫がん精巣抗原-2(MAD-CT-2);Fos関連抗原1;腫瘍タンパク質P53(p53);p53変異体;プロスタイン;サバイバル;テロメラーゼ;前立腺癌腫瘍抗原-1(PCTA-1またはガレクチン8);T細胞1(MelanAまたはMART1)によって認識される黒色腫抗原;ラット肉腫(Ras)変異体;ヒトテロメラーゼ逆転写酵素(hTERT);肉腫転座ブレイクポイント;アポトーシスの黒色腫阻害剤(ML-IAP);ERG(膜貫通プロテアーゼ、セリン2(TMPRSS2)ETS融合遺伝子);N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼV(NA17);ペアボックスタンパク質Pax-3(PAX3);アンドロゲン受容体;サイクリンBL;v-MYC鳥骨髄腫症ウイルス性がん遺伝子神経芽腫派生ホモログ(MYCN);ラスホモログファミリーメンバーC(RhoC);チロシナーゼ関連タンパク質2(TRP-2);シトクロムP450IB1(CYP1B1);CCCTC結合因子(ジンクフィンガータンパク質)様(BORISまたはインプリンティング部位の調節因子の兄弟);T細胞3(SART3)によって認識される扁平上皮癌抗原;ペアボックスタンパク質Pax-5(PAX5);プロアクロシン結合タンパク質sp32(OY-TES1);リンパ球特異的タンパク質チロシンキナーゼ(LCK);キナーゼアンカ

10

20

30

40

50

ータンパク質4(AKAP-4);滑膜肉腫、X ブレークポイント 2 (SSX2);終末糖化産物受容体(RAGE-1);腎臓ユビキタス1(RU1);腎臓ユビキタス2(RU2);レグメイン;ヒトパピローマウイルスE6(HPV E6);ヒトパピローマウイルスE7(HPV E7);腸内カルボキシエステラーゼ;ヒートショックタンパク質70-2変異(MUT HSP70-2);CD79a;CD79b;CD72;白血球関連免疫グロブリン様受容体1(LAIR1);IgA受容体(FCARまたはCD89)のFcフラグメント;白血球免疫グロブリン様受容体サブファミリーAメンバー2(LILRA2);CD300分子様ファミリーメンバーf(CD300LF);C型レクチンドメインファミリー 12メンバーA(CLEC12A);骨髄間質細胞抗原2(BST2);EGF様モジュール含有ムチン様ホルモン受容体様2(EMR2);リンパ球抗原75(LY75);グリピカン-3(GPC3);Fc受容体様5(FCRL5);免疫グロブリンラムダ様ポリペプチド1(IGLL1)と、MPLの;ピオチン;c-MYCエピトープタグ;CD34;ランプ1 TROP2;GFRアルファ4;CDH17;CDH6;NYBR1;CDH19;CD200R;スリー (CA19.9;Sialyl Lewis Antigen) フコシル-GM1;PTK7;gpNMBの;CDH1-CD324;DLL3;CD276/B7H3;IL11ラ;IL13Ra2;CD179b-IGLI1の;アルク;TCRガンマデルタ;NKG2D;CD32(FCGR2A);TN ag;CSPG4-HMW-MAA;Tim1-/HVCR1;CSF2RA(GM-CSFR-アルファ);TGFベータR2;VEGFR2 / KDR;TCR- 1鎖;TCR- 2鎖;TCR- 鎖;TCR-デルタ鎖;フィット;黄体形成ホルモン受容体(LHR);卵胞刺激ホルモン受容体(FSHR);絨毛性ゴナドトロピンホルモン受容体(CGHR);CCR4;GD3;SLAMF6;SLAMF4;HIV1エンベロープ糖タンパク質;HTLV1-Tax;CMV pp65;EBV-EBNA3c;インフルエンザAヘマグルチニン(HA);ガッド;PDL1;グアニルシクラーゼC(GCC);デスモグレイン3(Dsg3)に対する自己抗体;デスモグレイン1(Dsg1)に対する自己抗体;HLA;HLA-A;HLA-A2;HLA-B;HLA-C;HLA-DP;HLA-DM;HLA-DOA;HLA-DOB;HLA-DQ;HLA-DR;HLA-G;IGE;CD99;RAS G12V;組織因子1(TF1);AFP通信;GPRC5D;クローディン18.2(CLD18A2またはCLDN18A.2);P-糖タンパク質;STEAP1;LIV1;ネクチン-4;クリプト;GPA33;BST1/CD157;低コンダクタンス塩化物チャネルとSARS-CoV2スパイクタンパク質からなる群から選択される、請求項1、2及び8のいずれか1項に記載のSAR。

10

20

40

50

#### 【請求項11】

請求項1、2、および8のいずれか1項に記載のSARであって、該SARが以下の特性の1つ以上を有する：

a)コードされたSARポリペプチドは、以下からなる群から選択される1つ以上の異種抗原結合ドメインおよび/または自律的抗原結合ドメイン(AABD)を含む；

(i) 配列番号2682-2918のいずれかに記載された配列、または前記の3つの相補性決定領域(CDR)を含む、それに対して少なくとも90%の同一性を有する配列を含む抗体の重鎖可変領域(vH)；

(ii) 配列番号2440-2676のいずれかに記載される配列、または前述の3つの相補性決定領域(CDR)を含む、それに対して少なくとも90%の同一性を有する配列を含む抗体の相補的軽鎖可変領域(vL)；

(iii)いずれかの配列番号2924-3160に記載されている配列、または前述の6つの相補性決定領域(CDR)を含む、それに対して少なくとも90%の同一性を持つ配列を含む一本鎖可変フラグメント(scFv)；

(iv) 配列番号3366-3377のいずれかに記載される配列、またはそれに対して少なくとも90%の同一性を有する配列を含むポリヌクレオチドによってコードされる非免疫グロブリン足場；

(v) 配列番号3378-3395、3880、3882、3886、3893、3896、3897のいずれかに記載される配列、またはそれらに少なくとも90%の同一性を有する配列を含む受容体のリガンド結合ドメイン；

(vi) 配列番号3396-3406、10786-10787のいずれかに記載される配列、またはそれに対して少なくとも90%の同一性を持ち、その同族に結合するポリペプチドをコードする配列を含むリガンドの受容体結合ドメイン；

(vii) 配列番号3407-3435、10771-10780のいずれかに記載される配列、またはそれ



に対して少なくとも90%の同一性を有する配列を含み、そのアダプターに結合するポリペプチドをコードするアダプター結合ドメイン；

(viii)配列番号10788-10791のいずれかに記載された配列、またはそれに対して少なくとも90%の同一性を有する配列を含み、かつ、自己抗体または自己抗体産生細胞に結合するポリペプチドをコードする自己抗原；

(ix)配列番号3357-3364、9606-9614、10781-10782のいずれかに記載されている配列、または前述の3つの相補性決定領域(CDR)を含む、それに対して少なくとも90%の同一性を持つ配列を含むTCR可変領域(Va、Vb、Vg、またはVd)；

(x)配列番号9613-9614のいずれかに記載されている配列、または前述の3つの相補性決定領域(CDR)を含む、それに対して少なくとも90%の同一性を持つ配列を含む単一の可変TCRドメイン(svd-TCR)。

10

b)天然に存在する受容体および/またはシグナル伝達アダプターまたはそのフラグメントは、配列番号3743-3966、3385、3394、7818-7822、9633-9859から選択される配列、またはそれらに少なくとも90%の同一性を有する配列を含む；

c)天然に存在する受容体のヒンジドメイン、膜貫通ドメイン、および細胞質ドメインを含むポリペプチドおよび/またはシグナル伝達アダプターは、配列番号:9669-9704、3813、8721、8733および8746から選択される配列、またはそれらに対して少なくとも90%の同一性を有する配列を含む；

d)天然に存在する受容体および/またはシグナル伝達アダプターの膜関連ドメインは、配列番号3914-3928、9741-9776、9852-9855から選択される配列、またはそれに対して少なくとも90%の同一性を有する配列を含む；

20

e)天然に存在する受容体および/またはシグナル伝達アダプターの細胞質ドメインは、配列番号3944-3958、9777-9812、9856-9859から選択される配列、またはそれに対して少なくとも90%の同一性を有する配列を含む；

f)天然に存在する受容体および/またはシグナル伝達アダプターの活性化ドメインは、配列番号9856-9859および9777から選択される配列、またはそれに対して少なくとも90%の同一性を有する配列を含む；

g)共刺激ドメインは、配列番号9807-9810から選択される配列、またはそれに対して少なくとも90%の同一性を有する配列を含む；

h)各鎖のN末端に存在し、配列番号2425-2430からなる群から選択される配列を任意選択で含むリーダー配列またはシグナルペプチド。

30

#### 【請求項12】

SARの2つのポリペプチド鎖が、配列番号6283-6294、6315-6326、6347-6358、6379-6390、6411-6422、6443-6454、6475-6486、6507-6518、6539-6550、6571-6582、6603-6614、6635-6646、6667-6678、6699-6710、6731-6742、6763-6774、6795-6806、6827-6839、6859-6870、6891-6902、6923-6934、6955-6966、6987-6998、7019-7030、7051-7062、7083-7094、10338、10345、10347、10350-10353、10355-10362、10364、10369-10375、10378-10379、10387-10392、10394、10396-7、10421-10425、10427-10428、10466-10694、10838-10841からなる群から選択されるSARの2つのポリペプチド鎖の配列、またはこれらと75%以上の同一性を持つ配列を含む、請求項1、2および8のいずれか1項に記載のSAR。

40

#### 【請求項13】

請求項1に記載のSARをコードする組換えポリヌクレオチド。

#### 【請求項14】

請求項1、2、および8のいずれか1項に記載の少なくとも1つのSARおよび任意のアクセサリモジュールを発現するエフェクター細胞または幹細胞であって、任意に、細胞は以下の特性のうちの1つ以上を有する：

(a)前記細胞は、 / T細胞、 / T細胞、CD8<sup>+</sup> T細胞、CD4<sup>+</sup> T細胞、メモリーT細胞、ナイーブT細胞、T幹細胞、Treg細胞、ナチュラルキラーT(NKT)細胞、iNKT(先

50

天性ナチュラルキラー細胞)、NK細胞、g-NK細胞、メモリー様NK細胞、サイトカイン誘導キラー細胞(CIK)、造血幹細胞、iPSC、改変HLA欠損iPSC、iPSC由来NK細胞、iPSC由来T細胞、B細胞、マクロファージ/単球、顆粒球、樹状細胞、不死化細胞株、不死化NK細胞株、NK92細胞株、NK92MI細胞株、YTS細胞またはその誘導体である; および/または

(b) 前記細胞は、機能的TCR、機能的HLA、2マクログロブリン、TAP1、TAP2、タパシン、NLRC5、CIITA、RFXANK、CIITA、RFX5、RFXAP、TCR または 定常領域、NKG2A、NKG2D、CD38、CD5、CD52、CD33、CD123、CLL-1、CIS、CBL-b、SOCS2、PD1、CTLA4、LAG3、TIM3、TIGIT、または染色体6p21領域内の任意の遺伝子の発現を欠いているか、または発現が低い;

10

および/または

(c) 前記細胞は、HLA-E、41BBL、CD3、CD3、CD3、CD3、FcR、DAP10、DAP12、CD4、CD8、CD16、CD47、CD94、CD113、CD131、CD137、CD80、PDL1、A2AR、Fc受容体、エンゲージャー、または二重特異的または多重特異的またはユニバーサルエンゲージャーとのカップリングのための表面トリガー受容体の少なくとも1つにおいて発現が導入または増加していることを示す; および/または

(d) 前記細胞は、第1の内在性TCRサブユニットおよび/または第2の内在性TCRサブユニットの発現を阻害または減少するように修飾されている; および/または

(e) 前記細胞は、T細胞受容体(TCR)を発現せず、および/またはCD3、CD3またはCD3を発現せず、細胞は、組換え発現により改変され、該細胞に外因性の組換え二重鎖TCRを発現する、ここで、前記組換え二重鎖TCRは、a)VおよびVドメイン、またはb)VおよびVドメインおよび非T細胞受容体モジュール(NTCRM)を含む、TCR抗原認識ドメインを含むSARである; および/または

20

(f) 細胞は、非T細胞受容体および/またはシグナル伝達アダプターに由来する第1のMAMおよび第2のMAMからなる非T細胞受容体モジュール(NTCRM)に任意のリンカーを介して操作可能に連結され、さらに任意の細胞質共刺激性ドメインを含むTCR抗原認識モチーフを含む; および/または

(g) 細胞は、複数のSARポリペプチドを含む; および/または

(h) 細胞は、同じ抗原を標的とする、または少なくとも1つの他のSARポリペプチドとは異なる抗原を標的とする複数のSARポリペプチドを含む; および/または

30

(i) 細胞は、抗原に対する少なくとも1つの他のSARポリペプチドとは異なる結合親和性を含む複数のSARポリペプチドを含む; および/または

(j) 前記細胞は、複数のSARポリペプチドを含み、前記複数のSARポリペプチドのうち少なくとも1つのSARポリペプチドは、少なくとも1つの他のSARポリペプチドとは異なる天然に存在する受容体またはシグナル伝達アダプターを含む; および/または

(k) 前記細胞は、複数のSARポリペプチドを含み、前記複数のSARポリペプチドのうち少なくとも1つのSARポリペプチドが、少なくとも1つの他のSARポリペプチドとは異なる細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、細胞質ゾルドメインを有する; および/または、

(l) 前記細胞は、複数のSARポリペプチドを含み、前記複数のSARポリペプチドのうち少なくとも1つのSARポリペプチドが活性化受容体であり、少なくとも1つの他のSARポリペプチドが抑制性受容体である; および/または、

40

(m) 前記細胞は、複数のSARポリペプチドを含み、前記複数のSARポリペプチドのうちの2つ以上のSARポリペプチドが活性化受容体であるか、または複数のSARポリペプチドのうちの2つ以上のSARポリペプチドが阻害性受容体である; および/または、

(n) 前記細胞は、複数のSARポリペプチドを含み、前記複数のSARポリペプチドのうちの2つ以上のSARポリペプチドは、異なるシグナル伝達アダプターを動員し、および/または異なるシグナル伝達経路を活性化する; および/または、

(o) 細胞は非T細胞ですが、抗原認識のようなT細胞を持っている; および/または

(p) 細胞は、CD3、CD3および/またはCD3鎖の機能的発現を欠いているが、抗原認識のようなT細胞を有している; および/または

50

(q)細胞は非T細胞であるが、抗原認識時にT細胞様シグナル伝達を誘導することができる;および/または

(r)細胞は、CD3<sub>α</sub>、CD3<sub>β</sub> および/またはCD3<sub>γ</sub> 鎖の機能的発現を欠いているが、抗原認識時にT細胞様シグナル伝達を誘導することができる;および/または

(s)細胞は非T細胞ですが、MHC(HLA)分子と複合体でペプチドに結合できる;および/または

(t)細胞は非T細胞であるが、ペプチド/MHC複合体に結合すると、少なくとも1つのシグナル伝達経路を開始することができる;および/または

(u)細胞は、以下からなる群から選択される1つ以上のポリペプチドをコードする1つ以上のアクセサリーモジュールを発現する:

a)サイトカインまたはその変異体が、配列番号7833-7842の配列を任意選択で含むか、またはそれに対して最大70%の配列相同性を有する変異体;

b)エピトープタグを有する膜固定サイトカインまたはその変異体、または配列番号7825-7832を有する配列またはそれに対する最大70%の配列相同性を有する変異体の場合により含む、膜固定サイトカインまたはエピトープタグを有する膜固定サイトカイン;

c)自殺、生存およびマーカー機能として機能する多目的スイッチであって、任意の選択で配列番号7843-7850の配列またはそれに対する最大70%の配列相同性を有する変異体;

d)CD3<sub>α</sub>、FcR<sub>γ</sub>、DAP10およびDAP12の群から選択可能なシグナル伝達アダプター分子;

e)キルスイッチ;

f)切頭上皮成長因子受容体(tEGFR)、切頭上皮成長因子受容体viii(tEGFRviii)、切頭型CD30(tCD30)、切頭型BCMA(tBCMA)、切頭型CD19(tCD19)、CD34、チミジンキナーゼ、シトシンデアミナーゼ、ニトロレダクターゼ、キサンチン-グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ、ヒトカスパーゼ8、ヒトカスパーゼ9、誘導性カスパーゼ9(i caspase9)、プリンヌクレオシドホスホリラーゼ、リナマラーゼ/リナマリン/グルコースオキシダーゼ、デオキシリボヌクレオシドキナーゼ、ホースラディッシュペルオキシダーゼ(HRP)/インドール-3-酢酸(IAA)、 $\gamma$ -グルタミルシステイン合成酵素、CD20/CD20、CD34/チミジンキナーゼキメラ、dox依存性カスパーゼ-2、変異型チミジンキナーゼ(HSV-TKSR39)、AP1903/Fas系、キメラサイトカイン受容体(CCR)、選択

マーカー、多目的スイッチ、vFLIP-K13、vFLIP-MC159、4-1BBL-CD40L、ジヒドロキシ葉酸受容体(DHFR)、変異型DHFR、メチル化DNA-タンパク質-システインメチルトランスフェラーゼ、イノシンーリン酸デヒドロゲナーゼII(IMDHP2)、ピューロマイシンアセチルトランスフェラーゼ(PAC)、プラストシジン耐性遺伝子、変異型カルシニューリンa/b(Can/b)、CNa12、CNb30、PDL1、PDL2、CD80、CD86、crmA、p35、hNEMO-K277A(またはNEMO-K277A)、hNEMO-K277A-delta-V249-K555、mNEMO-K270A、K13-opt、IKK2-S177E-S181E(またはIKK2-SS/EE)、IKK1-S176E-S180E(またはIKK1-SS/EE)、MyD88-L265P、TCL-1a、MTCP-1、CMV-141、vFLIP-K13、MC159、cFLIP-L/MRIT、cFLIP-p22、HTLV1 Tax、HTLV2 Tax、HTLV2 Tax-RS 変異体、FKBPx2-K13、FKBPx2-HTLV2-Tax、FKBPx2-HTLV2-Tax-RS、IL6R-304-vHH-A1b8-vHH、IL12f、PD1-4H1 scFV、PD1-5C4scFV、PD1-4H1-A1b8-vHH、PD1-5C4-A1b8-vHH、CTLA4-イピリムマブ-scFv、CTLA4-イピリムマブ-A1b8-vHH、IL6-19A-scFV、IL6-19A-scFV-A1b8-vHH、sHVEM、sHVEM-A1b8-vHH、hTERT、Fx06、Brd4 を標的とするshRNA、IgSP-[hTRAC-opt2]、IgSP-[hTRBC-opt2]、IL2-tBCMA、IL15-tBCMA、IL2-RQR、IL15-RQR、NKG2C、CD94、DAP10、DAP12、CD3<sub>α</sub>、CD3<sub>β</sub>、CD3<sub>γ</sub>、CD3<sub>δ</sub>、FcR<sub>γ</sub>、IL2、IL-7、IL-15、IL12f、IL21、IL2の膜固定型、IL15の膜固定型、またはそれらの組み合わせ;

g)SAR発現細胞に共刺激を提供する薬剤;

h)誘導可能な方法でSAR発現細胞に共刺激を提供する薬剤;

10

20

30

40

50

- i) SAR発現細胞の活性を調節する薬剤；
- j) SAR発現細胞の活性を増強または調節する薬剤；
- k) SAR発現細胞の増殖および/または持続性を促進する薬剤。

【請求項 15】

対象における癌、感染症、自己免疫疾患または変性疾患を治療するための、請求項14に記載の細胞と、薬学的に許容される賦形剤を含む組成物であって、場合により、該組成物は、さらに、前記SAR発現エフェクター細胞上に発現する1つ以上の抗原に結合する1つ以上の薬剤を含み、ここで、前記薬剤は、任意に抗体、抗体フラグメント、抗原結合ドメイン、非免疫グロブリン抗原結合ドメインフラグメント、自律抗原結合ドメイン、二重特異性エンゲージャー、二重特異性T細胞エンゲージャー(BiTE)、二重特異性キラーエンゲージャー(BiKE)、トリスペシフィックエンゲイジャー、トリスペシフィックT細胞エンゲイジャー、トリスペシフィックキラーエンゲイジャー(TRiKE)またはこれらの組み合わせからなる群から選択される、組成物。

10

【請求項 16】

疾患の治療に使用するための、請求項1、2および8のいずれかに記載のSARを含む組成物であって、該疾患は、癌、ウイルス性疾患、自己免疫疾患、変性疾患、および感染症からなる群から選択される、組成物。

【請求項 17】

請求項1に記載のSARをコードする少なくとも1つの組換えポリヌクレオチドであって、前記SARにコードされた2つのポリペプチド鎖の配列が、配列番号6283-6294、6315-6326、6347-6358、6379-6390、6411-6422、6443-6454、6475-6486、6507-6518、6539-6550、6571-6582、6603-6614、6635-6646、6667-6678、6699-6710、6731-6742、6763-6774、6795-6806、6827-6839、6859-6870、6891-6902、6923-6934、6955-6966、6987-6998、7019-7030、7051-7062、7083-7094、10338、10345、10347、10350-10353、10355-10362、10364、10369-10375、10378-10379、10387-10392、10394、10396-7、10421-10425、10427-10428、10466-10694、10838-10841からなる群から選択されるSARの2つのポリペプチド鎖の配列と同一であり、またはそれらに対して少なくとも75%の同一性を有する配列である、組換えポリヌクレオチド。

20

【請求項 18】

請求項13または17に記載の組換えポリヌクレオチドを含む少なくとも1つのベクターであって、前記ベクターは、DNAベクター、RNAベクター、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、レトロウイルスベクター、および眠れる森の美女トランスポゾンベクターからなる群から選択される、ベクター。

30

【請求項 19】

請求項13または17に記載の組換えポリヌクレオチドを含む少なくとも1つのベクター、または請求項13または17に記載の少なくとも1つの組換えポリヌクレオチドを、SARポリペプチドおよび任意のアクセサリモジュールが発現されるような条件下で、エフェクター細胞、細胞株、造血幹細胞、前駆細胞、またはエフェクター細胞を生じ得るIPSC(人工多能性幹細胞)に導入することを含む、SAR発現エフェクター細胞の製造方法。

40