

【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3部門第2区分

【発行日】令和7年2月5日(2025.2.5)

【国際公開番号】WO2022/165260

【公表番号】特表2024-506557(P2024-506557A)

【公表日】令和6年2月14日(2024.2.14)

【年通号数】公開公報(特許)2024-028

【出願番号】特願2023-546470(P2023-546470)

【国際特許分類】

10

A 6 1 K 35/17(2025.01)

C 1 2 N 5/0783(2010.01)

A 6 1 K 31/519(2006.01)

A 6 1 K 45/00(2006.01)

A 6 1 K 38/19(2006.01)

A 6 1 K 38/20(2006.01)

A 6 1 K 38/17(2006.01)

A 6 1 K 47/64(2017.01)

A 6 1 K 47/68(2017.01)

A 6 1 K 47/69(2017.01)

20

A 6 1 K 39/395(2006.01)

A 6 1 K 31/675(2006.01)

A 6 1 K 31/7076(2006.01)

A 6 1 K 31/105(2006.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

C 1 2 N 5/09(2010.01)

C 0 7 K 14/55(2006.01)

C 0 7 K 16/28(2006.01)

C 0 7 K 14/57(2006.01)

30

C 0 7 K 14/525(2006.01)

C 0 7 K 14/56(2006.01)

C 0 7 K 14/565(2006.01)

C 0 7 K 14/535(2006.01)

C 0 7 K 19/00(2006.01)

C 1 2 N 15/13(2006.01)

C 1 2 N 15/62(2006.01)

C 1 2 N 15/09(2006.01)

C 0 7 K 17/08(2006.01)

C 1 2 M 3/00(2006.01)

40

C 1 2 N 15/867(2006.01)

C 1 2 M 1/00(2006.01)

【F I】

A 6 1 K 35/17

C 1 2 N 5/0783

A 6 1 K 31/519

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 38/19

A 6 1 K 38/20

A 6 1 K 38/17

50

A 6 1 K 47/64
 A 6 1 K 47/68
 A 6 1 K 47/69
 A 6 1 K 39/395 D
 A 6 1 K 39/395 N
 A 6 1 K 31/675
 A 6 1 K 31/7076
 A 6 1 K 31/105
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 43/00 1 2 1 10
 C 1 2 N 5/09 Z N A
 C 0 7 K 14/55
 C 0 7 K 16/28
 C 0 7 K 14/57
 C 0 7 K 14/525
 C 0 7 K 14/56
 C 0 7 K 14/565
 C 0 7 K 14/535
 C 0 7 K 19/00
 C 1 2 N 15/13 20
 C 1 2 N 15/62 Z
 C 1 2 N 15/09 1 1 0
 C 0 7 K 17/08
 C 1 2 M 3/00 Z
 C 1 2 N 15/867 Z
 C 1 2 M 1/00 A

【手続補正書】

【提出日】令和7年1月28日(2025.1.28)

【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】

腫瘍浸潤リンパ球(TIL)を治療的TIL集団に拡張する方法であって、前記方法が

(a) 腫瘍から取得された腫瘍試料を複数の腫瘍断片に処理することによって、対象または患者におけるがんから切除された前記腫瘍から第1のTIL集団を取得及び/または受容するステップと、

(b) 前記第1のTIL集団を閉鎖系に付加するステップと、

(c) IL-2を含む細胞培養培地中で前記第1のTIL集団を培養することによって第1の拡張を行い、第2のTIL集団を産生するステップであって、前記第1の拡張が、第1のガス透過性表面積を提供する密閉容器内で行われ、前記第1の拡張が、約3~14日間行われて、前記第2のTIL集団を取得し、ステップ(b)からステップ(c)への移行が、前記系を開くことなく起こる、前記第2のTIL集団を産生するステップと、

(d) 前記第2のTIL集団の前記細胞培養培地を追加のIL-2、OKT-3、及び抗原提示細胞(APC)で補充することによって第2の拡張を行い、第3のTIL集団を産生するステップであって、前記第2の拡張が、約7~14日間行われて、前記第3のT

30

40

50

IL 集団を取得し、前記第 3 の TIL 集団が、治療的 TIL 集団であり、前記第 2 の拡張が、第 2 のガス透過性表面積を提供する密閉容器内で行われ、ステップ (c) からステップ (d) への移行が、前記系を開くことなく起こる、前記第 3 の TIL 集団を産生するステップと、

(e) ステップ (d) から取得された前記治療的 TIL 集団を採取するステップであって、ステップ (d) からステップ (e) への移行が、前記系を開くことなく起こる、前記採取するステップと、

(f) ステップ (e) からの採取された前記 TIL 集団を注入バッグに移すステップであって、ステップ (e) から (f) への移行が、前記系を開くことなく起こる、前記移すステップと、

(g) 修飾された TIL の各々が、その表面膜と会合する免疫調節組成物を含むように、ステップ (f) における前記注入バッグへの移行前の任意の時点で、前記 TIL の一部を修飾するステップと、を含む、前記方法。

10

【請求項 2】

腫瘍浸潤リンパ球 (TIL) を治療的 TIL 集団に拡張する方法であって、前記方法が、

(a) 外科的切除、針生検、コア生検、小生検、または前記対象もしくは前記患者からの腫瘍細胞と TIL 細胞との混合物を含有する試料を取得するための他の手段から第 1 の TIL 集団を取得及び/または受容するステップと、

(b) 前記第 1 の TIL 集団を第 1 の細胞培養培地と接触させるステップと、

20

(c) 前記第 1 の細胞培養培地中で前記第 1 の TIL 集団の初期拡張 (またはプライミングによる第 1 の拡張) を行い、第 2 の TIL 集団を取得するステップであって、前記第 1 の細胞培養培地が、IL-2、任意選択で OKT-3 (抗 CD3 抗体)、及び任意選択で抗原提示細胞 (APC) を含み、前記プライミングによる第 1 の拡張が、1~8 日の期間にわたって起こる、前記第 2 の TIL 集団を取得するステップと、

(d) 第 2 の細胞培養培地中で前記第 2 の TIL 集団の急速な第 2 の拡張を行い、第 3 の TIL 集団を取得するステップであって、前記第 2 の細胞培養培地が、IL-2、OKT-3 (抗 CD3 抗体)、及び APC を含み、前記急速拡張が、14 日以内の期間にわたって行われ、任意選択で、前記急速な第 2 の拡張が、前記急速な第 2 の拡張の開始後 1 日、2 日、3 日、4 日、5 日、6 日、7 日、8 日、9 日または 10 日にわたって進行することができる、前記第 3 の TIL 集団を取得するステップと、

30

(e) 前記第 3 の TIL 集団を採取するステップと、

(f) 修飾された TIL の各々が、その表面膜と会合する免疫調節組成物を含むように、ステップ (f) における前記採取前の任意の時点で、前記 TIL の一部を修飾するステップと、を含む、前記方法。

【請求項 3】

前記がんが、黒色腫、卵巣癌、子宮頸癌、非小細胞肺癌 (NSCLC)、肺癌、膀胱癌、乳癌、トリプルネガティブ乳癌、ヒトパピロームウイルスによって引き起こされるがん、頭頸部癌 (頭頸部扁平上皮癌 (HNSCC) を含む)、腎癌、及び腎細胞癌からなる群から選択される、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

40

【請求項 4】

免疫調節組成物が、各々が 1 つ以上の免疫調節剤及び細胞膜アンカー部分を含む 1 つ以上の膜アンカー免疫調節融合タンパク質を含み、

任意選択で、前記 1 つ以上のサイトカインが、IL-12 を含み、

任意選択で、前記 1 つ以上のサイトカインが、IL-2、IL-6、IL-7、IL-9、IL-12、IL-15、IL-18、IL-21、IL-23、IL-27、IFN ガンマ、TNF α 、IFN アルファ、IFN ベータ、GM-CSF、もしくは GCSF、またはそれらのバリエーションを含み、

さらに任意選択で、前記 1 つ以上のサイトカインが、IL-12 を含み、

任意選択で、前記 IL-12 が、ヒト IL-12 p40 サブユニットに結合したヒト I

50

L - 1 2 p 3 5 サブユニットを含み、

さらに任意選択で、前記ヒト I L - 1 2 p 3 5 サブユニットが、配列番号 2 4 7 のアミノ酸配列を有し、前記ヒト I L - 1 2 p 4 0 サブユニットが、配列番号 2 4 8 のアミノ酸配列を有するか、あるいは、

任意選択で、前記 1 つ以上のサイトカインが、I L - 1 5 を含み、

前記 I L - 1 5 が、ヒト I L - 1 5 であり、

さらに任意選択で、前記ヒト I L - 1 5 が、配列番号 2 5 8 のアミノ酸配列を有する、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5】

i . 前記膜アンカー免疫調節融合タンパク質が、N 末端から C 末端へ、式：S - I A - L - C に従うものであり、式中、S が、シグナルペプチドであり、I A が免疫調節剤であり、L がリンカーであり、C が細胞膜アンカー部分であり、任意選択で、前記細胞膜アンカー部分が、C D 8 a 膜貫通細胞内ドメイン、B 7 - 1 膜貫通ドメイン、B 7 - 2 膜貫通ドメイン、または C D 8 a 膜貫通ドメインを含み、さらに任意選択で、前記細胞膜アンカー部分が、B 7 - 1 膜貫通ドメインを含み、任意選択で、前記細胞膜アンカー部分が、配列番号 2 3 9 のアミノ酸配列を有し； 10

i i . 前記免疫調節組成物が、2 つ以上の異なる膜アンカー免疫調節融合タンパク質を含み、前記異なる膜アンカー免疫調節融合タンパク質の各々が、各々異なる免疫調節剤を含み、任意選択で、前記異なる免疫調節剤が、I L - 2、I L - 6、I L - 7、I L - 9、I L - 1 2、I L - 1 5、I L - 1 8、I L - 2 1、I L - 2 3、I L - 2 7、I F N ガンマ、T N F a、I F N アルファ、I F N ベータ、G M - C S F、G C S F、またはそれらのバリエーション、及び C D 4 0 アゴニストから選択され、さらに任意選択で、前記異なる免疫調節剤が、I L - 1 2 及び I L - 1 5、I L - 1 5 及び I L - 1 8、C D 4 0 L 及び I L - 1 5、I L - 1 5 及び I L - 2 1、ならびに I L - 2 及び I L - 1 2 から選択され；そして / あるいは 20

i i i . 前記修飾が、前記融合タンパク質をコードする異種核酸を前記 T I L の一部に導入し、前記融合タンパク質を前記修飾された T I L の前記表面上に発現させることを含み、前記異種核酸が、C R I S P R 法、T A L E 法、ジンクフィンガー法、及びそれらの組み合わせから選択される 1 つ以上の方法を使用して、前記修飾された T I L の前記ゲノムに導入される、請求項 4 に記載の方法。 30

【請求項 6】

免疫調節組成物が、T I L 表面抗原結合ドメインに連結された 1 つ以上の免疫調節剤を含む融合タンパク質を含み、任意選択で、

i . 前記 1 つ以上の免疫調節剤が、1 つ以上のサイトカインを含み、任意選択で、前記 1 つ以上のサイトカインが、I L - 2、I L - 6、I L - 7、I L - 9、I L - 1 2、I L - 1 5、I L - 1 8、I L - 2 1、I L - 2 3、I L - 2 7、I F N ガンマ、T N F a、I F N アルファ、I F N ベータ、G M - C S F、もしくは G C S F、またはそれらのバリエーションを含み；

i i . 前記 T I L 表面抗原結合ドメインが、抗体可変重ドメイン及び可変軽ドメインを含み、任意選択で、前記 T I L 表面抗原結合ドメインが、抗体またはその断片を含み、さらに任意選択で、前記 T I L 表面抗原結合ドメインが、以下の T I L 表面抗原：C D 4 5、C D 4、C D 8、C D 3、C D 1 1 a、C D 1 1 b、C D 1 1 c、C D 1 8、C D 2 5、C D 1 2 7、C D 1 9、C D 2 0、C D 2 2、H L A - D R、C D 1 9 7、C D 3 8、C D 2 7、C D 1 9 6、C X C R 3、C X C R 4、C X C R 5、C D 8 4、C D 2 2 9、C C R 1、C C R 5、C C R 4、C C R 6、C C R 8、C C R 1 0、C D 1 6、C D 5 6、C D 1 3 7、O X 4 0、または G I T R のうちの 1 つ以上に対する親和性を示し；そして / あるいは 40

i i i . 前記修飾が、前記融合タンパク質の、前記 T I L の一部への結合を可能にする条件下で、前記融合タンパク質を前記 T I L の一部とインキュベートすることを含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。 50

【請求項 7】

- i . 前記修飾が、前記第 1 の拡張からの T I L、または前記第 2 の拡張からの T I L、またはその両方で実行され；
i i . 前記修飾が、前記第 1 の拡張の後、及び前記第 2 の拡張の前に実行され；
i i i . 前記修飾が、前記第 2 の拡張の後に行われ；
i v . 前記第 1 の拡張が、約 1 1 日の期間にわたって行われ；
v . 前記 I L - 2 が、前記第 1 の拡張において、前記細胞培養培地中に 1 0 0 0 I U / m L ~ 6 0 0 0 I U / m L の初期濃度で存在し；
v i . 前記第 2 の拡張ステップにおいて、前記 I L - 2 が、1 0 0 0 I U / m L ~ 6 0 0 0 I U / m L の初期濃度で存在し、前記 O K T - 3 抗体が、約 3 0 n g / m L の初期濃度で存在し；
v i i . 前記第 1 の拡張が、ガス透過性容器を使用して行われ；
v i i i . 前記第 2 の拡張が、ガス透過性容器を使用して行われ；
i x . 前記第 1 の拡張の前記細胞培養培地が、I L - 4、I L - 7、I L - 1 5、I L - 2 1、及びそれらの組み合わせからなる群から選択されるサイトカインをさらに含み；
x . 前記第 2 の拡張の前記細胞培養培地が、I L - 4、I L - 7、I L - 1 5、I L - 2 1、及びそれらの組み合わせからなる群から選択されるサイトカインをさらに含み；
x i . ステップ (c) における前記第 1 の拡張及びステップ (d) における前記第 2 の拡張が、各々 1 1 日の期間内に個別に行われ；あるいは
x i i . ステップ (a) ~ (f) が、約 1 0 日 ~ 約 2 2 日で行われる、請求項 1、3 ~ 6 のいずれかに記載の方法。

【請求項 8】

- i . 前記修飾が、前記プライミングによる第 1 の拡張からの T I L、または前記急速な第 2 の拡張からの T I L、またはその両方で実行され；
i i . 前記修飾が、前記プライミングによる第 1 の拡張の後、及び前記急速な第 2 の拡張の前、またはその両方に実行され；
i i i . 前記修飾が、前記急速な第 2 の拡張の後に行われ；
i v . 前記プライミングによる第 1 の拡張が、約 1 1 日の期間にわたって行われ；
v . 前記 I L - 2 が、前記プライミングによる第 1 の拡張において、前記細胞培養培地中に 1 0 0 0 I U / m L ~ 6 0 0 0 I U / m L の初期濃度で存在し；
v i . 前記急速な第 2 の拡張ステップにおいて、前記 I L - 2 が、1 0 0 0 I U / m L ~ 6 0 0 0 I U / m L の初期濃度で存在し、前記 O K T - 3 抗体が、約 3 0 n g / m L の初期濃度で存在し；
v i i . 前記プライミングによる第 1 の拡張が、ガス透過性容器を使用して行われ；
v i i i . 前記急速な第 2 の拡張が、ガス透過性容器を使用して行われ；
i x . 前記プライミングによる第 1 の拡張の前記細胞培養培地が、I L - 4、I L - 7、I L - 1 5、I L - 2 1、及びそれらの組み合わせからなる群から選択されるサイトカインをさらに含み；
x . 前記急速な第 2 の拡張の前記細胞培養培地が、I L - 4、I L - 7、I L - 1 5、I L - 2 1、及びそれらの組み合わせからなる群から選択されるサイトカインをさらに含み；
x i . 前記プライミングによる第 1 の拡張及び急速な第 2 の拡張が、2 1 日以内の期間にわたって行われ；
x i i . 前記プライミングによる第 1 の拡張及び急速な第 2 の拡張が、1 6 日または 1 7 日以内の期間にわたって行われ；
x i i i . 前記プライミングによる第 1 の拡張が、7 日または 8 日以内の期間にわたって行われ；あるいは
x i v . 前記急速な第 2 の拡張が、1 1 日以内の期間にわたって行われる、請求項 2 ~ 6 のいずれかに記載の方法。

【請求項 9】

がんの治療を必要とする患者または対象においてがんを治療する方法において使用するための腫瘍浸潤リンパ球（TIL）の集団であって、前記TILが、請求項1～8のいずれか一項に記載の方法に従い拡張される、TILの集団。

【請求項10】

前記方法が、

i. 前記TILを前記患者に投与する前に、骨髄非破壊的リンパ球枯渇レジメンで前記患者を治療するステップをさらに含み、任意選択で、前記骨髄非破壊的リンパ球枯渇レジメンが、シクロホスファミドを 60 mg/m^2 /日の用量で2日間投与し、続いてフルダラピンを 25 mg/m^2 /日の用量で3日間投与するステップを含むか、または、前記骨髄非破壊的リンパ球枯渇レジメンが、シクロホスファミドを 60 mg/m^2 /日の用量で、及びフルダラピンを 25 mg/m^2 /日の用量で2日間投与し、続いてフルダラピンを 25 mg/m^2 /日の用量で3日間投与するステップを含むか、または、前記骨髄非破壊的リンパ球枯渇レジメンが、シクロホスファミドを 60 mg/m^2 /日の用量で、及びフルダラピンを 25 mg/m^2 /日の用量で2日間投与し、続いてフルダラピンを 25 mg/m^2 /日の用量で1日間投与するステップを含み、さらに任意選択で、前記シクロホスファミドが、メスナとともに投与され；

ii. 前記患者への前記TILの投与の翌日に開始するIL-2レジメンで前記患者を治療するステップをさらに含むか、または前記患者への前記TILの投与と同じ日に開始するIL-2レジメンで前記患者を治療するステップをさらに含み、任意選択で、前記IL-2レジメンが、許容範囲まで8時間毎に15分間のボラス静脈内注入として投与される、 $600,000$ もしくは $720,000\text{ IU/kg}$ のアルデスロイキン、またはそのバイオシミラーもしくはパリアントを含む高用量IL-2レジメンであり；そして/あるいは

iii. 治療上有効なTIL集団が投与されることを含み、約 2.3×10^{10} ～約 1.3×10^{10} 、約 7.5×10^9 ～約 75×10^9 、又は約 1×10^9 ～約 1×10^{11} のTILを含む、請求項9に記載のTILの集団。

【請求項11】

請求項1～8のいずれか1項に記載の方法から得られる、修飾されたTILを含む、組成物。

【請求項12】

請求項1～8のいずれか1項に記載の方法から得られる、修飾されたTIL及び薬学的に許容される担体を含む、薬学的組成物。

【請求項13】

i. 前記1つ以上の膜アンカー免疫調節融合タンパク質が、IL-15を含み；

ii. 前記修飾されたTILが、第1の膜アンカー免疫調節融合タンパク質及び第2の膜アンカー免疫調節融合タンパク質を含み、任意選択で、前記第1の膜アンカー免疫調節融合タンパク質が、IL-15を含み、前記第2の膜アンカー免疫調節融合タンパク質が、IL-21を含み、そして/あるいは前記第1の膜アンカー免疫調節融合タンパク質及び前記第2の免疫調節融合タンパク質が、前記修飾されたTIL中のNFATプロモーターの制御下で発現され；

iii. 前記1つ以上の膜アンカー免疫調節融合タンパク質が、独立して、N末端からC末端へ、式： $S-I A-L-C$ に従うものであり、式中、Sが、シグナルペプチドであり、IAが免疫調節剤であり、Lがリンカーであり、Cが細胞膜アンカー部分であり、任意選択で、IAが、サイトカインであり、IAが、IL-2、IL-6、IL-7、IL-9、IL-12、IL-15、IL-18、IL-21、IL-23、IL-27、IFNガンマ、TNF α 、IFNアルファ、IFNベータ、GM-CSF、GCSF、またはそれらのパリアントからなる群から選択され、IAが、IL-2であり、IAが、IL-12であり、IAが、IL-15であり、あるいはIAが、IL-21であり；そしてあるいは

iv. 前記1つ以上の膜アンカー免疫調節融合タンパク質が、独立して、N末端からC末

10

20

30

40

50

端へ、式：S 1 - I A 1 - L 1 - C 1 - L 2 - S 2 - I A 2 - L 3 - C 2に従うものであり、式中、S 1及びS 2が、各々独立して、シグナルペプチドであり、I A 1及びI A 2が、各々独立して、免疫調節剤であり、L 1 - L 3が、各々独立して、リンカーであり、C 1及びC 2が、各々独立して、細胞膜アンカー部分であり、

a) S 1及びS 2が、同じであり、

b) C 1及びC 2が、同じであり、

c) L 2が、切断可能なリンカーであり、任意選択で、L 2が、フリン切断可能なリンカーであり、そして/あるいは

d) I A 1及びI A 2が、各々独立して、サイトカインであり、I A 1及びI A 2が、各々独立して、I L - 2、I L - 6、I L - 7、I L - 9、I L - 12、I L - 15、I L - 18、I L - 21、I L - 23、I L - 27、I F Nガンマ、T N F a、I F Nアルファ、I F Nベータ、G M - C S F、G C S F、またはそれらのバリエーションからなる群から選択され、I A 1及びI A 2が、各々独立して、I L - 2及びI L - 12からなる群から選択され、ただし、I A 1及びI A 2の一方がI L - 2であり、他方がI L - 12であることを条件とするか、または、I A 1及びI A 2が、各々独立して、I L - 15及びI L - 21からなる群から選択され、ただし、I A 1及びI A 2の一方がI L - 15であり、他方がI L - 21であることを条件とする、

請求項4に記載の方法。

【請求項14】

前記修飾されたT I Lが、前記細胞表面上で前記免疫調節組成物を発現するように遺伝子修飾され、任意選択で、前記免疫調節組成物が、1つ以上の膜アンカー免疫調節融合タンパク質を含み、各々が、1つ以上の免疫調節剤及び細胞膜アンカー部分を含み、

i. 前記1つ以上の膜アンカー免疫調節融合タンパク質が、I L - 2を含み；

ii. 前記1つ以上の膜アンカー免疫調節融合タンパク質が、I L - 15を含み；

iii. 前記1つ以上の膜アンカー免疫調節融合タンパク質が、I L - 18を含み；

iv. 前記1つ以上の膜アンカー免疫調節融合タンパク質が、I L - 21を含み；

v. 前記修飾されたT I Lが、第1の膜アンカー免疫調節融合タンパク質及び第2の膜アンカー免疫調節融合タンパク質を含み、任意選択で、前記第1の膜アンカー免疫調節融合タンパク質がI L - 15を含み、前記第2の膜アンカー免疫調節融合タンパク質がI L - 21を含み、そして/あるいは前記第1の膜アンカー免疫調節融合タンパク質及び前記第2の免疫調節融合タンパク質が、前記修飾されたT I L中のN F A Tプロモーターの制御下で発現され；

vi. 前記1つ以上の膜アンカー免疫調節融合タンパク質が、独立して、N末端からC末端へ、式：S - I A - L - Cに従うものであり、式中、Sが、シグナルペプチドであり、I Aが免疫調節剤であり、Lがリンカーであり、Cが細胞膜アンカー部分であり、I Aが、サイトカインであり、I Aが、I L - 2、I L - 6、I L - 7、I L - 9、I L - 12、I L - 15、I L - 18、I L - 21、I L - 23、I L - 27、I F Nガンマ、T N F a、I F Nアルファ、I F Nベータ、G M - C S F、G C S F、またはそれらのバリエーションからなる群から選択され、I Aが、I L - 2であり、I Aが、I L - 12であり、I Aが、I L - 15であり、I Aが、I L - 21であり、さらに任意選択で、

a) Lが、C D 8 a膜貫通細胞内ドメイン、B 7 - 1膜貫通ドメイン、B 7 - 2膜貫通ドメイン、またはC D 8 a膜貫通ドメインであり；

b) Lが、B 7 - 1膜貫通ドメインであり；あるいは

c) Lが、配列番号239のアミノ酸配列を有し；

vii. 前記1つ以上の膜アンカー免疫調節融合タンパク質が、独立して、N末端からC末端へ、式：S 1 - I A 1 - L 1 - C 1 - L 2 - S 2 - I A 2 - L 3 - C 2に従うものであり、式中、S 1及びS 2が、各々独立して、シグナルペプチドであり、I A 1及びI A 2が、各々独立して、免疫調節剤であり、L 1 - L 3が、各々独立して、リンカーであり、C 1及びC 2が、各々独立して、細胞膜アンカー部分であり、任意選択で、

d) S 1及びS 2が、同じであり；

10

20

30

40

50

e) C 1 及び C 2 が、同じであり；

f) L 2 が、切断可能なリンカーであり、任意選択で、L 2 が、フリン切断可能なリンカーであり；

g) I A 1 及び I A 2 が、各々独立して、サイトカインであり、I A 1 及び I A 2 が、各々独立して、IL - 2、IL - 6、IL - 7、IL - 9、IL - 12、IL - 15、IL - 18、IL - 21、IL - 23、IL - 27、IFNガンマ、TNF α 、IFNアルファ、IFNベータ、GM - CSF、GCSF、またはそれらのバリエーションからなる群から選択され、I A 1 及び I A 2 が、各々独立して、IL - 2 及び IL - 12 からなる群から選択され、ただし、I A 1 及び I A 2 の一方が IL - 2 であり、他方が IL - 12 であることを条件とするか、あるいは I A 1 及び I A 2 が、各々独立して、IL - 15 及び IL - 21 からなる群から選択され、ただし、I A 1 及び I A 2 の一方が IL - 15 であり、他方が IL - 21 であることを条件とし；

10

h) C 1 及び C 2 が、各々独立して、CD 8 a 膜貫通細胞内ドメイン、B 7 - 1 膜貫通ドメイン、B 7 - 2 膜貫通ドメイン、または CD 8 a 膜貫通ドメインであり、C 1 及び C 2 が、各々、B 7 - 1 膜貫通ドメインであり、あるいは、C 1 及び C 2 が、各々、配列番号 239 のアミノ酸配列を有し；あるいは

v i i i . 前記修飾された T I L が、NFAT プロモーターの制御下で前記 1 つ以上の膜アンカー免疫調節融合タンパク質を発現し、任意選択で、前記修飾された T I L が、レトロウイルスベクターで形質導入されて、前記 1 つ以上の膜アンカー免疫調節融合タンパク質を発現し、あるいは、前記修飾された T I L が、レンチウイルスベクターで形質導入されて、前記 1 つ以上の膜アンカー免疫調節融合タンパク質を発現する、請求項 1 ~ 8 または 11 ~ 13 のいずれかに記載の方法。

20

【請求項 15】

T I L 表面抗原結合ドメインに連結された 1 つ以上の免疫調節剤を含む融合タンパク質をコードする核酸配列を含むレンチウイルスベクター。

【請求項 16】

前記 1 つ以上の免疫調節剤がサイトカインであり、前記サイトカインが、IL - 2、IL - 6、IL - 7、IL - 9、IL - 12、IL - 15、IL - 18、IL - 21、IL - 23、IL - 27、IFNガンマ、TNF α 、IFNアルファ、IFNベータ、GM - CSF、もしくは GCSF、およびそれらのバリエーションからなる群から選択される、請求項 15 に記載のレンチウイルスベクター。

30

【請求項 17】

前記核酸配列が、テザリングされた IL - 15 (T e I L - 15) をコードし、任意選択で、前記核酸配列が、配列番号 296 に記載のものである、請求項 16 に記載のレンチウイルスベクター。

【請求項 18】

請求項 15 ~ 17 のいずれか一項に記載のレンチウイルスベクターおよびパッケージングヘルパーベクターで形質導入されている、T I L 集団。

40

50