

【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2年11月12日(2020.11.12)

【公表番号】特表2019-531074(P2019-531074A)  
 【公表日】令和1年10月31日(2019.10.31)  
 【年通号数】公開・登録公報2019-044  
 【出願番号】特願2019-515813(P2019-515813)  
 【国際特許分類】

C 1 2 N 15/12 (2006.01)  
 C 1 2 N 5/10 (2006.01)  
 C 0 7 K 16/00 (2006.01)  
 C 0 7 K 19/00 (2006.01)  
 C 0 7 K 14/725 (2006.01)  
 C 1 2 N 15/62 (2006.01)  
 C 1 2 N 15/13 (2006.01)  
 C 1 2 N 15/867 (2006.01)  
 A 6 1 K 35/17 (2015.01)  
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 35/02 (2006.01)  
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/12  
 C 1 2 N 5/10 Z N A  
 C 0 7 K 16/00  
 C 0 7 K 19/00  
 C 0 7 K 14/725  
 C 1 2 N 15/62 Z  
 C 1 2 N 15/13  
 C 1 2 N 15/867 Z  
 A 6 1 K 35/17  
 A 6 1 P 35/00  
 A 6 1 P 35/02  
 A 6 1 P 43/00 1 1 1

【手続補正書】

【提出日】令和2年9月23日(2020.9.23)

【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 ) 配列番号 8 8 の C D R 3 アミノ酸配列、配列番号 1 3 6 の C D R 2 アミノ酸配列  
 および配列番号 1 3 5 の C D R 1 アミノ酸配列を含む T C R 鎖可変 ( V ) ドメイン、  
 ならびに

( b ) 配列番号 1 4 の C D R 3 アミノ酸配列、配列番号 1 3 4 の C D R 2 アミノ酸配列  
 および配列番号 1 3 3 の C D R 1 アミノ酸配列を含む T C R 鎖可変 ( V ) ドメイン、  
 を含む結合タンパク質をコードする異種性ポリヌクレオチドを含む、操作された免疫細胞

であって、

前記コードされる結合タンパク質が、H A - 1<sup>H</sup> 抗原を含むペプチドに特異的に結合することができ、H A - 1<sup>H</sup> 抗原を含まないペプチドに結合しない、前記操作された免疫細胞。

【請求項 2】

前記コードされる結合タンパク質が H A - 1<sup>H</sup> ペプチド：H L A 複合体に特異的に結合することができる、請求項 1 に記載の操作された免疫細胞。

【請求項 3】

前記 H L A が H L A - A \* 0 2 0 1 を含む、請求項 1 または 2 に記載の操作された免疫細胞。

【請求項 4】

- ( a ) 安全スイッチタンパク質、
- ( b ) 選択マーカー、
- ( c ) C D 8 共受容体 鎖、および / または
- ( d ) C D 8 共受容体 鎖

をコードする異種性ポリヌクレオチドをさらに含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の操作された免疫細胞。

【請求項 5】

前記コードされる V ドメインが、配列番号 3 または 9 8 のアミノ酸配列に少なくとも 9 0 % の同一性を有し、前記コードされる V ドメインが、配列番号 4 または 9 9 のアミノ酸配列に少なくとも 9 0 % の同一性を有する、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の操作された免疫細胞。

【請求項 6】

前記コードされる V ドメインが、配列番号 3 または 9 8 のアミノ酸配列を含み、前記コードされる V ドメインが、配列番号 4 または 9 9 のアミノ酸配列を含む、請求項 5 に記載の操作された免疫細胞。

【請求項 7】

前記コードされる結合タンパク質が、配列番号 3 0 または 1 1 1 のアミノ酸配列に少なくとも約 9 0 % の配列同一性を有する T C R 鎖を含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の操作された免疫細胞。

【請求項 8】

前記コードされる結合タンパク質が、配列番号 2 9 または 1 1 0 のアミノ酸配列に少なくとも約 9 0 % の配列同一性を有する T C R 鎖を含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の操作された免疫細胞。

【請求項 9】

前記コードされる結合タンパク質が、  
( i ) 配列番号 2 9 のアミノ酸配列を含むか、それからなる T C R 鎖および配列番号 3 0 のアミノ酸配列を含むか、それからなる T C R 鎖、または  
( i ) 配列番号 1 1 0 のアミノ酸配列を含むか、それからなる T C R 鎖および配列番号 1 1 1 のアミノ酸配列を含むか、それからなる T C R 鎖  
を含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の操作された免疫細胞。

【請求項 1 0】

( i ) 前記 T C R 鎖をコードする前記異種ポリヌクレオチドおよび ( i i ) 前記 T C R 鎖をコードする前記異種ポリヌクレオチドが単一オープンリーディングフレーム中に含まれ、前記単一オープンリーディングフレームが、( i ) 及び ( i i ) の間に配置される自己切断ペプチドをコードするポリヌクレオチドをさらに含む、請求項 9 に記載の操作された免疫細胞。

【請求項 1 1】

前記コードされた結合タンパク質が配列番号 5 4 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 0 に記載の操作された免疫細胞。

## 【請求項 12】

配列番号 85 のヌクレオチド配列を含むか、それからなる異種性導入遺伝子ポリヌクレオチドを含む、操作された免疫細胞。

## 【請求項 13】

前記免疫細胞が T 細胞、NK 細胞、または NK - T 細胞である、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の操作された免疫細胞。

## 【請求項 14】

HA - 1<sup>H</sup> 抗原を含む前記ペプチドがアミノ酸配列 VLHDDLLEA (配列番号 66) を含む、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の操作された免疫細胞。

## 【請求項 15】

前記 V ドメインが TRAV21 遺伝子によりコードされ、前記 V ドメインが TRBV7 - 9 遺伝子によりコードされる、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の操作された免疫細胞。

## 【請求項 16】

前記 TRAV21 遺伝子が TRAV21 \* 02 を含み、前記 TRBV7 - 9 遺伝子が TRBV7 \* 03 を含む、請求項 15 に記載の操作された免疫細胞。

## 【請求項 17】

結合タンパク質をコードする前記異種性ポリヌクレオチドが、TRAJ40 \* 01 遺伝子、TRBD1 \* 01 遺伝子および TRBJ1 - 4 \* 01 遺伝子をさらに含む、請求項 15 または 16 に記載の操作された免疫細胞。

## 【請求項 18】

請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の操作された免疫細胞及び医薬的に許容可能な担体、希釈剤または賦形剤を含む、組成物。

## 【請求項 19】

(a) TCR 鎖可変 (V) ドメインであって、前記コードされた V ドメインが、  
(i) 配列番号 88 の CDR3 アミノ酸配列を含み、  
(ii) 前記コードされた V ドメインが CDR1 および CDR2 のアミノ酸配列に変化を含まない場合に限り、配列番号 4 または 99 の前記 V ドメインアミノ酸配列に少なくとも 90% の同一性を有する  
V ドメイン、ならびに

(b) TCR 鎖可変 (V) ドメインであって、前記コードされた V ドメインが、  
(i) 配列番号 14 の CDR3 アミノ酸配列を含み、  
(ii) 前記コードされた V ドメインが CDR1 および CDR2 のアミノ酸配列に変化を含まない場合に限り、配列番号 3 または 98 の前記 V ドメインアミノ酸配列に少なくとも 90% の同一性を有する  
V ドメイン

を含む結合タンパク質をコードする異種性ポリヌクレオチドを含む、操作された免疫細胞であって、

前記コードされる結合タンパク質が、HA - 1<sup>H</sup> 抗原を含むペプチドに特異的に結合することができ、HA - 1<sup>H</sup> 抗原を含まないペプチドに結合しない、前記操作された免疫細胞。

## 【請求項 20】

前記コードされる CD8 共受容体が配列番号 71 ~ 75 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む 鎖を含む、請求項 4 ~ 11、13 ~ 17 または 19 のいずれか 1 項に記載の操作された免疫細胞。

## 【請求項 21】

CD8 共受容体 鎖をコードする異種性ポリヌクレオチド、および / または CD8 共受容体 鎖をコードする異種性ポリヌクレオチド、および / または配列番号 69 のアミノ酸を有する RQR ポリペプチドをコードする異種性ポリヌクレオチドを含む、請求項 4 ~ 11、13 ~ 17、19 または 20 のいずれか 1 項に記載の操作された免疫細胞。

**【請求項 2 2】**

前記コードされた R Q R ポリペプチドが、コードされた C D 8 共受容体 鎖に含まれる、請求項 2 1 に記載の操作された免疫細胞。

**【請求項 2 3】**

前記コードされた R Q R ポリペプチドが、コードされた C D 8 共受容体 鎖に含まれる、請求項 2 1 または 2 2 に記載の操作された免疫細胞。

**【請求項 2 4】**

前記免疫細胞が C D 4 + T 細胞または C D 8 + T 細胞である、請求項 1 3 ~ 2 3 のいずれか一項に記載の操作された免疫細胞。

**【請求項 2 5】**

対象において、H A - 1<sup>H</sup> 抗原の発現を特徴とする、過剰増殖性障害を治療するための、または過剰増殖性障害の再発を防止するための方法において使用するための、請求項 1 ~ 2 4 のいずれか 1 項に記載の操作された免疫細胞及び医薬的に許容可能な担体、希釈剤または賦形剤を含む、医薬組成物

**【請求項 2 6】**

前記 H A - 1<sup>H</sup> 抗原が、前記対象の過剰増殖細胞が発現する H L A 複合体中に存在する、請求項 2 5 に記載の医薬組成物。

**【請求項 2 7】**

前記過剰増殖性障害が血液悪性腫瘍を含む、請求項 2 5 または 2 6 に記載の医薬組成物。

**【請求項 2 8】**

前記血液悪性腫瘍が、白血病、リンパ腫、骨髄異形成障害、または骨髄腫を含む、請求項 2 7 に記載の医薬組成物。

**【請求項 2 9】**

前記血液悪性腫瘍が白血病を含む、請求項 2 8 に記載の医薬組成物。

**【請求項 3 0】**

前記白血病が、急性骨髄性白血病 ( A M L )、急性リンパ性白血病 ( A L L )、混合表現型急性白血病 ( M P A L )、慢性骨髄性白血病 ( C M L )、B 細胞前リンパ球性白血病、ヘアリーセル白血病、または慢性リンパ性白血病 ( C L L ) から選択される、請求項 2 9 に記載の医薬組成物。

**【請求項 3 1】**

前記血液障害がリンパ腫を含む、請求項 2 8 に記載の医薬組成物。

**【請求項 3 2】**

前記リンパ腫が、ホジキンリンパ腫 ( H L )、非ホジキンリンパ腫 ( N H L )、中枢神経系リンパ腫、小リンパ球性リンパ腫 ( S L L )、C D 3 7 + 樹状細胞リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、脾臓周辺帯リンパ腫、粘膜関連 ( M A L T ) リンパ組織の節外性辺縁帯 B 細胞リンパ腫、結節性辺縁帯 B 細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、縦隔 ( 胸腺 ) 大細胞型 B 細胞リンパ腫、前駆 B リンパ芽球性リンパ腫、免疫芽球性大細胞型リンパ腫、血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫、原発性体液性リンパ腫、またはパーキットリンパ腫から選択される、請求項 3 1 に記載の医薬組成物。

**【請求項 3 3】**

前記血液悪性腫瘍が骨髄異形成障害を含む、請求項 2 8 に記載の医薬組成物。

**【請求項 3 4】**

前記骨髄異形成障害が、単一血球系統の異形成を伴う不応性血球減少症 ( 不応性貧血、不応性好中球減少症及び不応性血小板減少症 )、環状鉄芽球を伴う不応性貧血 ( R A R S )、環状鉄芽球を伴う不応性貧血 - 血小板増加症 ( R A R S - t )、多血球系異形成を伴う不応性血球減少症 ( R C M D )、多血球系異形成と環状鉄芽球を伴う不応性血球減少症 ( R C M D - R S )、芽球増加を伴う不応性貧血 ( R A E B )、分類不可能な脊髄形成異常、または小児期の不応性血球減少症から選択される、請求項 3 3 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 35】

前記対象が造血細胞移植（HCT）を受けているか、以前に受けていた、請求項 25～34 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

## 【請求項 36】

前記 HCT が、HLA 成分をコードする遺伝子の染色体ノックアウト、TCR 成分をコードする遺伝子の染色体ノックアウト、または両方を含むドナー造血細胞を含む、請求項 35 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 37】

前記対象がリンパ球枯渇化学療法を以前に受けたことがあった、請求項 25～36 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

## 【請求項 38】

前記リンパ球枯渇化学療法が、シクロホスファミド、フルダラビン、抗胸腺細胞グロブリン、またはこれらの組み合わせを含んでいた、請求項 37 に記載の医薬組成物。

## 【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0204

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0204】

上記の詳細な説明を考慮して、これら及び他の変更を実施形態に行うことができる。一般に、以下の特許請求の範囲では、使用される用語は、本明細書及び特許請求の範囲に開示される特定の実施形態に特許請求の範囲を制限すると解釈されるべきではなく、すべてのあり得る実施形態を、そのような特許請求の範囲が権利を与えられる全範囲の均等物とともに含むと解釈されるべきである。したがって、特許請求の範囲は本開示によって制限されない。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目 1)

(a) TRAV17 遺伝子、TRAV21 遺伝子もしくは TRAV10 遺伝子にコードされるアミノ酸配列を有する T 細胞受容体（TCR）鎖可変（V）ドメイン、ならびに配列番号 13～17 及び 86 のうちのいずれか 1 つの CDR3 アミノ酸配列を含む TCR 鎖可変（V）ドメイン、

(b) 配列番号 87～92 のうちのいずれか 1 つの CDR3 アミノ酸配列を含む TCR V ドメイン、及び TRBV7-9 遺伝子にコードされるアミノ酸配列を有する TCR V ドメイン、または

(c) 配列番号 87～92 のうちのいずれか 1 つの CDR3 アミノ酸配列を含む TCR V ドメイン、ならびに配列番号 13～17 及び 86 のうちのいずれか 1 つの CDR3 アミノ酸配列を含む TCR V ドメイン

を含む結合タンパク質をコードする異種性ポリヌクレオチドを含む、操作された免疫細胞であって、

前記コードされる結合タンパク質が、HA-1<sup>H</sup> 抗原を含むペプチドに特異的に結合することができる、HA-1<sup>H</sup> 抗原を含まないペプチドに結合しない、前記操作された免疫細胞。

(項目 2)

(a) 前記コードされる V CDR3 が配列番号 14 のアミノ酸配列を含み、前記コードされる V CDR3 が配列番号 88 のアミノ酸配列を含む、

(b) 前記コードされる V CDR3 が配列番号 13 のアミノ酸配列を含み、前記コードされる V CDR3 が、配列番号 87 のアミノ酸配列を含む、

(c) 前記コードされる V CDR3 が配列番号 15 のアミノ酸配列を含み、前記コードされる V CDR3 が配列番号 89 のアミノ酸配列を含む、

(d) 前記コードされる V CDR3 が配列番号 16 のアミノ酸配列を含み、前記コー

ドされる V CDR 3 が配列番号 90 のアミノ酸配列を含む、

( e ) 前記コードされる V CDR 3 が配列番号 17 のアミノ酸配列を含み、前記コードされる V CDR 3 が配列番号 91 のアミノ酸配列を含む、または

( f ) 前記コードされる V CDR 3 が配列番号 86 のアミノ酸配列を含み、前記コードされる V CDR 3 が配列番号 92 のアミノ酸配列を含む、

項目 1 に記載の操作された免疫細胞。

(項目 3)

前記コードされる V ドメインが配列番号 2、4、6、8、10 及び 12 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列に少なくとも約 90 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、項目 1 または 2 に記載の操作された免疫細胞。

(項目 4)

前記コードされる V ドメインが配列番号 1、3、5、7、9 及び 11 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列に少なくとも約 90 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、項目 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の操作された免疫細胞。

(項目 5)

前記コードされる V ドメインが CDR 1 のアミノ酸配列に変化を含まない、前記コードされる V ドメインが CDR 1 のアミノ酸配列に変化を含まない、または前記コードされる V ドメインの前記 CDR 1 及び前記コードされる V ドメインの前記 CDR 1 がアミノ酸配列に変化を含まない、項目 3 または 4 に記載の操作された免疫細胞。

(項目 6)

前記コードされる V ドメインが CDR 2 のアミノ酸配列に変化を含まない、前記コードされる V ドメインが CDR 2 のアミノ酸配列に変化を含まない、または前記コードされる V ドメインの前記 CDR 2 及び前記コードされる V ドメインの前記 CDR 2 がアミノ酸配列に変化を含まない、項目 3 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の操作された免疫細胞。

(項目 7)

( a ) 前記コードされる V ドメインが配列番号 3 のアミノ酸配列を含むか、それからなり、前記コードされる V ドメインが配列番号 4 のアミノ酸配列を含むか、それからなる、

( b ) 前記コードされる V ドメインが配列番号 1 のアミノ酸配列を含むか、それからなり、前記コードされる V ドメインが配列番号 2 のアミノ酸配列を含むか、それからなる、

( c ) 前記コードされる V ドメインが配列番号 5 のアミノ酸配列を含むか、それからなり、前記コードされる V ドメインが配列番号 6 のアミノ酸配列を含むか、それからなる、

( d ) 前記コードされる V ドメインが配列番号 7 のアミノ酸配列を含むか、それからなり、前記コードされる V ドメインが配列番号 8 のアミノ酸配列を含むか、それからなる、

( e ) 前記コードされる V ドメインが配列番号 9 のアミノ酸配列を含むか、それからなり、前記コードされる V ドメインが配列番号 10 のアミノ酸配列を含むか、それからなる、または

( f ) 前記コードされる V ドメインが配列番号 11 のアミノ酸配列を含むか、それからなり、前記コードされる V ドメインが配列番号 12 のアミノ酸配列を含むか、それからなる、

項目 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の操作された免疫細胞。

(項目 8)

前記コードされる結合タンパク質が配列番号 19 ~ 22、24 及び 26 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列に対して少なくとも約 90 % の配列同一性を有する TCR 鎖定常ドメインを含む、項目 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の操作された免疫細胞。

(項目 9)

前記コードされる結合タンパク質が配列番号 18、23 及び 25 のうちのいずれか 1 つ

のアミノ酸配列に少なくとも約90%の配列同一性を有するTCR 鎖定常ドメインを含む、項目1～8のいずれか1項に記載の操作された免疫細胞。

(項目10)

前記コードされる結合タンパク質が配列番号28、30、32、34、36及び38のうちのいずれか1つのアミノ酸配列に少なくとも約90%同一であるアミノ酸配列を有するTCR 鎖を含む、項目1～9のいずれか1項に記載の操作された免疫細胞。

(項目11)

前記コードされる結合タンパク質が配列番号28、30、32、34、36及び38のうちのいずれか1つのアミノ酸配列を含むか、それからなるTCR 鎖を含む、項目1～10のいずれか1項に記載の操作された免疫細胞。

(項目12)

前記コードされる結合タンパク質が配列番号27、29、31、33、35及び37のうちのいずれか1つのアミノ酸配列に少なくとも約90%同一であるアミノ酸配列を有するTCR 鎖を含む、項目1～11のいずれか1項に記載の操作された免疫細胞。

(項目13)

前記コードされる結合タンパク質が配列番号27、29、31、33、35及び37のうちのいずれか1つのアミノ酸配列を含むか、それからなるTCR 鎖を含む、項目1～12のいずれか1項に記載の操作された免疫細胞。

(項目14)

前記コードされる結合タンパク質が、

(a) 配列番号27のアミノ酸配列を含むか、それからなるTCR 鎖、及び配列番号28のアミノ酸配列を含むか、それからなるTCR 鎖、

(b) 配列番号29のアミノ酸配列を含むか、それからなるTCR 鎖、及び配列番号30のアミノ酸配列を含むか、それからなるTCR 鎖、

(c) 配列番号31のアミノ酸配列を含むか、それからなるTCR 鎖、及び配列番号32のアミノ酸配列を含むか、それからなるTCR 鎖、

(d) 配列番号33のアミノ酸配列を含むか、それからなるTCR 鎖、及び配列番号34のアミノ酸配列を含むか、それからなるTCR 鎖、

(e) 配列番号35のアミノ酸配列を含むか、それからなるTCR 鎖、及び配列番号36のアミノ酸配列を含むか、それからなるTCR - 鎖、または

(f) 配列番号37のアミノ酸配列を含むか、それからなるTCR 鎖、及び配列番号38のアミノ酸配列を含むか、それからなるTCR - 鎖

含む、項目8～13のいずれか1項に記載の操作された免疫細胞。

(項目15)

(i) 前記TCR 鎖をコードする異種ポリヌクレオチド及び(ii) 前記TCR 鎖をコードする異種ポリヌクレオチドが単一オープンリーディングフレーム中に含まれ、前記単一オープンリーディングフレームが、(i) 及び(ii) の間に配置される自己切断ペプチドをコードするポリヌクレオチドをさらに含む、項目10～14のいずれか1項に記載の操作された免疫細胞。

(項目16)

前記自己切断ペプチドをコードする前記ポリヌクレオチドが配列番号76～84のうちのいずれか1つのヌクレオチド配列を含むか、それからなる、項目15に記載の操作された免疫細胞。

(項目17)

前記単一オープンリーディングフレームが配列番号59～63のうちのいずれか1つのヌクレオチド配列に少なくとも約80%同一であるヌクレオチド配列を含む、項目15または16に記載の操作された免疫細胞。

(項目18)

前記単一オープンリーディングフレームが配列番号59～63のうちのいずれか1つのヌクレオチド配列を含むか、それからなる、項目17に記載の操作された免疫細胞。

(項目 19)

前記コードされる単一オープンリーディングフレームが配列番号 53 ~ 57 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含むか、それからなる、項目 15 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の操作された免疫細胞。

(項目 20)

前記コードされる結合タンパク質が H A - 1<sup>H</sup> ペプチド：H L A 複合体に特異的に結合することができる、項目 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の操作された免疫細胞。

(項目 21)

前記 H L A が H L A - A \* 0201 を含む、項目 20 に記載の操作された免疫細胞。

(項目 22)

前記 H A - 1<sup>H</sup> ペプチドがアミノ酸配列 V L H D D L L E A (配列番号 66) を含む、項目 1 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の操作された免疫細胞。

(項目 23)

前記コードされる結合タンパク質が T C R、T C R の抗原結合性断片またはキメラ抗原受容体 (C A R) を含む、項目 1 ~ 22 のいずれか 1 項に記載の操作された免疫細胞。

(項目 24)

前記 T C R の前記抗原結合性断片が単鎖 T C R (s c T C R) を含む、項目 23 に記載の操作された免疫細胞。

(項目 25)

前記コードされる結合タンパク質が C A R を含む、項目 23 に記載の操作された免疫細胞。

(項目 26)

前記コードされる結合タンパク質が T C R を含む、項目 23 に記載の操作された免疫細胞。

(項目 27)

(a) 安全スイッチタンパク質、  
(b) 選択マーカー、  
(c) C D 8 共受容体 鎖  
(d) C D 8 共受容体 鎖、または  
(e) これらの任意の組み合わせ  
をコードする異種性ポリヌクレオチドをさらに含む、項目 1 ~ 26 のいずれか 1 項に記載の操作された免疫細胞。

(項目 28)

前記コードされる安全スイッチタンパク質が、  
(i) トランケートされた E G F 受容体 (t E G F R)、  
(i i) i C a s p 9、  
(i i i) R Q R ポリペプチド、  
(i v) m y c エピトープ、または  
(v) これらの任意の組み合わせ  
を含む、項目 27 に記載の操作された免疫細胞。

(項目 29)

前記コードされる選択マーカーが、  
(i) R Q R ポリペプチド、  
(i i) トランケートされた低親和性神経成長因子 (t N G F R)、  
(i i i) トランケートされた C D 19 (t C D 19)、  
(i v) トランケートされた C D 34 (t C D 34)、または  
(v) これらの任意の組み合わせ  
を含む、項目 27 または 28 に記載の操作された免疫細胞。

(項目 30)

前記コードされる C D 8 共受容体が配列番号 71 ~ 75 のうちのいずれか 1 つのアミノ

酸配列を含む 鎖を含む、項目 27 ~ 29 のいずれか 1 項に記載の操作された免疫細胞。  
(項目 31)

前記コードされる CD8 共受容体が、配列番号 69 のアミノ酸配列を有する RQR ポリペプチドを含む組換え CD8 共受容体である、項目 27 ~ 30 のいずれか 1 項に記載の操作された免疫細胞。

(項目 32)

前記コードされる RQR ポリペプチドが、前記コードされる CD8 共受容体の 鎖中に含まれる、項目 31 に記載の操作された免疫細胞。

(項目 33)

前記コードされる RQR ポリペプチドが、前記コードされる CD8 共受容体の 鎖中に含まれる、項目 31 または 32 に記載の操作された免疫細胞。

(項目 34)

i C a s p 9 をコードする異種性ポリヌクレオチド及び RQR ポリペプチドを含む 鎖を含む組換え CD8 共受容体タンパク質をコードする異種性ポリヌクレオチドを含む、項目 32 に記載の操作された免疫細胞。

(項目 35)

5' から 3' に、( [ i C a s p 9 ポリペプチド ] - [ ブタテッシュウウイルス 2 A ( P 2 A ) ペプチド ] - [ T C R 鎖 ] - [ P 2 A ペプチド ] - [ T C R 鎖 ] - [ P 2 A ペプチド ] - [ R Q R ポリペプチドを含む CD8 鎖 ] - [ P 2 A ペプチド ] - [ C D 8 鎖 ] ) をコードする異種性ポリヌクレオチドを含む、項目 32 または 34 に記載の操作された免疫細胞。

(項目 36)

前記 T C R 鎖をコードするポリヌクレオチドが配列番号 41 のヌクレオチド配列を含むか、それからなり、前記 T C R 鎖をコードするポリヌクレオチドが配列番号 42 のヌクレオチド配列を含むか、それからなる、項目 27 ~ 35 のいずれか 1 項に記載の操作された免疫細胞。

(項目 37)

配列番号 85 のヌクレオチド配列を含むか、それからなる異種性導入遺伝子ポリヌクレオチドを含む、操作された免疫細胞。

(項目 38)

前記免疫細胞が T 細胞、NK 細胞、または NK - T 細胞である、項目 1 ~ 37 のいずれか 1 項に記載の操作された免疫細胞。

(項目 39)

前記免疫細胞が CD4<sup>+</sup> T 細胞または CD8<sup>+</sup> T 細胞である、項目 38 に記載の操作された免疫細胞。

(項目 40)

前記免疫細胞が PD - 1 遺伝子、LAG3 遺伝子、TIM3 遺伝子、CTLA4 遺伝子、HLA 成分遺伝子、TCR 成分遺伝子またはこれらの任意の組み合わせの染色体遺伝子ノックアウトを含む、項目 39 に記載の操作された免疫細胞。

(項目 41)

前記染色体遺伝子ノックアウトが、 1 マクログロブリン遺伝子、 2 マクログロブリン遺伝子、 3 マクログロブリン遺伝子、 1 ミクログロブリン遺伝子または 2 ミクログロブリン遺伝子から選択される HLA 成分遺伝子のノックアウトを含む、項目 40 に記載の操作された免疫細胞。

(項目 42)

前記染色体遺伝子ノックアウトが、TCR 可変領域遺伝子、TCR 可変領域遺伝子、TCR 定常領域遺伝子またはこれらの組み合わせから選択される TCR 成分遺伝子のノックアウトを含む、項目 41 に記載の操作された免疫細胞。

(項目 43)

項目 1 ~ 42 のいずれか 1 項に記載の操作された免疫細胞及び医薬的に許容可能な担体

、希釈剤または賦形剤を含む、組成物。

(項目 4 4)

有効量の ( i ) 項目 1 ~ 4 2 のいずれか 1 項に記載の操作された免疫細胞または ( i i ) 項目 4 3 に記載の組成物を含む、単位用量。

(項目 4 5)

約 1 : 1 の比率で、( i ) 少なくとも約 3 0 % の操作された C D 4 + T 細胞を含む組成物を ( i i ) 少なくとも約 3 0 % の操作された C D 8 + T 細胞を含む組成物と組み合わせて含み、実質的にナイーブ T 細胞を含まない、項目 4 4 に記載の単位用量。

(項目 4 6)

対象において、H A - 1 <sup>H</sup> 抗原の発現を特徴とする過剰増殖性障害を治療するための、またはそうした過剰増殖性障害の再発を防止するための方法であって、項目 4 4 または 4 5 に記載の単位用量を前記対象に投与し、それによって、前記過剰増殖性障害を治療することを含む、前記方法。

(項目 4 7)

前記 H A - 1 <sup>H</sup> 抗原が、前記対象の過剰増殖細胞が発現する H L A 複合体中に存在する、項目 4 6 に記載の方法。

(項目 4 8)

前記過剰増殖性障害が血液悪性腫瘍を含む、項目 4 6 または 4 7 に記載の方法。

(項目 4 9)

前記血液悪性腫瘍が、白血病、リンパ腫、骨髄異形成障害、または骨髄腫を含む、項目 4 8 に記載の方法。

(項目 5 0)

前記血液悪性腫瘍が白血病を含む、項目 4 9 に記載の方法。

(項目 5 1)

前記白血病が、急性骨髄性白血病 ( A M L )、急性リンパ性白血病 ( A L L )、混合表現型急性白血病 ( M P A L )、慢性骨髄性白血病 ( C M L )、B 細胞前リンパ球性白血病、ヘアリーセル白血病、または慢性リンパ性白血病 ( C L L ) から選択される、項目 5 0 に記載の方法。

(項目 5 2)

前記血液障害がリンパ腫を含む、項目 5 1 に記載の方法。

(項目 5 3)

前記リンパ腫が、ホジキンリンパ腫 ( H L )、非ホジキンリンパ腫 ( N H L )、中枢神経系リンパ腫、小リンパ球性リンパ腫 ( S L L )、C D 3 7 + 樹状細胞リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、脾臓周辺帯リンパ腫、粘膜関連 ( M A L T ) リンパ組織の節外性辺縁帯 B 細胞リンパ腫、結節性辺縁帯 B 細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、縦隔 ( 胸腺 ) 大細胞型 B 細胞リンパ腫、前駆 B リンパ芽球性リンパ腫、免疫芽球性大細胞型リンパ腫、血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫、原発性体液性リンパ腫、またはパーキットリンパ腫から選択される、項目 5 2 に記載の方法。

(項目 5 4)

前記血液悪性腫瘍が骨髄異形成障害を含む、項目 4 9 に記載の方法。

(項目 5 5)

前記骨髄異形成障害が、単一血球系統の異形成を伴う不応性血球減少症 ( 不応性貧血、不応性好中球減少症及び不応性血小板減少症 )、環状鉄芽球を伴う不応性貧血 ( R A R S )、環状鉄芽球を伴う不応性貧血 - 血小板増加症 ( R A R S - t )、多血球系異形成を伴う不応性血球減少症 ( R C M D )、多血球系異形成と環状鉄芽球を伴う不応性血球減少症 ( R C M D - R S )、芽球増加を伴う不応性貧血 ( R A E B )、分類不可能な脊髄形成異常、または小児期の不応性血球減少症から選択される、項目 5 4 に記載の方法。

(項目 5 6)

前記対象が造血細胞移植 ( H C T ) を受けているか、以前に受けていた、項目 4 6 ~ 5

5のいずれか1項に記載の方法。

(項目57)

前記HCTが、HLA成分をコードする遺伝子の染色体ノックアウト、TCR成分をコードする遺伝子の染色体ノックアウト、または両方を含むドナー造血細胞を含む、項目56に記載の方法。

(項目58)

前記対象がリンパ球枯渇化学療法を以前に受けたことがあった、項目46～57のいずれか1項に記載の方法。

(項目59)

前記リンパ球枯渇化学療法が、シクロホスファミド、フルダラビン、抗胸腺細胞グロブリン、またはこれらの組み合わせを含んでいた、項目58に記載の方法。

(項目60)

前記単位用量に含まれる前記操作された細胞の1つまたは複数が前記対象に対して同種異系である、項目46～59のいずれか1項に記載の方法。

(項目61)

項目27～42のいずれか1項に記載され、安全スイッチタンパク質をコードする異種性ポリヌクレオチドを含む操作された免疫細胞を以前に与えられたことがある対象に、前記対象において、以前に投与された操作された免疫細胞を除去するのに有効な量で、前記安全スイッチタンパク質の同族化合物を含む投与することを含む、養子免疫療法のモジュレート方法。

(項目62)

(a)前記安全スイッチタンパク質がtEGRを含み、前記同族化合物がセツキシマブである、

(b)前記安全スイッチタンパク質がiCasp9を含み、前記同族化合物がAP1903である、

(c)前記安全スイッチタンパク質がRQRポリペプチドを含み、前記同族化合物がリツキシマブである、

(d)前記安全スイッチタンパク質がmyc結合ドメインを含み、前記同族化合物が前記myc結合ドメインに特異的な抗体である、または

(e)(a)～(d)の任意の組み合わせである、

項目61に記載の方法。

(項目63)

前記安全スイッチがiCasp9及び前記iCasp9に結合した前記AP1903を含む、項目62に記載の方法。

(項目64)

結合タンパク質をコードする単離ポリヌクレオチドであって、前記コードされる結合タンパク質が、

(a)TRAV17遺伝子、TRAV21遺伝子もしくはTRAV10遺伝子にコードされるアミノ酸配列を有するT細胞受容体(TCR)鎖可変(V)ドメイン、ならびに配列番号13～17及び86のうちのいずれか1つのCDR3アミノ酸配列を含むTCR鎖可変(V)ドメイン、

(b)配列番号87～92のうちのいずれか1つのCDR3アミノ酸配列を含むTCRVドメイン、及びTRBV7-9遺伝子にコードされるアミノ酸配列を有するTCRVドメイン、または

(c)配列番号87～92のうちのいずれか1つのCDR3アミノ酸配列を含むTCRVドメイン、ならびに配列番号13～17及び86のうちのいずれか1つのCDR3アミノ酸配列を含むTCRVドメイン

を含み、

前記コードされる結合タンパク質が、HA-1<sup>H</sup>抗原を含むペプチドに特異的に結合することができる、HA-1<sup>H</sup>抗原を含まないペプチドに結合せず、前記ポリヌクレオチドが

宿主細胞での発現のためにコドン最適化される、前記単離ポリヌクレオチド。

(項目 6 5)

( a ) 前記コードされる V C D R 3 が配列番号 1 4 のアミノ酸配列を含み、前記コードされる V C D R 3 が配列番号 8 8 のアミノ酸配列を含む、

( b ) 前記コードされる V C D R 3 が配列番号 1 3 のアミノ酸配列を含み、前記コードされる V C D R 3 が配列番号 8 7 のアミノ酸配列を含む、

( c ) 前記コードされる V C D R 3 が配列番号 1 5 のアミノ酸配列を含み、前記コードされる V C D R 3 が配列番号 8 9 のアミノ酸配列を含む、

( d ) 前記コードされる V C D R 3 が配列番号 1 6 のアミノ酸配列を含み、前記コードされる V C D R 3 が配列番号 9 0 のアミノ酸配列を含む、または

( e ) 前記コードされる V C D R 3 が配列番号 1 7 のアミノ酸配列を含み、前記コードされる V C D R 3 が配列番号 9 1 のアミノ酸配列を含む、

項目 6 4 に記載の単離ポリヌクレオチド。

(項目 6 6)

前記コードされる V ドメインが配列番号 2、4、6、8、10 及び 12 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列に少なくとも約 90 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、項目 6 4 または 6 5 に記載の単離ポリヌクレオチド。

(項目 6 7)

前記コードされる V ドメインが配列番号 1、3、5、7、9 及び 11 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列に少なくとも約 90 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、項目 6 4 ~ 6 6 のいずれか 1 項に記載の単離ポリヌクレオチド。

(項目 6 8)

前記コードされる V ドメインが C D R 1 のアミノ酸配列に変化を含まない、前記コードされる V ドメインが C D R 1 のアミノ酸配列に変化を含まない、または前記コードされる V ドメインの前記 C D R 1 及び前記コードされる V ドメインの前記 C D R 2 がアミノ酸配列に変化を含まない、項目 6 6 または 6 7 に記載の単離ポリヌクレオチド。

(項目 6 9)

前記コードされる V ドメインが C D R 2 のアミノ酸配列に変化を含まない、前記コードされる V ドメインが C D R 2 のアミノ酸配列に変化を含まない、または前記コードされる V ドメインの前記 C D R 2 及び前記コードされる V ドメインの前記 C D R 2 がアミノ酸配列に変化を含まない、項目 6 6 ~ 6 8 のいずれか 1 項に記載の単離ポリヌクレオチド。

(項目 7 0)

( a ) 前記コードされる V ドメインが配列番号 3 のアミノ酸配列を含むか、それからなり、前記コードされる V ドメインが配列番号 4 のアミノ酸配列を含むか、それからなる、

( b ) 前記コードされる V ドメインが配列番号 1 のアミノ酸配列を含むか、それからなり、前記コードされる V ドメインが配列番号 2 のアミノ酸配列を含むか、それからなる、

( c ) 前記コードされる V ドメインが配列番号 5 のアミノ酸配列を含むか、それからなり、前記コードされる V ドメインが配列番号 6 のアミノ酸配列を含むか、それからなる、

( d ) 前記コードされる V ドメインが配列番号 7 のアミノ酸配列を含むか、それからなり、前記コードされる V ドメインが配列番号 8 のアミノ酸配列を含むか、それからなる、

( e ) 前記コードされる V ドメインが配列番号 9 のアミノ酸配列を含むか、それからなり、前記コードされる V ドメインが配列番号 10 のアミノ酸配列を含むか、それからなる、

( f ) 前記コードされる V ドメインが配列番号 11 のアミノ酸配列を含むか、それからなり、前記コードされる V ドメインが配列番号 12 のアミノ酸配列を含むか、それか

らなる

項目 6 4 ~ 6 9 のいずれか 1 項に記載の単離ポリヌクレオチド。

(項目 7 1)

前記コードされる結合タンパク質が配列番号 1 9 ~ 2 2、2 4 及び 2 6 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列に少なくとも約 9 0 % の配列同一性を有する T C R 鎖定常ドメインを含む、項目 6 4 ~ 7 0 のいずれか 1 項に記載の単離ポリヌクレオチド。

(項目 7 2)

前記コードされる結合タンパク質が配列番号 1 8、2 3 及び 2 5 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列に少なくとも約 9 0 % の配列同一性を有する T C R 鎖定常ドメインを含む、項目 6 4 ~ 7 1 のいずれか 1 項に記載の単離ポリヌクレオチド。

(項目 7 3)

前記コードされる結合タンパク質が配列番号 2 8、3 0、3 2、3 4、3 6 及び 3 8 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列に少なくとも約 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を有する T C R 鎖を含む、項目 6 4 ~ 7 2 のいずれか 1 項に記載の単離ポリヌクレオチド。

(項目 7 4)

前記コードされる結合タンパク質が配列番号 2 8、3 0、3 2、3 4、3 6 及び 3 8 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含むか、それからなる T C R 鎖を含む、項目 6 4 ~ 7 3 のいずれか 1 項に記載の単離ポリヌクレオチド。

(項目 7 5)

前記 T C R 鎖をコードするポリヌクレオチドが配列番号 4 0、4 2、4 6、4 8、5 0 または 5 2 のうちのいずれか 1 つのヌクレオチド配列を含むか、それからなる、項目 7 4 に記載の単離ポリヌクレオチド。

(項目 7 6)

前記コードされる結合タンパク質が配列番号 2 7、2 9、3 1、3 3、3 5 及び 3 7 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列に少なくとも約 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を有する T C R 鎖を含む、項目 6 4 ~ 7 5 のいずれか 1 項に記載の単離ポリヌクレオチド。

(項目 7 7)

前記コードされる結合タンパク質が配列番号 2 7、2 9、3 1、3 3、3 5 及び 3 7 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含むか、それからなる T C R 鎖を含む、項目 6 4 ~ 7 6 のいずれか 1 項に記載の単離ポリヌクレオチド。

(項目 7 8)

前記 T C R 鎖をコードするポリヌクレオチドが配列番号 3 9、4 1、4 3、4 5、4 7、4 9 または 5 1 のうちのいずれか 1 つのヌクレオチド配列を含むか、それからなる、項目 7 7 に記載の単離ポリヌクレオチド。

(項目 7 9)

前記コードされる結合タンパク質が、

( a ) 配列番号 2 7 のアミノ酸配列を含むか、それからなる T C R 鎖、及び配列番号 2 8 のアミノ酸配列を含むか、それからなる T C R 鎖、

( b ) 配列番号 2 9 のアミノ酸配列を含むか、それからなる T C R 鎖、及び配列番号 3 0 のアミノ酸配列を含むか、それからなる T C R 鎖、

( c ) 配列番号 3 1 のアミノ酸配列を含むか、それからなる T C R 鎖、及び配列番号 3 2 のアミノ酸配列を含むか、それからなる T C R 鎖、

( d ) 配列番号 3 3 のアミノ酸配列を含むか、それからなる T C R 鎖、及び配列番号 3 4 のアミノ酸配列を含むか、それからなる T C R 鎖、

( e ) 配列番号 3 5 のアミノ酸配列を含むか、それからなる T C R 鎖、及び配列番号 3 6 のアミノ酸配列を含むか、それからなる T C R - 鎖、または

( f ) 配列番号 3 7 のアミノ酸配列を含むか、それからなる T C R 鎖、及び配列番号 3 8 のアミノ酸配列を含むか、それからなる T C R - 鎖

を含む、項目 6 4 ~ 7 8 のいずれか 1 項に記載の単離ポリヌクレオチド。

(項目 8 0)

前記 T C R 鎖をコードする前記ポリヌクレオチドと前記 T C R 鎖をコードする前記ポリヌクレオチドの間に配置される自己切断ペプチドをコードするポリヌクレオチドを含む、項目 6 4 ~ 7 9 のいずれか 1 項に記載の単離ポリヌクレオチド。

(項目 8 1)

前記コードされる自己切断ペプチドが配列番号 7 6 ~ 8 4 のうちのいずれか 1 つのヌクレオチド配列を含むか、それからなる、項目 8 0 に記載の単離ポリヌクレオチド。

(項目 8 2)

前記単一オープンリーディングフレームが配列番号 5 9 ~ 6 3 のうちのいずれか 1 つのヌクレオチド配列に少なくとも約 8 0 % 同一であるヌクレオチド配列を含む、項目 8 0 または 8 1 に記載の単離ポリヌクレオチド。

(項目 8 3)

前記単一オープンリーディングフレームが配列番号 5 9 ~ 6 3 のうちのいずれか 1 つのヌクレオチド配列を含むか、それからなる、項目 8 2 に記載の単離ポリヌクレオチド。

(項目 8 4)

前記コードされる ( [ T C R 鎖、自己切断ペプチド、T C R 鎖 ] ) が配列番号 5 3 ~ 5 7 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含むか、それからなる、項目 8 0 ~ 8 3 のいずれか 1 項に記載の単離ポリヌクレオチド。

(項目 8 5)

前記コードされる結合タンパク質が H A - 1<sup>H</sup> ペプチド : H L A 複合体に特異的に結合することができる、項目 6 4 ~ 8 4 のいずれか 1 項に記載の単離ポリヌクレオチド。

(項目 8 6)

前記 H L A が H L A - A \* 0 2 0 1 を含む、項目 8 5 に記載の単離ポリヌクレオチド。

(項目 8 7)

前記 H A - 1<sup>H</sup> ペプチドがアミノ酸配列 V L H D D L L E A ( 配列番号 6 6 ) を含む、項目 6 4 ~ 8 6 のいずれか 1 項に記載の単離ポリヌクレオチド。

(項目 8 8)

前記コードされる結合タンパク質が T C R、T C R の抗原結合性断片またはキメラ抗原受容体 ( C A R ) を含む、項目 6 4 ~ 8 7 のいずれか 1 項に記載の単離ポリヌクレオチド。

(項目 8 9)

前記 T C R の前記抗原結合性断片が単鎖 T C R ( s c T C R ) を含む、項目 8 8 に記載の単離ポリヌクレオチド。

(項目 9 0)

前記コードされる結合タンパク質が C A R を含む、項目 8 8 に記載の単離ポリヌクレオチド。

(項目 9 1)

前記コードされる結合タンパク質が T C R を含む、項目 8 8 に記載の単離ポリヌクレオチド。

(項目 9 2)

( a ) 安全スイッチタンパク質、  
( b ) 選択マーカ、  
( c ) C D 8 共受容体 鎖、  
( d ) C D 8 共受容体 鎖、または  
( e ) これらの任意の組み合わせ  
をコードするポリヌクレオチドをさらに含む、項目 6 4 ~ 9 1 のいずれか 1 項に記載の単離ポリヌクレオチド。

(項目 9 3)

前記コードされる安全スイッチタンパク質が、  
( i ) トランケートされた E G F 受容体 ( t E G F R )、  
( i i ) i C a s p 9、

( i i i ) R Q R ポリペプチド、  
( i v ) m y c エピトープ、または  
( v ) これらの任意の組み合わせ  
 を含む、項目 9 2 に記載の単離ポリヌクレオチド。  
 (項目 9 4)

前記コードされる選択マーカが、  
( i ) R Q R ポリペプチド、  
( i i ) トランケートされた低親和性神経成長因子 ( t N G F R )、  
( i i i ) トランケートされた C D 1 9 ( t C D 1 9 )、  
( i v ) トランケートされた C D 3 4 ( t C D 3 4 )、または  
( v ) これらの任意の組み合わせ  
 を含む、項目 9 2 または 9 3 に記載の単離ポリヌクレオチド。  
 (項目 9 5)

前記コードされる C D 8 共受容体が配列番号 7 1 ~ 7 5 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む 鎖を含む、項目 9 2 ~ 9 4 のいずれか 1 項に記載の単離ポリヌクレオチド。

(項目 9 6)  
 前記コードされる C D 8 共受容体が、配列番号 6 9 のアミノ酸配列を有する R Q R ポリペプチドを含む組換え C D 8 共受容体である、項目 9 2 ~ 9 5 のいずれか 1 項に記載の単離ポリヌクレオチド。

(項目 9 7)  
 前記 R Q R ポリペプチドをコードする前記ポリヌクレオチドが前記コードされる C D 8 共受容体の 鎖をコードするポリヌクレオチド中に含まれる、項目 9 6 に記載の単離ポリヌクレオチド。

(項目 9 8)  
 前記 R Q R ポリペプチドをコードする前記ポリヌクレオチドが前記コードされる C D 8 - 共受容体の 鎖をコードするポリヌクレオチド中に含まれる、項目 9 6 または 9 7 に記載の単離ポリヌクレオチド。

(項目 9 9)  
 i C a s p 9 をコードするポリヌクレオチド、及び R Q R ポリペプチドを含む 鎖を含む組換え C D 8 共受容体タンパク質をコードするポリヌクレオチドを含む、項目 9 8 に記載の単離ポリヌクレオチド。

(項目 1 0 0)  
 5 ' から 3 ' に、( [ 安全スイッチタンパク質をコードするポリヌクレオチド ] - [ 自己切断ペプチドをコードするポリヌクレオチド ] - [ T C R 鎖をコードする前記ポリヌクレオチド ] - [ 自己切断ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド ] - [ T C R 鎖をコードするポリヌクレオチド ] - [ 自己切断ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド ] - [ R Q R ポリペプチドを含む C D 8 鎖をコードするポリヌクレオチド ] - [ 自己切断ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド ] - [ C D 8 鎖をコードするポリヌクレオチド ] ) を含む単一オープンリーディングフレームを含む、項目 9 9 に記載の単離ポリヌクレオチド。

(項目 1 0 1)  
 前記単一オープンリーディングフレームが、5 ' から 3 ' に、( [ i C a s p 9 ポリペプチド ] - [ プタテッシュウウイルス 2 A ( P 2 A ) ペプチド ] - [ T C R 鎖 ] - [ P 2 A ペプチド ] - [ T C R 鎖 ] - [ P 2 A ペプチド ] - [ R Q R ポリペプチドを含む C D 8 鎖 ] - [ P 2 A ペプチド ] - [ C D 8 鎖 ] ) をコードする、項目 1 0 0 に記載の単離ポリヌクレオチド。

(項目 1 0 2)  
 前記 T C R 鎖をコードするポリヌクレオチドが配列番号 4 1 のヌクレオチド配列を含むか、それからなり、前記 T C R 鎖をコードするポリヌクレオチドが配列番号 4 2 のヌ

クレオチド配列を含むか、それからなる、項目 92 ~ 101 のいずれか 1 項に記載の単離ポリヌクレオチド。

(項目 103)

前記ポリヌクレオチドが配列番号 85 のヌクレオチド配列を含むか、それからなる、単離ポリヌクレオチド。

(項目 104)

前記単離ポリヌクレオチドが T 細胞における発現のためにコドン最適化される、項目 64 ~ 103 のいずれか 1 項に記載の単離ポリヌクレオチド。

(項目 105)

項目 64 ~ 104 のいずれか 1 項に記載のポリヌクレオチドに作動的に連結した発現制御配列を含む、導入遺伝子コンストラクト。

(項目 106)

(a) 安全スイッチタンパク質をコードするポリヌクレオチド、

(b) TCR 鎖をコードするポリヌクレオチド、

(c) TCR 鎖をコードするポリヌクレオチド、

(b) 選択マーカをコードするポリヌクレオチド、

(c) CD8 共受容体 鎖をコードするポリヌクレオチド、及び

(d) CD8 共受容体 鎖をコードするポリヌクレオチド

を含む単一オープンリーディングフレームに作動的に連結した発現制御配列を含む、導入遺伝子コンストラクト。

(項目 107)

前記コードされる安全スイッチタンパク質が、

(i) トランケートされた EGF 受容体 (tEGFR)、

(ii) iCasp9、

(iii) RQR ポリペプチド、

(iv) myc エピトープ、または

(v) これらの任意の組み合わせ

を含む、項目 106 に記載の導入遺伝子コンストラクト。

(項目 108)

前記コードされる選択マーカが、

(i) RQR ポリペプチド；

(ii) トランケートされた低親和性神経成長因子 (tNGFR)、

(iii) トランケートされた CD19 (tCD19)、

(iv) トランケートされた CD34 (tCD34)、または

(v) これらの任意の組み合わせ

を含む、項目 106 または 107 に記載の導入遺伝子コンストラクト。

(項目 109)

前記コードされる CD8 共受容体が、配列番号 69 のアミノ酸配列を有する RQR ポリペプチドを含む組換え CD8 共受容体である、項目 106 ~ 108 のいずれか 1 項に記載の導入遺伝子コンストラクト。

(項目 110)

前記コードされる RQR ポリペプチドが、前記コードされる CD8 鎖中または前記コードされる CD8 鎖中に含まれる、項目 109 に記載の導入遺伝子コンストラクト。

(項目 111)

前記単一オープンリーディングフレームが、

(a) 安全スイッチタンパク質をコードするポリヌクレオチド、

(b) TCR 鎖をコードするポリヌクレオチド、

(c) TCR 鎖をコードするポリヌクレオチド、

(d) RQR ポリペプチドを含む CD8 鎖をコードするポリヌクレオチド、及び

(e) CD 鎖をコードするポリヌクレオチド

を含む、項目 1 1 0 に記載の導入遺伝子コンストラクト。

(項目 1 1 2)

前記単一オープンリーディングフレームが、5' から 3' に、( [安全スイッチタンパク質をコードする前記ポリヌクレオチド] - [自己切断ペプチドをコードするポリヌクレオチド] - [TCR 鎖をコードする前記ポリヌクレオチド] - [自己切断ポリペプチドをコードする前記ポリヌクレオチド] - [TCR 鎖をコードする前記ポリヌクレオチド] - [自己切断ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド] - [RQRポリペプチドを含むCD8 鎖をコードする前記ポリヌクレオチド] - [自己切断ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド] - [CD8 鎖をコードする前記ポリヌクレオチド]) をコードする、項目 1 1 1 に記載の導入遺伝子コンストラクト。

(項目 1 1 3)

前記単一オープンリーディングフレームが 5' から 3' に、( [iCas9ポリペプチド] - [P2Aペプチド] - [TCR 鎖] - [P2Aペプチド] - [TCR 鎖] - [P2Aペプチド] - [RQRポリペプチドを含むCD8 鎖] - [P2Aペプチド] - [CD8 鎖]) をコードする、項目 1 1 2 に記載の導入遺伝子コンストラクト。

(項目 1 1 4)

項目 1 0 6 ~ 1 1 3 のいずれか 1 項に記載の導入遺伝子コンストラクトを含む、ベクター。

(項目 1 1 5)

前記導入遺伝子コンストラクトを宿主細胞に送達することができる、項目 1 1 4 に記載のベクター。

(項目 1 1 6)

前記宿主細胞が造血前駆細胞またはヒト免疫系細胞である、項目 1 1 5 に記載のベクター。

(項目 1 1 7)

前記ヒト免疫系細胞がCD4<sup>+</sup>T細胞、CD8<sup>+</sup>T細胞、CD4<sup>-</sup>CD8<sup>-</sup>二重陰性T細胞、        T細胞、ナチュラルキラー細胞、樹状細胞、またはこれらの任意の組み合わせである、項目 1 1 6 に記載のベクター。

(項目 1 1 8)

前記免疫系細胞がCD4<sup>+</sup>細胞またはCD8<sup>+</sup>T細胞である、項目 1 1 7 に記載のベクター。

(項目 1 1 9)

前記T細胞がナイーブT細胞、セントラルメモリーT細胞、エフェクターメモリーT細胞、またはこれらの任意の組み合わせである、項目 1 1 7 に記載のベクター。

(項目 1 2 0)

ウイルスベクターである、項目 1 1 4 ~ 1 1 9 のいずれか 1 項に記載のベクター。

(項目 1 2 1)

前記ウイルスベクターがレンチウイルスベクターまたは          - レトロウイルスベクターである、項目 1 2 0 に記載の発現ベクター。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】配列表

【補正方法】変更

【補正の内容】

【配列表】

2019531074000001.app