

【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 1 年 11 月 7 日 (2019.11.7)

【公表番号】特表 2019-503672 (P2019-503672A)

【公表日】平成 31 年 2 月 14 日 (2019.2.14)

【年通号数】公開・登録公報 2019-006

【出願番号】特願 2018-531201 (P2018-531201)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/62 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

C 1 2 N 5/0783 (2010.01)

C 1 2 N 5/0735 (2010.01)

C 1 2 N 5/0775 (2010.01)

C 1 2 N 15/12 (2006.01)

C 1 2 N 15/86 (2006.01)

C 0 7 K 19/00 (2006.01)

C 0 7 K 14/725 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 K 35/17 (2015.01)

A 6 1 K 35/76 (2015.01)

A 6 1 K 35/545 (2015.01)

A 6 1 K 35/28 (2015.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/62 Z N A Z

C 1 2 N 5/10

C 1 2 N 5/0783

C 1 2 N 5/0735

C 1 2 N 5/0775

C 1 2 N 15/12

C 1 2 N 15/86 Z

C 0 7 K 19/00

C 0 7 K 14/725

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 35/17 Z

A 6 1 K 35/76

A 6 1 K 35/545

A 6 1 K 35/28

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 K 39/395 E

A 6 1 P 43/00 1 2 1

【手続補正書】

【提出日】令和 1 年 9 月 30 日 (2019.9.30)

【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】

T細胞受容体(TCR)遺伝子の発現がTCRA遺伝子のエクソンc1、c2またはc3の改変によってモジュレートされる、単離細胞。

【請求項 2】

配列番号8～21および/または92～103のいずれかに示す標的部位に結合するDNA結合ドメインならびに機能的(functional)ドメインを含む外因性融合分子を含む、請求項1に記載の細胞。

【請求項 3】

配列番号8～21、92～103、AACAGT、AGTGCT、CTCCT、TTGAAA、TGGACTTおよび/またはAATCCTCの1つまたは複数の中に挿入および/または欠失を含む、請求項1に記載の細胞。

【請求項 4】

不活性化ベータ2ミクログロブリン(B2M)、PD1および/またはCTLA4遺伝子をさらに含む、請求項1から3のいずれかに記載の細胞。

【請求項 5】

キメラ抗原受容体(CAR)をコードする導入遺伝子、抗体結合T細胞受容体(ACR)をコードする導入遺伝子および/または工学技術で作製されたTCRをコードする導入遺伝子をさらに含む、請求項1から4のいずれかに記載の細胞。

【請求項 6】

リンパ系細胞、幹細胞または前駆細胞である、請求項1から5のいずれかに記載の細胞。

【請求項 7】

T細胞、人工多能性幹細胞(iPSC)、胚性幹細胞、間葉系幹細胞(MSC)または造血幹細胞(HSC)である、請求項5に記載の細胞。

【請求項 8】

請求項1から7のいずれかに記載の細胞を含む、医薬組成物。

【請求項 9】

TCR遺伝子のエクソンc1、c2またはc3に結合するDNA結合ドメインと、転写制御ドメインまたはヌクレアーゼドメインとを含む融合分子であって、該DNA結合ドメインが表1の1つの行に示すジンクフィンガータンパク質(ZFP)または表2の1つの行に示す単一ガイドRNA(sgRNA)を含む、融合分子。

【請求項 10】

請求項9に記載の前記融合分子をコードする、ポリヌクレオチド。

【請求項 11】

ウイルスベクター、プラスミドまたはmRNAである、請求項10に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 12】

がんを処置または予防するための、請求項1から7のいずれかに記載の細胞を含む組成物または請求項8に記載の医薬組成物であって、該組成物または該医薬組成物が、がんを有する被験体に導入されることを特徴とする、組成物または医薬組成物。

【請求項 13】

がんを有する被験体の処置のための、請求項1から7のいずれかに記載の細胞を含む組成物または請求項8に記載の医薬組成物または請求項9に記載の融合分子を含む組成物または請求項10に記載のポリヌクレオチドを含む組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】 0 0 2 9

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 0 2 9 】

さらに、本明細書に記載されるいずれの方法も *in vitro*、*in vivo* および / または *ex vivo* で実施することができる。ある特定の実施形態では、方法は、例えば T 細胞を改変して、それらを、被験体（例えば、がんを有する被験体）を処置する同種異系の状況（*allogenic setting*）における治療剤として有用にするために、*ex vivo* で実施される。処置および / または予防することができるがんの非限定的例には、肺癌、脾臓がん、肝がん、骨がん、乳がん、結腸直腸がん、白血病、卵巣がん、リンパ腫、脳がんなどが含まれる。

特定の実施形態では、例えば、以下が提供される：

（項目 1）

T 細胞受容体（TCR）遺伝子の発現が TCR $\alpha$  遺伝子のエクソン c 1、c 2 または c 3 の改変によってモジュレートされる、単離細胞。

（項目 2）

配列番号 8 ~ 2 1 および / または 9 2 ~ 1 0 3 のいずれかに示す標的部位に結合する DNA 結合ドメインならびに機能的（functional）ドメインを含む外因性融合分子を含む、項目 1 に記載の細胞。

（項目 3）

配列番号 8 ~ 2 1、9 2 ~ 1 0 3、AACAGT、AGTGCT、CTCCT、TTGAAA、TGGACTT および / または AATCCTC の 1 つまたは複数の中に挿入および / または欠失を含む、項目 1 に記載の細胞。

（項目 4）

不活性化ベータ 2 ミクログロブリン（B2M）、PD 1 および / または CTLA 4 遺伝子をさらに含む、項目 1 から 3 のいずれかに記載の細胞。

（項目 5）

キメラ抗原受容体（CAR）をコードする導入遺伝子、抗体結合 T 細胞受容体（ACTR）をコードする導入遺伝子および / または工学技術で作製された TCR をコードする導入遺伝子をさらに含む、項目 1 から 4 のいずれかに記載の細胞。

（項目 6）

リンパ系細胞、幹細胞または前駆細胞である、項目 1 から 5 のいずれかに記載の細胞。

（項目 7）

T 細胞、人工多能性幹細胞（iPSC）、胚性幹細胞、間葉系幹細胞（MSC）または造血幹細胞（HSC）である、項目 5 に記載の細胞。

（項目 8）

項目 1 から 7 のいずれかに記載の細胞を含む、医薬組成物。

（項目 9）

TCR 遺伝子のエクソン c 1、c 2 または c 3 に結合する DNA 結合ドメインと、転写制御ドメインまたはヌクレアーゼドメインとを含む融合分子であって、該 DNA 結合ドメインが表 1 の 1 つの行に示すジンクフィンガータンパク質（ZFP）または表 2 の 1 つの行に示す単一ガイド RNA（sgRNA）を含む、融合分子。

（項目 10）

項目 9 に記載の前記融合分子をコードする、ポリヌクレオチド。

（項目 11）

ウイルスベクター、プラスミドまたは mRNA である、項目 10 に記載のポリヌクレオチド。

（項目 12）

項目 1 から 7 のいずれかに記載の細胞または項目 8 に記載の医薬組成物をがんを有する被験体に導入することを含む、がんを処置または予防する方法。

( 項目 1 3 )

項目 1 から 7 のいずれかに記載の細胞、項目 8 に記載の医薬組成物または項目 9 に記載の融合分子または項目 1 0 に記載のポリヌクレオチドの、がんを有する被験体の処置のための使用。