【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9月5日(2019.9.5)

【公表番号】特表2018-533363(P2018-533363A)
【公表日】平成30年11月15日(2018.11.15)
【年通号数】公開・登録公報2018-044
【出願番号】特願2018-521543(P2018-521543)
【国際特許分類】
Ｃ１２Ｎ　5/10　(2006.01)
Ｃ１２Ｎ　15/90　(2006.01)
Ｃ０７Ｋ　14/47　(2006.01)
Ｃ１２Ｎ　5/0783　(2010.01)
Ｃ１２Ｎ　5/0786　(2010.01)
Ｃ０７Ｋ　16/28　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　39/06　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　35/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　7/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　31/18　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　31/12　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　31/22　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　35/545　(2015.01)
Ａ６１Ｐ　35/02　(2006.01)
Ｇ０１Ｎ　33/53　(2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ１２Ｎ　5/10
Ｃ１２Ｎ　15/90
Ｃ０７Ｋ　14/47
Ｃ１２Ｎ　5/0783
Ｃ１２Ｎ　5/0786
Ｃ０７Ｋ　16/28
Ａ６１Ｐ　39/06
Ａ６１Ｐ　35/00
Ａ６１Ｐ　7/00
Ａ６１Ｐ　31/18
Ａ６１Ｐ　31/12
Ａ６１Ｐ　31/22
Ａ６１Ｋ　35/545
Ａ６１Ｐ　35/02
Ｇ０１Ｎ　33/53　Ｙ

【手続補正書】
【提出日】令和1年7月23日(2019.7.23)
【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】

増強された治療特性を有する造血系細胞を作製する方法であって、
ａ）１または複数の導入された遺伝的インプリントを含む誘導万能性幹細胞（ｉＰＳＣ）を得ること；
ｂ）ｉＰＳＣを造血系細胞に分化誘導すること、
を含み、前記分化誘導することは、
（ｉ）ｉＰＳＣを、ＢＭＰ経路活性化剤および所望によりｂＦＧＦを含む組成物と接触させることにより、中胚葉細胞を得ること；並びに
（ｉｉ）前記中胚葉細胞を、ＢＭＰ経路活性化剤、ｂＦＧＦ、およびＷＮＴ経路活性化剤を含む組成物と接触させることで、造血系細胞を与えることが可能な、運命確定造血内皮（ＨＥ）分化能を有する中胚葉細胞を得ること、
を含み；
中胚葉細胞および運命確定ＨＥ分化能を有する中胚葉細胞が段階（ｉ）および（ｉｉ）において胚様体形成段階無しで得られ；
前記造血系細胞は運命確定造血内皮細胞、造血幹細胞・前駆細胞（ＨＳＣ）、造血性多能性前駆細胞（ＭＰＰ）、プレＴ細胞前駆細胞、プレＮＫ細胞前駆細胞、Ｔ細胞前駆細胞、ＮＫ細胞前駆細胞、Ｔ細胞、ＮＫ細胞、ＮＫＴ細胞、またはＢ細胞を含み；且つ、
前記造血系細胞は前記ｉＰＳＣに導入されて含まれていた前記遺伝的インプリントを保持する、
方法。
【請求項２】
（Ｉ）段階ａ）の１もしくは複数の導入された遺伝的インプリントを含むｉＰＳＣを得ることが：
ａ）非万能性細胞からｉＰＳＣへの再プログラム化の間または後のゲノム編集によって、１もしくは複数の遺伝的インプリントをｉＰＳＣに導入することであって、前記遺伝的インプリントは前記ｉＰＳＣのゲノムにおけるゲノム内挿入、ゲノム内欠失もしくはゲノム内置換を通じて得られた１もしくは複数の遺伝子改変されたモダリティを含む；もしくは
ｂ）１もしくは複数の遺伝的インプリントを以下によってｉＰＳＣに導入すること：
ｉ．　ドナー特異的、疾患特異的、もしくは治療応答特異的であり、且つ、保持可能な治療特性を示す、供給源特異的免疫細胞を得ること；および
ｉｉ．　前記供給源特異的免疫細胞を、前記保持可能な治療特性と関連付けられる導入された遺伝的インプリントを含むｉＰＳＣに再プログラム化すること；並びに所望により、
ｉｉｉ．　前記供給源特異的免疫細胞からｉＰＳＣへの再プログラム化の間もしくは後の遺伝子編集によって、追加の遺伝的インプリントを段階（ｉｉ）のｉＰＳＣに導入すること
をさらに含むか、または、
（ＩＩ）段階ｂ）のｉＰＳＣを造血系細胞に分化誘導することが：
ａ）前記運命確定ＨＥ分化能を有する中胚葉細胞をｂＦＧＦおよびＲＯＣＫ阻害剤を含む組成物と接触させることで、運命確定ＨＥ細胞を得ること、並びに所望により、
ｂ）前記運命確定ＨＥ細胞を、
ｉ．ＢＭＰ活性化剤、および所望により、ＲＯＣＫ阻害剤、およびＴＰＯ、ＩＬ３、ＧＭＣＳＦ、ＥＰＯ、ｂＦＧＦ、ＶＥＧＦ、ＳＣＦ、ＩＬ６、Ｆｌｔ３ＬおよびＩＬ１１からなる群から選択される１もしくは複数の増殖因子およびサイトカインを含む組成物と接触させることで、造血性多能性前駆細胞（ＭＰＰ）を得ること、もしくは、
ｉｉ．ＳＣＦ、Ｆｌｔ３Ｌ、およびＩＬ７からなる群から選択される１もしくは複数の増殖因子およびサイトカイン、および所望により、ＢＭＰ活性化剤、ＲＯＣＫ阻害剤、ＴＰＯ、ＶＥＧＦおよびｂＦＧＦのうちの１もしくは複数を含む組成物と接触させることで、プレＴ細胞前駆細胞、Ｔ細胞前駆細胞、および／もしくはＴ細胞を得ること、もしくは、

ｉｉｉ．ＳＣＦ、Ｆｌｔ３Ｌ、ＴＰＯ、ＩＬ７およびＩＬ１５からなる群から選択される１もしくは複数の増殖因子およびサイトカイン、および所望により、ＢＭＰ活性化剤、ＲＯＣＫ阻害剤、ＶＥＧＦおよびｂＦＧＦのうちの１もしくは複数を含む組成物と接触させることで、プレＮＫ細胞前駆細胞、ＮＫ細胞前駆細胞、および／もしくはＮＫ細胞を得ること
をさらに含むか、または、
（ＩＩＩ）段階ｂ）の前に、万能性幹細胞を、ＭＥＫ阻害剤、ＧＳＫ３阻害剤、およびＲＯＣＫ阻害剤を含む組成物と接触させて、細胞を播種および増殖すること
をさらに含む、請求項１に記載の方法。

【請求項３】

前記遺伝子改変されたモダリティが、
（ａ）セーフティ・スイッチタンパク質、標的化モダリティ、受容体、シグナル伝達分子、転写因子、薬剤的に活性なタンパク質およびペプチド、薬物標的候補；もしくは、ｉＰＳＣもしくはその派生細胞の生着、輸送、ホーミング、生存度、自己複製、残留性、免疫応答の制御および調節、並びに／もしくは生存を促進するタンパク質のうちの１もしくは複数を含む、または、
（ｂ）（ｉ）Ｂ２Ｍ、ＴＡＰ１、ＴＡＰ２、タパシン、ＮＬＲＣ５、ＰＤ１、ＬＡＧ３、ＴＩＭ３、ＲＦＸＡＮＫ、ＣＩＴＴＡ、ＲＦＸ５、もしくはＲＦＸＡＰの発現の欠失もしくは減少；（ｉｉ）ＨＬＡ－Ｅ、ＨＬＡ－Ｇ、ＨＡＣＤ１６、４１ＢＢＬ、ＣＤ３、ＣＤ４、ＣＤ８、ＣＤ４７、ＣＤ１３７、ＣＤ８０、ＰＤＬ１、A_{2A}Ｒ、ＣＡＲ、ＴＣＲ、もしくは二重特異性もしくは多重特異性エンゲージャーに対する表面上誘発受容体の発現の導入もしくは増加、のうちの１もしくは複数を含むものであって、
前記供給源特異的免疫細胞の治療特性が、（ｉ）抗原標的受容体の発現；（ｉｉ）ＨＬＡの提示またはその欠如；（ｉｉｉ）腫瘍内微小環境に対する耐性；（ｉｖ）傍観者免疫細胞および免疫調節の誘導；（ｉｖ）腫瘍外効果の減少に伴う、対標的特異性の向上；（ｖ）化学療法等の治療に対する耐性；並びに（ｖｉ）ホーミング、残留性、および細胞毒性の向上、のうちの１または複数を含む、請求項２に記載の方法。

【請求項４】

（ｉ）前記表面上誘発受容体がＴ細胞、ＮＫ細胞、ＮＫＴ細胞、マクロファージ、および好中球を含む造血系細胞において普遍的であるか、または、
（ｉｉ）前記二重特異性もしくは多重特異性エンゲージャーが、普遍的表面上誘発受容体に対して特異的であり、且つ、腫瘍細胞の表面上の１もしくは複数の腫瘍特異的抗原に対して特異的である、請求項３に記載の方法。

【請求項５】

（ｉ）前記普遍的表面上誘発受容体が抗エピトープおよび共刺激ドメインを含み、並びに所望により前記共刺激ドメインがＩＬ２を含むか、または、
（ｉｉ）前記抗エピトープが前記二重特異性もしくは多重特異性エンゲージャーに特異的であるか、または、
（ｉｉｉ）前記腫瘍特異的抗原がＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ３０、ＥＧＦＲ、ＨＥＲ２／ＥＲＢＢ２／ｎｅｕ、ＥＰＣＡＭ、ＥｐｈＡ２およびＣＥＡのうちの１もしくは複数を含む、請求項４に記載の方法。

【請求項６】

増強された治療特性を有し、且つ、請求項１から５のいずれか一項に記載のインビトロの分化誘導を通じて、派生前の万能性幹細胞に含まれていた遺伝的インプリントを含む造血系細胞であって、
前記万能性幹細胞の遺伝的インプリントは、
ａ）非万能性細胞からｉＰＳＣへの再プログラム化の間もしくは後の、万能性細胞のゲノムにおけるゲノム内挿入、ゲノム内欠失もしくはゲノム内置換を通じて得られた、１もしくは複数の遺伝子改変されたモダリティ；または
ｂ）ドナー特異的、疾患特異的、もしくは治療応答特異的な供給源特異的免疫細胞の１

または複数の保持可能な治療特性、を含み、
前記万能性細胞は前記供給源特異的免疫細胞から再プログラム化される、
造血系細胞。
【請求項７】
（ａ）前記供給源特異的免疫細胞の治療特性が、（ｉ）抗原標的受容体の発現；（ｉｉ）ＨＬＡの提示もしくはその欠如；（ｉｉｉ）腫瘍内微小環境に対する耐性；（ｉｖ）傍観者免疫細胞および免疫調節の誘導；（ｉｖ）腫瘍外効果の減少に伴う、対標的特異性の向上；（ｖ）化学療法等の治療に対する耐性；並びに（ｖｉ）ホーミング、残留性、および細胞毒性の向上、のうちの１もしくは複数を含むか、または、
（ｂ）運命確定造血内皮細胞、造血幹細胞・前駆細胞（ＨＳＣ）、造血性多能性前駆細胞（ＭＰＰ）、プレＴ細胞前駆細胞、プレＮＫ細胞前駆細胞、Ｔ細胞前駆細胞、ＮＫ細胞前駆細胞、Ｔ細胞、ＮＫ細胞、ＮＫＴ細胞、Ｂ細胞、マクロファージ、もしくは好中球を含む、請求項６に記載の造血系細胞。
【請求項８】
（ａ）前記Ｔ細胞が制御性Ｔ細胞（Ｔｒｅｇ）、セントラルメモリーＴ細胞（Ｔｃｍ）、幹細胞メモリーＴ細胞（Ｔｓｃｍ）、および／もしくはエフェクターメモリーＴ細胞（Ｔｅｍ）を含むか、または、
（ｂ）前記ＮＫ細胞が獲得ＮＫ細胞を含む、請求項７に記載の造血系細胞。
【請求項９】
請求項６～８のいずれか一項に記載の造血系細胞を含む組成物。
【請求項１０】
請求項６～８のいずれか一項に記載の造血系細胞のうちの１または複数および薬剤的に許容できる培地を含む、医薬組成物。
【請求項１１】
組成物を養子細胞療法に適した対象に導入することによる請求項９または１０に記載の組成物の治療用途であって、前記対象は自己免疫障害；造血器腫瘍；固形腫瘍；がん、または、ＨＩＶ、ＲＳＶ、ＥＢＶ、ＣＭＶ、アデノウイルス、もしくはＢＫポリオーマウイルスと関連した感染症を有する、治療用途。
【請求項１２】
細胞治療を必要としている対象を治療する方法であって、
請求項１から５のいずれか一項に記載の誘導万能性幹細胞（ｉＰＳＣ）分化から生じた治療上十分な数のＴ細胞またはＴ細胞前駆細胞を投与すること、
を含む方法。
【請求項１３】
前記対象が、
（ｉ）骨髄移植もしくは幹細胞移植の候補であるか、前記対象が化学療法もしくは放射線療法を受けたことがある；
（ｉｉ）骨髄破壊的もしくは骨髄非破壊的（non-myeolablative）な化学療法もしくは放射線療法を受けたことがある；
（ｉｉｉ）造血系の過剰増殖性疾患もしくはがんを有する；
（ｉｖ）固形腫瘍を有する；または、
（ｖ）ウイルス感染もしくはウイルス感染と関連した疾患を有し；
インビボにおいて、投与された前記Ｔ細胞またはＴ細胞前駆細胞が胸腺を活性化させてＴ細胞を再構成する、
請求項１２に記載の方法。
【請求項１４】
以下から選択される少なくとも１つのマーカーに対して特異的な１または複数の抗体を含む抗体組成物であって：ＣＣＲ１０、ＣＤ１６４、ＣＤ９５、ＣＤ１４４、ＣＤ１６６、リンフォトキシンβ受容体、ＣＤ２５２、ＣＤ５５、ＣＤ４０、ＣＤ４６、ＣＤ３４０、ＣＤ１１９、ＣＤ１０６、ＣＤ６６ａ／ｃ／ｅ、ＣＤ４９ｄ、ＣＤ４５ＲＢ、ＤＬＬ４

、ＣＤ１０７ａ、ＣＤ１１６、ＣＤ３２４、ＣＤ１２３、ＣＤ４９ｆ、ＣＤ２００、ＣＤ７１、ＣＤ１７２ａ、ＣＤ２１、ＣＤ１８４、ＣＤ２６３、ＣＤ２２１、Ｎｏｔｃｈ４、ＭＳＣ、ＣＤ９７、ＣＤ３１９、ＣＤ６９、ＣＤ３３８、ポドプラニン、ＣＤ１１１、ＣＤ３０４、ＣＤ３２６、ＣＤ２５７、ＣＤ１００、ＣＤ３２、ＣＤ２５３、ＣＤ７９ｂ、ＣＤ３３、ＣＤ８３、ＧＡＲＰ、ＣＤ１８３、ＣＤ３５７、ＣＤ３１、ＣＤ１６５、ＣＤ１０２、ＣＤ１４６、ＣＤ４９ｃ、ＣＤ１３、ＣＤ５８、インテグリンα９β１、ＣＤ５１、ＣＤ１０、ＣＤ２０２ｂ、ＣＤ１４１、ＣＤ４９ａ、ＣＤ９、ＣＤ２０１、ＣＤ４７、ＣＤ２６２、ＣＤ１０９、ＣＤ３９、ＣＤ３１７、ＣＤ１４３、インテグリンβ５、ＣＤ１０５、ＣＤ１５５、ＳＳＥＡ－４およびＣＤ９３；前記マーカーは運命確定造血内皮を同定するためのものである、抗体組成物。

【請求項１５】

組成物が、ＣＤ９３に対して特異的な抗体を含み；ＣＤ９３に対して特異的な前記抗体と結合した細胞が、ＣＤ３４＋表現型、ＣＤ４３－表現型、ＣＤ７３－表現型、ＣＸＣＲ４－表現型、およびＣＤ７３－ＣＸＣＲ４－表現型のうちの１または複数を有する、請求項１４に記載の抗体組成物。

【請求項１６】

請求項１４または１５の抗体組成物を用いて、万能性幹細胞の分化において運命確定造血内皮を特定する方法であって、

（ｉ）分化中である細胞集団を得ること；

（ｉｉ）前記細胞集団にＣＤ９３特異的抗体を導入すること；および

（ｉｉｉ）ＣＤ９３発現レベルが１％未満である細胞集団を特定すること、

を含む方法。

【請求項１７】

段階（ｉ）が、

前記分化中である細胞集団からＣＤ３４＋細胞を単離すること；または、

前記分化中である細胞集団からＣＤ３４＋ＣＤ４３－細胞を単離すること、

をさらに含む、請求項１６に記載の方法。

【請求項１８】

万能性幹細胞由来運命確定造血内皮を作製する方法であって、

運命確定造血内皮（ＨＥ）分化能を有する万能性幹細胞由来中胚葉細胞を、Ｗｎｔ経路アゴニストを含む培地中で培養することで、運命確定ＨＥ細胞を得ること、を含み；

Ｗｎｔ経路活性化剤無しでの培養との比較において、得られた前記運命確定ＨＥ細胞が、

（ｉ）細胞集団内の数および割合を増加させている、

（ｉｉ）分化能が増加している；且つ／または、

（ｉｉｉ）ＨＥ細胞性を向上させている、

方法。

【請求項１９】

（ｉ）前記培地が、ＲＯＣＫ阻害剤と、ｂＦＧＦ、ＶＥＧＦ、ＳＣＦ、ＩＧＦ、ＥＰＯ、ＩＬ６、およびＩＬ１１からなる群から選択される１または複数の増殖因子およびサイトカインとをさらに含むという特性、並びに、

（ｉｉ）万能性幹細胞が、（ａ）ｉＰＳＣ、（ｂ）ナイーブ型ｉＰＳＣ、および／または分化後に保持可能な１もしくは複数の遺伝的インプリントを含むｉＰＳＣを含むという特性

のうちの少なくとも１つを有する、請求項１８記載の方法。

【請求項２０】

抗原特異的な誘導万能性幹細胞（ｉＰＳＣ）および派生造血系細胞を作製する方法であって、

ａ）ドナー特異的、疾患特異的、または治療応答特異的である選択された供給源から初代抗原特異的Ｔ細胞を単離すること；

ｂ）前記初代抗原特異的Ｔ細胞を再プログラム化して万能性幹細胞を得ること；および、
ｃ）段階ｂ）の前記万能性幹細胞を造血系細胞に分化誘導すること、
を含み、分化誘導することが、
（ｉ）前記万能性幹細胞を、ＢＭＰ経路活性化剤および所望によりｂＦＧＦを含む組成物と接触させることで、中胚葉細胞を得ること；並びに、
（ｉｉ）前記中胚葉細胞を、ＢＭＰ経路活性化剤、ｂＦＧＦ、およびＷＮＴ経路活性化剤を含む組成物と接触させることで、運命確定造血内皮（ＨＥ）分化能を有する中胚葉細胞を得ること、
を含み；
中胚葉細胞および運命確定ＨＥ分化能を有する中胚葉細胞が段階（ｉ）および（ｉｉ）において胚様体形成段階無しで得られる、
方法。
【請求項２１】
前記初代抗原特異的Ｔ細胞の単離が、
（ｉ）前記初代抗原特異的Ｔ細胞を、（ａ）目的の抗原を発現する腫瘍細胞；（ｂ）目的の抗原を発現する非形質転換細胞；もしくは（ｃ）目的の抗原を発現する、樹状細胞、胸腺上皮細胞、内皮細胞もしくは人工抗原提示細胞、血漿内の粒子もしくはペプチドと共培養することで、細胞によって発現された目的の抗原を認識する抗原特異的なＴ細胞のより速い増殖を可能にすること；または、
（ｉｉ）目的の抗原に特異的なＴ細胞受容体特異的結合剤を用いて、前記初代抗原特異的Ｔ細胞を選別すること、
によって前記初代抗原特異的Ｔ細胞を濃縮して、
目的の抗原を認識する、濃縮された、初代抗原特異的Ｔ細胞を得ることをさらに含むものであって、所望により、前記初代抗原特異的Ｔ細胞または濃縮された初代抗原特異的Ｔ細胞は、転写因子または小分子がさらに接触することで、細胞を若返らせる、請求項２０に記載の方法。
【請求項２２】
段階（ｂ）が、
再プログラム化の間または後の遺伝子編集によって、１または複数の遺伝的インプリントを前記万能性幹細胞に導入すること、をさらに含み、前記遺伝的インプリントは前記万能性幹細胞のゲノムにおけるゲノム内挿入、ゲノム内欠失またはゲノム内置換を通じて得られる１または複数の遺伝子改変されたモダリティを含む、
請求項２０に記載の方法。
【請求項２３】
前記遺伝子改変されたモダリティが、
（Ｉ）セーフティ・スイッチタンパク質、標的化モダリティ、受容体、シグナル伝達分子、転写因子、薬剤的に活性なタンパク質およびペプチド、薬物標的候補；第二もしくは第三の抗原特異性を伝達する細胞表面タンパク質；もしくは、ｉＰＳＣもしくはその派生細胞の生着、輸送、ホーミング、生存度、自己複製、残留性、免疫応答の制御および調節、並びに／もしくは生存を促進するタンパク質；
（ＩＩ）Ｂ２Ｍ、ＴＡＰ１、ＴＡＰ２、タパシン、ＮＬＲＣ５、ＰＤ１、ＬＡＧ３、ＴＩＭ３、ＲＦＸＡＮＫ、ＣＩＴＴＡ、ＲＦＸ５、もしくはＲＦＸＡＰの発現の欠失もしくは減少；または、
（ＩＩＩ）ＨＬＡ－Ｅ、ＨＬＡ－Ｇ、ＨＡＣＤ１６、４１ＢＢＬ、ＣＤ３、ＣＤ４、ＣＤ８、ＣＤ４７、ＣＤ１３７、ＣＤ８０、ＰＤＬ１、A_{2A}Ｒ、ＣＡＲ、ＴＣＲ、もしくは二重特異性もしくは多重特異性エンゲージャーに対する表面上誘発受容体の発現の導入もしくは増加、
のうちの１または複数を含む、請求項２２に記載の方法。
【請求項２４】

前記表面上誘発受容体が、
（ｉ）造血系細胞において普遍的であるという特性；
（ｉｉ）抗エピトープおよび共刺激ドメインを含み、前記抗エピトープが前記二重特異性または多重特異性エンゲージャーに特異的であり、また所望により共刺激ドメインがＩＬ２を含むという特性；
（ｉｉｉ）前記二重特異性または多重特異性エンゲージャーが腫瘍細胞の表面上の１または複数の腫瘍特異的抗原に対して特異的であり、前記腫瘍特異的抗原が所望によりＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ３０、ＥＧＦＲ、ＨＥＲ２／ＥＲＢＢ２／ｎｅｕ、ＥＰＣＡＭ、ＥｐｈＡ２およびＣＥＡのうちの１または複数を含むという特性；並びに
（ｉｖ）前記二重特異性または多重特異性エンゲージャーが、
（ａ）造血系細胞型に対して特異的であり、また所望により当該エンゲージャーがＣＤ３、ＣＤ１６、ＣＤ６４、もしくはＣＤ８９を含む表面受容体に対して特異的である；
（ｂ）造血系細胞型に対して非依存的であり、前記造血系細胞型が普遍的表面上誘発受容体を含み、前記エンゲージャーが前記普遍的表面上誘発受容体に対して特異的である；または、
（ｃ）腫瘍細胞の表面上の１もしくは複数の腫瘍特異的抗原に特異的であり、また所望により前記腫瘍特異的抗原がＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ３０、ＥＧＦＲ、ＨＥＲ２／ＥＲＢＢ２／ｎｅｕ、ＥＰＣＡＭ、ＥｐｈＡ２およびＣＥＡのうちの１もしくは複数を含むという特性
のうちの少なくとも１つを有し、
前記造血系細胞が、運命確定造血内皮細胞、造血幹細胞・前駆細胞（ＨＳＣ）、造血性多能性前駆細胞（ＭＰＰ）、プレＴ細胞前駆細胞、プレＮＫ細胞前駆細胞、Ｔ細胞前駆細胞、ＮＫ細胞前駆細胞、Ｔ細胞、ＮＫ細胞、ＮＫＴ細胞、Ｂ細胞、マクロファージ、または好中球を含む、請求項２３に記載の方法。
【請求項２５】
請求項２０～２４のいずれか一項に記載の方法を用いての、抗原特異的な誘導万能性幹細胞（ｉＰＳＣ）または派生造血系細胞。
【請求項２６】
請求項２５に記載の抗原特異的な誘導万能性幹細胞（ｉＰＳＣ）または派生造血系細胞を含む、組成物。
【請求項２７】
請求項２５に記載の誘導万能性幹細胞（ｉＰＳＣ）または派生造血系細胞、および薬剤的に許容できる培地、および所望により造血系細胞の表面受容体との結合のための１または複数の二重特異性または多重特異性エンゲージャーを含む、医薬組成物。
【請求項２８】
組成物を養子細胞療法に適した対象に導入することによる請求項２７に記載の医薬組成物の治療用途であって、前記対象は自己免疫障害；造血器腫瘍；固形腫瘍；がん、または、ＨＩＶ、ＲＳＶ、ＥＢＶ、ＣＭＶ、アデノウイルス、もしくはＢＫポリオーマウイルスと関連した感染症を有する、治療用途。
【請求項２９】
誘導万能性幹細胞およびその派生細胞のクローン性を決定する方法であって、
ａ）成熟した供給源Ｔ細胞またはＢ細胞を再プログラム化して、誘導万能性幹細胞（ｉＰＳＣ）を得ること；並びに所望により、
ｂ）段階ａ）の万能性幹細胞を造血系細胞に分化誘導すること；
並びに、
ｃ）前記ｉＰＳＣおよび造血系細胞を得るための前記成熟した供給源Ｔ細胞またはＢ細胞に含まれていたものと同一の、特定のＶ（Ｄ）Ｊ遺伝子再構成の存在を、前記ｉＰＳＣまたは前記造血系細胞において検出することを含み、
所望により
（ｉ）再プログラム化のための成熟した供給源Ｔ細胞もしくはＢ細胞を得ること、およ

び、前記成熟した供給源Ｔ細胞もしくはＢ細胞に対して特異的な免疫グロブリン（Ｉｇ）もしくはＴ細胞受容体（ＴＣＲ）に含まれるＶ（Ｄ）Ｊ遺伝子再構成を決定すること、並びに／または、

（ｉｉ）派生元の前記成熟した供給源Ｔ細胞もしくはＢ細胞のものと同一のＶ（Ｄ）Ｊ遺伝子再構成を含むｉＰＳＣもしくは造血系細胞を単離すること、

をさらに含む、方法。

【請求項３０】

インビボで養子細胞を追跡する方法であって、

特定のＶ（Ｄ）Ｊ遺伝子再構成を含む成熟した供給源Ｔ細胞またはＢ細胞から再プログラム化された万能性幹細胞に由来する、治療用の養子細胞を与えられている対象から、血液、組織、または腫瘍の生検試料を得ること；

該試料からエフェクター細胞を単離すること；

前記エフェクター細胞におけるＶ（Ｄ）Ｊ遺伝子再構成を決定すること；を含み、

前記成熟した供給源Ｔ細胞またはＢ細胞のものと同一のＶ（Ｄ）Ｊ遺伝子再構成の存在によって、養子細胞のホーミング、残留性および／または増殖が示される、方法。

【請求項３１】

万能性幹細胞を造血系細胞に分化誘導するための方法であって、（ｉ）前記万能性幹細胞を、ＢＭＰ経路活性化剤、および所望によりｂＦＧＦを含む組成物と接触させることで、中胚葉細胞を得ること；並びに、（ｉｉ）前記中胚葉細胞を、ＢＭＰ経路活性化剤、ｂＦＧＦ、およびＷＮＴ経路活性化剤を含む組成物と接触させることで、運命確定造血内皮（ＨＥ）分化能を有する中胚葉細胞を得ること、を含み、運命確定造血内皮（ＨＥ）分化能を有する前記中胚葉細胞は、造血幹細胞・前駆細胞（ＨＳＣ）、造血性多能性前駆細胞（ＭＰＰ）、プレＴ細胞前駆細胞、プレＮＫ細胞前駆細胞、Ｔ細胞前駆細胞、ＮＫ細胞前駆細胞、Ｔ細胞、ＮＫ細胞、ＮＫＴ細胞、またはＢ細胞を含む造血系細胞を与えることが可能であり；中胚葉細胞および運命確定ＨＥ分化能を有する中胚葉細胞が段階（ｉ）および（ｉｉ）において胚様体形成段階無しで得られる、方法。

【請求項３２】

（ｉｉｉ）運命確定ＨＥ分化能を有する前記中胚葉細胞を、ｂＦＧＦおよびＲＯＣＫ阻害剤、並びに所望によりＷｎｔ経路活性化剤、ＩＧＦおよびＥＰＯのうちの１または複数を含む組成物と接触させることで、運命確定ＨＥ細胞を得ること、をさらに含むものであって、前記万能性幹細胞、前記中胚葉細胞、および／または運命確定造血内皮への分化能を有する中胚葉細胞を、所望により約２％～約１０％の低酸素分圧下に曝して、段階（ｉ）の前に、所望により前記万能性幹細胞を、ＭＥＫ阻害剤、ＧＳＫ３阻害剤、およびＲＯＣＫ阻害剤を含む組成物と接触させることで、細胞を播種および増殖する、請求項３１に記載の方法。

【請求項３３】

（ａ）前記運命確定ＨＥ細胞を、ＢＭＰ活性化剤、並びに所望によりＲＯＣＫ阻害剤、並びに、ＴＰＯ、ＩＬ３、ＧＭＣＳＦ、ＥＰＯ、ｂＦＧＦ、ＶＥＧＦ、ＳＣＦ、ＩＬ６、Ｆｌｔ３ＬおよびＩＬ１１からなる群から選択される１または複数の増殖因子およびサイトカインを含む組成物と接触させることで、造血性多能性前駆細胞（ＭＰＰ）を得ること、

（ｂ）前記運命確定ＨＥ細胞を、ＳＣＦ、Ｆｌｔ３Ｌ、ＴＰＯ、およびＩＬ７からなる群から選択される１または複数の増殖因子およびサイトカイン；並びに所望により、ＢＭＰ活性化剤、ＲＯＣＫ阻害剤、ＶＥＧＦおよびｂＦＧＦのうちの１または複数を含む組成物と接触させることで、プレＴ細胞前駆細胞、Ｔ細胞前駆細胞、および／またはＴ細胞を得ること、

（ｃ）前記運命確定ＨＥ細胞を、ＳＣＦ、Ｆｌｔ３Ｌ、ＴＰＯ、ＩＬ３、ＩＬ７およびＩＬ１５からなる群から選択される１または複数の増殖因子およびサイトカイン、並びに所望により、ＢＭＰ活性化剤、ＲＯＣＫ阻害剤、ＶＥＧＦおよびｂＦＧＦのうちの１または複数を含む組成物と接触させることで、プレＮＫ細胞前駆細胞、ＮＫ細胞前駆細胞、お

よび／またはＮＫ細胞を得ること、
のうちの１つをさらに含む、請求項３２に記載の方法。
【請求項３４】
（ｉ）前記万能性幹細胞の造血系細胞への分化が、ＴＧＦβ受容体／ＡＬＫ阻害剤を含まない、または本質的に含まず、
（ｉｉ）前記万能性幹細胞の造血系細胞への分化が無フィーダー条件下であり、
（ｉｉｉ）前記万能性幹細胞の造血系細胞への分化が無間質条件下であり、
（ｉｖ）前記万能性幹細胞が誘導万能性幹細胞（ｉＰＳＣ）、ナイーブ型ｉＰＳＣ、および／または、それから分化した前記造血系細胞において保持される１もしくは複数の遺伝的インプリントを有するｉＰＳＣを含み、
（ｖ）前記ＷＮＴ経路活性化剤がＧＳＫ３阻害剤であり、所望により前記ＧＳＫ３阻害剤がＣＨＩＲ９９０２１であり、
（ｖｉ）前記ＢＭＰ経路活性化剤がＢＭＰ４である、請求項３１に記載の方法。
【請求項３５】
万能性幹細胞由来Ｔ系細胞を作製するための方法であって、
万能性幹細胞由来プレＴ細胞前駆細胞を、ＳＣＦ、Ｆｌｔ３Ｌ、およびＩＬ７からなる群から選択される１または複数の増殖因子およびサイトカインを含み、ＶＥＧＦ、ｂＦＧＦ、ＴＰＯ、ＢＭＰ活性化剤およびＲＯＣＫ阻害剤のうちの１または複数を含まない組成物と接触させることで、万能性幹細胞由来のＴ細胞前駆細胞またはＴ細胞を得ること、を含み；
前記万能性幹細胞由来プレＴ細胞前駆細胞は、万能性幹細胞由来運命確定造血内皮を、ＲＯＣＫ阻害剤、並びにＶＥＧＦ、ｂＦＧＦ、ＳＣＦ、Ｆｌｔ３Ｌ、ＴＰＯ、およびＩＬ７からなる群から選択される１または複数の増殖因子およびサイトカインを含む組成物と接触させて、細胞分化および増殖させることによって得られ；
前記万能性幹細胞由来運命確定造血内皮は、万能性幹細胞由来の運命確定ＨＥ分化能を有する中胚葉細胞を、ＲＯＣＫ阻害剤；ｂＦＧＦ、ＶＥＧＦ、ＳＣＦ、ＩＬ６およびＩＬ１１からなる群から選択される１または複数の増殖因子およびサイトカイン；並びに所望により、Ｗｎｔ経路活性化剤、ＩＧＦ、およびＥＰＯのうちの１または複数を含み、ＴＧＦβ受容体／ＡＬＫ阻害剤を含まない、組成物と接触させて、細胞分化および増殖させることによって得られ；
前記万能性幹細胞由来の運命確定ＨＥ分化能を有する中胚葉細胞は、万能性幹細胞由来中胚葉細胞を、ＢＭＰ活性化剤、ｂＦＧＦ、およびＧＳＫ３阻害剤を含み、ＴＧＦβ受容体／ＡＬＫ阻害剤を含まない、組成物と接触させて、細胞分化および増殖させることによって得られ、
前記万能性幹細胞由来中胚葉細胞は、万能性幹細胞を、ＢＭＰ活性化剤、および所望によりｂＦＧＦを含む組成物と接触させて、細胞分化および増殖させることによって得られる、
方法。
【請求項３６】
万能性幹細胞を、ＭＥＫ阻害剤、ＧＳＫ３阻害剤、およびＲＯＣＫ阻害剤を含み、ＴＧＦβ受容体／ＡＬＫ阻害剤を含まない、組成物と接触させて、前記万能性幹細胞を播種および増殖させることをさらに含み、
所望により（ａ）万能性幹細胞由来Ｔ系細胞の発生が、（ｉ）胚様体発生段階無し；（ｉｉ）単層培養下；（ｉｉｉ）無フィーダー条件下；および／または（ｉｖ）無間質条件下であり；
（ｂ）前記万能性幹細胞がｉＰＳＣ、ナイーブ型ｉＰＳＣ、および／または、それから派生したＴ系細胞において保持される１または複数の遺伝的インプリントを有するｉＰＳＣである、請求項３５に記載の方法。
【請求項３７】
万能性幹細胞由来ＮＫ系細胞を作製するための方法であって、

万能性幹細胞由来プレＮＫ細胞前駆細胞を、ＳＣＦ、Ｆｌｔ３Ｌ、ＩＬ３、ＩＬ７、およびＩＬ１５からなる群から選択される１または複数の増殖因子およびサイトカインを含み、ＶＥＧＦ、ｂＦＧＦ、ＴＰＯ、ＢＭＰ活性化剤およびＲＯＣＫ阻害剤のうちの１または複数を含まない組成物と接触させることで、万能性幹細胞由来のＮＫ細胞前駆細胞またはＮＫ細胞を得ること；を含み、

前記万能性幹細胞由来プレＮＫ細胞前駆細胞は、万能性幹細胞由来運命確定造血内皮を、ＲＯＣＫ阻害剤；ＶＥＧＦ、ｂＦＧＦ、ＳＣＦ、Ｆｌｔ３Ｌ、ＴＰＯ、ＩＬ３、ＩＬ７、およびＩＬ１５からなる群から選択される１または複数の増殖因子およびサイトカイン；並びに所望により、ＢＭＰ活性化剤、を含む組成物と接触させて、細胞分化および増殖させることによって得られ；

万能性幹細胞由来運命確定造血内皮は、万能性幹細胞由来の運命確定ＨＥ分化能を有する中胚葉細胞を、ＲＯＣＫ阻害剤；ｂＦＧＦ、ＶＥＧＦ、ＳＣＦ、ＩＬ６およびＩＬ１１からなる群から選択される１または複数の増殖因子およびサイトカイン；並びに所望によりＷｎｔ経路活性化剤、ＩＧＦおよびＥＰＯのうちの１または複数を含み、ＴＧＦβ受容体／ＡＬＫ阻害剤を所望により含まない、組成物と接触させて、細胞分化および増殖させることによって得られ；

前記万能性幹細胞由来の運命確定ＨＥ分化能を有する中胚葉細胞は、万能性幹細胞由来中胚葉細胞を、ＢＭＰ活性化剤、ｂＦＧＦ、およびＧＳＫ３阻害剤を含み、ＴＧＦβ受容体／ＡＬＫ阻害剤を所望により含まない、組成物と接触させて、細胞分化および増殖させることによって得られ、

前記万能性幹細胞由来中胚葉細胞は、万能性幹細胞を、ＢＭＰ活性化剤、および所望によりｂＦＧＦを含む組成物と接触させて、細胞分化および増殖させることによって得られる、

方法。

【請求項３８】

（ｉ）播種された万能性幹細胞、万能性幹細胞由来中胚葉細胞、造血内皮分化能を有する中胚葉細胞、および／または運命確定造血内皮を、約２％～約１０％の低酸素分圧下に曝すこと、

（ｉｉ）万能性幹細胞を、ＭＥＫ阻害剤、ＧＳＫ３阻害剤、およびＲＯＣＫ阻害剤を含み、ＴＧＦβ受容体／ＡＬＫ阻害剤を含まない、組成物と接触させて、細胞を播種および増殖させること

のうちの１つまたは複数をさらに含むものであって、所望により

（ａ）万能性幹細胞由来ＮＫ系細胞の発生が、（１）胚様体発生無し；（２）単層培養下；（３）無フィーダー条件下；および／もしくは（４）無間質条件下であるか、または

（ｂ）前記万能性幹細胞がｉＰＳＣ、ナイーブ型ｉＰＳＣ、および／もしくは、それから派生したＮＫ系細胞において保持される１もしくは複数の遺伝的インプリントを有するｉＰＳＣを含む、

請求項３７に記載の方法。

【請求項３９】

万能性幹細胞由来運命確定造血内皮を作製するための方法であって、

万能性幹細胞由来の運命確定ＨＥ分化能を有する中胚葉細胞を、ＲＯＣＫ阻害剤；ｂＦＧＦ、ＶＥＧＦ、ＳＣＦ、ＩＬ６およびＩＬ１１からなる群から選択される１または複数の増殖因子およびサイトカイン；並びに所望により、１または複数またはＷｎｔ経路活性化剤、ＩＧＦおよびＥＰＯを含み、ＴＧＦβ受容体／ＡＬＫ阻害剤を所望により含まない、組成物と接触させることで、万能性幹細胞由来運命確定造血内皮を得ること；を含み、

前記万能性幹細胞由来の運命確定ＨＥ分化能を有する中胚葉細胞は、万能性幹細胞由来中胚葉細胞を、ＢＭＰ活性化剤、ｂＦＧＦ、およびＧＳＫ３阻害剤を含み、ＴＧＦβ受容体／ＡＬＫ阻害剤を所望により含まない、組成物と接触させて、細胞分化および増殖させることによって得られ、

前記万能性幹細胞由来中胚葉細胞は、万能性幹細胞を、ＢＭＰ活性化剤、および所望によりｂＦＧＦを含む組成物と接触させて、細胞分化および増殖させることによって得られる、
方法。
【請求項４０】
万能性幹細胞を、ＭＥＫ阻害剤、ＧＳＫ３阻害剤、およびＲＯＣＫ阻害剤を含み、ＴＧＦβ受容体／ＡＬＫ阻害剤を含まない、組成物と接触させて、前記万能性幹細胞を播種および増殖させること、並びに／または、
播種された万能性幹細胞、万能性幹細胞由来中胚葉細胞、運命確定造血内皮への分化能を有する中胚葉細胞、および／もしくは運命確定造血内皮を、約２％～約１０％の低酸素分圧下に曝すことをさらに含み、所望により、
（ａ）万能性幹細胞由来運命確定造血内皮の発生が、（ｉ）胚様体発生段階無し；（ｉｉ）単層培養下；（ｉｉｉ）無フィーダー条件下；および／または（ｉｖ）無間質条件下であり；（ｂ）前記万能性幹細胞がｉＰＳＣ、ナイーブ型ｉＰＳＣ、および／または、それから派生した運命確定造血内皮において保持される１もしくは複数の遺伝的インプリントを有するｉＰＳＣを含む、請求項３９に記載の方法。
【請求項４１】
万能性幹細胞由来造血性多能性前駆細胞を作製するための方法であって、
万能性幹細胞由来プレＨＳＣを、ＢＭＰ活性化剤、並びにＴＰＯ、ＩＬ３、ＧＭＣＳＦ、ＥＰＯ、ｂＦＧＦ、ＶＥＧＦ、ＳＣＦ、ＩＬ６およびＩＬ１１からなる群から選択される１または複数の増殖因子およびサイトカインを含み、ＲＯＣＫ阻害剤を含まない、組成物と接触させることで、万能性幹細胞由来造血性多能性前駆細胞を得ること、を含み；
前記万能性幹細胞由来プレＨＳＣは、万能性幹細胞由来運命確定造血内皮を、ＢＭＰ活性化剤、ＲＯＣＫ阻害剤、並びにＴＰＯ、ＩＬ３、ＧＭＣＳＦ、ＥＰＯ、ｂＦＧＦ、ＶＥＧＦ、ＳＣＦ、ＩＬ６、Ｆｌｔ３ＬおよびＩＬ１１からなる群から選択される１または複数の増殖因子およびサイトカインを含む組成物と接触させて、細胞分化および増殖させることによって得られ；
前記万能性幹細胞由来運命確定造血内皮は、万能性幹細胞由来の運命確定ＨＥ分化能を有する中胚葉細胞を、ＲＯＣＫ阻害剤；ｂＦＧＦ、ＶＥＧＦ、ＳＣＦ、ＩＧＦ、ＥＰＯ、ＩＬ６、およびＩＬ１１からなる群から選択される１または複数の増殖因子およびサイトカイン；並びに所望により、Ｗｎｔ経路活性化剤を含み、ＴＧＦβ受容体／ＡＬＫ阻害剤を含まない、組成物と接触させて、細胞分化および増殖させることによって得られ；
前記万能性幹細胞由来の運命確定ＨＥ分化能を有する中胚葉細胞は、万能性幹細胞由来中胚葉細胞を、ＢＭＰ活性化剤、ｂＦＧＦ、およびＧＳＫ３阻害剤を含み、ＴＧＦβ受容体／ＡＬＫ阻害剤を含まない、組成物と接触させて、細胞分化および増殖させることによって得られ；
前記万能性幹細胞由来中胚葉細胞は、万能性幹細胞由来中胚葉細胞を、ＢＭＰ活性化剤、ｂＦＧＦ、およびＧＳＫ３阻害剤を含み、ＴＧＦβ受容体／ＡＬＫ阻害剤を含まない、組成物と接触させて、細胞分化および増殖させることによって得られ；
前記万能性幹細胞由来中胚葉細胞の接触は、万能性幹細胞を、ＢＭＰ活性化剤、および所望によりｂＦＧＦを含む組成物と接触させて、細胞分化および増殖させることによって得られる、
方法。
【請求項４２】
万能性幹細胞を、ＭＥＫ阻害剤、ＧＳＫ３阻害剤、およびＲＯＣＫ阻害剤を含み、ＴＧＦβ受容体／ＡＬＫ阻害剤を含まない、組成物と接触させて、前記万能性幹細胞を播種および増殖させること、並びに／または、
播種された万能性幹細胞、万能性幹細胞由来中胚葉細胞、運命確定造血内皮への分化能を有する中胚葉細胞、および／もしくは運命確定造血内皮を、約２％～約１０％の低酸素分圧下に曝すことをさらに含み、所望により、

（ａ）前記万能性幹細胞由来造血性多能性前駆細胞の発生が、（ｉ）胚様体発生段階無し；（ｉｉ）単層培養下；（ｉｉｉ）無フィーダー条件下；および／もしくは（ｉｖ）無間質条件下である；並びに／または、

（ｂ）前記万能性幹細胞がｉＰＳＣ、ナイーブ型ｉＰＳＣ、および／もしくは、それから派生した多能性前駆細胞において保持される１もしくは複数の遺伝的インプリントを有するｉＰＳＣを含む、請求項４１に記載の方法。

【請求項４３】

請求項１～１３のいずれか一項に記載の方法を用いて作製された細胞集団、細胞株またはクローン細胞のうちの１または複数を含む組成物を用いて養子細胞療法を促進する方法であって、前記細胞集団、細胞株またはクローン細胞は以下から選択される：

（ｉ）ＣＤ３４＋、且つ、ＣＤ４３－、ＣＤ９３－、ＣＸＣＲ４－、ＣＤ７３－、およびＣＸＣＲ４－ＣＤ７３－のうちの少なくとも１つである、万能性幹細胞由来運命確定造血内皮（ｉＨＥ）；

（ｉｉ）ＣＤ３４＋ＣＤ４５＋である、万能性幹細胞由来多能性前駆細胞；

（ｉｉｉ）ＣＤ３４＋ＣＤ４５＋ＣＤ７＋またはＣＤ３４－ＣＤ４５＋ＣＤ７＋である、万能性幹細胞由来Ｔ細胞前駆細胞；

（ｉｖ）ＣＤ４５＋ＣＤ３＋ＣＤ４＋またはＣＤ４５＋ＣＤ３＋ＣＤ８＋である、万能性幹細胞由来Ｔ細胞；

（ｖ）ＣＤ３－ＣＤ４５＋ＣＤ５６＋ＣＤ７＋である、万能性幹細胞由来ＮＫ細胞前駆細胞；

（ｖｉ）ＣＤ３－ＣＤ４５＋ＣＤ５６＋であり、且つ、所望によりＮＫｐ４６＋、ＣＤ５７＋、およびＣＤ１６＋をさらなる特徴とする、万能性幹細胞由来ＮＫ細胞；

（ｖｉｉ）ＣＤ４５＋Ｖα２４Ｊα１８＋ＣＤ３＋である、万能性幹細胞由来ＮＫＴ細胞；並びに、

（ｖｉｉｉ）ＣＤ４５＋ＣＤ１９＋である、万能性幹細胞由来Ｂ細胞。

【請求項４４】

請求項１～１３のいずれか一項に記載の方法を用いて作製された前記細胞集団、細胞株またはクローン細胞が、前記細胞集団、細胞株またはクローン細胞の派生元の万能性細胞に含まれていた遺伝的インプリントを含む、請求項４３に記載の方法。

【請求項４５】

以下を含む組成物：

（ａ）ＴＧＦβ受容体／ＡＬＫ阻害剤を所望により含まない培地；並びに、

（ｂ）以下の、請求項１～１３のいずれか一項に記載の方法から作製された１または複数の細胞集団：

（ｉ）ＣＤ３４＋、且つ、ＣＤ４３－、ＣＤ９３－、ＣＸＣＲ４－、ＣＤ７３－、およびＣＸＣＲ４－ＣＤ７３－のうちの少なくとも１つである、万能性幹細胞由来運命確定造血内皮（ｉＨＥ）；

（ｉｉ）ＣＤ３４＋ＣＤ４５＋である、万能性幹細胞由来運命確定ＨＳＣ；

（ｉｉｉ）ＣＤ３４＋ＣＤ４５＋である、万能性幹細胞由来多能性前駆細胞；

（ｉｖ）ＣＤ３４＋ＣＤ４５＋ＣＤ７＋またはＣＤ３４－ＣＤ４５＋ＣＤ７＋である、万能性幹細胞由来Ｔ細胞前駆細胞；

（ｖ）ＣＤ４５＋ＣＤ３＋ＣＤ４＋またはＣＤ４５＋ＣＤ３＋ＣＤ８＋である、万能性幹細胞由来Ｔ細胞；

（ｖｉ）ＣＤ４５＋ＣＤ５６＋ＣＤ７＋である、万能性幹細胞由来ＮＫ細胞前駆細胞；および

（ｖｉｉ）ＣＤ３－ＣＤ４５＋ＣＤ５６＋、且つ所望により、ＮＫｐ４６＋、ＣＤ５７＋、およびＣＤ１６＋をさらなる特徴とする、万能性幹細胞由来ＮＫ細胞、

（ｖｉｉｉ）ＣＤ４５＋Ｖα２４Ｊα１８＋ＣＤ３＋である、万能性幹細胞由来ＮＫＴ細胞；並びに、

（ｉｘ）ＣＤ４５＋ＣＤ１９＋である、万能性幹細胞由来Ｂ細胞。

【請求項４６】
請求項１～１３のいずれか一項に記載の方法から作製された１または複数の細胞集団が、前記１または複数の細胞集団の派生元の万能性細胞に含まれていた遺伝的インプリントを含む、請求項４５に記載の組成物。
【請求項４７】
以下からなる群から選択される万能性幹細胞由来造血系細胞および１または複数の培地を含む組成物であって、
（ｉ）ＣＤ３４＋ＨＥ細胞（ｉＣＤ３４）、並びに、ｉＣＤ３４－Ｃ、ｉＭＰＰ－Ａ、ｉＴＣ－Ａ２、ｉＴＣ－Ｂ２、ｉＮＫ－Ａ２、およびｉＮＫ－Ｂ２から選択される１または複数の培地；
（ｉｉ）運命確定造血内皮（ｉＨＥ）、並びに、ｉＣＤ３４－Ｃ、ｉＭＰＰ－Ａ、ｉＴＣ－Ａ２、ｉＴＣ－Ｂ２、ｉＮＫ－Ａ２、およびｉＮＫ－Ｂ２から選択される１または複数の培地；
（ｉｉｉ）運命確定ＨＳＣ、並びに、ｉＭＰＰ－Ａ、ｉＴＣ－Ａ２、ｉＴＣ－Ｂ２、ｉＮＫ－Ａ２、およびｉＮＫ－Ｂ２から選択される１または複数の培地；
（ｉｖ）多能性前駆細胞（ｉＭＰＰ）、およびｉＭＰＰ－Ａ；
（ｖ）Ｔ細胞前駆細胞（ｉｐｒｏ－Ｔ）、並びに、ｉＴＣ－Ａ２、およびｉＴＣ－Ｂ２から選択される１または複数の培地；
（ｖｉ）Ｔ細胞（ｉＴＣ）、およびｉＴＣ－Ｂ２；
（ｖｉｉ）ＮＫ細胞前駆細胞（ｉｐｒｏ－ＮＫ）、並びに、ｉＮＫ－Ａ２、およびｉＮＫ－Ｂ２から選択される１または複数の培地；並びに、（ｖｉｉｉ）ＮＫ細胞（ｉＮＫ）、およびｉＮＫ－Ｂ２、
ｉＣＤ３４－Ｃは、ＲＯＣＫ阻害剤；ｂＦＧＦ、ＶＥＧＦ、ＳＣＦ、ＩＧＦ、ＥＰＯ、ＩＬ６、およびＩＬ１１からなる群から選択される１または複数の増殖因子およびサイトカイン；並びに所望により、Ｗｎｔ経路活性化剤を含み；
ｉＭＰＰ－Ａは、ＢＭＰ活性化剤、ＲＯＣＫ阻害剤、並びにＴＰＯ、ＩＬ３、ＧＭＣＳＦ、ＥＰＯ、ｂＦＧＦ、ＶＥＧＦ、ＳＣＦ、ＩＬ６、Ｆｌｔ３ＬおよびＩＬ１１からなる群から選択される１または複数の増殖因子およびサイトカインを含み；
ｉＴＣ－Ａ２は、ＲＯＣＫ阻害剤；ＶＥＧＦ、ｂＦＧＦ、ＳＣＦ、Ｆｌｔ３Ｌ、ＴＰＯ、およびＩＬ７からなる群から選択される１または複数の増殖因子およびサイトカイン；並びに所望により、ＢＭＰ活性化剤を含み；
ｉＴＣ－Ｂ２は、ＳＣＦ、Ｆｌｔ３Ｌ、およびＩＬ７からなる群から選択される１または複数の増殖因子およびサイトカインを含み；
ｉＮＫ－Ａ２は、ＲＯＣＫ阻害剤；ＶＥＧＦ、およびｂＦＧＦ　ＳＣＦ、Ｆｌｔ３Ｌ、ＴＰＯ、ＩＬ３、ＩＬ７、ＩＬ１５からなる群から選択される１または複数の増殖因子およびサイトカイン；並びに所望により、ＢＭＰ活性化剤を含み、
ｉＮＫ－Ｂ２は、ＳＣＦ、Ｆｌｔ３Ｌ、ＩＬ３、ＩＬ７およびＩＬ１５からなる群から選択される１または複数の増殖因子およびサイトカインを含む、
組成物。
【請求項４８】
（ｉ）ｉＣＤ３４－ＣがＴＧＦβ受容体／ＡＬＫ阻害剤を含まず；ｉＴＣ－Ａ２およびｉＮＫ－Ａ２がＢＭＰ活性化剤を含まず；且つ／もしくは、ｉＴＣ－Ｂ２およびｉＮＫ－Ｂ２がＶＥＧＦ、ｂＦＧＦ、ＢＭＰ活性化剤、およびＲＯＣＫ阻害剤のうちの１もしくは複数を含まない、並びに／または、
（ｉｉ）前記万能性幹細胞がｉＰＳＣ、ナイーブ型ｉＰＳＣ、および／もしくは、それから派生した造血系細胞において保持されている１もしくは複数の遺伝的インプリントを有するｉＰＳＣを含む、請求項４７に記載の組成物。
【請求項４９】
請求項３１～４２のいずれか一項により作製された万能性細胞由来造血系細胞および薬剤的に許容できる培地を含む、医薬組成物。

【請求項５０】
組成物を養子細胞療法に適した対象に導入することによる請求項４９に記載の医薬組成物の治療用途であって、前記対象は自己免疫障害；造血器腫瘍；固形腫瘍；がん、または、ＨＩＶ、ＲＳＶ、ＥＢＶ、ＣＭＶ、アデノウイルス、もしくはＢＫポリオーマウイルスと関連した感染症を有する、治療用途。
【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００３８
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００３８】
本発明のさらなる態様は、本明細書で開示される培養プラットフォームから作製される１または複数の細胞集団を含む組成物を提供するものである：（ｉ）多能性前駆細胞、Ｔ細胞前駆細胞、ＮＫ細胞前駆細胞、Ｔ細胞、ＮＫ細胞、ＮＫＴ細胞およびＢ細胞への分化能を有し、且つ、ＣＤ３４＋ＣＤ４３－である、万能性幹細胞由来ＣＤ３４＋運命確定造血内皮（ｉＣＤ３４）；（ｉｉ）ＣＤ３４＋であり、且つ、ＣＤ４３－、ＣＤ９３－、ＣＸＣＲ４－、ＣＤ７３－、およびＣＸＣＲ４－ＣＤ７３－のうちの少なくとも１つである、万能性幹細胞由来運命確定造血内皮（ｉＨＥ）；（ｉｉｉ）ＣＤ３４＋ＣＤ４５＋である、万能性幹細胞由来運命確定ＨＳＣ；（ｉｖ）ＣＤ３４＋ＣＤ４５＋である、万能性幹細胞由来造血性多能性前駆細胞；（ｖ）ＣＤ３４＋ＣＤ４５＋ＣＤ７＋またはＣＤ３４－ＣＤ４５＋ＣＤ７＋である、万能性幹細胞由来Ｔ細胞前駆細胞；（ｖｉ）ＣＤ４５＋ＣＤ３＋ＣＤ４＋またはＣＤ４５＋ＣＤ３＋ＣＤ８＋である、Ｔ細胞；（ｖｉｉ）ＣＤ４５＋ＣＤ５６＋ＣＤ７＋である、万能性幹細胞由来ＮＫ細胞前駆細胞；（ｖｉｉｉ）ＣＤ３－ＣＤ４５＋ＣＤ５６＋であり、且つ、所望によりＮＫｐ４６＋、ＣＤ５７＋、およびＣＤ１６＋をさらなる特徴とする、万能性幹細胞由来ＮＫ細胞；（ｉｘ）ＣＤ４５＋Ｖα２４Ｊα１８＋ＣＤ３＋である、万能性幹細胞由来ＮＫＴ細胞；並びに、（ｘ）ＣＤ４５＋ＣＤ１９＋である、万能性幹細胞由来Ｂ細胞。
【手続補正３】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００３９
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００３９】
本発明のさらに別の態様は、本明細書で開示される方法を用いて作製される１または複数の細胞株、またはクローン細胞を提供するものである：（ｉ）多能性前駆細胞、Ｔ細胞前駆細胞、ＮＫ細胞前駆細胞、Ｔ細胞、ＮＫ細胞、およびＮＫＴ細胞への分化能を有し、且つ、ＣＤ３４＋ＣＤ４３－である、万能性幹細胞由来ＣＤ３４＋運命確定造血内皮（ｉＣＤ３４）；（ｉｉ）ＣＤ３４＋であり、且つ、ＣＤ４３－、ＣＤ９３－、ＣＸＣＲ４－、ＣＤ７３－、およびＣＸＣＲ４－ＣＤ７３－のうちの少なくとも１つである、万能性幹細胞由来運命確定造血内皮（ｉＨＥ）；（ｉｉｉ）ＣＤ３４＋ＣＤ４５＋である、万能性幹細胞由来運命確定ＨＳＣ；（ｉｖ）ＣＤ３４＋ＣＤ４５＋である、万能性幹細胞由来造血性多能性前駆細胞（ｉＭＰＰ）；（ｖ）ＣＤ３４＋ＣＤ４５＋ＣＤ７＋またはＣＤ３４－ＣＤ４５＋ＣＤ７＋である、万能性幹細胞由来Ｔ細胞前駆細胞；（ｖｉ）ＣＤ４５＋ＣＤ３＋ＣＤ４＋またはＣＤ４５＋ＣＤ３＋ＣＤ８＋である、Ｔ細胞；（ｖｉｉ）ＣＤ４５＋ＣＤ５６＋ＣＤ７＋である、万能性幹細胞由来ＮＫ細胞前駆細胞；（ｖｉｉｉ）ＣＤ３－ＣＤ４５＋ＣＤ５６＋であり、且つ、所望によりＮＫｐ４６＋、ＣＤ５７＋、およびＣＤ１６＋をさらなる特徴とする、万能性幹細胞由来ＮＫ細胞；（ｉｘ）ＣＤ４５＋Ｖα２４Ｊα１８＋ＣＤ３＋である、万能性幹細胞由来ＮＫＴ細胞；並びに、（ｘ）ＣＤ４５＋ＣＤ１９＋である、万能性幹細胞由来Ｂ細胞。
【手続補正４】

【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００４０
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００４０】
本発明の別の態様は、開示の方法を用いて作製される細胞集団、細胞株またはクローン細胞のうちの１または複数を用いて、造血系の自己複製、再構成および生着を促進する方法を提供するものである：（ｉ）多能性前駆細胞、Ｔ細胞前駆細胞、ＮＫ細胞前駆細胞、Ｔ細胞、ＮＫ細胞、およびＮＫＴ細胞への分化能を有し、且つ、ＣＤ３４＋ＣＤ４３－である、万能性幹細胞由来ＣＤ３４＋運命確定造血内皮（ｉＣＤ３４）；（ｉｉ）ＣＤ３４＋であり、且つ、ＣＤ４３－、ＣＤ９３－、ＣＸＣＲ４－、ＣＤ７３－、およびＣＸＣＲ４－ＣＤ７３－のうちの少なくとも１つである、万能性幹細胞由来運命確定造血内皮（ｉＨＥ）；（ｉｉｉ）ＣＤ３４＋ＣＤ４５＋である、万能性幹細胞由来運命確定ＨＳＣ；（ｉｖ）ＣＤ３４＋ＣＤ４５＋である、万能性幹細胞由来造血性多能性前駆細胞；（ｖ）ＣＤ３４＋ＣＤ４５＋ＣＤ７＋またはＣＤ３４－ＣＤ４５＋ＣＤ７＋である、万能性幹細胞由来Ｔ細胞前駆細胞；（ｖｉ）ＣＤ４５＋ＣＤ３＋ＣＤ４＋またはＣＤ４５＋ＣＤ３＋ＣＤ８＋である、Ｔ細胞；（ｖｉｉ）ＣＤ４５＋ＣＤ５６＋ＣＤ７＋である、万能性幹細胞由来ＮＫ細胞前駆細胞；（ｖｉｉｉ）ＣＤ３－ＣＤ４５＋ＣＤ５６＋であり、且つ、所望によりＮＫｐ４６＋、ＣＤ５７＋、およびＣＤ１６＋をさらなる特徴とする、万能性幹細胞由来ＮＫ細胞；（ｉｘ）ＣＤ４５＋Ｖα２４Ｊα１８＋ＣＤ３＋である、万能性幹細胞由来ＮＫＴ細胞；並びに、（ｘ）ＣＤ４５＋ＣＤ１９＋である、万能性幹細胞由来Ｂ細胞。