【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8日(2025.4.8)

【国際公開番号】WO2022/216514
【公表番号】特表2024-519515(P2024-519515A)
【公表日】令和6年5月15日(2024.5.15)
【年通号数】公開公報(特許)2024-088
【出願番号】特願2023-561608(P2023-561608)
【国際特許分類】
C12N 15/62(2006.01)
C12N 5/10(2006.01)
C12N 5/0783(2010.01)
C12N 15/13(2006.01)
C12N 15/12(2006.01)
C12N 15/09(2006.01)
C12N 15/24(2006.01)
C12N 5/0789(2010.01)
C12N 9/12(2006.01)
C12N 15/38(2006.01)
C12N 15/54(2006.01)
C07K 19/00(2006.01)
C07K 14/705(2006.01)
C07K 14/035(2006.01)
A61K 35/17(2025.01)
A61K 45/00(2006.01)
A61P 43/00(2006.01)
A61K 39/395(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61K 48/00(2006.01)
A61K 31/7088(2006.01)
【FI】
C12N 15/62 Z
C12N 5/10 ZNA
C12N 5/0783
C12N 15/13
C12N 15/12
C12N 15/09 100
C12N 15/24
C12N 5/0789
C12N 9/12
C12N 15/38
C12N 15/54
C07K 19/00
C07K 14/705
C07K 14/035
A61K 35/17
A61K 45/00
A61P 43/00 121
A61K 39/395 T

Ａ６１Ｐ　３５/００
Ａ６１Ｋ　４８/００
Ａ６１Ｋ　３１/７０８８

【手続補正書】
【提出日】令和７年３月３１日(２０２５.３.３１)
【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】
人工多能性幹細胞（ｉＰＳＣ）であって、
（ｉ）組換え再構成γδＴ細胞受容体（ＴＣＲ）をコードする１つまたは複数のポリヌクレオチド；および
（ｉｉ）キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）をコードするポリヌクレオチド
を含み、
前記組換え再構成γδＴＣＲが、ＣＡＲの結合標的に特異的ではなく、前記ｉＰＳＣのＴ細胞への分化を支援する、
前記人工多能性幹細胞（ｉＰＳＣ）。
【請求項２】
前記組換え再構成γδＴＣＲが、細胞分裂刺激後に前記ｉＰＳＣから分化したＴ細胞の拡大を可能にする、請求項１に記載のｉＰＳＣ。
【請求項３】
前記組換え再構成γδＴＣＲをコードする前記１つまたは複数のポリヌクレオチドが、
（ａ）ＴＲＧＶ２～５、ＴＲＧＶ８およびＴＲＧＶ９遺伝子からなる群から選択されるγＴＣＲ可変遺伝子；ＴＲＧＪ１、ＴＲＧＪ２、ＴＲＧＪＰ、ＴＲＧＪＰ１およびＴＲＧＪＰ２遺伝子からなる群から選択されるγＴＣＲ連結遺伝子；ならびにＴＲＧＣ１およびＴＲＧＣ２遺伝子からなる群から選択されるγＴＣＲ定常遺伝子を含む、
（ｂ）ＴＲＤＶ１～３遺伝子からなる群から選択されるδＴＣＲ可変遺伝子；ＴＲＤＤ１、ＴＲＤＤ２およびＴＲＤＤ３遺伝子からなる群から選択されるδＴＣＲ多様性遺伝子；ＴＲＤＪ１、ＴＲＤＪ２、ＴＲＤＪ３およびＴＲＤＪ４からなる群から選択されるδＴＣＲ連結遺伝子；ならびにδＴＣＲ定常遺伝子ＴＲＤＣを含む、または
（ｃ）γＴＣＲ可変遺伝子ＴＲＧＶ９およびδＴＣＲ改変遺伝子ＴＲＤＶ２を含む、
請求項１に記載のｉＰＳＣ。
【請求項４】
前記組換え再構成γδＴＣＲが、
（ａ）イソペンテニルピロリン酸（ＩＰＰ）、ジメチルアリル二リン酸（ＤＭＡＰＰ）、および（Ｅ）－４－ヒドロキシ－３－メチル－ブタ－２－エニルピロリン酸（ＨＭＢＰＰ）から選択される１つもしくは複数のホスホ抗原、または化学的に類似する分子によって活性化され、前記ホスホ抗原が、代謝プロセスの生成物として細胞中に天然に存在するか、または前記ホスホ抗原が、ビスホスホネート化学物質を用いた処理に起因してより高レベルで細胞中に蓄積され、ここで、前記ホスホ抗原の活性が、γδＴＣＲとの直接相互作用によるものであるか、または前記ホスホ抗原の活性が、ブチロフィリン（ＢＴＮ）タンパク質ＢＴＮ２Ａ１、ＢＴＮ３Ａ１、ＢＴＮ３Ａ２、もしくはＢＴＮ３Ａ３との相互作用によるものである、または
（ｂ）ホスホ抗原によって活性化されない、
請求項１に記載のｉＰＳＣ。
【請求項５】

前記ｉＰＳＣが、末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）、好ましくは、ＣＤ３４＋造血幹細胞（ＨＳＣ）、αβＴ細胞またはγδＴ細胞から再プログラミングされている；
任意選択で、前記ｉＰＳＣが、アミノ－ビスホスホネートおよびインターロイキン２（ＩＬ２）の存在下で前記ＰＢＭＣを拡大した後、前記ＰＢＭＣ中に再プログラミング転写因子を組み込んで前記ｉＰＳＣを生成することによって調製されている；
任意選択で、前記アミノ－ビスホスホネートが、ゾレドロン酸またはその塩である、
請求項１に記載のｉＰＳＣ。
【請求項６】
請求項１に記載のｉＰＳＣに由来するＴ細胞。
【請求項７】
再構成されたγδＴ細胞受容体（ＴＣＲ）をコードする１つまたは複数のポリヌクレオチドおよびキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）をコードする外因性ポリヌクレオチド；ならびに
ａ．人工細胞死ポリペプチドをコードする外因性ポリヌクレオチド；
ｂ．Ｂ２Ｍ、ＴＡＰ１、ＴＡＰ２、タパシン、ＲＦＸＡＮＫ、ＣＩＩＴＡ、ＲＦＸ５およびＲＦＸＡＰ遺伝子のうちの１つもしくは複数の欠失もしくは発現低下；
ｃ．ＲＡＧ１およびＲＡＧ２遺伝子の欠失もしくは発現低下；
ｄ．ＦｃγＲＩＩＩ（ＣＤ１６）の天然に存在しないバリアントをコードする外因性ポリヌクレオチド；
ｅ．インターロイキン１５（ＩＬ－１５）および／もしくはＩＬ－１５受容体またはそのバリアントもしくはトランケーションをコードする外因性ポリヌクレオチド；
ｆ．構成的に活性なインターロイキン７（ＩＬ－７）受容体もしくはそのバリアントをコードする外因性ポリヌクレオチド；
ｇ．インターロイキン１２（ＩＬ－１２）もしくはインターロイキン２１（ＩＬ－２１）またはそのバリアントをコードする外因性ポリヌクレオチド；
ｈ．ヒト白血球抗原Ｅ（ＨＬＡ－Ｅ）および／もしくはヒト白血球抗原Ｇ（ＨＬＡ－Ｇ）をコードする外因性ポリヌクレオチド；
ｉ．白血球表面分化抗原群ＣＤ４７（ＣＤ４７）および／もしくはＣＤ２４をコードする外因性ポリヌクレオチド；および
ｊ．ＰＳＭＡもしくはＨＳＶ－ｔｋなどの、１つもしくは複数のイメージングもしくはリポータータンパク質をコードする外因性ポリヌクレオチド
のうちの１つまたは複数を含む、人工多能性幹細胞（ｉＰＳＣ）、もしくはＣＤ３４＋造血前駆細胞（ＨＰＣ）、またはそれらに由来するＴ細胞。
【請求項８】
前記再構成されたγδＴＣＲが、前記再構成されたＴＣＲを有しないＴ細胞よりも、細胞分裂刺激後にＴ細胞の拡大の増加を可能にする；
任意選択で、前記ｉＰＳＣが、末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）、好ましくは、ＣＤ３４＋造血幹細胞（ＨＳＣ）、αβＴ細胞またはγδＴ細胞から再プログラミングされている；
任意選択で、
（ａ）前記再構成されたγδＴＣＲが、イソペンテニルピロリン酸（ＩＰＰ）、ジメチルアリル二リン酸（ＤＭＡＰＰ）、および（Ｅ）－４－ヒドロキシ－３－メチル－ブター２－エニルピロリン酸（ＨＭＢＰＰ）から選択される１つもしくは複数のホスホ抗原、または化学的に類似する分子によって活性化され、前記ホスホ抗原が、通常の代謝プロセスの一部として細胞中に天然に存在するか、または前記ホスホ抗原が、ビスホスホネート化学物質を用いた処理に起因してより高レベルで細胞中に蓄積され、ここで、前記ホスホ抗原の活性が、γδＴＣＲとの直接相互作用によるものであるか、または前記ホスホ抗原の活性が、ブチロフィリン（ＢＴＮ）タンパク質ＢＴＮ２Ａ１、ＢＴＮ３Ａ１、ＢＴＮ３Ａ２、もしくはＢＴＮ３Ａ３との相互作用によるものである、または
（ｂ）前記再構成されたγδＴＣＲが、ホスホ抗原によって活性化されない、
請求項７に記載のｉＰＳＣもしくはＨＰＣまたはＴ細胞。
【請求項９】

少なくとも１つの前記外因性ポリヌクレオチドが、Ｂ２Ｍ、ＴＡＰ１、ＴＡＰ２、タパシン、ＲＦＸＡＮＫ、ＣＩＩＴＡ、ＲＦＸ５およびＲＦＸＡＰ遺伝子からなる群から選択される遺伝子の遺伝子座に組み込まれていることによって、遺伝子の欠失または発現低下をもたらすという条件で、１つまたは複数の前記外因性ポリヌクレオチドが、ＡＡＶＳ１、ＣＣＲ５、ＲＯＳＡ２６、コラーゲン、ＨＴＲＰ、Ｈｌｌ、ＧＡＰＤＨ、ＲＵＮＸ１、Ｂ２Ｍ、ＴＡＰ１、ＴＡＰ２、タパシン、ＮＬＲＣ５、ＣＩＩＴＡ、ＲＦＸＡＮＫ、ＣＩＩＴＡ、ＲＦＸ５、ＲＦＸＡＰ、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、ＴＲＢＣ２、ＲＡＧ１、ＲＡＧ２、ＮＫＧ２Ａ、ＮＫＧ２Ｄ、ＣＤ３８、ＣＩＳ、ＣＢＬ－Ｂ、ＳＯＣＳ２、ＰＤ１、ＣＴＬＡ４、ＬＡＧ３、ＴＩＭ３、またはＴＩＧＩＴ遺伝子からなる群から選択される細胞の染色体上の１つまたは複数の遺伝子座に組み込まれている；

任意選択で、１つまたは複数の前記外因性ポリヌクレオチドが、ＣＩＩＴＡ、ＡＡＶＳ１およびＢ２Ｍ遺伝子の遺伝子座に組み込まれている；

任意選択で、前記ｉＰＳＣもしくはＨＰＣまたはＴ細胞が、前記Ｂ２Ｍ遺伝子または前記ＣＩＩＴＡ遺伝子のうちの１つまたは複数の欠失または発現低下を有する；

任意選択で、

（ｉ）前記キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）をコードする外因性ポリヌクレオチドがＡＡＶＳ１遺伝子の遺伝子座に組み込まれ；

（ｉｉ）前記人工細胞死ポリペプチドをコードする外因性ポリヌクレオチドがＣＩＩＴＡ遺伝子の遺伝子座に組み込まれ；および

（ｉｉｉ）前記ヒト白血球抗原Ｅ（ＨＬＡ－Ｅ）および／またはヒト白血球抗原Ｇ（ＨＬＡ－Ｇ）をコードする外因性ポリヌクレオチドがＢ２Ｍ遺伝子の遺伝子座に組み込まれており；

前記外因性ポリヌクレオチドの組込みが、ＣＩＩＴＡおよびＢ２Ｍを欠失させるか、またはその発現を低下させる、

請求項７に記載のｉＰＳＣもしくはＨＰＣまたはＴ細胞。

【請求項１０】

１つまたは複数の前記外因性ポリヌクレオチドが、ＣＤ３８遺伝子座に組み込まれていることによって、前記ＣＤ３８遺伝子の欠失または発現低下をもたらす、請求項７に記載のｉＰＳＣもしくはＨＰＣまたはＴ細胞。

【請求項１１】

前記ＣＡＲが、

（ｉ）シグナルペプチドを含むシグナルペプチド、任意選択で、前記シグナルペプチドが、ＧＭＣＳＦＲシグナルペプチドである；

（ｉｉ）標的細胞上の抗原に特異的に結合する結合ドメインを含む細胞外ドメイン、任意選択で、前記細胞外ドメインが、がん細胞上に発現される抗原に特異的に結合する抗体に由来するｓｃＦｖまたはＶＨＨを含む；

（ｉｉｉ）ヒンジ領域、任意選択で、前記ヒンジ領域が、ＣＤ２８ヒンジ領域、ＣＤ８ヒンジ領域、またはＩｇＧヒンジ領域を含む；

（ｉｖ）膜貫通ドメイン、任意選択で、前記膜貫通ドメインが、ＣＤ２８膜貫通ドメインまたはＣＤ８膜貫通ドメインを含む、；

（ｖ）細胞内シグナル伝達ドメイン、任意選択で、前記細胞内シグナル伝達ドメインが、ＤＡＰ１０、ＤＡＰ１２、Ｆｃイプシロン受容体Ｉγ鎖（ＦＣＥＲ１Ｇ）、ＦｃＲβ、ＮＫＧ２Ｄ、ＣＤ３δ、ＣＤ３ε、ＣＤ３γ、ＣＤ３ζ、ＣＤ５、ＣＤ２２、ＣＤ２２６、ＣＤ６６ｄ、ＣＤ７９Ａ、またはＣＤ７９Ｂに由来する；および

（ｖｉ）共刺激ドメイン、任意選択で、前記共刺激ドメインが、ＣＤ２８、４１ＢＢ、ＩＬ２Ｒｂ、ＣＤ４０、ＯＸ４０（ＣＤ１３４）、ＣＤ８０、ＣＤ８６、ＣＤ２７、ＩＣＯＳ、ＮＫＧ２Ｄ、ＤＡＰ１０、ＤＡＰ１２、または２Ｂ４（ＣＤ２４４）に由来する共刺激シグナル伝達ドメインである、

を含む、請求項７に記載のｉＰＳＣもしくはＨＰＣまたはＴ細胞。

【請求項１２】

前記ＣＡＲが、
（ｉ）配列番号１に対する少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むシグナルペプチド；
（ｉｉ）配列番号７に対する少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む細胞外ドメイン；
（ｉｉｉ）配列番号２２に対する少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むヒンジ領域；
（ｉｖ）配列番号２４に対する少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む膜貫通ドメイン；
（ｖ）配列番号６に対する少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む細胞内シグナル伝達ドメイン；および
（ｖｉ）配列番号２０に対する少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む共刺激ドメイン
を含む；
任意選択で、前記ＣＡＲが、
（ｉ）配列番号１のアミノ酸配列を含むシグナルペプチド；
（ｉｉ）配列番号７のアミノ酸配列を含む細胞外ドメイン；
（ｉｉｉ）配列番号２２のアミノ酸配列を含むヒンジ領域；
（ｉｖ）配列番号２４のアミノ酸配列を含む膜貫通ドメイン；
（ｖ）配列番号６のアミノ酸配列を含む細胞内シグナル伝達ドメイン；および
（ｖｉ）配列番号２０のアミノ酸配列を含む共刺激ドメイン
を含む、
請求項１１に記載のｉＰＳＣもしくはＨＰＣまたはＴ細胞。
【請求項１３】
人工細胞死ペプチドの作用機構が、代謝性、二量体化誘導性または治療的モノクローナル抗体媒介性である；
任意選択で、前記治療的モノクローナル抗体媒介性人工細胞死ポリペプチドが、イブリツモマブ、チウキセタン、ムロモナブ－ＣＤ３、トシツモマブ、アブシキシマブ、バシリキシマブ、ブレンツキシマブベドチン、セツキシマブ、インフリキシマブ、リツキシマブ、アレムツズマブ、ベバシズマブ、セルトリズマブペゴール、ダクリズマブ、エクリズマブ、エファリズマブ、ゲムツズマブ、ナタリズマブ、オマリズマブ、パリビズマブ、ポラツズマブベドチン、ラニビズマブ、トシリズマブ、トラスツズマブ、ベドリズマブ、アダリムマブ、ベリムマブ、カナキヌマブ、デノスマブ、ゴリムマブ、イピリムマブ、オファツムマブ、パニツムマブ、ダラツムマブ、またはウステキヌマブによって特異的に認識されるエピトープから選択されるモノクローナル抗体特異的エピトープの群から選択される不活化された細胞表面タンパク質である；
任意選択で、前記不活化された細胞表面タンパク質が、トランケートされた上皮増殖因子（ｔＥＧＦＲ）バリアントである；
任意選択で、前記ｔＥＧＦＲバリアントが、配列番号７１に対する少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列からなる、
請求項７に記載のｉＰＳＣもしくはＨＰＣまたはＴ細胞。
【請求項１４】
前記ＨＬＡ－Ｅが、配列番号６６に対する少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％

、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％もしくは１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか、または前記ＨＬＡ－Ｇが、配列番号６９に対する少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％もしくは１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項７に記載のｉＰＳＣもしくはＨＰＣまたはＴ細胞。

【請求項１５】

前記ＣＡＲがＣＤ３８に特異的に結合する、請求項７に記載のｉＰＳＣもしくはＨＰＣまたはＴ細胞。

【請求項１６】

人工多能性幹細胞（ｉＰＳＣ）、もしくはＣＤ３４＋造血前駆細胞（ＨＰＣ）、またはそれらに由来するＴ細胞であって、

（ｉ）配列番号６１のアミノ酸配列を有するキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）をコードする外因性ポリヌクレオチド；

（ｉｉ）配列番号７１のアミノ酸配列を有するアポトーシス誘導ドメインを含む人工細胞死ポリペプチドをコードする外因性ポリヌクレオチド；

（ｉｉｉ）配列番号１３３、１３５、または１５０のアミノ酸配列を有するγＴＣＲおよび配列番号１３４、１３６、または１５１のアミノ酸配列を有するδＴＣＲを含む再構成されたＴ細胞受容体（ＴＣＲ）遺伝子座をコードするポリヌクレオチド；および

（ｉｖ）必要に応じて、配列番号６６のアミノ酸配列を有するヒト白血球抗原Ｅ（ＨＬＡ－Ｅ）をコードする外因性ポリヌクレオチド

を含み、

１つまたは複数の外因性ポリヌクレオチドがＡＡＶＳ１、ＣＩＩＴＡおよびＢ２Ｍ遺伝子の遺伝子座に組み込まれていることによって、ＣＩＩＴＡおよびＢ２Ｍを欠失させるか、またはその発現を低下させる、

前記ｉＰＳＣまたはＴ細胞。

【請求項１７】

請求項６に記載のＴ細胞を含む組成物。

【請求項１８】

ペプチド、サイトカイン、チェックポイント阻害剤、マイトジェン、増殖因子、低分子ＲＮＡ、ｄｓＲＮＡ（二本鎖ＲＮＡ）、ｓｉＲＮＡ、オリゴヌクレオチド、単核血液細胞、目的の１つもしくは複数のポリ核酸を含むベクター、抗体、化学療法剤もしくは放射性部分、または免疫調節薬（ＩＭｉＤ）からなる群から選択される１つまたは複数の治療剤をさらに含むか、またはそれと共に使用される；

任意選択で、抗ＣＤ２０抗体である抗体を含む；

任意選択で、前記抗体を含み、前記抗体が、イブリツモマブ、チウキセタン、ムロモナブ－ＣＤ３、トシツモマブ、アブシキシマブ、バシリキシマブ、ブレンツキシマブベドチン、セツキシマブ、インフリキシマブ、リツキシマブ、アレムツズマブ、ベバシズマブ、セルトリズマブペゴール、ダクリズマブ、エクリズマブ、エファリズマブ、ゲムツズマブ、ナタリズマブ、オマリズマブ、パリビズマブ、ポラツズマブベドチン、ラニビズマブ、トシリズマブ、トラスツズマブ、ベドリズマブ、アダリムマブ、ベリムマブ、カナキヌマブ、デノスマブ、ゴリムマブ、イピリムマブ、オファツムマブ、パニツムマブ、オビヌツズマブ、ダラツムマブ、またはウステキヌマブからなる群から選択される１つまたは複数を含む；

任意選択で、前記抗体がリツキシマブおよびオビヌツズマブの一方または両方を含む、請求項１７に記載の組成物。

【請求項１９】

がんを処置する方法において使用するための、請求項１から１６のいずれか一項に記載のｉＰＳＣもしくはＨＰＣまたはＴ細胞、あるいは請求項１７および１８のいずれか一項に記載の組成物であって、前記方法は、それを必要とする対象に前記ｉＰＳＣもしくはＨＰＣまたはＴ細胞、あるいは前記組成物を投与することを含む、前記ｉＰＳＣもしくはＨＰ

ＣまたはＴ細胞、あるいは前記組成物。
【請求項２０】
前記がんが、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）または多発性骨髄腫（ＭＭ）である、請求項１９に記載のｉＰＳＣもしくはＨＰＣまたはＴ細胞、あるいは組成物。
【請求項２１】
前記方法は、イブリツモマブ、チウキセタン、ムロモナブ－ＣＤ３、トシツモマブ、アブシキシマブ、バシリキシマブ、ブレンツキシマブベドチン、セツキシマブ、インフリキシマブ、リツキシマブ、アレムツズマブ、ベバシズマブ、セルトリズマブペゴール、ダクリズマブ、エクリズマブ、エファリズマブ、ゲムツズマブ、ナタリズマブ、オマリズマブ、パリビズマブ、ポラツズマブベドチン、ラニビズマブ、トシリズマブ、トラスツズマブ、ベドリズマブ、アダリムマブ、ベリムマブ、カナキヌマブ、デノスマブ、ゴリムマブ、イピリムマブ、オファツムマブ、パニツムマブ、オビヌツズマブ、ダラツムマブ、またはウステキヌマブからなる群から選択される１つまたは複数の抗体を投与することをさらに含む、請求項１９に記載のｉＰＳＣもしくはＨＰＣまたはＴ細胞、あるいは組成物。
【請求項２２】
請求項６または７に記載のＴ細胞を製造する方法であって、細胞分化のための条件下でｉＰＳＣ細胞を分化させることによって、Ｔ細胞を得ることを含む、前記方法。
【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０３６６
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０３６６】
当業者であれば、広い発明の概念から逸脱することなく、上記の実施形態に対して変更を加えることができることを理解するであろう。したがって、本発明は、開示される特定の実施形態に限定されないが、本明細書によって定義される本発明の精神および範囲内の改変を包含することが意図されることが理解される。
以下に、本願の当初の特許請求の範囲に記載の発明を列挙する。
［発明１］
人工多能性幹細胞（ｉＰＳＣ）であって、
（ｉ）組換え再構成γδＴ細胞受容体（ＴＣＲ）をコードする１つまたは複数のポリヌクレオチド；および
（ｉｉ）キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）をコードするポリヌクレオチド
を含み、
前記組換え再構成γδＴＣＲが、ＣＡＲの結合標的に特異的ではなく、前記ｉＰＳＣのＴ細胞への分化を支援する、
前記人工多能性幹細胞（ｉＰＳＣ）。
［発明２］
前記組換え再構成γδＴＣＲが、細胞分裂刺激後に前記ｉＰＳＣから分化したＴ細胞の拡大を可能にする、発明１に記載のｉＰＳＣ。
［発明３］
前記組換え再構成γδＴＣＲをコードする前記１つまたは複数のポリヌクレオチドが、ＴＲＧＶ２～５、ＴＲＧＶ８およびＴＲＧＶ９遺伝子からなる群から選択されるγＴＣＲ可変遺伝子；ＴＲＧＪ１、ＴＲＧＪ２、ＴＲＧＪＰ、ＴＲＧＪＰ１およびＴＲＧＪＰ２遺伝子からなる群から選択されるγＴＣＲ連結遺伝子；ならびにＴＲＧＣ１およびＴＲＧＣ２遺伝子からなる群から選択されるγＴＣＲ定常遺伝子を含む、発明１に記載のｉＰＳＣ。
［発明４］
前記組換え再構成γδＴＣＲをコードする前記１つまたは複数のポリヌクレオチドが、ＴＲＤＶ１～３遺伝子からなる群から選択されるδＴＣＲ可変遺伝子；ＴＲＤＤ１、ＴＲ

ＤＤ２およびＴＲＤＤ３遺伝子からなる群から選択されるδＴＣＲ多様性遺伝子；ＴＲＤＪ１、ＴＲＤＪ２、ＴＲＤＪ３およびＴＲＤＪ４からなる群から選択されるδＴＣＲ連結遺伝子；ならびにδＴＣＲ定常遺伝子ＴＲＤＣを含む、発明１に記載のｉＰＳＣ。

［発明５］

前記組換え再構成γδＴＣＲをコードする前記１つまたは複数のポリヌクレオチドが、γＴＣＲ可変遺伝子ＴＲＧＶ９およびδＴＣＲ改変遺伝子ＴＲＤＶ２を含む、発明１から４のいずれか一つに記載のｉＰＳＣ。

［発明６］

前記組換え再構成γδＴＣＲが、イソペンテニルピロリン酸（ＩＰＰ）、ジメチルアリルニリン酸（ＤＭＡＰＰ）、および（Ｅ）－４－ヒドロキシ－３－メチル－ブター２－エニルピロリン酸（ＨＭＢＰＰ）から選択される１つもしくは複数のホスホ抗原、または化学的に類似する分子によって活性化され、前記ホスホ抗原が、代謝プロセスの生成物として細胞中に天然に存在するか、または前記ホスホ抗原が、ビスホスホネート化学物質を用いた処理に起因してより高レベルで細胞中に蓄積され、ここで、前記ホスホ抗原の活性が、γδＴＣＲとの直接相互作用によるものであるか、または前記ホスホ抗原の活性が、ブチロフィリン（ＢＴＮ）タンパク質ＢＴＮ２Ａ１、ＢＴＮ３Ａ１、ＢＴＮ３Ａ２、もしくはＢＴＮ３Ａ３との相互作用によるものである、発明１から５のいずれか一つに記載のｉＰＳＣ。

［発明７］

前記組換え再構成γδＴＣＲが、ホスホ抗原によって活性化されない、発明１から５のいずれか一つに記載のｉＰＳＣ。

［発明８］

前記ｉＰＳＣが、末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）、好ましくは、ＣＤ３４＋造血幹細胞（ＨＳＣ）、αβＴ細胞またはγδＴ細胞から再プログラミングされている、発明１から７のいずれか一つに記載のｉＰＳＣ。

［発明９］

前記ｉＰＳＣが、アミノ－ビスホスホネートおよびインターロイキン２（ＩＬ２）の存在下で前記ＰＢＭＣを拡大した後、前記ＰＢＭＣ中に再プログラミング転写因子を組み込んで前記ｉＰＳＣを生成することによって調製されている、発明８に記載のｉＰＳＣ。

［発明１０］

前記アミノ－ビスホスホネートが、ゾレドロン酸またはその塩である、発明９に記載のｉＰＳＣ。

［発明１１］

発明１～１０のいずれか一つに記載のｉＰＳＣに由来するＴ細胞。

［発明１２］

再構成されたγδＴ細胞受容体（ＴＣＲ）をコードする１つまたは複数のポリヌクレオチドおよびキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）をコードする外因性ポリヌクレオチド；ならびに以下のさらなる特徴：

ａ．人工細胞死ポリペプチドをコードする外因性ポリヌクレオチド；

ｂ．Ｂ２Ｍ、ＴＡＰ１、ＴＡＰ２、タパシン、ＲＦＸＡＮＫ、ＣＩＩＴＡ、ＲＦＸ５およびＲＦＸＡＰ遺伝子のうちの１つもしくは複数の欠失もしくは発現低下；

ｃ．ＲＡＧ１およびＲＡＧ２遺伝子の欠失もしくは発現低下；

ｄ．ＦｃγＲＩＩＩ（ＣＤ１６）の天然に存在しないバリアントをコードする外因性ポリヌクレオチド；

ｅ．インターロイキン１５（ＩＬ－１５）および／もしくはＩＬ－１５受容体またはそのバリアントもしくはトランケーションをコードする外因性ポリヌクレオチド；

ｆ．構成的に活性なインターロイキン７（ＩＬ－７）受容体もしくはそのバリアントをコードする外因性ポリヌクレオチド；

ｇ．インターロイキン１２（ＩＬ－１２）もしくはインターロイキン２１（ＩＬ－２１）またはそのバリアントをコードする外因性ポリヌクレオチド；

ｈ．ヒト白血球抗原Ｅ（ＨＬＡ－Ｅ）および／もしくはヒト白血球抗原Ｇ（ＨＬＡ－Ｇ）をコードする外因性ポリヌクレオチド；
ｉ．白血球表面分化抗原群ＣＤ４７（ＣＤ４７）および／もしくはＣＤ２４をコードする外因性ポリヌクレオチド；または
ｊ．ＰＳＭＡもしくはＨＳＶ－ｔｋなどの、１つもしくは複数のイメージングもしくはリポータータンパク質をコードする外因性ポリヌクレオチド
のうちの１つまたは複数を含む人工多能性幹細胞（ｉＰＳＣ）またはそれに由来するＴ細胞。
［発明１３］
前記再構成されたγδＴＣＲが、前記再構成されたＴＣＲを有しないＴ細胞よりも、細胞分裂刺激後にＴ細胞の拡大の増加を可能にする、発明１２に記載のｉＰＳＣまたはＴ細胞。
［発明１４］
前記ｉＰＳＣが、末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）、好ましくは、ＣＤ３４＋造血幹細胞（ＨＳＣ）、αβＴ細胞またはγδＴ細胞から再プログラミングされている、発明１３に記載のｉＰＳＣまたはＴ細胞。
［発明１５］
前記再構成されたγδＴＣＲが、イソペンテニルピロリン酸（ＩＰＰ）、ジメチルアリルニリン酸（ＤＭＡＰＰ）、および（Ｅ）－４－ヒドロキシ－３－メチル－ブタ－２－エニルピロリン酸（ＨＭＢＰＰ）から選択される１つもしくは複数のホスホ抗原、または化学的に類似する分子によって活性化され、前記ホスホ抗原が、通常の代謝プロセスの一部として細胞中に天然に存在するか、または前記ホスホ抗原が、ビスホスホネート化学物質を用いた処理に起因してより高レベルで細胞中に蓄積され、ここで、前記ホスホ抗原の活性が、γδＴＣＲとの直接相互作用によるものであるか、または前記ホスホ抗原の活性が、ブチロフィリン（ＢＴＮ）タンパク質ＢＴＮ２Ａ１、ＢＴＮ３Ａ１、ＢＴＮ３Ａ２、もしくはＢＴＮ３Ａ３との相互作用によるものである、発明１２に記載のｉＰＳＣまたはＴ細胞。
［発明１６］
前記再構成されたγδＴＣＲが、ホスホ抗原によって活性化されない、発明１２に記載のｉＰＳＣまたはＴ細胞。
［発明１７］
ヒト白血球抗原Ｅ（ＨＬＡ－Ｅ）および／またはヒト白血球抗原Ｇ（ＨＬＡ－Ｇ）をコードする外因性ポリヌクレオチドを含む、発明１２から１６のいずれか一つに記載のｉＰＳＣまたはＴ細胞。
［発明１８］
少なくとも１つの前記外因性ポリヌクレオチドが、Ｂ２Ｍ、ＴＡＰ１、ＴＡＰ２、タパシン、ＲＦＸＡＮＫ、ＣＩＩＴＡ、ＲＦＸ５およびＲＦＸＡＰ遺伝子からなる群から選択される遺伝子の遺伝子座に組み込まれていることによって、遺伝子の欠失または発現低下をもたらすという条件で、１つまたは複数の前記外因性ポリヌクレオチドが、ＡＡＶＳ１、ＣＣＲ５、ＲＯＳＡ２６、コラーゲン、ＨＴＲＰ、Ｈｌｌ、ＧＡＰＤＨ、ＲＵＮＸ１、Ｂ２Ｍ、ＴＡＰ１、ＴＡＰ２、タパシン、ＮＬＲＣ５、ＣＩＩＴＡ、ＲＦＸＡＮＫ、ＣＩＩＴＡ、ＲＦＸ５、ＲＦＸＡＰ、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、ＴＲＢＣ２、ＲＡＧ１、ＲＡＧ２、ＮＫＧ２Ａ、ＮＫＧ２Ｄ、ＣＤ３８、ＣＩＳ、ＣＢＬ－Ｂ、ＳＯＣＳ２、ＰＤ１、ＣＴＬＡ４、ＬＡＧ３、ＴＩＭ３、またはＴＩＧＩＴ遺伝子からなる群から選択される細胞の染色体上の１つまたは複数の遺伝子座に組み込まれている、発明１２から１７のいずれか一つに記載のｉＰＳＣまたはＴ細胞。
［発明１９］
１つまたは複数の前記外因性ポリヌクレオチドが、ＣＩＩＴＡ、ＡＡＶＳ１およびＢ２Ｍ遺伝子の遺伝子座に組み込まれている、発明１８に記載のｉＰＳＣまたはＴ細胞。
［発明２０］

ＢＡＸＭまたはＣＩＩＴＡ遺伝子のうちの１つまたは複数の欠失または発現低下を有する、発明１９に記載のｉＰＳＣまたはＴ細胞。

［発明２１］

１つまたは複数の前記外因性ポリヌクレオチドが、ＣＤ３８遺伝子座に組み込まれていることによって、前記ＣＤ３８遺伝子の欠失または発現低下をもたらす、発明１２から２０のいずれか一つに記載のｉＰＳＣまたはＴ細胞。

［発明２２］

前記ＣＡＲが、

（ｉ）シグナルペプチドを含むシグナルペプチド；

（ｉｉ）標的細胞上の抗原に特異的に結合する結合ドメインを含む細胞外ドメイン；

（ｉｉｉ）ヒンジ領域；

（ｉｖ）膜貫通ドメイン；

（ｖ）細胞内シグナル伝達ドメイン；および

（ｖｉ）共刺激ドメイン

を含む、発明１から２１のいずれか一つに記載のｉＰＳＣまたはＴ細胞。

［発明２３］

前記シグナルペプチドが、ＧＭＣＳＦＲシグナルペプチドである、発明２２に記載のｉＰＳＣまたはＴ細胞。

［発明２４］

前記細胞外ドメインが、がん細胞上に発現される抗原に特異的に結合する抗体に由来するｓｃＦｖまたはV_HＨを含む、発明２２に記載のｉＰＳＣまたはＴ細胞。

［発明２５］

前記ヒンジ領域が、ＣＤ２８ヒンジ領域、ＣＤ８ヒンジ領域、またはＩｇＧヒンジ領域を含む、発明２２に記載のｉＰＳＣまたはＴ細胞。

［発明２６］

前記膜貫通ドメインが、ＣＤ２８膜貫通ドメインまたはＣＤ８膜貫通ドメインを含む、発明２２に記載のｉＰＳＣまたはＴ細胞。

［発明２７］

前記細胞内シグナル伝達ドメインが、ＤＡＰ１０、ＤＡＰ１２、Ｆｃイプシロン受容体Ｉγ鎖（ＦＣＥＲ１Ｇ）、ＦｃＲβ、ＮＫＧ２Ｄ、ＣＤ３δ、ＣＤ３ε、ＣＤ３γ、ＣＤ３ζ、ＣＤ５、ＣＤ２２、ＣＤ２２６、ＣＤ６６ｄ、ＣＤ７９Ａ、またはＣＤ７９Ｂに由来する、発明２２に記載のｉＰＳＣまたはＴ細胞。

［発明２８］

前記共刺激ドメインが、ＣＤ２８、４１ＢＢ、ＩＬ２Ｒｂ、ＣＤ４０、ＯＸ４０（ＣＤ１３４）、ＣＤ８０、ＣＤ８６、ＣＤ２７、ＩＣＯＳ、ＮＫＧ２Ｄ、ＤＡＰ１０、ＤＡＰ１２、または２Ｂ４（ＣＤ２４４）に由来する共刺激シグナル伝達ドメインである、発明２２に記載のｉＰＳＣまたはＴ細胞。

［発明２９］

前記ＣＡＲが、

（ｉ）配列番号１に対する少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むシグナルペプチド；

（ｉｉ）配列番号７に対する少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む細胞外ドメイン；

（ｉｉｉ）配列番号２２に対する少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むヒンジ領域；

（ｉｖ）配列番号２４に対する少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％の配列同一性を有するアミノ酸配

列を含む膜貫通ドメイン；
（ｖ）配列番号６に対する少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む細胞内シグナル伝達ドメイン；および
（ｖｉ）配列番号２０に対する少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む共刺激ドメイン
を含む、発明２２に記載のｉＰＳＣまたはＴ細胞。
［発明３０］
前記ＣＡＲが、
（ｉ）配列番号１のアミノ酸配列を含むシグナルペプチド；
（ｉｉ）配列番号７のアミノ酸配列を含む細胞外ドメイン；
（ｉｉｉ）配列番号２２のアミノ酸配列を含むヒンジ領域；
（ｉｖ）配列番号２４のアミノ酸配列を含む膜貫通ドメイン；
（ｖ）配列番号６のアミノ酸配列を含む細胞内シグナル伝達ドメイン；および
（ｖｉ）配列番号２０のアミノ酸配列を含む共刺激ドメイン
を含む、発明２１に記載のｉＰＳＣまたはＴ細胞。
［発明３１］
人工細胞死ペプチドの作用機構が、代謝性、二量体化誘導性または治療的モノクローナル抗体媒介性である、発明１２から３０のいずれか一つに記載のｉＰＳＣまたはＴ細胞。
［発明３２］
前記治療的モノクローナル抗体媒介性人工細胞死ポリペプチドが、イブリツモマブ、チウキセタン、ムロモナブ－ＣＤ３、トシツモマブ、アブシキシマブ、バシリキシマブ、ブレンツキシマブベドチン、セツキシマブ、インフリキシマブ、リツキシマブ、アレムツズマブ、ベバシズマブ、セルトリズマブペゴール、ダクリズマブ、エクリズマブ、エファリズマブ、ゲムツズマブ、ナタリズマブ、オマリズマブ、パリビズマブ、ポラツズマブベドチン、ラニビズマブ、トシリズマブ、トラスツズマブ、ベドリズマブ、アダリムマブ、ベリムマブ、カナキヌマブ、デノスマブ、ゴリムマブ、イピリムマブ、オファツムマブ、パニツムマブ、ダラツムマブ、またはウステキヌマブによって特異的に認識されるエピトープから選択されるモノクローナル抗体特異的エピトープの群から選択される不活化された細胞表面タンパク質である、発明３１に記載のｉＰＳＣまたはＴ細胞。
［発明３３］
前記不活化された細胞表面タンパク質が、トランケートされた上皮増殖因子（ｔＥＧＦＲ）バリアントである、発明３２に記載のｉＰＳＣまたはＴ細胞。
［発明３４］
前記ｔＥＧＦＲバリアントが、配列番号７１に対する少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列からなる、発明３３に記載のｉＰＳＣまたはＴ細胞。
［発明３５］
前記ＨＬＡ－Ｅが、配列番号６６に対する少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％もしくは１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか、または前記ＨＬＡ－Ｇが、配列番号６９に対する少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％もしくは１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、発明１７に記載のｉＰＳＣまたはＴ細胞。
［発明３６］
（ｉ）前記キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）をコードする外因性ポリヌクレオチドがＡＡＶＳ１遺伝子の遺伝子座に組み込まれ；
（ｉｉ）前記人工細胞死ポリペプチドをコードする外因性ポリヌクレオチドがＣＩＩＴＡ遺伝子の遺伝子座に組み込まれ；および

（ｉｉｉ）前記ヒト白血球抗原Ｅ（ＨＬＡ－Ｅ）および／またはヒト白血球抗原Ｇ（ＨＬＡ－Ｇ）をコードする外因性ポリヌクレオチドがＢ２Ｍ遺伝子の遺伝子座に組み込まれており；
前記外因性ポリヌクレオチドの組込みが、ＣＩＩＴＡおよびＢ２Ｍを欠失させるか、またはその発現を低下させる、発明１２から３５のいずれか一つに記載のｉＰＳＣまたはＴ細胞。

［発明３７］
前記ＣＡＲがＣＤ３８に特異的に結合する、発明１２から３６のいずれか一つに記載のｉＰＳＣまたはＴ細胞。

［発明３８］
人工多能性幹細胞（ｉＰＳＣ）またはＴ細胞であって、
（ｉ）配列番号６１のアミノ酸配列を有するキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）をコードする外因性ポリヌクレオチド；
（ｉｉ）配列番号７１のアミノ酸配列を有するアポトーシス誘導ドメインを含む人工細胞死ポリペプチドをコードする外因性ポリヌクレオチド；
（ｉｉｉ）配列番号１３３、１３５、または１５０のアミノ酸配列を有するγＴＣＲおよび配列番号１３４、１３６、または１５１のアミノ酸配列を有するδＴＣＲを含む再構成されたＴ細胞受容体（ＴＣＲ）遺伝子座をコードするポリヌクレオチド；および
（ｉｖ）必要に応じて、配列番号６６のアミノ酸配列を有するヒト白血球抗原Ｅ（ＨＬＡ－Ｅ）をコードする外因性ポリヌクレオチド
を含み、
１つまたは複数の外因性ポリヌクレオチドがＡＡＶＳ１、ＣＩＩＴＡおよびＢ２Ｍ遺伝子の遺伝子座に組み込まれていることによって、ＣＩＩＴＡおよびＢ２Ｍを欠失させるか、またはその発現を低下させる、
前記ｉＰＳＣまたはＴ細胞。

［発明３９］
発明１１から３８のいずれか一つに記載のＴ細胞を含む組成物。

［発明４０］
ペプチド、サイトカイン、チェックポイント阻害剤、マイトジェン、増殖因子、低分子ＲＮＡ、ｄｓＲＮＡ（二本鎖ＲＮＡ）、ｓｉＲＮＡ、オリゴヌクレオチド、単核血液細胞、目的の１つもしくは複数のポリ核酸を含むベクター、抗体、化学療法剤もしくは放射性部分、または免疫調節薬（ＩＭｉＤ）からなる群から選択される１つまたは複数の治療剤をさらに含むか、またはそれと共に使用される、発明３９に記載の組成物。

［発明４１］
抗ＣＤ２０抗体である抗体を含む、発明４０に記載の組成物。

［発明４２］
前記抗体を含み、前記抗体が、イブリツモマブ、チウキセタン、ムロモナブ－ＣＤ３、トシツモマブ、アブシキシマブ、バシリキシマブ、ブレンツキシマブベドチン、セツキシマブ、インフリキシマブ、リツキシマブ、アレムツズマブ、ベバシズマブ、セルトリズマブペゴール、ダクリズマブ、エクリズマブ、エファリズマブ、ゲムツズマブ、ナタリズマブ、オマリズマブ、パリビズマブ、ポラツズマブベドチン、ラニビズマブ、トシリズマブ、トラスツズマブ、ベドリズマブ、アダリムマブ、ベリムマブ、カナキヌマブ、デノスマブ、ゴリムマブ、イピリムマブ、オファツムマブ、パニツムマブ、オビヌツズマブ、ダラツムマブ、またはウステキヌマブからなる群から選択される１つまたは複数を含む、発明４０に記載の組成物。

［発明４３］
前記抗体がリツキシマブおよびオビヌツズマブの一方または両方を含む、発明４１または４２に記載の組成物。

［発明４４］
それを必要とする対象におけるがんを処置する方法であって、発明１から４３のいずれ

か一つに記載の細胞または発明３７および３８のいずれか一つに記載の組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む、前記方法。
［発明４５］
前記がんが、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）または多発性骨髄腫（ＭＭ）である、発明４４に記載の方法。
［発明４６］
イブリツモマブ、チウキセタン、ムロモナブ－ＣＤ３、トシツモマブ、アブシキシマブ、バシリキシマブ、ブレンツキシマブベドチン、セツキシマブ、インフリキシマブ、リツキシマブ、アレムツズマブ、ベバシズマブ、セルトリズマブペゴール、ダクリズマブ、エクリズマブ、エファリズマブ、ゲムツズマブ、ナタリズマブ、オマリズマブ、パリビズマブ、ポラツズマブベドチン、ラニビズマブ、トシリズマブ、トラスツズマブ、ベドリズマブ、アダリムマブ、ベリムマブ、カナキヌマブ、デノスマブ、ゴリムマブ、イピリムマブ、オファツムマブ、パニツムマブ、オビヌツズマブ、ダラツムマブ、またはウステキヌマブからなる群から選択される１つまたは複数の抗体を投与することをさらに含む、発明４４または４５に記載の方法。
［発明４７］
に記載の方法。
［発明４８］
細胞分化のための条件下で発明１に記載のｉＰＳＣ細胞を分化させることによって、Ｔ細胞を得ることを含む、発明１１または１２に記載のＴ細胞を製造する方法。
［発明４９］
前記ｉＰＳＣが、前記ｉＰＳＣのゲノム操作であって、標的化編集を含むゲノム操作によって得られる、発明４６に記載の方法。
［発明５０］
前記標的化編集が、ＣＲＩＳＰＲ、ＺＦＮ、ＴＡＬＥＮ、ホーミングヌクレアーゼ、相同組換え、またはこれらの方法の任意の他の機能的変形によって実行される欠失、挿入、またはインデルを含む、発明４７に記載の方法。
［発明５１］
再構成されたγδＴ細胞受容体（ＴＣＲ）をコードする１つまたは複数のポリヌクレオチドおよびキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）をコードする外因性ポリヌクレオチド；ならびに以下のさらなる特徴：
（ａ）人工細胞死ポリペプチドをコードする外因性ポリヌクレオチド；
（ｂ）Ｂ２Ｍ、ＴＡＰ１、ＴＡＰ２、タパシン、ＲＦＸＡＮＫ、ＣＩＩＴＡ、ＲＦＸ５およびＲＦＸＡＰ遺伝子のうちの１つもしくは複数の欠失もしくは発現低下；
（ｃ）ＲＡＧ１およびＲＡＧ２遺伝子の欠失もしくは発現低下；
（ｄ）ＦｃγＲＩＩＩ（ＣＤ１６）の天然に存在しないバリアントをコードする外因性ポリヌクレオチド；
（ｅ）インターロイキン１５（ＩＬ－１５）および／もしくはインターロイキン（ＩＬ－１５）受容体またはそのバリアントもしくはトランケーションをコードする外因性ポリヌクレオチド；
（ｆ）構成的に活性なインターロイキン７（ＩＬ－７）受容体もしくはそのバリアントをコードする外因性ポリヌクレオチド；
（ｇ）インターロイキン１２（ＩＬ－１２）もしくはインターロイキン２１（ＩＬ－２１）またはそのバリアントをコードする外因性ポリヌクレオチド；
（ｈ）ヒト白血球抗原Ｅ（ＨＬＡ－Ｅ）および／もしくはヒト白血球抗原Ｇ（ＨＬＡ－Ｇ）をコードする外因性ポリヌクレオチド；
（ｉ）白血球表面分化抗原群ＣＤ４７（ＣＤ４７）および／もしくはＣＤ２４をコードする外因性ポリヌクレオチド；または
（ｊ）ＰＳＭＡもしくはＨＳＶ－ｔｋなどの、１つもしくは複数のイメージングもしくはリポータータンパク質をコードする外因性ポリヌクレオチド

のうちの１つまたは複数を含む人工多能性幹細胞（ｉＰＳＣ）に由来するＣＤ３４＋造血前駆細胞（ＨＰＣ）。
［発明５２］
前記ｉＰＳｃが、全末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）から再プログラミングされている、発明４９に記載のＣＤ３４＋ＨＰＣ。
［発明５３］
前記再構成されたＴＣＲが、
（ａ）配列番号１０９のアミノ酸配列のＣＤＲ３を有するγＴＣＲ鎖、および配列番号１１０のアミノ酸配列のＣＤＲ３を有するδＴＣＲ鎖；
（ｂ）配列番号１１１のアミノ酸配列のＣＤＲ３を有するγＴＣＲ鎖、および配列番号１１２のアミノ酸配列のＣＤＲ３を有するδＴＣＲ鎖；
（ｃ）配列番号１１３のアミノ酸配列のＣＤＲ３を有するγＴＣＲ鎖、および配列番号１１４のアミノ酸配列のＣＤＲ３を有するδＴＣＲ鎖；
（ｄ）配列番号１１５のアミノ酸配列のＣＤＲ３を有するγＴＣＲ鎖、および配列番号１１６のアミノ酸配列のＣＤＲ３を有するδＴＣＲ鎖；
（ｅ）配列番号１１７のアミノ酸配列のＣＤＲ３を有するγＴＣＲ鎖、および配列番号１１８のアミノ酸配列のＣＤＲ３を有するδＴＣＲ鎖；
（ｆ）配列番号１１９のアミノ酸配列のＣＤＲ３を有するγＴＣＲ鎖、および配列番号１２０のアミノ酸配列のＣＤＲ３を有するδＴＣＲ鎖；
（ｇ）配列番号１２１のアミノ酸配列のＣＤＲ３を有するγＴＣＲ鎖、および配列番号１２２のアミノ酸配列のＣＤＲ３を有するδＴＣＲ鎖；
（ｈ）配列番号１２３のアミノ酸配列のＣＤＲ３を有するγＴＣＲ鎖、および配列番号１２４のアミノ酸配列のＣＤＲ３を有するδＴＣＲ鎖；
（ｉ）配列番号１２５のアミノ酸配列のＣＤＲ３を有するγＴＣＲ鎖、および配列番号１２６のアミノ酸配列のＣＤＲ３を有するδＴＣＲ鎖；
（ｊ）配列番号１２７のアミノ酸配列のＣＤＲ３を有するγＴＣＲ鎖、および配列番号１２８のアミノ酸配列のＣＤＲ３を有するδＴＣＲ鎖；
（ｋ）配列番号１２９のアミノ酸配列のＣＤＲ３を有するγＴＣＲ鎖、および配列番号１３０のアミノ酸配列のＣＤＲ３を有するδＴＣＲ鎖；
（ｌ）配列番号１３１のアミノ酸配列のＣＤＲ３を有するγＴＣＲ鎖、および配列番号１３２のアミノ酸配列のＣＤＲ３を有するδＴＣＲ鎖；
（ｍ）配列番号１５２のアミノ酸配列のＣＤＲ３を有するγＴＣＲ鎖、および配列番号１５３のアミノ酸配列のＣＤＲ３を有するδＴＣＲ鎖；または
（ｎ）配列番号１５４のアミノ酸配列のＣＤＲ３を有するγＴＣＲ鎖、および配列番号１５５のアミノ酸配列のＣＤＲ３を有するδＴＣＲ鎖
を含む、発明１から５２のいずれか一つに記載のｉＰＳＣ、Ｔ細胞、組成物、方法またはＨＰＣ。
［発明５４］
前記再構成されたＴＣＲが、
ａ．ＴＲＧＶ９およびＴＲＧＪＰ遺伝子によってコードされるアミノ酸配列を含み、配列番号１０９のアミノ酸配列のＣＤＲ３を有するγＴＣＲ鎖、ならびにＴＲＤＶ２、ＴＲＤＤ３、およびＴＲＤＪ１遺伝子によってコードされるアミノ酸配列を含み、配列番号１１０のアミノ酸配列のＣＤＲ３を有するδＴＣＲ鎖；
ｂ．ＴＲＧＶ９、およびＴＲＧＪＰ遺伝子によってコードされるアミノ酸配列を含み、配列番号１１１のアミノ酸配列のＣＤＲ３を有するγＴＣＲ鎖、ならびにＴＲＤＶ２、およびＴＲＤＪ１遺伝子によってコードされるアミノ酸配列を含み、配列番号１１２のアミノ酸配列のＣＤＲ３を有するδＴＣＲ鎖；
ｃ．ＴＲＧＶ９、およびＴＲＧＪＰ遺伝子によってコードされるアミノ酸配列を含み、配列番号１１３のアミノ酸配列のＣＤＲ３を有するγＴＣＲ鎖、ならびにＴＲＤＶ２、ＴＲＤＤ３、およびＴＲＤＪ１遺伝子によってコードされるアミノ酸配列を含み、配列番号１

１４のアミノ酸配列のＣＤＲ３を有するδＴＣＲ鎖；
ｄ．ＴＲＧＶ９およびＴＲＧＪＰ遺伝子によってコードされるアミノ酸配列を含み、配列番号１１５のアミノ酸配列のＣＤＲ３を有するγＴＣＲ鎖、ならびにＴＲＤＶ２、ＴＲＤＤ３およびＴＲＤＪ１遺伝子によってコードされるアミノ酸配列を含み、配列番号１１６のアミノ酸配列のＣＤＲ３を有するδＴＣＲ鎖；
ｅ．ＴＲＧＶ９およびＴＲＧＪＰ遺伝子によってコードされるアミノ酸配列を含み、配列番号１１７のアミノ酸配列のＣＤＲ３を有するγＴＣＲ鎖、ならびにＴＲＤＶ２、ＴＲＤＤ３およびＴＲＤＪ１遺伝子によってコードされるアミノ酸配列を含み、配列番号１１８のアミノ酸配列のＣＤＲ３を有するδＴＣＲ鎖；
ｆ．ＴＲＧＶ９およびＴＲＧＪＰ遺伝子によってコードされるアミノ酸配列を含み、配列番号１１９のアミノ酸配列のＣＤＲ３を有するγＴＣＲ鎖、ならびにＴＲＤＶ２、ＴＲＤＤ３およびＴＲＤＪ１遺伝子によってコードされるアミノ酸配列を含み、配列番号１２０のアミノ酸配列のＣＤＲ３を有するδＴＣＲ鎖；
ｇ．ＴＲＧＶ９およびＴＲＧＪＰ遺伝子によってコードされるアミノ酸配列を含み、配列番号１２１のアミノ酸配列のＣＤＲ３を有するγＴＣＲ鎖、ならびにＴＲＤＶ２、ＴＲＤＤ３およびＴＲＤＪ１遺伝子によってコードされるアミノ酸配列を含み、配列番号１２２のアミノ酸配列のＣＤＲ３を有するδＴＣＲ鎖；
ｈ．ＴＲＧＶ９およびＴＲＧＪＰ遺伝子によってコードされるアミノ酸配列を含み、配列番号１２３のアミノ酸配列のＣＤＲ３を有するγＴＣＲ鎖、ならびにＴＲＤＶ２、ＴＲＤＤ３およびＴＲＤＪ１遺伝子によってコードされるアミノ酸配列を含み、配列番号１２４のアミノ酸配列のＣＤＲ３を有するδＴＣＲ鎖；
ｉ．ＴＲＧＶ９およびＴＲＧＪＰ遺伝子によってコードされるアミノ酸配列を含み、配列番号１２５のアミノ酸配列のＣＤＲ３を有するγＴＣＲ鎖、ならびにＴＲＤＶ２、ＴＲＤＤ３およびＴＲＤＪ１遺伝子によってコードされるアミノ酸配列を含み、配列番号１２６のアミノ酸配列のＣＤＲ３を有するδＴＣＲ鎖；
ｊ．ＴＲＧＶ９およびＴＲＧＪＰ遺伝子によってコードされるアミノ酸配列を含み、配列番号１２７のアミノ酸配列のＣＤＲ３を有するγＴＣＲ鎖、ならびにＴＲＤＶ２、ＴＲＤＤ３およびＴＲＤＪ１遺伝子によってコードされるアミノ酸配列を含み、配列番号１２８のアミノ酸配列のＣＤＲ３を有するδＴＣＲ鎖；
ｋ．ＴＲＧＶ９およびＴＲＧＪＰ遺伝子によってコードされるアミノ酸配列を含み、配列番号１２９のアミノ酸配列のＣＤＲ３を有するγＴＣＲ鎖、ならびにＴＲＤＶ２、ＴＲＤＤ３およびＴＲＤＪ１遺伝子によってコードされるアミノ酸配列を含み、配列番号１３０のアミノ酸配列のＣＤＲ３を有するδＴＣＲ鎖；
ｌ．ＴＲＧＶ９およびＴＲＧＪＰ遺伝子によってコードされるアミノ酸配列を含み、配列番号１３１のアミノ酸配列のＣＤＲ３を有するγＴＣＲ鎖、ならびにＴＲＤＶ２、ＴＲＤＤ３およびＴＲＤＪ１遺伝子によってコードされるアミノ酸配列を含み、配列番号１３２のアミノ酸配列のＣＤＲ３を有するδＴＣＲ鎖；
ｍ．ＴＲＧＶ９およびＴＲＧＪＰ遺伝子によってコードされるアミノ酸配列を含み、配列番号１５２のアミノ酸配列のＣＤＲ３を有するγＴＣＲ鎖、ならびにＴＲＤＶ２、ＴＲＤＤ３、およびＴＲＤＪ１遺伝子によってコードされるアミノ酸配列を含み、配列番号１５３のアミノ酸配列のＣＤＲ３を有するδＴＣＲ鎖；または
ｎ．ＴＲＧＶ９およびＴＲＧＪＰ遺伝子によってコードされるアミノ酸配列を含み、配列番号１５４のアミノ酸配列のＣＤＲ３を有するγＴＣＲ鎖、ならびにＴＲＤＶ２、ＴＲＤＤ３、およびＴＲＤＪ１遺伝子によってコードされるアミノ酸配列を含み、配列番号１５５のアミノ酸配列のＣＤＲ３を有するδＴＣＲ鎖
を含む、発明５２に記載のｉＰＳＣ、Ｔ細胞、組成物、方法またはＨＰＣ。
［発明５５］
前記再構成されたＴＣＲが、
ａ．配列番号１３３に対する少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％もしくは１００％の配列同一性を有するアミノ酸配

列を含むγＴＣＲ鎖、および配列番号１３４に対する少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％もしくは１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むδＴＣＲ鎖；
ｂ．配列番号１３５に対する少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％もしくは１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むγＴＣＲ鎖、および配列番号１３６に対する少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％もしくは１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むδＴＣＲ鎖；または
ｃ．配列番号１５０に対する少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％もしくは１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むγＴＣＲ鎖、および配列番号１５１に対する少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％もしくは１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むδＴＣＲ鎖
を含む、発明１から５２のいずれか一つに記載のｉＰＳＣ、Ｔ細胞、組成物、方法またはＨＰＣ。

［発明５６］

リンカーを介して前立腺特異的膜抗原（ＰＳＭＡ）に融合された単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ（ＨＳＶ－ｔｋ）を含む人工細胞死ポリペプチド。

［発明５７］

前記リンカーが配列番号４８のアミノ酸配列を含む、発明５６に記載の人工細胞死ポリペプチド。

［発明５８］

配列番号１４５と少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む、発明５６に記載の人工細胞死ポリペプチド。

［発明５９］

自己プロテアーゼペプチド配列によって作動可能に連結された単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ（ＨＳＶ－ｔｋ）および前立腺特異的膜抗原（ＰＳＭＡ）ポリペプチドを含む、発明５６に記載の人工細胞死ポリペプチド。

［発明６０］

前記自己プロテアーゼペプチドが、ゾセア・アシグナ（Thosea asigna）ウイルス２Ａ（Ｔ２Ａ）ペプチドである、発明５９に記載の人工細胞死ポリペプチド。

［発明６１］

配列番号１４６と少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む、発明６０に記載の人工細胞死ポリペプチド。

［発明６２］

自己プロテアーゼペプチド配列によって作動可能に連結された前立腺特異的膜抗原（ＰＳＭＡ）ポリペプチドおよび分化抗原群２４（ＣＤ２４）ポリペプチドを含む人工細胞死ポリペプチド。

［発明６３］

前記自己プロテアーゼペプチドが、ゾセア・アシグナ（Thosea asigna）ウイルス２Ａ（Ｔ２Ａ）ペプチドである、発明６２に記載の人工細胞死ポリペプチド。

［発明６４］

配列番号１４７と少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む、発明６３に記載の人工細胞死ポリペプチド。

［発明６５］

発明５６から６１のいずれか一つに記載の人工細胞死ポリペプチドを含むｉＰＳＣまたはＴ細胞。

［発明６６］

発明６２から６４のいずれか一つに記載の人工細胞死ポリペプチドを含むｉＰＳＣまたはＴ細胞。

［発明６７］
（ａ）再構成されたγδＴ細胞受容体（ＴＣＲ）、（ｂ）キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）をコードする外因性ポリヌクレオチド、および（ｃ）リンカーを介して前立腺特異的膜抗原（ＰＳＭＡ）ポリペプチドに融合された単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ（ＨＳＶ－ｔｋ）を含む人工細胞死ポリペプチドをコードする１つまたは複数のポリヌクレオチドを含む人工多能性幹細胞（ｉＰＳＣ）またはそれに由来するＴ細胞。
［発明６８］
配列番号１４０～１４２から選択されるアミノ酸配列を有する組換えＤＬＬ４バリアントポリペプチド。
［発明６９］
ｉＰＳＣをＴ細胞に分化させる方法であって、発明６８に記載のポリペプチドから選択される組換えデルタ様タンパク質４（ＤＬＬ４）バリアントを含む培地中で細胞を培養することを含む、前記方法。