

【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7月2日(2020.7.2)

【公表番号】特表2019-501661(P2019-501661A)

【公表日】平成31年1月24日(2019.1.24)

【年通号数】公開・登録公報2019-003

【出願番号】特願2018-536892(P2018-536892)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/867	(2006.01)
C 1 2 N	15/113	(2010.01)
C 1 2 N	7/01	(2006.01)
C 1 2 N	15/864	(2006.01)
C 1 2 N	15/12	(2006.01)
C 1 2 N	15/28	(2006.01)
C 1 2 N	15/23	(2006.01)
C 1 2 N	15/25	(2006.01)
C 1 2 N	15/26	(2006.01)
C 0 7 K	14/52	(2006.01)
C 0 7 K	14/525	(2006.01)
C 0 7 K	14/54	(2006.01)
C 0 7 K	14/545	(2006.01)
C 0 7 K	14/55	(2006.01)
C 0 7 K	14/57	(2006.01)
C 0 7 K	14/47	(2006.01)
C 1 2 N	15/49	(2006.01)
C 1 2 N	5/0783	(2010.01)
C 1 2 N	9/00	(2006.01)
A 6 1 K	35/76	(2015.01)
A 6 1 K	35/761	(2015.01)
A 6 1 K	31/713	(2006.01)
A 6 1 K	31/7105	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/675	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 K	38/20	(2006.01)
A 6 1 K	38/21	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/867	Z N A
C 1 2 N	15/113	1 3 0
C 1 2 N	7/01	
C 1 2 N	15/864	1 0 0
C 1 2 N	15/12	
C 1 2 N	15/28	
C 1 2 N	15/23	
C 1 2 N	15/25	
C 1 2 N	15/26	
C 0 7 K	14/52	
C 0 7 K	14/525	

C 0 7 K	14/54
C 0 7 K	14/545
C 0 7 K	14/55
C 0 7 K	14/57
C 0 7 K	14/47
C 1 2 N	15/49
C 1 2 N	5/0783
C 1 2 N	9/00
A 6 1 K	35/76
A 6 1 K	35/761
A 6 1 K	31/713
A 6 1 K	31/7105
A 6 1 K	48/00
A 6 1 K	31/675
A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	43/00 1 1 1
A 6 1 P	43/00 1 2 1
A 6 1 K	38/20
A 6 1 K	38/21

【手続補正書】**【提出日】**令和2年5月19日(2020.5.19)**【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】**免疫療法ベース系であって、(i) g a g、p o l および r e v 遺伝子のそれぞれに由来する機能的タンパク質を発現するためのDNA配列を含む少なくとも1つのヘルバープラスミド、(ii) 標的細胞に感染することができるエンベロープタンパク質を発現するためのDNA配列を含むエンベローププラスミド、ならびに(iii) 治療ベクターであって、発現される場合、ファルネシリニリン酸シンターゼの産生を阻害する少なくとも1つのコードされたs h R N A、または発現される場合、ファルネシリニリン酸シンターゼの産生を阻害する少なくとも1つのコードされたマイクロR N Aを含む、治療ベクターを含む、免疫療法ベース系。**【請求項2】**前記少なくとも1つのヘルバープラスミドが第1および第2のヘルバープラスミドを含み、前記第1のヘルバープラスミドがg a g およびp o l 遺伝子に由来するそのようなタンパク質を発現するためのDNA配列を含み、前記第2のヘルバープラスミドがr e v 遺伝子に由来するそのようなタンパク質を発現するDNA配列を含む、請求項1に記載の免疫療法ベース系。**【請求項3】**前記標的細胞が、癌腫、白血病、リンパ腫、肉腫、骨髄腫、中皮腫、混合型およびそれらの組合せのうちの1つまたは複数から選択されるがん中に存在するがん細胞を含む、請

求項1に記載の免疫療法ベース系。

【請求項4】

アミノビスホスホネート薬物をさらに含む、請求項1に記載の免疫療法ベース系。

【請求項5】

前記アミノビスホスホネート薬物がゾレドロン酸を含む、請求項4に記載の免疫療法ベース系。

【請求項6】

前記少なくとも1つのコードされたs h R N Aが、配列番号1、配列番号2、配列番号3もしくは配列番号4と少なくとも80%の同一性を有する配列を含むか、または前記少なくとも1つのコードされたマイクロR N Aが配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9もしくは配列番号10と少なくとも80%の同一性を有する配列を含む、請求項1に記載の免疫療法ベース系。

【請求項7】

がんの処置を必要とする対象において、がんの処置をするための免疫療法ベースの組成物であって、前記免疫療法ベースの組成物が、以下

(i) g a g、p o lおよびr e v遺伝子のそれぞれに由来する機能的タンパク質を発現するためのD N A配列を含む少なくとも1つのヘルパープラスミド、

(ii) 標的細胞に感染することができるエンベロープタンパク質を発現するためのD N A配列を含むエンベローププラスミド、ならびに

(iii) 治療ベクターであって、

発現される場合、ファルネシルニリン酸シンターゼ(F D P S)の産生を阻害する少なくとも1つのコードされたs h R N A、または

発現される場合、ファルネシルニリン酸シンターゼ(F D P S)の産生を阻害する少なくとも1つのコードされたマイクロR N A

を含む、治療ベクター

を含む免疫療法ベースのウイルス送達系から得られる、組成物。

【請求項8】

前記少なくとも1つのヘルパープラスミドが第1および第2のヘルパープラスミドを含み、前記第1のヘルパープラスミドがg a gおよびp o l遺伝子に由来するそのようなタンパク質を発現するためのD N A配列を含み、前記第2のヘルパープラスミドがr e v遺伝子に由来するそのようなタンパク質を発現するD N A配列を含む、請求項7に記載の免疫療法ベースの組成物。

【請求項9】

前記対象に前記免疫療法ベースへの組成物の投与前に、免疫療法ベースのウイルス送達系がパッケージング細胞中へヒトransfектされる、請求項7に記載の免疫療法ベースの組成物。

【請求項10】

免疫療法ベースのウイルス送達系のtransfectionの後に、前記パッケージング細胞が前記免疫療法ベースの組成物を産生する、請求項9に記載の免疫療法ベースの組成物。

【請求項11】

前記少なくとも1つのコードされたs h R N Aが、配列番号1、配列番号2、配列番号3もしくは配列番号4と少なくとも80%の同一性を有する配列を含むか、または前記少なくとも1つのコードされたマイクロR N Aが配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9もしくは配列番号10と少なくとも80%の同一性を有する配列を含む、請求項7に記載の免疫療法ベースの組成物。

【請求項12】

前記標的細胞ががん細胞を含む、請求項7に記載の免疫療法ベースの組成物。

【請求項13】

前記免疫療法ベースの組成物の前記がん細胞への感染の後に、前記がん細胞は前記対象

中にあるガンマデルタT細胞を活性化することができる、請求項12に記載の免疫療法ベースの組成物。

【請求項14】

アミノビスホスホネート薬物が、免疫療法ベースの組成物と組み合わせて前記対象に投与されることを特徴とする、請求項7に記載の免疫療法ベースの組成物。

【請求項15】

前記アミノビスホスホネート薬物が、前記免疫療法ベースの組成物とは別個に前記対象に投与される、請求項14に記載の免疫療法ベースの組成物。

【請求項16】

前記アミノビスホスホネート薬物が、前記免疫療法ベースの組成物と一緒に前記対象に投与される、請求項14に記載の免疫療法ベースの組成物。

【請求項17】

がんの処置を必要とする対象において、がんの処置をする方法において使用するための免疫療法ベースの組成物であって、前記方法は、

(a) 免疫療法ベースのウイルス送達系であって、

(i) gag、polおよびrev遺伝子のそれぞれに由来する機能的タンパク質を発現するためのDNA配列を含む少なくとも1つのヘルパープラスミド、

(ii) 標的細胞に感染することができるエンベロープタンパク質を発現するためのDNA配列を含むエンベローププラスミド、ならびに

(iii) 治療ベクターであって、

発現される場合、ファルネシルニリン酸シンターゼ(FDPS)の産生を阻害する少なくとも1つのコードされたshRNA、または

発現される場合、ファルネシルニリン酸シンターゼ(FDPS)の産生を阻害する少なくとも1つのコードされたマイクロRNA

を含む、治療ベクター

を含む免疫療法ベースのウイルス送達系を得ることもしくは得たこと

(b) 前記免疫療法ベースの組成物を产生するために、前記ウイルス送達系をパッケージング細胞へとトランスフェクトすることもしくはトランスフェクトしたこと、ならびに

(c) 治療有効量の前記免疫療法ベースの組成物を、前記対象に投与することもしくは投与したこと

を含む、組成物。

【請求項18】

前記少なくとも1つのヘルパープラスミドが第1および第2のヘルパープラスミドを含み、前記第1のヘルパープラスミドがgagおよびpol遺伝子に由来するそのようなタンパク質を発現するためのDNA配列を含み、前記第2のヘルパープラスミドがrev遺伝子に由来するそのようなタンパク質を発現するDNA配列を含む、請求項17に記載の免疫療法ベースの組成物。

【請求項19】

前記少なくとも1つのコードされたshRNAが、配列番号1、配列番号2、配列番号3もしくは配列番号4と少なくとも80%の同一性を有する配列を含むか、または前記少なくとも1つのコードされたマイクロRNAが配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9もしくは配列番号10と少なくとも80%の同一性を有する配列を含む、請求項17に記載の免疫療法ベースの組成物。

【請求項20】

前記方法が、治療有効量のアミノビスホスホネート薬物を前記対象へ投与することをさらに含む、請求項17に記載の免疫療法ベースの組成物。

【請求項21】

前記アミノビスホスホネート薬物が、前記免疫療法ベースの組成物とは別個に前記対象に投与される、請求項20に記載の免疫療法ベースの組成物。

【請求項22】

前記アミノビスホスホネート薬物が、前記免疫療法ベースの組成物と一緒に前記対象に投与される、請求項20に記載の免疫療法ベースの組成物。

【請求項23】

メバロン酸経路に関連する状態を処置するためのウイルスベクターを含む組成物であって、前記ウイルスベクターは、

a. 前記メバロン酸経路の酵素の産生を阻害することができる少なくとも1つのコードされたshRNAであって、

i. GTCCTGGAGTACAATGCCATTCTCGAGAATGGCATT
GTACTCCAGGACTTTTT (配列番号1) ;

ii. GCAGGATTTCGTTCAGCACTTCTCGAGAAGTGCTG
AACGAAATCCTGCTTTTT (配列番号2) ;

iii. GCCATGTACATGGCAGGAATTCTCGAGAATTCC
GCCATGTACATGGCTTTTT (配列番号3) ;もしくは

iv. GCAGAAGGAGGCTGAGAAAGTCCTCGAGACCTTCTC
AGCCCTCCTCTGCTTTTT (配列番号4) ;

と少なくとも80%の同一性を有する配列を含む、少なくとも1つのコードされたshRNAまたは

b. 前記メバロン酸経路の酵素の産生を阻害することができる少なくとも1つのコードされたマイクロRNAであって、

i. AAGGTATATTGCTGTTGACAGTGAGCGACACTTTCT
CAGCCTCCCTCTGCCTGAAAGCCACAGATGGCAGAAGGAGG
CTGAGAAAGTGCTGCCTACTGCCCTCGGACTTCAAGGGGCT
(配列番号5) ;

ii. AAGGTATATTGCTGTTGACAGTGAGCGACACTTTCT
TCAGCCTCCCTCTGCCTGAAAGCCACAGATGGCAGAAGGAGG
TGAGAAAGTGCTGCCCTACTGCCCTCGGACTTCAAGGGGCT
(配列番号6) ;

iii. TGCTGTTGACAGTGAGCGACACTTTCTCAGCCTCC
TCTGCCTGAAAGCCACAGATGGCAGAAGGAGGCTGAGAAAG
TTGCCCTACTGCCCTCGGA (配列番号7) ;

iv. CCTGGAGGCTTGCTGAAAGGCTGTATGCTGACTTTCT
TCAGCCTCCCTCTGCTTTGGCCACTGACTGAGCAGAAGG
GCTGAGAAAGTCAGGACACAAGGCCCTGTTACTAGCACTCA
(配列番号8) ;

v. CATCTCCATGGCTGTACCAACCTTGTCTGGGACTTTCT
CAGCCTCCCTCTGCCCTGTTGAATCTCATGGCAGAAGGAGG
CGAGAAAGTCTGACATTGGTATCTTCACTCTGACCCA (配
列番号9) ;もしくは

vi. GGGCCTGGCTCGAGCAGGGGGCGAGGGATACTTTCT
TCAGCCTCCCTCTGCTGGTCCCCCTCCCCGAGAAGGAGG
TGAGAAAGTCCTCCCTCCCCAATGACCGCGTCTCGTCG (配
列番号10) ;

と少なくとも80%の同一性を有する配列を含む、少なくとも1つのコードされたマイクロRNA

を含む、組成物。

【請求項24】

a. 前記少なくとも1つのコードされたshRNAが、

i. GTCCTGGAGTACAATGCCATTCTCGAGAATGGCATT
GTACTCCAGGACTTTTT (配列番号1) ;

ii. GCAGGATTTCGTTCAGCACTTCTCGAGAAGTGCTG

A A C G A A A T C C T G C T T T T (配列番号2) ;
 i i i . G C C A T G T A C A T G G C A G G A A T T C T C G A G A A T T C C T
 G C C A T G T A C A T G G C T T T T (配列番号3) ; もしくは
 i v . G C A G A A G G A G G G C T G A G A A A G T C T C G A G A C T T T C T C
 A G C C T C C T C T G C T T T T (配列番号4)
 と少なくとも85%の同一性を有する配列を含むか、または
 b . 前記少なくとも1つのコードされたマイクロRNAが、
 i . A A G G T A T A T T G C T G T T G A C A G T G A G G C G A C A C T T T C T
 C A G C C T C C T C T G C G T G A A G C C A C A G A T G G C A G A A G G A G G
 C T G A G A A A G T G C T G C C T A C T G C C T C G G A C T T C A A G G G G C T
 (配列番号5) ;
 i i . A A G G T A T A T T G C T G T T G A C A G T G A G G C G A C A C T T T C
 T C A G C C T C C T C T G C G T G A A G C C A C A G A T G G C A G A A G G G G C
 T G A G A A A G T G C T G C C T A C T G C C T C G G A C T T C A A G G G G C T (配列番号6) ;
 i i i . T G C T G T T G A C A G T G A G G C G A C T T T C T C A G C C T C C T
 T C T G C G T G A A G C C A C A G A T G G C A G A A G G A G G G C T G A G A A A G
 T T G C C T A C T G C C T C G G A (配列番号7) ;
 i v . C C T G G A G G G C T T G C T G A A G G C T G T A T G C T G A C T T T C
 T C A G C C T C C T C T G C T T T G G C C A C T G A C T G A G G C A G A A G G
 G C T G A G A A A G T C A G G A C A C A A G G C C T G T T A C T A G C A C T C A (配列番号8) ;
 v . C A T C T C C A T G G C T G T A C C A C C T T G T C G G G A C T T T C T
 C A G C C T C C T C T G C C T G T T G A A T C T C A T G G C A G A A G G A G G
 C G A G A A A G T C T G A C A T T T G G T A T C T T C A T C T G A C C A (配列番号9) ; もしくは
 v i . G G G C C T G G C T C G A G C A G G G G G C G A G G G A T A C T T T C
 T C A G C C T C C T C T G C T G G T C C C C T C C C C G C A G A A G G A G G G C
 T G A G A A A G T C C T T C C C A A T G A C C G G C T C T T C G T C G (配列番号10)

と少なくとも85%の同一性を有する配列を含む、
 請求項23に記載の組成物。

【請求項25】

前記酵素はファルネシルニリン酸シンターゼ(FDPS)である、請求項23に記載の組成物。

【請求項26】

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アデノ随伴ウイルスベクターである、請求項23に記載の組成物。

【請求項27】

前記ウイルスベクターが、レンチウイルスベクターである、請求項26に記載の組成物。

【請求項28】

パッケージング細胞により産生され、標的細胞に感染することができるレンチウイルス粒子であって、前記レンチウイルス粒子は標的細胞に感染することができるエンベローブタンパク質および

a . メバロン酸経路の酵素の産生を阻害することができる少なくとも1つのコードされたshRNAであって、

i . G T C C T G G A G T A C A A T G C C A T T C T C G A G A A T G G C A T T
 G T A C T C C A G G A C T T T T T (配列番号1) ;

i i . G C A G G A T T T C G T T C A G C A C T T C T C G A G A A G T G C T G

A A C G A A A T C C T G C T T T T (配列番号2) ;
 i i i . G C C A T G T A C A T G G C A G G A A T T C T C G A G A A T T C C T
 G C C A T G T A C A T G G C T T T T (配列番号3) ; もしくは
 i v . G C A G A A G G A G G G C T G A G A A A G T C T C G A G A C T T T C T C
 A G C C T C C T C T G C T T T T (配列番号4)

と少なくとも80%の同一性を有する配列を含む、少なくとも1つのコードされたs h R N Aまたは

b. メバロン酸経路の酵素の產生を阻害することができる少なくとも1つのコードされたマイクロR N Aであって、

i . A A G G T A T A T T G C T G T T G A C A G T G A G G C G A C A C T T T C T
 C A G C C T C C T T C T G C G T G A A G G C C A C A G A T G G C A G A A G G A G G
 C T G A G A A A G T G C T G C C T A C T G C C T C G G A C T T C A A G G G G C T
 (配列番号5) ;

i i . A A G G T A T A T T G C T G T T G A C A G T G A G G C G A C A C T T T C
 T C A G C C T C C T T C T G C G T G A A G G C C A C A G A T G G C A G A A G G G C
 T G A G A A A G T G C T G C C T A C T G C C T C G G A C T T C A A G G G G C T (配列番号6) ;

i i i . T G C T G T T G A C A G T G A G G C G A C T T T C T C A G C C T C C T
 T C T G C G T G A A G G C C A C A G A T G G C A G A A G G A G G G C T G A G A A A G
 T T G C C T A C T G C C T C G G A (配列番号7) ;

i v . C C T G G A G G G C T T G C T G A A G G C T G T A T G C T G A C T T T C
 T C A G C C T C C T T C T G C T T T G G C C A C T G A C T G A G C A G A A G G
 G C T G A G A A A G T C A G G A C A C A A G G C C T G T T A C T A G C A C T C A
 (配列番号8) ;

v . C A T C T C C A T G G C T G T A C C A C C T T G T C G G G A C T T T C T
 C A G C C T C C T T C T G C C T G T T G A A T C T C A T G G C A G A A G G A G G
 C G A G A A A G T C T G A C A T T T G G T A T C T T C A T C T G A C C A (配列番号9) ; もしくは

v i . G G G C C T G G C T C G A G C A G G G G G C G A G G G A T A C T T T C
 T C A G C C T C C T T C T G C T G G T C C C C T C C C C G C A G A A G G A G G C
 T G A G A A A G T C C T T C C C A A T G A C C G C G T C T T C G T C G (配列番号10) ;

と少なくとも80%の同一性を有する配列を含む、少なくとも1つのコードされたマイクロR N A

を含む、レンチウイルス粒子。

【請求項29】

a. 前記少なくとも1つのコードされたs h R N Aが、

i . G T C C T G G A G T A C A A T G C C A T T C T C G A G A A T G G C A T T
 G T A C T C C A G G A C T T T T T (配列番号1) ;

i i . G C A G G A T T T C G T T C A G C A C T T C T C G A G A A G T G C T G
 A A C G A A A T C C T G C T T T T T (配列番号2) ;

i i i . G C C A T G T A C A T G G C A G G A A T T C T C G A G A A T T C C T
 G C C A T G T A C A T G G C T T T T T (配列番号3) ; もしくは

i v . G C A G A A G G A G G G C T G A G A A A G T C T C G A G A C T T T C T C
 A G C C T C C T T C T G C T T T T T (配列番号4) ;

と少なくとも85%の同一性を有する配列を含むか、または

b. 前記少なくとも1つのコードされたマイクロR N Aが、

i . A A G G T A T A T T G C T G T T G A C A G T G A G G C G A C A C T T T C T
 C A G C C T C C T T C T G C G T G A A G G C C A C A G A T G G C A G A A G G A G G
 C T G A G A A A G T G C T G C C T A C T G C C T C G G A C T T C A A G G G G C T

(配列番号 5) ;

```
i i . A A G G T A T A T T G C T G T T G A C A G T G A G G C G A C A C T T T C
T C A G C C T C C T T C T G C G T G A A G G C C A C A G A T G G C A G A A G G G C
T G A G A A A G T G C T G C C T A C T G C C T C G G A C T T C A A G G G G C T (配列番号 6) ;
```

```
i i i . T G C T G T T G A C A G T G A G G C G A C T T T C T C A G C C T C C T
T C T G C G T G A A G G C C A C A G A T G G C A G A A G G G A G G G C T G A G A A A G
T T G C C T A C T G C C T C G G A (配列番号 7) ;
```

```
i v . C C T G G A G G C T T G C T G A A G G C T G T A T G C T G A C T T T C
T C A G C C T C C T T C T G C T T T G G C C A C T G A C T G A G C A G A A G G
G C T G A G A A A G T C A G G A C A C A A G G C C T G T T A C T A G C A C T C A (配列番号 8) ;
```

```
v . C A T C T C C A T G G C T G T A C C A C C T T G T C G G G A C T T T C
C A G C C T C C T T C T G C C T G T T G A A T C T C A T G G C A G A A G G A G G
C G A G A A A G T C T G A C A T T T G G T A T C T T C A T C T G A C C A (配列番号 9) ; もしくは
```

```
v i . G G G C C T G G C T C G A G C A G G G G G C G A G G G A T A C T T T C
T C A G C C T C C T T C T G C T G G T C C C C T C C C C G C A G A A G G A G G C
T G A G A A A G T C C C T T C C C A A T G A C C G C G T C T T C G T C G (配列番号 10) ;
```

と少なくとも 85 % の同一性を有する配列を含む、

請求項 28 に記載のレンチウイルス粒子。

【請求項 30】

前記エンベロープタンパク質が、前記標的細胞のエンドサイトーシス区画を標的化する、請求項 28 に記載のレンチウイルス粒子。

【請求項 31】

前記標的細胞は、癌腫、白血病、リンパ腫、肉腫、骨髄腫、中皮腫、混合型およびそれらの組合せのうちの 1 つまたは複数から選択されるがん細胞に存在する 1 つまたは複数のがん細胞である、請求項 28 に記載のレンチウイルス粒子。

【請求項 32】

前記標的細胞は肝細胞癌に存在する 1 つまたは複数のがん細胞である、請求項 28 に記載のレンチウイルス粒子。

【請求項 33】

前記標的細胞は、前記レンチウイルス粒子の感染後、ガンマデルタ T 細胞を活性化することができる、請求項 28 に記載のレンチウイルス粒子。

【請求項 34】

前記酵素は F D P S である、請求項 28 に記載のレンチウイルス粒子。

【請求項 35】

メバロン酸経路に関連する状態を処置するための薬学的組み合わせ物であって、パッケージング細胞により産生され、標的細胞に感染することができるレンチウイルス粒子を含み、前記レンチウイルス粒子は標的細胞に感染することができるエンベロープタンパク質および

a. メバロン酸経路の酵素の産生を阻害することができる少なくとも 1 つのコードされた s h R N A であって、

```
i . G T C C T G G A G T A C A A T G C C A T T C T C G A G A A T G G C A T T
G T A C T C C A G G A C T T T T T (配列番号 1) ;
```

```
i i . G C A G G A T T T C G T T C A G C A C T T C T C G A G A A G T G C T G
A A C G A A A T C C T G C T T T T (配列番号 2) ;
```

```
i i i . G C C A T G T A C A T G G C A G G A A T T C T C G A G A A T T C C T
G C C A T G T A C A T G G C T T T T (配列番号 3) ; もしくは
```

i v . G C A G A A G G A G G C T G A G A A A G T C T C G A G A C T T T C T C
A G C C T C C T T C T G C T T T T (配列番号4)

と少なくとも80%の同一性を有する配列を含む、少なくとも1つのコードされたs h R N Aまたは

b . メバロン酸経路の酵素の產生を阻害することができる少なくとも1つのコードされたマイクロR N Aであって、

i . A A G G T A T A T T G C T G T T G A C A G T G A G G C G A C A C T T T C T
C A G C C T C C T T C T G C G T G A A G G C C A C A G A T G G C A G A A G G A G G
C T G A G A A A G T G C T G C C T A C T G C C T C G G A C T T C A A G G G G C T
(配列番号5) ;

i i . A A G G T A T A T T G C T G T T G A C A G T G A G G C G A C A C T T T C T
T C A G C C T C C T T C T G C G T G A A G G C C A C A G A T G G C A G A A G G G C
T G A G A A A G T G C T G C C T A C T G C C T C G G A C T T C A A G G G G C T (配列番号6) ;

i i i . T G C T G T T G A C A G T G A G G C G A C T T T C T C A G C C T C C T
T C T G C G T G A A G G C C A C A G A T G G C A G A A G G A G G G C T G A G A A A G
T T G C C T A C T G C C T C G G A (配列番号7) ;

i v . C C T G G A G G C T T G C T G A A G G C T G T A T G C T G A C T T T C T
T C A G C C T C C T T C T G C T T T G G C C A C T G A C T G A G C A G A A G G
G C T G A G A A A G T C A G G A C A C A A G G C C T G T T A C T A G C A C T C A (配列番号8) ;

v . C A T C T C C A T G G C T G T A C C A C C T T G T C G G G A C T T T C T
C A G C C T C C T T C T G C C T G T T G A A T C T C A T G G C A G A A G G A G G
C G A G A A A G T C T G A C A T T T G G T A T C T T T C A T C T G A C C A (配列番号9) ; もしくは

v i . G G G C C T G G C T C G A G C A G G G G G C G A G G G A T A C T T T C T
T C A G C C T C C T T C T G C T G G T C C C C T C C C C G C A G A A G G A G G C
T G A G A A A G T C C T T C C C T C C C A A T G A C C G C G T C T T C G T C G (配列番号10) ;

と少なくとも80%の同一性を有する配列を含む、少なくとも1つのコードされたマイクロR N A、および

c . 別個または一緒に、アミノビスホスホネート薬物を含む、薬学的組み合わせ物。

【請求項36】

a . 前記少なくとも1つのコードされたs h R N Aが、

i . G T C C T G G A G T A C A A T G C C A T T C T C G A G A A T G G C A T T
G T A C T C C A G G A C T T T T T (配列番号1) ;

i i . G C A G G A T T T C G T T C A G C A C T T C T C G A G A A G T G C T G
A A C G A A A T C C T G C T T T T T (配列番号2) ;

i i i . G C C A T G T A C A T G G C A G G A A T T C T C G A G A A T T C C T
G C C A T G T A C A T G G C T T T T T (配列番号3) ; もしくは

i v . G C A G A A G G A G G C T G A G A A A G T C T C G A G A C T T T C T C
A G C C T C C T T C T G C T T T T T (配列番号4) ;

と少なくとも85%の同一性を有する配列を含むか、または

b . 前記少なくとも1つのコードされたマイクロR N Aが、

i . A A G G T A T A T T G C T G T T G A C A G T G A G G C G A C A C T T T C T
C A G C C T C C T T C T G C G T G A A G G C C A C A G A T G G C A G A A G G A G G
C T G A G A A A G T G C T G C C T A C T G C C T C G G A C T T C A A G G G G C T
(配列番号5) ;

i i . A A G G T A T A T T G C T G T T G A C A G T G A G G C G A C A C T T T C

T C A G C C T C C T T C T G C G T G A A G G C C A C A G A T G G C A G A A G G G C
T G A G A A A G T G C T G C C T A C T G C C T C G G A C T T C A A G G G G C T (配列番号 6) ;

i i i . T G C T G T T G A C A G T G A G G C G A C T T T C T C A G C C T C C T
T C T G C G T G A A G G C C A C A G A T G G C A G A A G G G A G G C T G A G A A A G
T T G C C T A C T G C C T C G G A (配列番号 7) ;

i v . C C T G G A G G C T T G C T G A A G G C T G T A T G C T G A C T T T C
T C A G C C T C C T T C T G C T T T G G C C A C T G A C T G A G C A G A A G G
G C T G A G A A A G T C A G G A C A C A A G G C C T G T T A C T A G C A C T C A (配列番号 8) ;

v . C A T C T C C A T G G C T G T A C C A C C T T G T C G G G A C T T T C
C A G C C T C C T T C T G C C T G T T G A A T C T C A T G G C A G A A G G A G G
C G A G A A A G T C T G A C A T T T G G T A T C T T C A T C T G A C C A (配列番号 9) ; もしくは

v i . G G G C C T G G C T C G A G C A G G G G G C G A G G G A T A C T T T C
T C A G C C T C C T T C T G C T G G T C C C C T C C C C G C A G A A G G A G G C
T G A G A A A G T C C C T T C C C A A T G A C C G C G T C T T C G T C G (配列番号 10) ;

と少なくとも 85 % の同一性を有する配列を含む、

請求項 35 に記載の薬学的組み合わせ物。

【請求項 37】

前記アミノビスホスホネート薬物がゾレドロン酸を含む、請求項 35 に記載の薬学的組み合わせ物。

【請求項 38】

前記標的細胞は、癌腫、白血病、リンパ腫、肉腫、骨髄腫、中皮腫、混合型およびそれらの組合せのうちの 1 つまたは複数から選択されるがん細胞に存在する 1 つまたは複数のがん細胞である、請求項 35 に記載の薬学的組み合わせ物。

【請求項 39】

前記標的細胞が肝細胞癌に存在する 1 つまたは複数のがん細胞である、請求項 35 に記載の薬学的組み合わせ物。

【請求項 40】

前記標的細胞は、前記レンチウイルス粒子の感染後、ガンマデルタ T 細胞を活性化することができる、請求項 35 に記載の薬学的組み合わせ物。

【請求項 41】

前記酵素は F D P S である、請求項 35 に記載の薬学的組み合わせ物。

【請求項 42】

対象におけるがんを処置するための免疫療法ベースの組成物であって、前記免疫療法ベースの組成物はレンチウイルス粒子を含み、前記レンチウイルス粒子は、

a . 1 つまたは複数のがん細胞に感染することができるエンベロープタンパク質；および

b . メバロン酸経路の酵素の産生を阻害することができる少なくとも 1 つのコードされた s h R N A であって、

i . G T C C T G G A G T A C A A T G C C A T T C T C G A G A A T G G C A T T
G T A C T C C A G G A C T T T T T (配列番号 1) ;

i i . G C A G G A T T T C G T T C A G C A C T T C T C G A G A A G T G C T G
A A C G A A A T C C T G C T T T T T (配列番号 2) ;

i i i . G C C A T G T A C A T G G C A G G A A T T C T C G A G A A T T C C T
G C C A T G T A C A T G G C T T T T T (配列番号 3) ; もしくは

i v . G C A G A A G G A G G G C T G A G A A A G T C T C G A G A C T T T C T C
A G C C T C C T T C T G C T T T T T (配列番号 4) ;

と少なくとも 80 % の同一性を有する配列を含む、少なくとも 1 つのコードされた s h R N A または

c . メバロン酸経路の酵素の產生を阻害することができる少なくとも 1 つのコードされたマイクロ R N A であって、

i . A A G G T A T A T T G C T G T T G A C A G T G A G C G A C A C T T T C T C A G C C T C C T C T G C G T G A A G C C A C A G A T G G C A G A A G G A G G C T G A G A A A G T G C T G C C T A C T G C C T C G G A C T T C A A G G G G C T (配列番号 5) ;

i i . A A G G T A T A T T G C T G T T G A C A G T G A G C G A C A C T T T C T C A G C C T C C T C T G C G T G A A G C C A C A G A T G G C A G A A G G G G C T G A G A A A G T G C T G C C T A C T G C C T C G G A C T T C A A G G G G C T (配列番号 6) ;

i i i . T G C T G T T G A C A G T G A G C G A C T T T C T C A G C C T C C T C T G C G T G A A G C C A C A G A T G G C A G A A G G A G G G C T G A G A A A G T G C C T C G G A (配列番号 7) ;

i v . C C T G G A G G G C T T G C T G A A G G C T G T A T G C T G A C T T T C T C A G C C T C C T C T G C T T T G G C C A C T G A C T G A G C A G A A G G G C T G A G A A A G T C A G G A C A C A A G G C C T G T T A C T A G C A C T C A (配列番号 8) ;

v . C A T C T C C A T G G C T G T A C C A C C T T G T C G G G A C T T T C T C A G C C T C C T C T G C C T G T T G A A T C T C A T G G C A G A A G G A G G C G A G A A A G T C T G A C A T T T G G T A T C T T T C A T C T G A C C A (配列番号 9) ; もしくは

v i . G G G C C T G G C T C G A G C A G G G G G C G A G G G A T A C T T T C T C A G C C T C C T C T G C T G G T C C C C T C C C C G C A G A A G G A G G G C T G A G A A A G T C C T T C C C C T C C C A T G A C C G C G T C T T C G T C G (配列番号 10)

と少なくとも 80 % の同一性を有する配列を含む、少なくとも 1 つのコードされたマイクロ R N A 、および
を含む、組成物。

【請求項 4 3】

前記 1 つまたは複数のがん細胞は、癌腫、白血病、リンパ腫、肉腫、骨髄腫、中皮腫、混合型およびそれらの組合せのうちの 1 つまたは複数から選択されるがんに存在する、請求項 4 2 に記載の免疫療法ベースの組成物。

【請求項 4 4】

前記 1 つまたは複数の標的細胞が肝細胞癌に存在する、請求項 4 2 に記載の免疫療法ベースの組成物。

【請求項 4 5】

前記 1 つまたは複数の標的細胞が白血病に存在する、請求項 4 2 に記載の免疫療法ベースの組成物。

【請求項 4 6】

前記免疫療法ベースの組成物の前記がん細胞への感染の後に、前記 1 つまたは複数のがん細胞は前記対象中にあるガンマデルタ T 細胞を活性化することができる、請求項 4 2 に記載の免疫療法ベースの組成物。

【請求項 4 7】

前記ガンマデルタ T 細胞を活性化することは、前記ガンマデルタ T 細胞による、腫瘍壞死因子 (T N F) 発現を増加させることを含む、請求項 4 6 に記載の免疫療法ベースの組成物。

【請求項 4 8】

前記メバロン酸経路の酵素がファルネシリニリン酸シンターゼ (F D P S) である、請

求項 4 2 に記載の免疫療法ベースの組成物。

【請求項 4 9】

アミノビスホスホネート薬物が、前記免疫療法ベースの組成物と組み合わせて前記対象に投与されることを特徴とする、請求項 4 2 に記載の免疫療法ベースの組成物。

【請求項 5 0】

前記アミノビスホスホネート薬物がゾレドロン酸を含む、請求項 4 9 に記載の免疫療法ベースの組成物。

【請求項 5 1】

前記アミノビスホスホネート薬物が、前記免疫療法ベースの組成物とは別個に前記対象に投与される、請求項 4 9 に記載の免疫療法ベースの組成物。

【請求項 5 2】

前記アミノビスホスホネート薬物が、前記免疫療法ベースの組成物と一緒に前記対象に投与される、請求項 4 9 に記載の免疫療法ベースの組成物。