

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-514788

(P2023-514788A)

(43)公表日 令和5年4月10日(2023.4.10)

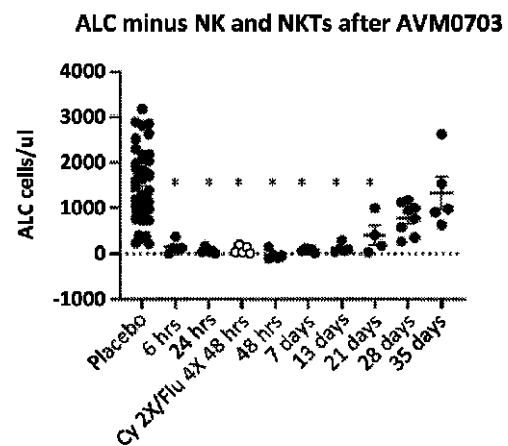
(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00	4 B 0 6 5	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	4 C 0 8 4	1 0 7
A 6 1 K	31/573 (2006.01)	A 6 1 K	31/573	4 C 0 8 6	
A 6 1 K	38/19 (2006.01)	A 6 1 K	38/19	4 C 0 8 7	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全126頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2022-551251(P2022-551251)	(71)出願人	513164509		
(86)(22)出願日	令和3年2月26日(2021.2.26)		エービーエム・バイオテクノロジー・エ		
(85)翻訳文提出日	令和4年9月22日(2022.9.22)		ルエルシー		
(86)国際出願番号	PCT/US2021/019773		アメリカ合衆国 9 8 1 0 9 ワシントン		
(87)国際公開番号	WO2021/173900		州 シアトル デクスター アベニュー ノ		
(87)国際公開日	令和3年9月2日(2021.9.2)		ース 1 7 4 9		
(31)優先権主張番号	62/983,005	(74)代理人	100083806		
(32)優先日	令和2年2月28日(2020.2.28)		弁理士 三好 秀和		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100095500		
(31)優先権主張番号	63/009,050		弁理士 伊藤 正和		
(32)優先日	令和2年4月13日(2020.4.13)	(74)代理人	100111235		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 原 裕子		
(31)優先権主張番号	63/123,054	(74)代理人	100195257		
			弁理士 大淵 一志		
		(72)発明者	デイシャー、 テレサ		
	最終頁に続く				最終頁に続く

(54)【発明の名称】 リンパ球集団およびそれを生産するための方法

(57)【要約】

本発明は、リンパ球の新規な集団、それを生産するための方法、および疾患の治療におけるその使用を提供する。

Figure 1



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

ナチュラルキラーT細胞（NKT細胞）の集団を生産する方法であって、対象に、グルココルチコイド受容体（GR）調節剤を、デキサメタゾン塩基の少なくとも約6 mg/kgのヒト等価用量（HED）と等価な用量で投与することを含む、方法。

【請求項 2】

前記NKT細胞の集団は、前記細胞の少なくとも60、70、80、90、95、96、97、98、または99%が

- i) CD3を発現する；および
 - ii) CD4、CD8、CD45、CD49b、CD56、CD62L、NK1.1、Ly6G、Sca1、および/またはTCRガンマ/デルタを発現する；および/または
 - iii) C-kit、B220、FoxP3、および/またはTCRアルファ/ベータを発現しない
- ことによって特徴付けられる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記NKT細胞が、

- i) CD3、CD4、CD45、CD49b、CD56、CD62L、NK1.1、Ly6G、Sca1、およびTCRガンマ/デルタ；または
 - ii) CD3、CD45、およびCD56
- を発現する、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記NKT細胞が、

- i) C-kit、B220、FoxP3、またはTCRアルファ/ベータを発現しない、
 - ii) CD8を発現しない、
 - iii) CD4およびCD8を発現する；
 - iv) Ly6GおよびTCRガンマ/デルタを発現する；および/または
 - v) CD3+very brightおよび/またはCD45+/dimおよび/またはCD56+である、
- 請求項 2 または 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記グルココルチコイド受容体（GR）調節剤が、グルココルチコイドであり、場合に
より、前記グルココルチコイドが、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニ
ゾロン、プレドニゾン、プレドニゾロン、プレドニリデン、コルチゾン、ブデソニド、ベ
タメタゾン、フルメタゾン、およびベクロメタゾンからなる群から選択される、請求項 1
～ 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

前記グルココルチコイドが、デキサメタゾン、ベタメタゾン、およびメチルプレドニ
ゾンからなる群から選択される、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

前記グルココルチコイドが、デキサメタゾンまたはベタメタゾンである、請求項 6 に記
載の方法。

【請求項 8】

前記デキサメタゾンが、リン酸デキサメタゾンナトリウムである、請求項 5 ～ 7 のい
ずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

前記グルココルチコイドが、およそ

- i) デキサメタゾン塩基の少なくとも6～12 mg/kg ヒト等価用量（HED）；
- ii) デキサメタゾン塩基の少なくとも6 mg/kg ヒト等価用量（HED）；
- iii) デキサメタゾン塩基の少なくとも12 mg/kg ヒト等価用量（HED）；
- iv) デキサメタゾン塩基の少なくとも15 mg/kg ヒト等価用量（HED）；
- v) デキサメタゾン塩基の少なくとも21 mg/kg ヒト等価用量（HED）；
- vi) デキサメタゾン塩基の少なくとも24 mg/kg ヒト等価用量（HED）；

- vii) デキサメタゾン塩基の15 mg/kg ヒト等価用量 (HED) ;
- viii) デキサメタゾン塩基の24 mg/kg ヒト等価用量 (HED) ; または
- ix) デキサメタゾン塩基の45 mg/kg ヒト等価用量 (HED)

と等価な用量で投与される、請求項1～8のいずれか一項に記載の方法。

【請求項10】

前記グルココルチコイドが、単回の急性用量として、または約72時間の期間にわたって投与される合計用量として投与される、請求項1～9のいずれか一項に記載の方法。

【請求項11】

前記方法が、グルココルチコイドの1つまたは複数のさらなる用量を投与することを含む、請求項1～10のいずれか一項に記載の方法。

【請求項12】

NKT細胞活性化因子を前記対象に投与するステップをさらに含む、請求項1～11のいずれか一項に記載の方法。

【請求項13】

前記NKT細胞活性化因子が、グルココルチコイドの投与後、48時間以内、または48時間ごろに投与される、請求項12に記載の方法。

【請求項14】

前記対象は、癌、自己免疫性疾患、または感染性疾患からなる群から選択される疾患を有している、有していると疑われている、または前記疾患であると診断されている対象である、請求項1～13のいずれか一項に記載の方法。

【請求項15】

前記癌が、固形腫瘍癌である、請求項14に記載の方法。

【請求項16】

前記癌が、リンパ腫であり、好ましくはB細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、または非ホジキンリンパ腫である、請求項15に記載の方法。

【請求項17】

前記NKT細胞が、腫瘍浸潤を介して前記癌を治療する、請求項14～16のいずれか一項に記載の方法。

【請求項18】

前記NKT細胞が、他の免疫細胞が腫瘍へ浸潤することを促進する、請求項14～17のいずれか一項に記載の方法。

【請求項19】

前記NKT細胞が、CD1d誘導アポトーシスを介して癌細胞を直接的に殺す、請求項14～18のいずれか一項に記載の方法。

【請求項20】

前記NKT細胞が、腫瘍壊死を引き起こすことによって前記癌を治療する、請求項14～19のいずれか一項に記載の方法。

【請求項21】

前記自己免疫性疾患が、多発性硬化症、全身性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、1型糖尿病 (T1D)、強皮症、天疱瘡、およびループスからなる群から選択される、請求項14に記載の方法。

【請求項22】

前記感染性疾患が、HIVであるか、またはコロナウイルスによる感染によって引き起こされる疾患 (COVID-19など) である、請求項14に記載の方法。

【請求項23】

対象から、または対象由来のサンプルから、NKT細胞の集団を単離するステップをさらに含み、

場合により、前記単離するステップが、

i) グルココルチコイド投与の少なくとも48時間後；または

ii) グルココルチコイド投与後48時間～13日の間

10

20

30

40

50

に実施される、請求項 1 ～ 2 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記サンプルが、血液、血漿、腫瘍バイオプシーもしくは外科的に切除した腫瘍、骨髄、肝臓、および脂肪組織 (fat or adipose tissue) からなる群から選択される、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 5】

前記単離されたNKT細胞を増殖させるステップをさらに含む、請求項 2 3 または 2 4 に記載の方法。

【請求項 2 6】

前記単離されたNKT細胞を、NKT細胞活性化因子で活性化するステップをさらに含み、場合により、前記NKT細胞活性化因子が、サイトカイン、ケモカイン、増殖因子、および/またはNKT調節剤から選択される、

請求項 2 3 ～ 2 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 7】

タンパク質をコードする核酸を前記単離されたNKT細胞内に導入し、前記タンパク質の発現を促進する条件下で前記細胞を培養するステップをさらに含む、請求項 2 3 ～ 2 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 8】

前記タンパク質が、T細胞受容体 (TCR)、キメラ抗原受容体 (CAR)、および SUPRA-CAR (split, universal and programmable CAR) の 1 つまたは複数からなる群から選択される、請求項 2 7 に記載の方法。

【請求項 2 9】

前記NKT細胞を増殖させるステップをさらに含む、請求項 2 3 ～ 2 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 0】

前記NKT細胞を、NKT細胞活性化因子で活性化するステップをさらに含む、請求項 2 3 ～ 2 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 1】

対象において癌、自己免疫性疾患、または感染性疾患を治療する方法であって、前記対象に、治療有効用量の、請求項 1 ～ 3 0 のいずれか一項に記載の単離されたNKT細胞を投与することを含む、方法。

【請求項 3 2】

請求項 1 ～ 3 1 のいずれか一項に記載の方法において使用するためのグルココルチコイド。

【請求項 3 3】

請求項 1 ～ 3 1 のいずれか一項に記載の方法において使用するための医薬の製造のための、グルココルチコイドの使用。

【請求項 3 4】

請求項 1 ～ 3 3 のいずれか一項に記載の方法によって生産された、単離されたナチュラルキラーT細胞 (NKT細胞) またはナチュラルキラーT細胞 (NKT細胞) の集団。

【請求項 3 5】

単離されたナチュラルキラーT細胞 (NKT細胞) であって、CD3を発現し、かつ

i) CD4、CD8、CD45、CD49b、CD56、CD62L、NK1.1、Ly6G、Sca1、および/またはTCRガンマ/デルタを発現する；および/または

ii) C-kit、B220、FoxP3、および/またはTCRアルファ/ベータを発現しないことによって特徴付けられ；

場合により、前記単離されたNKT細胞が、CD3+very brightおよび/またはCD45+/dimおよび/またはCD56+である、単離されたNKT細胞。

【請求項 3 6】

10

20

30

40

50

前記NKT細胞またはその前駆体が、対象から単離されたものであり、前記NKT細胞またはその前駆体が、単離前に *in vivo* で、または単離後に *in vitro* で、のいずれかにおいて、高用量のグルココルチコイド受容体調節剤と接触させられており、CD3発現のレベルが、グルココルチコイド受容体調節剤と接触したことがない対象由来のリファレンスNKT細胞の集団におけるCD3発現の平均レベルよりも、少なくとも2倍高い、請求項35に記載の単離されたNKT細胞。

【請求項37】

前記単離されたNKT細胞および前記リファレンスNKT細胞の集団のCD3発現レベルが、フローサイトメトリーによって測定される、請求項36に記載の単離されたNKT細胞。

【請求項38】

前記単離されたNKT細胞のCD3発現のレベルが、グルココルチコイド受容体調節剤と接触したことがない対象由来の前記リファレンスNKT細胞の集団におけるCD3発現の平均レベルよりも、少なくとも3倍、少なくとも4倍、または少なくとも5倍高い、請求項36または37に記載の単離されたNKT細胞。

【請求項39】

ナチュラルキラーT細胞（NKT細胞）の単離された集団であって、前記細胞の少なくとも60、70、80、90、95、96、97、98、または99%が

i) CD3、CD4、CD8、CD45、CD49b、CD56、CD62L、NK1.1、Ly6G、Sca1、および/またはTCRガンマ/デルタを発現する；および/または

ii) C-kit、B220、FoxP3、および/またはTCRアルファ/ベータを発現しないことによって特徴付けられ；

場合により、前記細胞の少なくとも60、70、80、90、95、96、97、98、または99%が、CD3+very brightおよび/またはCD45+/dimおよび/またはCD56+である、集団。

【請求項40】

対象における癌、自己免疫性疾患、または感染性疾患の治療方法において使用するためのグルココルチコイドであって、前記方法が、

前記対象に、グルココルチコイドを、デキサメタゾン塩基の約6～45 mg/kg ヒト等価用量（HED）と等価な用量で投与することを含み、

前記グルココルチコイドが、

細胞の少なくとも60、70、80、90、95、96、97、98、または99%が

i) CD3、CD4、CD8、CD45、CD49b、CD56、CD62L、NK1.1、Ly6G、Sca1、および/またはTCRガンマ/デルタを発現する；および/または

ii) C-kit、B220、FoxP3、および/またはTCRアルファ/ベータを発現しないことによって特徴付けられるNKT細胞の集団を誘導する、グルココルチコイド。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、リンパ球および免疫細胞の新規な集団、それらを生産するための方法、および疾患の治療におけるそれらの使用に関する。より具体的には、本開示は、高用量のグルココルチコイドおよびグルココルチコイド受容体アゴニストを使用して、ナチュラルキラーT細胞（NKT細胞）、T細胞、および樹状細胞の新規な集団を生産するための方法に関する。

【背景技術】

【0002】

本著者らは、以前に、高濃度のグルココルチコイドが、養子T細胞療法などの細胞免疫療法の有効性を増大させるために患者を条件づけするために使用され得ることを見いだした（国際特許出願PCT/US2018/025517（WO2018/183927として公開されている）に記述されている）。この出願において、著者らは、化学療法および放射線照射を介したプレコンディショニング（これは、脾臓の細胞充実性を非選択的に破壊すると考えられる

10

20

30

40

50

）に関連する毒性に言及している。著者らは、グルココルチコイド（ステロイドのサブクラス）および他の非毒性リンパ球枯渇剤を、急性用量で、細胞免疫療法を受ける癌患者に利益をもたらすために提供した。

【0003】

国際特許出願PCT/US2019/054395において、本著者らは、また、他の細胞の細胞数に実質的に影響を与えることなく、末梢血リンパ球のリンパ球枯渇を引き起こすための、高濃度のグルココルチコイドの使用も記述している。この出願において、著者らは、高濃度のグルココルチコイドが、例えば、糖尿病自己免疫の原因となる膵島特異的自己反応性T細胞を含む、末梢血リンパ球を枯渇させ得るが、好中球、血小板、RBC、および幹細胞（HSCとMSCの両方）を温存することを報告した。著者らは、化学療法と同等の有効性で安全に免疫学的なリセットを行い得る非骨髓破壊的レジメンとして、グルココルチコイドを提供した。

10

【0004】

細胞傷害性化学療法の使用を減少させることは、米国国立癌研究所の最優先目標である。カルシノーマ（しばしば固形腫瘍と呼ばれる）は、癌全体の80～90%であるが、より新しい癌療法開発による標的化は困難であることが判明している。キメラ抗原受容体（CAR）T細胞療法は、CD19発現B細胞急性リンパ性白血病の治療において著しい成功を収めている。しかしながら、固形腫瘍に対するCAR T細胞療法を制限する多くの障害が存在し、固形腫瘍における非常に免疫抑制的な微小環境がT細胞の有効性を制限するため、腫瘍への輸送が無駄になってしまう。さらに、CAR T療法（CAR T therapies）は、深刻な有害作用（サイトカイン放出症候群（CRS）、神経浮腫（neuroedema）、および移植片対宿主病（GvHD）を含む）を伴っていた。

20

【0005】

ナチュラルキラーT細胞（NKT）は、T細胞とナチュラルキラー（NK）細胞の両方の特徴が共通するT細胞のヘテロジニアスなグループである。標準型T細胞とは対照的に、NKTは、胸腺を出た時点で機能的に成熟しており、迅速なサイトカイン産生の準備がされている。NKTは、CD1d発現癌細胞および腫瘍微小環境マクロファージを直接的に殺すことができ、IFNガンマおよびIL-4などの免疫活性化サイトカインを迅速に産生および放出することができ、ならびに樹状細胞（DC）、NK細胞、およびBおよびTリンパ球などの他の免疫細胞を活性化することができる。臨床的には、インバリアントNKT（iNKT）は、以下のいずれか、すなわち「自家培養活性化iNKT」の注入によって、内在性NKTを活性化するためにアルファGal Cer（NKT活性化因子）がロードされた樹状細胞または単球を投与することによって、またはNKT活性化因子抗体、もしくはKRN7000（アルファGal Cerの合成アナログ）などのリガンドを投与することによって、異なる種々の癌に対して使用されてきた。

30

【0006】

しかしながら、iNKTの生産を誘導するために使用されるこれらの方法の中で、癌患者において有効であると実証されたものではなく；iNKTレベルは、癌患者において低下しており、かつ臨床試験は期待されたものではなかった。iNKTレベルは、高齢者において、同様に低い（Tarazona et al, 2003（これは、参照によりその全体が本明細書に援用される）。メラノーマにおける「自家培養活性化NKT」の使用は、9人中3人の患者において有効であり、結果は、腫瘍浸潤性NKTの数と直接的に関連していた（Wolf et al, 2018およびNair et al, 2017（これは、参照によりその全体が本明細書に援用される））。しかしながら、このアプローチもまた、癌患者におけるNKTの数が少ないことによって、およびiNKTがIFNガンマタイプ1と腫瘍促進IL-4タイプ2の間を移動する可塑性によって制限される。

40

【0007】

癌治療において、キナーゼ阻害剤（KI）は、伝統的な細胞傷害性化学療法と比較して耐容性が良好である。しかしながら、キナーゼ阻害剤には、依然として、疲労、高血圧、発

50

疹、創傷治癒不全、骨髄抑制、および下痢、ならびに甲状腺機能、骨代謝、線形成長、性腺機能、胎児発生、副腎機能、およびグルコース代謝の異常を含む重大な毒性が伴う。多くの患者が、KI（常習的に投与されなければならない）の毒性ために、用量の低減を必要とする（Lodisch et al（2013これは、参照によりその全体が本明細書に援用される））。さらに、KIに対する耐性は、一般的であり、かつ治療期間依存的である（Bhullar 2018（これは、参照によりその全体が本明細書に援用される））。

【0008】

癌治療に伴う毒性を低減させるための努力にもかかわらず、これらの毒性に対処するための身体的な代償と医療コストは、依然として重要な問題であった。例えば、血液癌患者の最大41%は、新たなキナーゼ/プロテアソーム阻害剤または生物製剤の投与を、これらの薬物に伴う身体的毒性および金銭的問題のために、中止することを選択する（Mato 2018、Kadri 2017、Mato 2016、およびBarrett 2010（これらは、それぞれ参照によりその全体が本明細書に援用される））。

10

【0009】

T細胞は、免疫応答における重要な役割を果たすリンパ球の一種である。T細胞は、細胞表面にT細胞受容体が存在することによって、他の種類のリンパ球と区別される。T細胞受容体（TCR）は、主要組織適合複合体（MHC）分子に結合するフラグメントを認識するために重要であり、2つの異なるタンパク質鎖のヘテロダイマーである。ヒトにおいて、T細胞の95%では、TCRはアルファ（ α ）鎖とベータ（ β ）鎖（それぞれ、TRAとTRBにコードされている）からなるが、T細胞の5%では、TCRは、ガンマおよびデルタ（ γ/δ ）鎖（それぞれ、TRGとTRDにコードされている）からなる。この比率は、疾患状態（白血病など）において変化する。

20

【0010】

MHC拘束性アルファベータT細胞とは対照的に、ガンマデルタT細胞は、その一部はMHCクラスIb分子を認識するにもかかわらず、活性化のために、抗原プロセッシングおよびペプチドエピトープの主要組織適合複合体（MHC）提示を必要としない。一部のガンマデルタT細胞は、感染または腫瘍形成に起因する細胞ストレスのマーカーを認識する。ガンマデルタT細胞は、また、脂質抗原を認識する役割も有すると考えられている。

【0011】

ガンマデルタT細胞は、感染/形質転換細胞を認識した後、サイトカイン（IFN- γ 、TNF- α 、IL-17）およびケモカイン（RANTES、IP-10、リンホタクチン）の産生、感染または形質転換標的細胞の細胞溶解（パーフォリン、グランザイム、TRAIL）、ならびに他の細胞との相互作用によって、幅広い機能的可塑性を示す。ガンマデルタT細胞は、MHC非拘束性の様式で、多様な癌を認識し、溶解することができること、ならびに種々の感染性疾患の進行および予後に関連することが示されている（Gogoi et al, 2013；Paenza et al, 2018；Zheng et al, 2012；Dong et al, 2018；Zhao et al 2018（すべて、参照によってその全体が本明細書に援用される））。一部のガンマデルタT細胞は、また、いくつかの状況において、抗原提示細胞として働くこともできる（Himoudi et al, 2012）。したがって、ガンマデルタT細胞は、免疫療法開発において、多大な興味の対象である。

30

40

【0012】

樹状細胞は、骨髄由来白血球であり、かつ哺乳動物免疫系の最も強力な抗原提示細胞である。樹状細胞は、しばしば、標準型樹状細胞（cDC）と、形質細胞様樹状細胞（pDC）のサブセットに分類される。樹状細胞は、主に2つの基本的な機能的状態、すなわち、「未成熟」および「成熟」状態で存在する。樹状細胞の活性化（成熟）は、代謝的、細胞的、および遺伝子転写プログラムを活性化し、DCを末梢組織から二次リンパ器官内のT依存性領域に移動させ、そこでTリンパ球活性化抗原提示が起こり得る（Patente et al, 2018（参照によりその全体が本明細書に援用される））。

【0013】

樹状細胞の主要な機能は、抗原材料をプロセッシングして、それをT細胞の細胞表面上に提

50

示し、よって適応免疫応答を開始させることである。樹状細胞は、また、病原体特異的エフェクターT細胞分化および活性化を促進する活性化サイトカインも産生し、また、制御性T細胞の分化を誘導する免疫寛容原性サイトカインを分泌することによって、自己寛容を促進し得る。これらの免疫調節機能から見て、樹状細胞は、癌、自己免疫性疾患、および感染を含む状態を治療するための免疫療法開発において、多大な興味の対象である。例えば、CD11b陽性樹状細胞は、インフルエンザA（H1N1）感染、および呼吸器多核体ウイルス感染の重症度の低下、またはそれらからの保護と関連づけられてきた（Lee et al, 2018；Malloy et al, 2017（両方とも、参照によりその全体が本明細書に援用される））。

10

- - -
【0014】

コロナウイルス疾患2019（COVID-19）は、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2（SARS-CoV-2）によって引き起こされる感染性疾患である。症例の大多数は軽症（発熱、咳、および息切れを含む）になるが、一部はウイルス性肺炎および多臓器不全に進行する。2020年3月、世界保健機関（WHO）は、COVID-19アウトブレイクはパンデミックであると宣言した。2020年4月時点で、全世界で確認された症例数は100万を超え、結果として50,000人超が死亡した。2020年4月時点で、COVID-19に対するワクチンも、特異的な抗ウイルス治療も存在せず、疾患の制御は、対症療法と支持的ケアに焦点が置かれていた。

20

- - -
【0015】

現在利用可能な治療法と比較して、より安全で、より毒性が低く、および／またはより有効性が高い、癌、自己免疫性障害、および感染性（微生物性とも呼ばれる）疾患のためのさらなる治療の必要性が存在する。よりシンプルで、より低毒性であり、かつより低コストな治療が望まれる。

【発明の概要】

【0016】

本発明は、高用量のグルココルチコイドが、多くの種類の末梢血リンパ球のリンパ球枯渇を引き起こすように働く一方で、ナチュラルキラーT（NKT）細胞の新規な集団の生産/活性化/動員も促進するという驚くべき発見に基づくものである。既知のNKT細胞の特性を示すことに加えて、このNKT細胞の新規な集団は、癌細胞を直接的に貪食することができ、よって、固形癌のための治療的処置として高濃度グルココルチコイドの可能性を広げる。

30

【0017】

本著者らは、また、高用量投与後、グルココルチコイド分子がICAM3などの細胞間接着分子に結合し、ブロックすることができることも発見した。この結合は共同的であり、ICAM3の第1のIgドメインに最大26分子が結合する。ICAM3は、リンパ球、単球、および好中球などの細胞上、ならびにメラノーマおよび骨肉腫などの癌細胞種上に、かなりのレベルで発現する。

【0018】

したがって、第1の態様において、本発明は、ナチュラルキラーT細胞（NKT細胞）の集団を生産する方法を提供し、前記方法は、対象に、グルココルチコイド受容体（GR）調節剤またはICAM3調節剤（これは、グルココルチコイド、例えばデキサメタゾンなどであり得る）を、デキサメタゾン塩基の少なくとも約6mg/kgのヒト等価用量（HED）と等価な用量で投与することを含み、ここで、前記グルココルチコイドは、対象において、NKT細胞の集団を誘導する。本発明のNKT細胞は、新規なパターンのマーカー発現を示す。いくつかの実施形態において、NKT細胞の集団は、細胞の少なくとも60、70、80、90、95、96、97、98、または99%がCD3、CD4、CD8、CD45、CD49b、CD56、CD62L、NK1.1、Ly6G、Sca1、および/またはTCRガンマ/デルタを発現する；および/またはC-kit、B220、FoxP3、および/またはTCRアルファ/ベータを発現しない

40

50

ことによって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、NKT細胞は、CD3、CD4、CD45、CD49b、CD56、CD62L、NK1.1、Ly6G、およびSca1を発現する。いくつかの実施形態において、NKT細胞は、CD3、CD4、CD45、CD56、CD62L、NK1.1、Ly6G、およびSca1を発現する。いくつかの実施形態において、NKT細胞は、CD3、CD4、CD45、CD49b、CD62L、NK1.1、Ly6G、およびSca1を発現する。いくつかの実施形態において、NKT細胞は、CD3、CD4、CD45、CD56、CD62L、NK1.1、およびLy6Gを発現する。いくつかの実施形態において、NKT細胞は、CD3、CD4、CD45、CD49b、CD62L、NK1.1、およびLy6Gを発現する。いくつかの実施形態において、NKT細胞の集団は、細胞の少なくとも60、70、80、90、95、96、97、98、または99%がCD3、CD4、CD8、CD45、CD49b、CD56、CD62L、NK1.1、Ly6G、および/またはTCRガンマ/デルタを発現する；および/またはC-kit、B220、FoxP3、および/またはTCRアルファ/ベータを発現しないことによって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、NKT細胞の集団は、細胞の少なくとも60、70、80、90、95、96、97、98、または99%がCD3、CD4、CD8、CD45、CD56、CD62L、NK1.1、Ly6G、および/またはTCRガンマ/デルタを発現する；および/またはC-kit、B220、FoxP3、および/またはTCRアルファ/ベータを発現しないことによって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、NKT細胞は、C-kit、B220、FoxP3、またはTCRアルファ/ベータを発現しない。いくつかの実施形態において、NKT細胞、Sca1を発現しない。NKT細胞は、CD8を発現し得る。NKT細胞は、CD8を発現しなくてもよい。NKT細胞は、CD4を発現し得る。NKT細胞は、CD4を発現しなくてもよい。NKT細胞は、CD4およびCD8を発現し得；および/またはLy6Gを発現し得る。

【0019】

いくつかの好ましい実施形態において、本開示のNKT細胞は、CD3、CD45、および/またはCD56を発現し得る。このような実施形態のいくつかにおいて、本開示のNKT細胞は、CD3+/brightもしくはCD3+/very bright、および/またはCD45+/dim、および/またはCD56+であり得る。

【0020】

NKT細胞は、

- CD4+/very bright；
- CD8+/dim；
- CD3+/very bright；
- CD45+/dim；
- Sca1+/very bright；
- CD44+/-；
- CD69+/-；
- CD25+/-；
- TCRガンマデルタ+；および/または
- CD49b+もしくはCD56+/bright

と記述され得る。

NKT細胞は、ナイーブな対象において、これらの特徴を有すると記述され得る。NKT細胞は、腫瘍/癌、または自己免疫状態において、これらの特徴を有すると記述され得る。

【0021】

細胞マーカーの発現レベルは、共通の起源に由来する、リファレンスNKT細胞の集団（これは、グルココルチコイド受容体（GR）調節剤またはICAM3調節剤と接触したことがない）における平均発現レベルと比較して決定され得る。このマーカーの発現は、（例えば、本明細書に記載されている機器、試薬、および/または条件（個別に、または組み合わせて採用される）を使用して実施される）フローサイトメトリーによって測定され得る。グルココルチコイド受容体（GR）調節剤またはICAM3調節剤は、グルココルチコイドであり得る。いくつかの実施形態において、グルココルチコイドは、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾン、プレドニゾン、プレドニゾン、プレドニリド

ン、コルチゾン、ブデソニド、ベタメタゾン、フルメタゾン、およびベクロメタゾンからなる群から選択される。

【0022】

好ましい実施形態において、グルココルチコイドは、デキサメタゾン、ベタメタゾン、およびメチルプレドニゾン（好ましくは、デキサメタゾンまたはベタメタゾン）からなる群から選択される。

【0023】

いくつかの実施形態において、グルココルチコイドは、デキサメタゾン塩基、リン酸デキサメタゾンナトリウム、ヘミコハク酸デキサメタゾン、コハク酸デキサメタゾンナトリウム、コハク酸デキサメタゾン、イソニコチン酸デキサメタゾン、デキサメタゾン-21-アセテート、リン酸デキサメタゾン、デキサメタゾン-21-ホスフェート、デキサメタゾンテブテート、デキサメタゾン-17-バレレート、酢酸デキサメタゾン一水和物、ピバリン酸デキサメタゾン、パルミチン酸デキサメタゾン、デキサメタゾン-21-パルミテート、デキサメタゾンジプロピオネート、プロピオン酸デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン無水物、デキサメタゾン-21-フェニルプロピオネート、デキサメタゾン-21-スルホベンゾエート、デキサメタゾンヘモサルフェート、硫酸デキサメタゾン、デキサメタゾンベロキシル、デキサメタゾン酸、デキサメタゾンアセフレート、デキサメタゾンカルボキシミド、シペシル酸デキサメタゾン、デキサメタゾン21-リン酸二ナトリウム塩、メシル酸デキサメタゾン、リノール酸デキサメタゾン、デキサメタゾングルコシド、デキサメタゾングルクロニド、ヨード酢酸デキサメタゾン、デキサメタゾンオキセタノン、カルボキシメチルチオデキサメタゾン、デキサメタゾンビスエトキシム (dexamethasonebisethoximes)、デキサメタゾンエポキシド、リノールアイジン酸デキサメタゾン、メチルオルト吉草酸デキサメタゾン、デキサメタゾンスペルミン、6-ヒドロキシデキサメタゾン、トリブチル酢酸デキサメタゾン、アスパラギン酸デキサメタゾン、デキサメタゾンガラクトピラノース、塩酸デキサメタゾン、ヒドロキシデキサメタゾン、カルボキシデキサメタゾン、デスオキシデキサメタゾン、デキサメタゾンブタゾン、デキサメタゾンシクロデキストリン、ジヒドロデキサメタゾン、オキシデキサメタゾン、プロピオニルオキシデキサメタゾン、デキサメタゾンガラクトディエ (dexamethasone galactodie)、イソニコチン酸デキサメタゾン、デキサメタゾンリン酸水素ナトリウム、デキサメタゾンアルデヒド、デキサメタゾンピブレート (dexamethasone pivlate)、デキサメタゾントリデシレート、クロトン酸デキサメタゾン、メタンスルホン酸デキサメタゾン、デキサメタゾンブチルアセテート、デヒドロデキサメタゾン、デキサメタゾンイソチオシアナトエチルチオエーテル、プロモ酢酸デキサメタゾン、ヘミグルタル酸デキサメタゾン、デオキシデキサメタゾン、デキサメタゾンクロラムブシレート、デキサメタゾンメルファラネート、ホルミルオキシデキサメタゾン、酪酸デキサメタゾン、ラウリン酸デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン、およびデキサメタゾンの一形態を含む任意の組み合わせ療法からなる群から選択される。

【0024】

いくつかの実施形態において、グルココルチコイドは、デキサメタゾンであり、これはリン酸デキサメタゾンナトリウムである。

【0025】

本発明の方法は、特定のグルココルチコイド用量の投与を含み得る。いくつかの実施形態において、グルココルチコイドは、およそ

- ・デキサメタゾン塩基の6～12 mg/kgのヒト等価用量 (HED) ；
- ・デキサメタゾン塩基の少なくとも6 mg/kgのヒト等価用量 (HED) ；
- ・デキサメタゾン塩基の少なくとも12 mg/kgのヒト等価用量 (HED) ；
- ・デキサメタゾン塩基の少なくとも15 mg/kgのヒト等価用量 (HED) ；
- ・デキサメタゾン塩基の少なくとも18 mg/kgのヒト等価用量 (HED) ；
- ・デキサメタゾン塩基の少なくとも21 mg/kgのヒト等価用量 (HED) ；
- ・デキサメタゾン塩基の少なくとも24 mg/kgのヒト等価用量 (HED) ；

・デキサメタゾン塩基の最大45 mg/kgのヒト等価用量（HED）と等価な用量で投与される。

いくつかの好ましい実施形態において、グルココルチコイドは、デキサメタゾン塩基の少なくとも約18 mg/kgのヒト等価用量（HED）と等価な用量で投与される。いくつかの他の好ましい実施形態において、グルココルチコイドは、デキサメタゾン塩基の少なくとも約15～18 mg/kgのヒト等価用量（HED）と等価な用量で投与される。

【0026】

グルココルチコイド用量は、mg/kgの値の範囲の中のmg/kgの値を有するデキサメタゾンのヒト等価用量（HED）として規定され得、ここで、前記範囲は、上記i)～viii)の部分に規定された2つのmg/kgの値が境界となる。例えば、グルココルチコイド用量は、6～45 mg/kgのデキサメタゾンのHEDとして規定され得る。別の例において、グルココルチコイド用量は、12～24 mg/kgのデキサメタゾンのHEDとして規定され得る。

10

【0027】

グルココルチコイドは、単回の急性用量として、または約72時間の期間にわたって投与される合計用量として投与され得る。さらに、本方法は、グルココルチコイドの1つまたは複数のさらなる用量を投与することを含み得る。いくつかの実施形態において、1つまたは複数のさらなる用量は、先行するグルココルチコイド投与後24時間～120時間の間；先行するグルココルチコイド投与後24時間～48時間の間；先行するグルココルチコイド投与後72時間～120時間の間；第一のグルココルチコイド投与後24、48、72、96、120、144、または168時間ごと、第一のグルココルチコイド投与後1週間に1回；第一のグルココルチコイド投与後2週間に1回；第一のグルココルチコイド投与後1か月に1回；または第一のグルココルチコイド投与後1週間に2回投与される。

20

【0028】

本発明は、NKT細胞活性化のためのステップを含み得る。よって、いくつかの実施形態において、本方法は、NKT細胞活性化因子を対象に投与するステップをさらに含み得る。NKT細胞活性化因子は、アルファGalCer、スルファチド、またはNKT活性化抗体からなる群から選択され得る。NKT細胞活性化因子は、 α ガラクトシルセラミドがロードされた樹状細胞または単球であり得る。NKT細胞活性化因子は、グルココルチコイドの投与後、1～48時間以内、または1～48時間ごろに投与され得る。NKT細胞活性化因子は、グルココルチコイドの投与後、48時間以内、または48時間ごろに投与され得る。

30

【0029】

いくつかの実施形態において、対象は、哺乳動物、例えばヒトである。

【0030】

対象は、癌、自己免疫性疾患、または感染性疾患（微生物病とも呼ばれる）を有していてもよく、または有していると疑われていてもよい（またはそうであると診断されていてもよい）。癌は、固形腫瘍であり得る。あるいは、癌は、リンパ腫、好ましくはB細胞リンパ腫またはT細胞リンパ腫であり得る。いくつかの好ましい実施形態において、癌は、非ホジキンリンパ腫であり得る。

【0031】

癌は、扁平細胞癌（扁平上皮細胞癌など）；肺癌（小細胞肺癌、非小細胞肺癌、肺の腺癌、および肺の扁平上皮癌を含む）；腹膜の癌；肝細胞癌；胃癌（gastric or stomach cancer）（胃腸癌を含む）；膵臓癌；グリオブラストーマ；子宮頸癌；卵巣癌；肝臓癌；膀胱癌；ヘパトーマ；乳癌；結腸癌；直腸癌；結腸直腸癌；子宮内膜または子宮癌；唾液腺癌；腎臓癌（kidney or renal cancer）；前立腺癌；外陰部癌；甲状腺癌；肝臓癌；肛門癌；陰茎癌；および頭頸部癌からなる群から選択され得る。

40

【0032】

本発明のNKT細胞は、腫瘍浸潤によって癌を治療し得る。本発明のNKT細胞は、本発明のNKT細胞は、免疫活性化サイトカインの放出によって、癌を治療し得る。本発明のNKT細胞は、癌細胞を貪食すること、および殺すことによって（may engulf and kill）、癌を治療し得る。本発明のNKT細胞は、他の免疫細胞の腫瘍への浸潤を促進すること

50

によって、癌を治療し得る。本発明のNKT細胞は、CD1d誘導アポトーシスによって、癌を治療し得る。本発明のNKT細胞は、腫瘍壊死によって、癌を治療し得る。本発明のNKT細胞は、本発明のNKT細胞上のガンマデルタT細胞受容体の発現によって、腫瘍細胞によって産生される高レベルのホスホ抗原（phosphoantigen）を認識することによって、癌を治療し得る。よって、いくつかの実施形態において、本発明は、本発明のNKT細胞を誘導または投与することによって腫瘍壊死を引き起こす方法を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、本発明のNKT細胞を誘導または投与することによって、癌細胞のCD1d誘導アポトーシスを引き起こす方法を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、本発明のNKT細胞を使用して癌細胞を貪食する、および／または殺す方法を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、癌細胞ホスホ抗原（phosphoantigen）によってガンマデルタ発現NKT細胞を活性化し、これが次にNKT細胞上のNK受容体（単数または複数）によって癌細胞を認識し殺す方法を提供する。

10

【0033】

対象が自己免疫性疾患を有している、または有していると疑われている（またはそうであると診断されている）実施形態において、自己免疫性疾患は、多発性硬化症、全身性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、1型糖尿病（T1D）、強皮症、天疱瘡、またはループスであり得る。対象が感染性疾患を有している、または有していると疑われている（またはそうであると診断されている）実施形態において、感染性疾患は、HIV、ヘルペス、肝炎、またはヒトパピローマウイルスであり得る。いくつかの実施形態において、感染性疾患は、HIVである。いくつかの好ましい実施形態において、感染性疾患は、COVID-19（コロナウイルス2019；重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2（SARS-CoV-2）によって引き起こされる疾患）であり得る。

20

【0034】

本発明の方法は、単離ステップおよび／または増殖ステップを含み得る。例えば、方法は、対象から、または対象由来のサンプルから、NKT細胞の集団を単離するステップを含み得る。必要に応じて、この単離するステップは、グルココルチコイド投与の少なくとも48時間後、グルココルチコイド投与後48時間～13日の間；またはグルココルチコイド投与後6～48時間の間に行われ得る。いくつかの実施形態（例えば、対象が癌、感染性疾患もしくは微生物病、または自己免疫性疾患を有する実施形態など）において、NKT細胞を単離するステップは、グルココルチコイド投与後3時間以内、好ましくはグルココルチコイド投与後1時間以内に行われ得る。サンプルは、血液、血漿、腫瘍バイオプシーもしくは外科的に切除した腫瘍、骨髓、肝臓、脾臓バイオプシー、および脂肪組織（fat or adipose tissue）からなる群から選択され得る。いくつかの実施形態において、方法は、単離されたNKT細胞を増殖させるステップをさらに含む。いくつかの実施形態において、方法は、単離されたNKT細胞を、NKT細胞活性化因子で活性化するステップを含む。NKT細胞活性化因子は、サイトカイン、ケモカイン、増殖因子、および／またはアルファGalCer（アルファ-ガラクトシルセラミド； α -GalCer）スルファチド（3-O-スルホガラクトシルセラミド；SM4；硫酸化ガラクトセレブロシド）などのNKT調節剤であり得る。

30

【0035】

本発明の単離されたNKT細胞は、例えば、核酸で細胞をトランスフェクトすることによって、さらに操作され得る。したがって、いくつかの実施形態において、方法は、タンパク質をコードする核酸を単離されたNKT細胞内に導入し、そのタンパク質の発現を促進する条件下で細胞を培養するステップをさらに含む。タンパク質は、T細胞受容体（TCR）、キメラ抗原受容体（CAR）、SUPRA-CAR（split, universal and programmable CAR）の1つまたは複数であり得る。CARおよび／またはTCRは、CD19、CD20、CD22、GD2、CD133、EGFR、GPC3、CEA、MUC1、メソテリン、IL-13R、PSMA、ROR1、CAIX、Her2からなる群から選択される抗原に結合する抗原結合ドメインを含む。

40

【0036】

50

本発明のNKT細胞は、医学において用途を見出す。例えば、本発明の単離されたNKT細胞は、医学的に、例えば、対象における癌、自己免疫性疾患、または感染性疾患（微生物病とも呼ばれる）の治療において使用され得る。これらの実施形態において、方法は、本明細書において開示されている方法によって単離されたNKT細胞の治療有効用量を、前述の疾患の1つに罹患している対象に投与することを含み得る。いくつかの実施形態において、単離されたNKT細胞を投与する対象は、そのNKT細胞を単離したところの対象と同一の対象である。あるいは、単離されたNKT細胞を投与する対象は、そのNKT細胞を単離したところの対象とは異なる。

【0037】

NKT細胞は、静脈内注射、腹腔内注射、リンパ内注射、髄腔内注射、脳脊髄液（CSF）中への注入、腫瘍内への直接注入、および固形腫瘍上またはその近傍に置いたゲルとして、からなる群から選択される方法によって、対象に投与される。

【0038】

本発明は、また、本明細書において開示されている治療方法において使用するための治療薬の製造における、グルココルチコイドの使用にも及ぶ。

【0039】

本発明は、NKT細胞の集団を誘導するための、デキサメタゾンまたは他のグルココルチコイドの使用にさらに及び、ここで、前記NKT細胞の集団は、ステートメント101～148のいずれか一つに記載の方法によって誘導される。

【0040】

本発明は、NKT細胞の集団を動員するための、デキサメタゾンまたは他のグルココルチコイドの使用にさらに及び、ここで、NKT細胞の集団は、ステートメント101～148のいずれか一つに記載の方法によって動員される。

【0041】

また、本発明のNKT細胞に由来する誘導多能性幹細胞も提供される。よって、一態様において、本発明は、誘導多能性幹細胞（iPSC）を生産する方法を提供し、この方法は、本明細書において開示されている方法によって単離されたNKT細胞をリプログラミングしてiPSCを生産することを含む。リプログラミングは、Oct3/4、Klf4、Sox2、およびC-mycをコードする1つまたは複数の核酸をNKT細胞内に導入することを含み得る。核酸は、DNA（例えば、DNA発現カセット）、またはRNA分子であり得る。リプログラミングは、Sox1、Sox3、Sox15、Klf1、Klf2、Klf5、L-myc、N-myc、Nanog、および/またはLIN28の1つまたは複数のコードする1つまたは複数の発現カセットをNKT細胞内に導入することをさらに含み得る。リプログラミングは、Sox1、Sox3、Sox15、Klf1、Klf2、Klf5、L-myc、N-myc、Nanog、および/またはLIN28をコードするmRNAの1つまたは複数のNKT細胞内に導入することをさらに含み得る。iPSCは、次いで、例えば、NKT細胞内またはNKT細胞系列へと分化させられ得る。

【0042】

本発明は、また、本明細書において開示されている方法によって生産された、単離されたナチュラルキラーT細胞（NKT細胞）またはナチュラルキラーT細胞（NKT細胞）の集団も提供する。関連して、本発明のNKT細胞は、その発現プロファイル（単数または複数）によって定義され得、これは、本明細書の別の場所で説明されている通りであり得る。例えば、本発明は、細胞がCD3を発現し、任意でCD4、CD8、CD45、CD49b、CD56、CD62L、NK1.1、Ly6G、Sca1、および/またはTCRガンマ/デルタの1つまたは複数の発現していること；および/またはC-kit、B220、FoxP3、および/またはTCRアルファ/ベータを発現しないことによって特徴付けられる、単離されたナチュラルキラーT細胞（NKT細胞）を提供する。単離されたナチュラルキラーT細胞（NKT細胞）は、非疾患対象由来であり得る。

【0043】

NKT細胞またはその前駆体は、対象から単離されたものであってもよく、ここで、NKT細胞またはNKT細胞の前駆体は、単離前に *in vivo* で、または単離後に *in vivo*

10

20

30

40

50

t r oで、のいずれかで、高用量のグルココルチコイド受容体（GR）調節剤またはICAM3調節剤と接触させられており、ここで、CD3発現のレベルは、前記対象由来のリファレンスNKT細胞の集団におけるCD3発現の平均レベルよりも、少なくとも2倍高い。NKT細胞またはその前駆体は、対象から単離されたものであってもよく、ここで、NKT細胞またはNKT細胞の前駆体は、単離前にin vivoで、または単離後にin vitroで、のいずれかで、高用量のグルココルチコイド受容体（GR）調節剤またはICAM3調節剤と接触させられており、ここで、CD3発現のレベルは、GR調節剤またはICAM3調節剤と接触したことがない対象由来のリファレンスNKT細胞の集団におけるCD3発現の平均レベルよりも、少なくとも2倍高い。

【0044】

前記単離されたNKT細胞および前記リファレンスNKT細胞の集団のCD3発現レベルは、当該技術分野において知られている任意の方法によって、例えば、フローサイトメトリーによって測定することができる。（前記単離されたNKT細胞のCD3発現レベルと、前記リファレンスNKT細胞の集団のCD3発現レベルは、どちらも同じ方法を使用して測定すべきである。）CD3などのマーカーの発現レベルを測定するためにフローサイトメトリーを使用する場合、本明細書に記載されている機器、試薬、および／または条件を、当該技術分野において知られている任意の方法およびプロトコルと組み合わせて使用し得る。

【0045】

本発明の単離されたNKT細胞は、リファレンスNKT細胞の集団におけるCD3発現の平均レベルよりも、少なくとも3倍、少なくとも4倍、または少なくとも5倍高いCD3発現レベルを示し得る。リファレンスNKT細胞の集団は、グルココルチコイドに対する曝露に先立って、同じ対象から得たものであってもよい。

【0046】

本発明は、また、ナチュラルキラーT細胞（NKT細胞）の単離された集団も提供する。NKT細胞の単離された集団は、その発現プロファイル（単数または複数）によって定義され得、これは、本明細書の別の場所で説明されている通りであり得る。例えば、ナチュラルキラーT細胞（NKT細胞）の単離された集団は、細胞の少なくとも60、70、80、90、95、96、97、98、または99%がCD3を発現し、および／またはCD4、CD8、CD45、CD49b、CD56、CD62L、NK1.1、Ly6G、Sca1、およびTCRガンマ/デルタの1つまたは複数を発現する；および／またはC-kit、B220、FoxP3、および／またはTCRアルファ/ベータを発現しないことによって特徴付けられ得る。ヒトにおいて、NKT細胞は、CD49bに代えて、またはそれに加えて、CD56を発現し得る。NKT細胞は、Sca1を発現しなくてもよい。よって、NKT細胞は、CD3を発現し、および／またはCD4、CD8、CD45、CD49b、CD62L、NK1.1、Ly6G、Sca1、およびTCRガンマ/デルタの1つまたは複数を発現し得る。NKT細胞は、CD3を発現し、および／またはCD4、CD8、CD45、CD56、CD62L、NK1.1、Ly6G、Sca1、およびTCRガンマ/デルタの1つまたは複数を発現し得る。NKT細胞は、CD3を発現し、および／またはCD4、CD8、CD45、CD56、CD62L、NK1.1、Ly6G、およびTCRガンマ/デルタの1つまたは複数を発現し得る。本発明は、対象における癌、自己免疫性疾患、または感染性疾患（微生物病とも呼ばれる）の治療方法において使用するためのグルココルチコイドを提供し、この方法は、グルココルチコイドを、デキサメタゾンの約6～45 mg/kgのヒト等価用量（HED）と等価な用量で対象に投与することを含み、ここで、グルココルチコイドは、本明細書に規定されているような、本発明のNKT細胞の集団を誘導/活性化/動員する。例えば、本発明は、癌患者において、腫瘍壊死を誘導する、NKT腫瘍浸潤を引き起こす、免疫活性化サイトカインを放出する、癌細胞を貪食および殺す、他の免疫細胞の腫瘍への浸潤を促進する、および／またはCD1d誘導アポトーシスを引き起こす方法において使用するためのグルココルチコイドを提供し、この方法は、グルココルチコイドを、デキサメタゾンの約6～45 mg/kgのヒト等価用量（HED）と等価な用量で対象に投与し、本明細書に規定されているよう

10

20

30

40

50

な、本発明のNKT細胞の集団を誘導することを含む。例えば、本発明は、腫瘍壊死を誘導する、NKT細胞腫瘍浸潤を引き起こす、免疫活性化サイトカインを放出する、癌細胞を貪食および殺す、他の免疫細胞の腫瘍への浸潤を促進する、および／または癌患者においてCD1d誘導アポトーシスを引き起こす方法において使用するためのグルココルチコイドを提供し、この方法は、グルココルチコイドを、デキサメタゾンの約6～45 mg/kgのヒト等価用量（HED）と等価な用量で患者に投与し、本明細書に規定されているような、本発明のNKT細胞の集団を動員することを含む。例えば、本発明は、ウイルス死を誘導する、NKT動員を引き起こす、免疫活性化サイトカインを放出する、ウイルス感染細胞を貪食および殺す、他の免疫細胞のウイルス感染器官への浸潤を促進する方法において使用するためのグルココルチコイドを提供し、この方法は、グルココルチコイドを、デキサメタゾンの約6～45 mg/kgのヒト等価用量（HED）で対象に投与し、本明細書に規定されているような、本発明のNKT細胞の集団を誘導することを含む。デキサメタゾンのHEDは、本明細書において開示されている値の範囲の中の任意の値をとり得る。

10

【0047】

図面の概要

本開示の原理を例証する実施形態および実験を、添付の図面を参照して以下に論じる。

【図面の簡単な説明】

【0048】

【図1】急性高用量のデキサメタゾンは、マウスのリンパ球数を減少させる。高用量のデキサメタゾン（18 mg/kg HEDのリン酸デキサメタゾン（DP））投与後6時間、24時間、48時間、7日、13日、および21日における全血球カウント（細胞/ μ l=CBCから得られる絶対数）によって測定された絶対リンパ球数（ALCマイナスNKおよびNKT細胞）は、プラセボと比較して、有意に減少する。投与後6および48時間で、ほぼ完全なリンパ球除去が観察され、効果は、標準的なCy/Flu化学療法（13 mg/kg HEDのシクロホスファミドおよび0.8 mg/kg HEDのフルダラビン）によって得られるものと同等である。

20

【0049】

【図2】急性高用量のデキサメタゾンは、マウスのBリンパ球数を減少させる。高用量のデキサメタゾン（18 mg/kg HED DP）投与後6時間、24時間、48時間、7日、13日、および21日における全血球カウント（細胞/ μ l=CBCから得られる絶対数）によって測定されたBリンパ球数は、プラセボと比較して、有意に減少する。Bリンパ球に対するリンパ球除去効果は、標準的なCy/Flu化学療法（13 mg/kg HEDシクロホスファミドおよび0.8 mg/kg HEDのフルダラビン）によって得られるものと同等である。

30

【0050】

【図3】急性高用量のデキサメタゾンは、マウスの単球数を減少させる。高用量のデキサメタゾン（18 mg/kg HED DP）投与後6時間、24時間、および48時間における全血球カウント（細胞/ μ l=CBCから得られる絶対数）によって測定された単球数は、プラセボと比較して、有意に減少する。単球数に対する除去効果は、標準的なCy/Flu化学療法（13 mg/kg HEDシクロホスファミドおよび0.8 mg/kg HEDフルダラビン）によって得られるものよりも優れている。

【0051】

急性高用量のデキサメタゾンは、マウスの好中球数を減少させる。高用量のデキサメタゾン（18 mg/kg HED DP）投与後6時間、24時間、および48時間における全血球カウント（細胞/ μ l=CBCから得られる絶対数）によって測定された好中球数は、プラセボと比較して、有意に減少する。

40

【0052】

【図5】急性高用量のデキサメタゾンは、マウスの血小板を温存する。急性高用量のデキサメタゾン（18 mg/kg HED DP）は、全血球カウント（細胞/ μ l=CBCから得られる絶対数）によって測定された血小板数に影響しない。急性高用量のデキサメタゾンは、したがって、輸血を不要にし、化学療法的レジメンに対する、より安全で、非毒性の代替手段を提供する。

50

【0053】

【図6】急性高用量のデキサメタゾン、造血幹細胞を温存する。ナীবマウスをプラセボまたは急性高用量のデキサメタゾンで処理した後、6時間～35日の間のタイムポイントで測定した、生きている造血幹細胞の数（細胞数）が示されている。急性高用量のデキサメタゾン（18 mg/kg HED DP）は、生きている造血幹細胞の数を有意に変化させない。急性高用量のデキサメタゾンによって示される非骨髄破壊的レジメンは、したがって、免疫リセット後の造血的回復のための幹細胞移植を不要にする。

【0054】

【図7】急性高用量のデキサメタゾンは、NKTのアップレギュレーション（図7）およびNKT細胞の新規な集団（AVM-NKT）の生産を誘導する。高用量のデキサメタゾン（18 X mg/kg HED DP）投与後6時間、および24時間において全血球カウント（細胞/μl = CBCから得られる絶対数）によって測定された総NKT細胞数は、プラセボと比較して減少している。驚くべきことに、全血球カウントによって測定された総NKT細胞数は、高用量のデキサメタゾン投与後48時間までに増加し、次いで高用量のデキサメタゾン処理後13日ごろまで、徐々に減少する。標準的なCy/Flu化学療法（13 mg/kg HED シクロホスファミドおよび0.8 mg/kg HED フルダラビン）の投与によって、処理後48時間で、このようなNKT細胞数の増加は観察されない。

【0055】

【図8】高用量のデキサメタゾンによる処理後、末梢血中に、2つのNKTの集団を同定することができる。急性高用量のデキサメタゾン投与後の末梢血のフローサイトメトリーによる検査によって、2つのNKT細胞集団、すなわち、CD3^{med}CD49b⁺（ヒトにおけるCD56）と定義されるNKT細胞（以前に記述されたNKT細胞に対応する）（中央の長方形の枠）；およびCD3^{high}CD49b⁺（ヒトにおけるCD56；AVM-NKT細胞）と定義されるNKT細胞の新規な集団（中央右の長方形の枠）が同定された。AVM-NKT細胞は、AVM-NKTよりも1/2～1 log低い平均蛍光強度（MFI）でCD3を発現する既知のNKT細胞と比較して、CD49b⁺（ヒトにおけるCD56）およびCD3 very brightである。

【0056】

【図9】AVM-NKTのアップレギュレーションの時間経過。CBCの結果およびフローサイトメトリーの結果を用いた、血液1マイクロリットルあたりのAVM-NKT細胞の定量。1回の高用量のデキサメタゾン（HEDで18.1 mg/kgのDP PO）による処理後、48時間～13日の間、ナীবマウスの血液においてAVM-NKT細胞は明白であった；* = 統計的に有意。

【0057】

【図10】高用量のデキサメタゾン（HEDで18 mg/kgのDP）による処理によって誘導されたA20腫瘍環境における変化。48時間後、プラセボと比較して、高用量のデキサメタゾンで処理したマウスの腫瘍において、ネクロシスの増加は明らかであった。

【0058】

【図11】急性高用量のデキサメタゾン（AVM0703；HEDで18.1 mg/kg PO）は、プラセボと比較して、A20 B細胞リンパ腫の増殖を有意に遅らせる。高用量のデキサメタゾンまたはプラセボの投与日を矢印で示す。。

【0059】

【図12】フローサイトメトリーによって測定した、15 mg/kgでのデキサメタゾン塩基の単回経口投与後の、ナীবC57Bl/6雄マウス由来のCD4陽性である典型的NKT（非AVMNKT；左）細胞またはAVM-NKT（右）細胞の割合（パーセント）の時間経過。バーは、各タイムポイントにおける平均を示す。

【0060】

【図13】フローサイトメトリーによって測定した、15 mg/kgでのデキサメタゾン塩基の単回経口投与後の、ナীবC57Bl/6雄マウス由来のCD8陽性である典型的NKT（非AVMNKT；左）細胞またはAVM-NKT（右）細胞の割合（パーセント）の時間経過。バーは、各タイムポイントにおける平均を示す。

10

20

30

40

50

【0061】

【図14】フローサイトメトリーによって測定した、15 mg/kgでのデキサメタゾン塩基の単回経口投与後の、ナীবC57Bl/6雄マウス由来のCD4 CD8二重陽性（上方左）、CD8単独陽性（上方右）、CD4単独陽性（下方左）、またはCD4 CD8二重陰性（下方右）である典型的NKT（非AVMNKT；左）細胞またはAVM-NKT（右）細胞の割合（パーセント）の時間経過。バーは、各タイムポイントにおける平均を示す。

【0062】

【図15】フローサイトメトリーによって測定した、15 mg/kgでのデキサメタゾン塩基の単回経口投与後の、ナীবC57Bl/6雄マウス由来の典型的NKT（左）細胞またはAVM-NKT（右）細胞についてのCD3陽性メジアン蛍光強度（MFI）（上側のグラフ）および算術平均蛍光強度（下側のグラフ）の時間経過。典型的NKT細胞は、AVM-NKT細胞と同等のMFIを有するCD49b（ヒトにおけるCD56）陽性である。バーは、各タイムポイントにおける平均を示す。

10

【0063】

【図16】フローサイトメトリーによって測定した、15 mg/kgでのデキサメタゾン塩基の単回経口投与後の、ナীবC57Bl/6雄マウス由来の典型的NKT（左）細胞またはAVM-NKT（右）細胞についてのCD4陽性メジアン蛍光強度（MFI）（上側のグラフ）および算術平均蛍光強度（下側のグラフ）の時間経過。典型的NKT細胞は、AVM-NKT細胞と同等のMFIを有するCD49b（ヒトにおけるCD56）陽性であるが、AVM-NKT細胞よりも約1 log低いMFIを有するCD3陽性である。バーは、各タイムポイントにおける平均を示す

20

【0064】

【図17】フローサイトメトリーによって測定した、15 mg/kgでのデキサメタゾン塩基の単回経口投与後の、ナীবC57Bl/6雄マウス由来の典型的NKT（左）細胞またはAVM-NKT（右）細胞についてのCD8陽性メジアン蛍光強度（MFI）（上側のグラフ）および算術平均蛍光強度（下側のグラフ）の時間経過。典型的NKT細胞は、AVM-NKT細胞と同等のMFIを有するCD49b（ヒトにおけるCD56）陽性であるが、AVM-NKT細胞よりも約1 log低いMFIを有するCD3陽性である。バーは、各タイムポイントにおける平均を示す。

【0065】

【図18】投薬後48時間におけるプラセボまたは15 mg/kg HED デキサメタゾン塩基で処理したマウス由来の、すべてのCD45dimおよび陽性細胞上のLy6Gの平均蛍光強度発現を、フローサイトメトリー（MacQuant, Miltenyi）によって測定した。デキサメタゾン処理マウスは、大部分のCD45陽性細胞（MFI約103）よりも大幅に高レベル（MFI約104）でLy6Gを発現する、CD45dimまたは陽性細胞の集団を有していた。デキサメタゾン処理マウス由来の104 MFI Ly6G陽性細胞は、また、CD3 very high（Tリンパ球および他のNKT細胞よりも約1 log高いMFI）も発現し、CD49b（ヒトにおけるCD56）陽性でもあった。

30

【0066】

【図19】AVM-NKTは、抗腫瘍、抗ウイルス、および抗細菌応答のために、Ly6Gを発現する。この散布図は、HEDで18.1 mg/kgのAVM0703の投薬後48時間における、すべてのCD45陽性細胞についての、CD3蛍光強度（X軸）対Ly6G蛍光強度（Y軸）を示す。AVM-NKTは、黒で強調されている。プラセボのCD3対Ly6Gの散布が、比較のために、黒い外枠で囲まれた範囲内に重ねられている。

40

【0067】

【図20】高用量のデキサメタゾンによる処理後、末梢血中に、CD3 very high T細胞の新規な集団を同定することができる。急性高用量のデキサメタゾン投与後の末梢血のフローサイトメトリーによる検査によって、2つのNKT細胞集団、すなわち、CD3medCD49b+と定義されるNKT細胞（以前に記述されたNKT細胞に対応する）（中央の長方形の枠）；CD3highCD49b+と定義されるNKT細胞の新規な集団（中央右の長方形の枠

50

）；ならびに新規なCD3 very high T細胞（黒い囲み）が同定された。

【0068】

【図21】高用量のデキサメタゾン、CD11b very high樹状細胞の新規な集団を誘導/活性化/動員する。CD11b very high樹状細胞は、通常のCD11b+樹状細胞よりも、約1 log高いCD11bを発現する。高用量のデキサメタゾンは、また、通常のCD11b+樹状細胞の数を増大させる。

【0069】

【図22】AVM0703（18 mg/kg HEDのリン酸デキサメタゾン（DP））は、マウスモデルにおけるA20 B-リンパ腫増殖を遅らせる。研究の過程全体にわたる群平均腫瘍体積が示されている。矢印は、マウスが投薬を受けた日を示す。グラフは、研究の過程全体にわたって、プラセボ（n=4）およびAVM0703処理（n=5）マウスの明確な分離を示している。

10

【0070】

【図23】AVM0703は、A20マウスリンパ腫モデルにおいて、エンドポイントを遅らせ、また、A20腫瘍細胞を根絶させる。画像は、AVM0703処理マウスにおける腫瘍は、大部分がネクロシス性であり、完全なネクロシスがない領域においても、腫瘍細胞は存在しないことが明白であったため、AVM0703処理マウスにおける腫瘍増殖は偽性増殖であり、真の腫瘍増殖ではないことを示す2×明視野顕微鏡像である。（B）x軸が接種からの日数である、試験マウスについてのエンドポイントカーブ。プラセボ処理マウスのエンドポイントまでの中位時間は、22日であり、AVM処理マウスのエンドポイントまでの中位時間は、41日であった。カプラン・マイヤー分析によって、AVM処理マウスのエンドポイントまでの時間は、有意に長かった（**p<0.01）ことが示された。（C）厚く切片にされた腫瘍の明視野像。腫瘍の目視検査によって、プラセボとAVM0703処理マウスの違いが示された。したがって、腫瘍は厚く切片にされ、顕微鏡によって明視野で検査された。プラセボ処理マウス（左側）由来の腫瘍は、非常に細胞性であり、小さな領域のみがネクロシスであり、一方で、AVM0703処理マウス（右側）由来の腫瘍は、大部分がネクロシス性であり、無細胞性であった

20

【0071】

【図24】AVM0703（18 mg/kg HEDのリン酸デキサメタゾン（DP））の反復投与は、最大7回まで、体重を減少させない。研究の過程全体にわたる、各マウス群（n=4 プラセボ、n=5 AVM0703）についての平均体重のグラフ。x軸の下矢印は、投薬した日を示す。点線は、研究開始時の全マウスの平均体重に対する20%の減少を示す。1匹のマウスは、8回目の投薬後に閾値に達し、安楽死させた。

30

【0072】

【図25】研究エンドポイントにおける器官重量と体重の比。器官重量と体重の比のグラフ。結腸重量は、プラセボ（n=4）と比較して、AVM0703処理マウス（n=5）において有意に高かった；しかしながら、これは、安楽死の時ににおけるAVM0703処理マウスの年齢の有意な増加によるものであり得る（安楽死の時ににおいてプラセボマウスよりも14~40日年齢が高い）。*p<0.1。

【0073】

40

【図26】脾臓重量および胸腺重量の減少によって決定された、反復するAVM0703に対する応答性の継続期間 Balb/cマウスは、2つの群にランダム化され、AVM0703（18.06 mg/kg HED DP）（n=5）またはプラセボ（n=4）の経口投与を受けた。最後のAVM0703投与からの日数に基づく、脾臓（左）重量および胸腺（右）重量と体重の比のグラフ。各ドット近くの数字は、マウスが研究エンドポイントに達する前に受けたAVM0703投与の合計回数を示す。点線は、プラセボ処理後の、脾臓または胸腺と体重の比の平均を示す。AVM0703が与える影響は、胸腺と脾臓の両方対して最大7回まで持続し、脾臓および胸腺の重量は、投与後第1および3日にプラセボと比較して減少し、7回目の投与後6日までにプラセボの重量までほぼ回復している。AVM0703による脾臓および胸腺重量の減少は、8回目の投与後に消失していると見られる。Avg.=平均；DP=リン酸

50

デキサメタゾン；HED=ヒト等価用量。

【0074】

【図27】ヘマトキシリン・エオジンで染色した腫瘍および倍率20×の画像。星印は、ネクロシスの領域を示す。黒い矢印は、矢印の方向に伸びている新生物増殖の領域を示す。A. 0 mg/kgのDP；B. 7 mg/kgのDP；C. 18 mg/kgのDP；E. 25 mg/kgのDP；赤い領域は出血していることを示す；E. n=2の腫瘍の間で平均した平均病理学スコア、DP=リン酸デキサメタゾン。

【0075】

【図28】腫瘍CD3発現。CD3について免疫組織化学によって染色し、倍率100×で画像化した腫瘍の画像。黒い矢印は、矢印の向きのCD3+円形細胞の浸潤を示す。「N」は、新生物増殖の領域を示す。A. 0 mg/kgのDP、「BV」は、血管を示す；B. 7 mg/kgのDP；C. 18 mg/kgのDP；D. 25 mg/kgのDP。DP=リン酸デキサメタゾン。

10

【0076】

【図29】腫瘍NKp46発現。NK細胞マーカーNKp46について免疫組織化学によって染色し、倍率100×で画像化した腫瘍の画像。星印は、ネクロシスの領域を示す。黒い矢印は、NKp46について陽性の細胞の例を示す。「N」は、新生物増殖の領域を示す。A. 0 mg/kgのDP；B. 7 mg/kgのDP；C. 18 mg/kgのDP；D. 25 mg/kgのDP。DP=リン酸デキサメタゾン；NK=ナチュラルキラー。

【0077】

【図30】腫瘍CD49b発現 CD49bについて免疫組織化学によって染色し、倍率100×で画像化した画像。黒い矢印は、CD49bについて陽性の細胞の例を示す。黒い矢印は、CD49bで標識された血管または内皮細胞を示す。「N」は、新生物増殖の領域を示す。A. 0 mg/kgのDP；B. 7 mg/kgのDP；C. 18 mg/kgのDP；D. 25 mg/kgのDP。DP=リン酸デキサメタゾン。

20

【0078】

【図31】腫瘍アポトーシス。アポトーシスマーカーであるカスパーゼ3について免疫組織化学によって染色し、倍率40×で画像化した腫瘍の画像。星印は、ネクロシスの領域を示す。黒い矢印は、カスパーゼ3について陽性の細胞の例を示す。「N」は、新生物増殖の領域を示す。A. 0 mg/kgのDP；B. 7 mg/kgのDP；C. 18 mg/kgのDP；D. 25 mg/kgのDP。DP=リン酸デキサメタゾン。

30

【0079】

【図32】AVM0703とCy/Fluの組み合わせで処理されたマウスから再吸収された腫瘍(Resorbed Tumor)。

【0080】

【図33】研究AVM_CANMOD_05(リンパ球枯渇サブセット)からの腫瘍の例。左：プラセボ腫瘍の例；956 mm³、L15.06、W11.27mm、0.54g；右：AVM0703(25 mg/kg)腫瘍の例；203.25 mm³、L7.67、W7.28 mm、0.086 g。

【0081】

【図34】研究AVM_CANMOD_05(エンドポイント分析サブセット)からの腫瘍の例。左：プラセボ腫瘍の例。右：18 mg/kgマウス11 AVM0703腫瘍の例。

40

【0082】

【図35】AVM0703で処理したCCRF-CEM腫瘍担持マウスにおける腫瘍融解症候群の証拠。腫瘍溶解は、腫瘍内の、大幅な緑がかった油状の領域によって示される。

【0083】

【図36】CCRF-CEM細胞を接種し、プラセボ(n=2)または18 mg/kgのAVM0703(n=3)で処理したマウスからの腫瘍体積のグラフ。マウスは、1週間に1回の投薬を接種後7日から開始し、投薬の実施を黒い矢印で示す。マウスは、腫瘍体積が1500 mm³を超えた場合、安楽死させた。

【0084】

【図37】CCRF-CEM細胞を接種したマウスのエンドポイントカーブ。マウスは、腫瘍

50

体積が、1500 mm³でエンドポイントに達した場合、安楽死させた。プラセボ群とAVM 0703処理群は、両方ともn=2であった。

【0085】

【図38】AVM0703は、NCRヌードマウスにおいて、ヒトT-ALL異種移植片に対して長期免疫を誘導する。AVM0703処理マウスは、第118日に、ヒトT-ALL (CCRF-CEM細胞株) で再チャレンジされ、第164日まで腫瘍増殖は観察されず、このことは、AVM 0703が長期免疫を誘発することを示している。

【0086】

【図39】3~6 mg/kgのDSPで処理した変形性関節症患者についてのCD45/CD56散布図。AVM-NKT細胞 (長方形のボックスで示す) が同定され、マウスにおける場合と同様に、CD56 very bright (マウスにおけるCD49b) である。

10

【0087】

【図40】6 mg/kgのAVM0703の投与後1時間および3時間における、健常血液ドナーおよび前立腺癌患者からのフローサイトメトリーデータ。前立腺癌患者において、新規なCD45dim CD56bright細胞集団 (囲み) が、注入後1時間において明白である。これらのデータは、ヒト患者は、マウスにおいて同定されたAVM-NKT細胞に相当する細胞を動員することを示す。

【発明を実施するための形態】

【0088】

本開示は、ナチュラルキラーT細胞 (NKT細胞) の集団を生産/活性化/動員する方法、そのような方法によって生産された単離されたNKT細胞またはNKT細胞の単離された集団、およびNKT細胞が対象において誘導されるか、またはNKT細胞が対象に投与される治療方法; T細胞の集団を生産/活性化/動員する方法、そのような方法によって生産された単離されたT細胞またはT細胞の単離された集団、およびT細胞が対象において誘導されるか、またはT細胞が対象に投与される治療方法; 樹状細胞の集団を生産/活性化/動員する方法、そのような方法によって生産された単離された樹状細胞または樹状細胞の単離された集団、および樹状細胞が対象において誘導されるか、または樹状細胞が対象に投与される治療方法; ならびに、樹状細胞の集団を活性化する方法、そのような方法によって生産された単離された樹状細胞または樹状細胞の単離された集団、および樹状細胞が対象において誘導されるか、または樹状細胞を対象に投与する治療方法、に関する。

20

30

【0089】

いくつかの実施形態において、開示されている方法は、ナチュラルキラーT細胞 (NKT細胞) およびT細胞の集団を生産する方法、および樹状細胞の集団を活性化する方法である。他の実施形態において、開示されている方法は、ナチュラルキラーT細胞 (NKT細胞)、T細胞、および/または樹状細胞の集団を動員する方法である。本明細書で使用される場合、そのような細胞を「動員する」ことは、それらがリンパ器官/組織 (例えば、胸腺および脾臓) から出て、体循環 (そこで、それらが、次に、他の部位 (例えば、腫瘍部位) に移動し得る) に入る運動を促進することを意味し得る。開示されている方法は、上記の態様の複数を含み得る。例えば、本開示の方法は、本明細書に記載されているNKT細胞の集団の生産を誘導し得、かつ本明細書に記載されているNKT細胞の集団を動員し得る。例えば、本開示の方法は、胸腺および/または脾臓および/または骨髄において本明細書に記載されているNKT細胞の集団の生産を誘導し得、かつ胸腺および/または脾臓および/または骨髄から、本明細書に記載されているNKT細胞の集団を動員し得る。

40

【0090】

本明細書において開示されているように、ナチュラルキラーT細胞 (NKT細胞) の集団を生産、T細胞の集団を生産、および/または樹状細胞の集団を生産または活性化する方法は、対象に、グルココルチコイド受容体 (GR) 調節剤またはICAM3調節剤を投与することを含む。グルココルチコイド受容体 (GR) 調節剤またはICAM3調節剤は、対象において、NKT細胞の集団を誘導、T細胞の集団を誘導、および/または樹状細胞の集団を活性化する。グルココルチコイド受容体 (GR) 調節剤またはICAM3調節剤は、対象において

50

、NKT細胞の集団を動員、T細胞の集団を動員、および/または樹状細胞の集団を活性化もしくは動員し得る。

【0091】

また、開示されている方法によって生産された、NKT細胞の単離された集団、単離されたNKT細胞、T細胞の単離された集団、単離されたT細胞、樹状細胞の単離された集団、および単離された樹状細胞も開示されている。

【0092】

開示されているNKT細胞は、それが発現する表面タンパク質のパターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態において、開示されているNKT細胞は、CD3、CD4、CD8、CD45、CD49b、CD56、CD62L、NK1.1、Ly6G、Sca1、および/またはTCRガンマ/デルタを発現し得る。いくつかの実施形態において、開示されているNKT細胞は、C-kit、B220、FoxP3、および/またはTCRアルファ/ベータを発現しなくてもよい。ヒトにおいて、NKT細胞は、CD49bに代えて、またはそれに加えて、CD56を発現し得る。いくつかの実施形態において、NKT細胞は、Sca1を発現しない。よって、開示されているNKT細胞は、CD3、CD4、CD8、CD45、CD56、CD62L、NK1.1、Ly6G、Sca1、および/またはTCRガンマ/デルタを発現し得る。開示されているNKT細胞は、CD3、CD4、CD8、CD45、CD49b、CD62L、NK1.1、Ly6G、Sca1、および/またはTCRガンマ/デルタを発現し得る。開示されているNKT細胞は、CD3、CD4、CD8、CD45、CD56、CD62L、NK1.1、Ly6G、および/またはTCRガンマ/デルタを発現し得る。開示されているNKT細胞は、CD3、CD4、CD8、CD45、CD49b、CD62L、NK1.1、Ly6G、および/またはTCRガンマ/デルタを発現し得る。いくつかの実施形態において、開示されているNKT細胞は、CD44、CD69、および/またはCD25を発現し得るか、またはしなくてもよい。いくつかの実施形態において、開示されているNKT細胞は、CD56を発現し得る。

【0093】

開示されているNKT細胞の集団に関連する実施形態において、NKT細胞の集団は、NKT細胞の少なくとも60、70、80、90、95、96、97、98、または99%がCD3、CD4、CD8、CD45、CD49b、CD56、CD62L、NK1.1、Ly6G、Sca1、および/またはTCRガンマ/デルタを発現することによって特徴付けられ得る。NKT細胞は、CD3、CD4、CD8、CD45、CD49b、CD62L、NK1.1、Ly6G、Sca1、および/またはTCRガンマ/デルタを発現し得る。NKT細胞は、CD3、CD4、CD8、CD45、CD56、CD62L、NK1.1、Ly6G、Sca1、および/またはTCRガンマ/デルタを発現する。NKT細胞は、CD3、CD4、CD8、CD45、CD49b、CD62L、NK1.1、Ly6G、および/またはTCRガンマ/デルタを発現する。NKT細胞は、CD3、CD4、CD8、CD45、CD56、CD62L、NK1.1、Ly6G、および/またはTCRガンマ/デルタを発現する。このような実施形態のいくつかにおいて、NKT細胞の集団は、NKT細胞の少なくとも60、70、80、90、95、96、97、98、または99%がC-kit、B220、FoxP3、および/またはTCRアルファ/ベータを発現しないことによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態において、NKT細胞の集団は、NKT細胞の少なくとも60、70、80、90、95、96、97、98、または99%がCD56を発現することによって特徴付けられ得る。

【0094】

開示されているT細胞は、それが発現する表面タンパク質のパターンによって特徴付けられ得る。開示されているT細胞は、非常に高いMFIで、CD3を発現する。開示されているT細胞の集団に関連する実施形態において、T細胞の集団は、T細胞の少なくとも60、70、80、90、95、96、97、98、または99%がCD3を発現することによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態において、開示されているT細胞は、CD3、CD4、CD45、および/またはCD49b（ヒトにおけるCD56）を発現し得る。いくつかの実施形態において、開示されているT細胞は、TCRガンマ/デルタを発現し得る。いくつかの実施形態において、開示されているT細胞は、TCRアルファ/ベータを発現し得る。いくつかの実施形態において、開示されているT細胞CD8を発現し得る。いくつかの実施形態において

10

20

30

40

50

、開示されているT細胞CD8を発現しなくてもよい。開示されているT細胞の集団に関連する実施形態において、T細胞の集団は、NKT細胞の少なくとも60、70、80、90、95、96、97、98、または99%がCD3、CD4、CD45、および/またはCD49b（ヒトにおけるCD56）を発現することによって特徴付けられ得る。本開示のT細胞の集団に関連するいくつかの実施形態において、T細胞の集団は、T細胞の少なくとも60、70、80、90、95、96、97、98、または99%がTCRガンマ/デルタを発現することによって特徴付けられ得る。本開示のT細胞の集団に関連するいくつかの実施形態において、T細胞の集団は、T細胞の少なくとも60、70、80、90、95、96、97、98、または99%がTCRアルファ/ベータを発現することによって特徴付けられ得る。このような実施形態のいくつかにおいて、T細胞の集団は、T細胞の少なくとも60、70、80、90、95、96、97、98、または99%がCD8を発現することによって特徴付けられ得る。このような実施形態のいくつかにおいて、T細胞の集団は、T細胞の少なくとも60、70、80、90、95、96、97、98、または99%がCD8を発現しないことによって特徴付けられ得る。好ましい実施形態において、T細胞またはT細胞の集団は、CD8を発現し、および/またはTCRガンマ/デルタを発現する。

10

20

30

40

50

【0095】

開示されている樹状細胞は、それが発現する表面タンパク質のパターンによって特徴付けられ得る。開示されている樹状細胞は、CD11bを発現する。開示されている樹状細胞に関連する実施形態において、樹状細胞の集団は、樹状細胞の少なくとも60、70、80、90、95、96、97、98、または99%がCD11bを発現することによって特徴付けられ得る。

【0096】

細胞上の表面タンパク質の発現は、当業者によく知られている技術、例えば、酵素結合免疫吸着測定（ELISA）、磁気活性化セルソーティング（MACS）、またはフローサイトメトリー技術を使用して、容易に決定され得る。フローサイトメトリーは、興味の対象となる表面タンパク質を発現する細胞を同定するために、蛍光標識抗体が結合した細胞から散乱する光の特性を利用する。フローサイトメトリーは、細胞が、興味の対象となるタンパク質を発現しているか否かだけでなく、蛍光強度に基づき、細胞が発現しているタンパク質の量もまた示し得る。フローサイトメトリーの読み出し情報において、本明細書で使用されているように、「+」（または「陽性」）は、所与の表面タンパク質の発現を示し；「-」（または「陰性」）は、所与の表面タンパク質の非発現を示し；「+/-」は、所与の表面タンパク質の二峰性の発現を示す。「bright」（場合により「high」または「++」）、「dim」（場合により「low」）、および「moderate」などの表現は、特定の細胞表面タンパク質の相対量を示すために使用される。

【0097】

CD3

CD3（分化抗原群3）は、T細胞共受容体であり、これは、細胞毒性T細胞（CD8+ナイーブT細胞）およびTヘルパー細胞（CD4+ナイーブT細胞）の活性化を助ける。CD3は、T細胞活性化のために必要とされるため、これを標的とする薬物（例えば、モノクローナル抗体）が、1型糖尿病および他の自己免疫性疾患のための免疫抑制剤療法（例えば、オテリキシズマブ）として研究されている。文献に記載されている既知のNKT細胞は、本開示のNKT細胞よりも約1 log低い平均蛍光強度（MFI）でCD3を発現する。同様に、文献に記載されている既知のT細胞およびNKT細胞は、本開示のT細胞よりも約1~1.5 log低い平均蛍光強度（MFI）でCD3を発現する。

【0098】

いくつかの実施形態において、本開示のNKT細胞は、CD3を発現する。いくつかの実施形態において、本開示のNKT細胞は、CD3+/very brightである。開示されているNKT細胞の集団に関連する実施形態において、NKT細胞の少なくとも5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、95、96、97、98、または99%は、CD3を発現し得る。いくつかの実施形態において、NKT細胞の少なくとも5、10、20、30、40、50、60、7

0、80、90、95、96、97、98、または99%は、CD3+/very brightであり得る。

【0099】

本開示のT細胞は、CD3+/very brightである。本開示のT細胞の集団に関連する実施形態において、T細胞の少なくとも5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、95、96、97、98、または99%は、CD3+/very brightであり得る。

【0100】

CD4

CD4（分化抗原群4）は、Tヘルパー細胞および単球を含む免疫細胞の表面上に見られる糖タンパク質である。CD4は、T細胞受容体（TCR）（これを、抗原に誘導されたT細胞活性化のための抗原提示細胞との情報伝達において、CD4が補助する）の共受容体である。CD4の架橋は、Fasリガンド経路を介して、T細胞アポトーシスを誘導し得る。

10

【0101】

いくつかの実施形態において、本開示のNKT細胞は、CD4を発現する。いくつかの実施形態において、本開示のNKT細胞は、CD4+/very brightである。開示されているNKT細胞の集団に関連する実施形態において、NKT細胞の少なくとも5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、95、96、97、98、または99%は、CD4を発現し得る。いくつかの実施形態において、NKT細胞の少なくとも5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、95、96、97、98、または99%は、CD4+/very brightであり得る。

【0102】

いくつかの実施形態において、本開示のT細胞は、CD4を発現する。本開示のT細胞の集団に関連する実施形態において、T細胞の少なくとも5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、95、96、97、98、または99%は、CD4を発現し得る。

20

【0103】

CD8

CD8（分化抗原群8）は、T細胞受容体（TCR）のための共受容体として働く膜貫通型糖タンパク質である。主に細胞毒性T細胞の表面上に発現するが、ナチュラルキラー細胞にも発現する。T細胞上で、T細胞-抗原相互作用およびT細胞シグナル伝達において役割を果たす。

【0104】

いくつかの実施形態において、本開示のNKT細胞は、CD8を発現する。いくつかの実施形態において、本開示のNKT細胞は、CD8+/dimである。開示されているNKT細胞の集団に関連する実施形態において、NKT細胞の少なくとも5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、95、96、97、98、または99%は、CD8を発現し得る。いくつかの実施形態において、NKT細胞の少なくとも5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、95、96、97、98、または99%は、CD8+/dimであり得る。いくつかの実施形態において、開示されているNKT細胞は、CD8を発現しなくてもよい。

30

【0105】

いくつかの好ましい実施形態において、本開示のNKT細胞は、CD4およびCD8を発現する。本開示のNKT細胞の集団に関連するいくつかの好ましい実施形態において、NKT細胞の少なくとも5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、95、96、97、98、または99%は、CD4およびCD8を発現し得る。いくつかの実施形態において、本開示のNKT細胞は、CD4とCD8の二重陰性ではない。本開示のNKT細胞の集団に関連するいくつかの実施形態において、NKT細胞は、いずれもCD4とCD8の二重陰性ではない。

40

【0106】

いくつかの実施形態において、本開示のT細胞は、CD8を発現しなくてもよい。本開示のT細胞の集団に関連する実施形態において、T細胞の少なくとも5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、95、96、97、98、または99%は、CD8を発現しなくてもよい。

【0107】

CD45

50

CD45（分化抗原群45；受容体型プロテインチロシンホスファターゼ（PTPRC）としても知られる）TおよびB細胞抗原受容体シグナル伝達の重要な制御因子、および全白血球細胞についてのマーカーである。CD45発現は、TCRによるT細胞活性化のために重要である。CD45は、CD26の受容体であり得る。

【0108】

いくつかの実施形態において、本開示のNKT細胞は、CD45を発現する。いくつかの実施形態において、本開示のNKT細胞は、CD45+/dimである。開示されているNKT細胞の集団に関連する実施形態において、NKT細胞の少なくとも5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、95、96、97、98、または99%は、CD45を発現し得る。いくつかの実施形態において、NKT細胞の少なくとも5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、95、96、97、98、または99%は、CD45+/dimであり得る。

10

【0109】

いくつかの実施形態において、本開示のT細胞は、CD45を発現し得る。いくつかの実施形態において、本開示のT細胞は、CD45+/dimであり得る。本開示のT細胞の集団に関連する実施形態において、T細胞の少なくとも5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、95、96、97、98、または99%は、CD45を発現し得る。いくつかの実施形態において、T細胞の少なくとも5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、95、96、97、98、または99%は、CD45+/dimであり得る。

【0110】

CD45は、CD45の任意のアイソフォーム、例えば、CD45RA、CD45RO、および/またはCD45RABC（CD45Rとしても知られる；B220としても知られる）であり得る。

20

【0111】

CD49b

CD49b（分化抗原群49b；インテグリンアルファ-2としても知られる）は、インテグリンアルファサブユニットである。α2β1インテグリンデュプレックスの半分を構成する。CD49bは、ナチュラルキラー（NK）細胞のマーカーとして使用される；CD49bを発現しているNK細胞の細胞傷害性は、CD49bを発現しないNK細胞よりも著しく大きいことが知られている。

【0112】

いくつかの実施形態において、本開示のNKT細胞は、CD49bを発現する。開示されているNKT細胞の集団に関連する実施形態において、NKT細胞の少なくとも5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、95、96、97、98、または99%は、CD49bを発現し得る。

30

【0113】

いくつかの実施形態において、本開示のT細胞は、CD49bを発現し得る。本開示のT細胞の集団に関連する実施形態において、T細胞の少なくとも5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、95、96、97、98、または99%は、CD49bを発現し得る。

【0114】

CD56

CD56（分化抗原群56；神経細胞接着分子（NCAM）としても知られる）は、ニューロン、グリア、および骨格筋の表面上に発現する、同種親和的に結合する糖タンパク質である。CD56発現は、ナチュラルキラー細胞に関連する。

40

【0115】

いくつかの実施形態において、本開示のNKT細胞は、CD56を発現する。開示されているNKT細胞の集団に関連する実施形態において、NKT細胞の少なくとも5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、95、96、97、98、または99%は、CD56を発現し得る。

【0116】

いくつかの実施形態において、本開示のNKT細胞は、CD56+/brightである。開示されているNKT細胞の集団に関連する実施形態において、NKT細胞の少なくとも5、10、20

50

、30、40、50、60、70、80、90、95、96、97、98、または99%は、CD56+/brightであり得る。

【0117】

CD62L

【0118】

CD62L（分化抗原群62L；Lセレクトインとしても知られる）は、細胞活性化のマーカーである。CD62Lは、Lセレクトインとも呼ばれ、細胞が移動して、内皮を横切って血液から出て、組織および器官に入るプロセスを引き起こす細胞-細胞接着を媒介し得る。

【0119】

いくつかの実施形態において、本開示のNKT細胞は、CD62Lを発現する。開示されているNKT細胞の集団に関連する実施形態において、NKT細胞の少なくとも5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、95、96、97、98、または99%は、CD62Lを発現し得る。

【0120】

NK1.1

NK1.1（キラー細胞レクチン様受容体サブファミリーB、メンバー1；KLRB1；NKR-P1A；CD161（分化抗原群161）としても知られる）は、成熟NK細胞のマーカーである。その活性化によって、そうでなければ非感受性の標的を殺すようにNK細胞が誘導され、さらに、NK細胞が増殖するように誘導され得る。NKT細胞は、最初は、このpan-NK細胞マーカーを発現するTリンパ球の集団として観察された。

【0121】

いくつかの実施形態において、本開示のNKT細胞は、NK1.1を発現する。開示されているNKT細胞の集団に関連する実施形態において、NKT細胞の少なくとも5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、95、96、97、98、または99%は、NK1.1を発現し得る。

【0122】

Ly6G

Ly6G（リンパ球抗原6複合座G6D）は、完全に成熟し、分化した好中球または顆粒球のマーカーであり、また、抗腫瘍応答に関係づけられている。Ly6Gは、通常、単球および好中球および顆粒球についてのマーカーであり、本開示のNKT細胞が、既知のNKT細胞とは異なること、ならびにCD1dを発現する癌細胞を直接的に殺し、さらに他のNK細胞ならびにBおよびTリンパ球を活性化させ、サイトカインを分泌することができ得るだけでなく、直接的に癌細胞および病原体を貪食することもでき得ることを示す。

【0123】

いくつかの実施形態において、本開示のNKT細胞は、Ly6Gを発現する。開示されているNKT細胞の集団に関連する実施形態において、NKT細胞の少なくとも5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、95、96、97、98、または99%は、Ly6Gを発現し得る。

【0124】

CD1

CD1分子は、脂質提示糖タンパク質である。ヒトは、5つのCD1タンパク質（CD1a-e）を発現し、その中の4つ（CD1a-d）は、細胞表面に輸送され、そこで、脂質抗原をT細胞受容体に提示し得る。この相互作用は、B細胞に対する非同族と同族の両方のT細胞ヘルプを引き起こし得、後者は、抗脂質抗体応答を誘発し得る。すべてのCD1タンパク質は、幅広い範囲の、構造的に異なる外来的および内在的脂質に結合し得るが、それぞれ1つまたは複数の脂質クラスに対して優先性を示す（Kaczmarek et al, 2017（これは、参照によりその全体が本明細書に援用される））。この非正統的結合挙動は、CD1結合間隙の精巧な構造および異なる細胞内輸送経路の結果である。合わせると、これらの特徴によって、CD1システムは、免疫応答における万能プレーヤーとなっており、自然および適応免疫の交差点に位置している。CD1システムは、多数の感染性疾患、炎症性疾

10

20

30

40

50

患、および自己免疫性疾患に関与し得るが、その関与は、異なる病態に応じて、逆の結果を引き起こし得る (Kaczmarek et al, 2017)。

【0125】

CD11b

CD11b (分化抗原群分子11b、CR3aおよびインテグリンアルファM (ITGAM) としても知られる) は、CD18とペアになってCR3ヘテロダイマーを形成する、インテグリンファミリーのメンバーである。CD11bは、単球、好中球、ナチュラルキラー細胞、顆粒球、およびマクロファージを含む多くの白血球の表面上に発現する。文献に記載されている既知の樹状細胞は、本開示の樹状細胞よりも約1 log低い平均蛍光強度 (MFI) でCD11bを発現する。本開示の樹状細胞は、CD11b+/very brightである。本開示の樹状細胞の集団に関連する実施形態において、樹状細胞の少なくとも5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、95、96、97、98、または99%は、CD11b+/very brightであり得る。

10

【0126】

主要組織適合複合体 (Major Histocompatibility Complex) ; MHC

【0127】

MHCは、GorerとSnellらによって、1936年に発見された。彼らのマウスを用いた皮膚移植実験によって、遺伝的背景に応じた自己と非自己の認識が明らかになった。Snellらは、自己/非自己を決定するマウスの遺伝子群を組織適合性-2 (H-2) と名付けた。MHCのゲノム遺伝子座は、MHC古典的クラスIおよびクラスII分子 (抗原) (それぞれ、断片化したタンパク質のペプチドを、循環する細胞傷害性Tリンパ球およびヘルパーTリンパ球に提示することによって、免疫応答を制御する) として知られる多形性の細胞膜結合糖タンパク質をコードしている。古典的MHCクラスIタンパク質は、HLA-A、HLA-B、およびHLA-Cに細分されている (Nakamura et al, 2019 (これは、参照によりその全体が本明細書に援用される))。これに対して、HLA-E、HLA-F、HLA-G、MHCクラスIポリペプチド関連配列A (MICA)、およびFcRnなどは、非古典的MHCクラスIに分類される。

20

【0128】

MHC古典的クラスI分子は、ほとんどの組織で発現されており、 β 2-ミクログロブリン (β 2-microglobulin) と非共有的に結合して、細胞内でプロセシングされたペプチド抗原 (これは、長さが8~11アミノ酸である) を、その活性化および/または細胞傷害性を誘導するために、特異的なCD8+ T細胞のT細胞受容体に提示する (Shiina et al 2016 (これは、参照によりその全体が本明細書に援用される))。プロセシングされたペプチドは、細胞自身のプロテオームから、または外来性の細胞内病原体から生じ得る。成熟した樹状細胞は、エンドサイトーシスによって取り込まれた抗原に由来するペプチドを提示するために、MHCクラスI系を使用する。このプロセス (交差提示と呼ばれる) は、末梢リンパ系器官における特異的CD8+リンパ球の応答の惹起において、決定的な役割を果たす (Shiina et al)。さらに、MHC古典的クラスIタンパク質は、細胞毒性T細胞およびナチュラルキラー細胞の細胞傷害活性を制御するキラー細胞免疫グロブリン様受容体、ならびに骨髄性単球および他の白血球系列上に発現する白血球免疫グロブリン様受容体のリガンドとして働き得る。古典的クラスI抗原とは対照的に、古典的クラスII抗原は、免疫系のCD4+ヘルパーTリンパ球に対する、リンパ系細胞の表面上の外来性ペプチド (長さが15から25アミノ酸) の提示に特殊化した、ヘテロダイマー構造を形成する。クラスII遺伝子発現は、ほとんど、リンパ系細胞 (例えば、B細胞、単球、マクロファージ、内皮細胞、樹状細胞、および活性化されたT細胞など) に限定されている。MHCクラスIIタンパク質は、HLA-DR、HLA-DP、およびHLA-DQとして同定される。MHCクラスII遺伝子は、 α 鎖をコードするHLA-DRA1、HLA-DQA1、HLA-DPA1、 β 鎖をコードするHLA-DRB1、HLA-DRB3、HLA-DRB4、HLA-DRB5 (HLA-DRB3/4/5)、HLA-DQB1、およびHLA-DPB1を含む。HLA-DRA1は、HLA-DRB1またはHLA-DRB3/4/5とヘテロダイマーを形成する (Nakamura et al)。同様に、HLA-DQA1とHLA-

30

40

50

DPA1もまた、それぞれ、HLA-DQB1とHLA-DPB1に結合する。HLA-DRは、抗原のグループに応じて、DR1、DR51、DR52、DR53、およびDR8からなる5つのグループに分けられる。DR1およびDR8のグループは、両方とも、発現する遺伝子としては、DRB1のみからなる。これに対して、DR51、DR52、およびDR53のグループは、発現する遺伝子として、共通してDRB1を含み、さらに、それぞれ、DRB5、DRB3、およびDRB4（これは、DRB1遺伝子から遺伝子重複によって生じたと考えられる）から構成されている（Nakamura et al）。

【0129】

古典的クラスIおよびクラスII遺伝子は、両方とも、おそらく、個々の分子間の抗原提示能力の可変性を保つため、および、その種が、種々の感染病原体からの自然選択圧から防御し、生き残ることを助けるために、しばしば非常に多形性である。非古典的クラスIおよびクラスII抗原は、その古典的クラスIまたはクラスII対応物の構造と類似しているにもかかわらず、通常はるかに多形性が低く、しばしば古典的クラスIまたはクラスII抗原とは明確に異なる、可変的または限定的な組織発現および機能を有する。さらに、いくつかの非古典的MHCクラスI遺伝子は、MHCの外側に位置する（Shiina et al）。

【0130】

HLA複合体（HLA-A、HLA-B、HLA-C、HLA-DR、HLA-DQ、およびHLA-DPなど）の遺伝子座は、多くの多形性を有し、そのため、その組み合わせ（ハプロタイプ）は、非常に多い。しかしながら、MHCは、強い連鎖不平衡を示し、これは、多数の遺伝子座におけるアレルの非ランダムな連鎖の現れである。このMHC領域における連鎖不平衡は、しばしばMHCの各遺伝子座について特定の組み合わせをもたらす。同じ染色体上に2つの遺伝的多型が存在する場合、その2つの遺伝的多型は連鎖しているものと分類される（Nakamura et al）。遺伝的組換えが生物学的に通常の様式で起こっていると仮定すると、別々の部位における多型性は、連鎖状態にあるものと決定することはできない。しかしながら、連鎖不平衡は、離れた部位における多型性の情報に基づいて、非常に高い蓋然性で、ある特定の遺伝子多型性が予測され得る状態である。MHCにおいて、それらの遺伝子座は、第6染色体の狭い領域内に集中しており、そのため、各遺伝子間で組換えが起こる可能性は低い。したがって、HLA-A、HLA-B、HLA-C、およびHLA-DRB1などの遺伝子は、しばしば、連鎖不平衡状態で遺伝する。HLA遺伝子多型性解析が進展するにつれて、特定の民族に頻繁に見られる特定の疾患に関連するハプロタイプが明らかになっている。これらの民族特異的ハプロタイプは、民族を形成するプロセスに関与していると考えられる。よって、これらのハプロタイプは、一般に、民族のルーツを探るために使用される。

【0131】

ヒトにおいて、MHC古典的クラスI遺伝子は、造血幹細胞移植片後の臓器移植片拒絶および移植片対宿主病に決定的に関係する。HLAクラスI分子と、多数の自己免疫性疾患、ならびに感染性疾患および薬物の有害反応の間に、種々の連鎖が証明されている。適応免疫応答の構築における重要な役割を別にすれば、MHCクラスI遺伝子の役割は、妊娠維持、配偶者選択、および血縁識別などの生殖の種々のステップにおいて実証されている。MHCは、また、第一に、姓選択および近親交配回避のためのシステムであり、組織適合性は二次的な役割にあたると考えられてきた。MHCクラスI遺伝子産物は、また、中枢神経系の発生および可塑性、神経細胞相互作用、シナプス機能および行動、大脳半球特殊化、ならびに神経および精神障害に対して影響を与える。よって、ヒトMHCクラスI領域は、生物医学的に最も多様で重要なゲノム領域の1つである（Shiina et al）。

【0132】

TCRガンマ/デルタ

T細胞受容体ガンマデルタ（TCRガンマ/デルタ；TCR $\gamma\delta$ ）は、1つの γ （ガンマ）鎖と、1つの δ （デルタ）鎖でできているT細胞受容体である。TCRガンマ/デルタ発現T細胞（ガンマデルタT細胞）は、癌細胞、ならびに癌細胞、微生物およびウイルス感染細胞、および自己反応性リンパ球などのストレスを受けた細胞によって発現される脂質抗原の

重要な認識因子である。ガンマデルタT細胞は、種々の外来性薬剤に対しする迅速で有益な応答を可能にする進化的により原始的な自然免疫系と、適応免疫系（ここで、B細胞とT細胞が、同じ抗原によるその後の曝露に対して、長期間持続する記憶をもたらす、より遅いが抗原特異性が高い免疫応答をコーディネートする）の境界に位置付ける、いくつかの特徴を示す。ガンマデルタT細胞は、TCR遺伝子を再構成して結合部多様性を生じさせ、かつ記憶表現型を生み出し得る点で、適応免疫の構成要素と考えられ得る。

【0133】

最も一般的なヒトガンマデルタバリエーションは、血液中のVガンマ9/Vデルタ2バリエーションであり、一方で、予後に関係するのは腫瘍中のVdelta1タイプガンマデルタT細胞であった。Vdelta3バリエーションは、また、癌のリスクを低減させたCMV感染後にVデルタ2陰性バリエーションを有するものとして記述されてきた。MHC拘束性アルファベータT細胞とは対照的に、ガンマデルタT細胞は、いくつかはMHCクラスIbを認識し得るにもかかわらず、抗原プロセッシングおよびペプチドエピトープのMHC提示を必要としない。結果として、腫瘍細胞は、MHCをダウンレギュレートすることにより検出を逃れることができず、従ってガンマデルタT細胞は、低い突然変異荷重の腫瘍を死滅させる同等の可能性も有し、かつ、抵抗性の問題によって影響を受ける可能性も低い。ガンマデルタT細胞の腫瘍浸潤は、また、生存および移植片対宿主病のより低い発生率とも高い相関関係がある。ガンマデルタT細胞は、腫瘍を検出するために自然に種々の組織に向かい、同種異系療法のためにアルファベータT細胞よりも好ましい。

【0134】

いくつかの実施形態において、本開示のNKT細胞は、TCRガンマ/デルタを発現する。開示されているNKT細胞の集団に関連する実施形態において、NKT細胞の少なくとも5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、95、96、97、98、または99%は、TCRガンマ/デルタを発現し得る。

【0135】

いくつかの好ましい実施形態において、本開示のNKT細胞は、Ly6GとTCRガンマ/デルタを発現する。本開示のNKT細胞の集団に関連するいくつかの好ましい実施形態において、NKT細胞の少なくとも5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、95、96、97、98、または99%は、Ly6GおよびTCRガンマ/デルタを発現し得る。Ly6GとTCRガンマデルタの両方の発現は、本開示のNKT細胞が、既知のNKT細胞の機能を有することに加えて、癌細胞または病原体を直接的に貪食し得ることを示唆する。

【0136】

いくつかの実施形態において、本開示のT細胞TCRガンマ/デルタを発現し得る。本開示のT細胞の集団に関連する実施形態において、T細胞の少なくとも5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、95、96、97、98、または99%は、TCRガンマ/デルタを発現し得る。

【0137】

Sca1

Sca1（幹細胞抗原-1；Ly6Aとしても知られる）は、他のマーカーと一緒に、造血幹細胞（HSC）を同定するために使用される一般的な生物学的マーカーである。Sca-1は、造血前駆細胞/幹細胞系列の運命およびC-kitの発現において役割を果たす。本開示のNKT細胞上のSca1のbrightな発現は、それらが活性化メモリー幹細胞であることを指し得る。

【0138】

いくつかの実施形態において、本開示のNKT細胞は、Sca1を発現する。いくつかの実施形態において、本開示のNKT細胞は、Sca1+/very brightである。開示されているNKT細胞の集団に関連する実施形態において、NKT細胞の少なくとも5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、95、96、97、98、または99%は、Sca1を発現し得る。いくつかの実施形態において、NKT細胞の少なくとも5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、95、96、97、98、または99%は、Sca1+/very brightであり得る。

。

【0139】

C-kit

C-kit（チロシンプロテインキナーゼKIT；CD117（分化抗原群117）；マスト/幹細胞増殖因子受容体（SCFR）としても知られる）は、造血幹細胞の表面上に発現する、受容体チロシンキナーゼタンパク質である。本開示のNKT細胞がC-kitを発現しないということは、造血幹細胞ではないことを示している。

【0140】

いくつかの実施形態において、本開示のNKT細胞は、C-kitを発現しなくてもよい。開示されているNKT細胞の集団に関連する実施形態において、NKT細胞の少なくとも5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、95、96、97、98、または99%は、C-kitを発現しなくてもよい。

10

【0141】

B220

B220（これは、CD45のアイソフォームである）は、B細胞についてのマーカーである。

【0142】

いくつかの実施形態において、本開示のNKT細胞は、B220を発現しなくてもよい。開示されているNKT細胞の集団に関連する実施形態において、NKT細胞の少なくとも5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、95、96、97、98、または99%は、B220を発現しなくてもよい。

20

【0143】

FoxP3

FoxP3（フォークヘッドボックスP3；scurfinとしても知られる）は、フォークヘッドボックスタンパク質ファミリーのメンバーであり、制御性T細胞の発生および機能における制御経路の主要制御因子として機能すると考えられている。本開示のNKT細胞がFoxP3を発現しないということは、それらが制御細胞ではなく、したがって、癌または病原体に対する免疫応答を弱めないであろうということを示す。

【0144】

いくつかの実施形態において、本開示のNKT細胞は、FoxP3を発現しなくてもよい。開示されているNKT細胞の集団に関連する実施形態において、NKT細胞の少なくとも5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、95、96、97、98、または99%は、FoxP3を発現しなくてもよい。

30

【0145】

TCRアルファ/ベータ

T細胞受容体アルファベータ（TCRアルファ/ベータ；TCR $\alpha\beta$ ）は、1つの α （アルファ）鎖と1つの β （ベータ）鎖でできている、主なTCRヘテロダイマーである。

【0146】

いくつかの実施形態において、本開示のNKT細胞は、TCRアルファ/ベータを発現しなくてもよい。開示されているNKT細胞の集団に関連する実施形態において、NKT細胞の少なくとも5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、95、96、97、98、または99%は、TCRアルファ/ベータを発現しなくてもよい。

40

【0147】

いくつかの実施形態において、本開示のT細胞は、TCRアルファ/ベータを発現し得る。本開示のT細胞の集団に関連する実施形態において、T細胞の少なくとも5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、95、96、97、98、または99%は、TCRアルファ/ベータを発現し得る。

【0148】

CD25

CD25（分化抗原群25；インターロイキン2受容体アルファ鎖としても知られる）は、活性化されたT細胞およびB細胞上に存在する膜貫通タンパク質であり、かつ細胞活性化の

50

マーカーである。

【0149】

いくつかの実施形態において、本開示のNKT細胞は、CD25+/-であり得る。開示されているNKT細胞の集団に関連する実施形態において、NKT細胞の少なくとも5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、95、96、97、98、または99%は、CD25+/-であり得る。

【0150】

CD44

CD44（分化抗原群44）は、細胞-細胞相互作用、細胞接着、および遊走に参与する細胞表面糖タンパク質である。ヒアルロン酸に対する受容体であり、リンパ球活性化、リンパ球ホーミング、および再循環に参与する。CD44発現は、エフェクターメモリーT細胞（感染と戦う、および癌と闘うT細胞のサブセット）についての指示マーカーである。メモリーT細胞は、以前の感染、癌との遭遇、または以前のワクチン接種の間に抗原に遭遇することによって、「曝露歴がある」ものとなる。

10

【0151】

いくつかの実施形態において、本開示のNKT細胞は、CD44+/-であり得る。開示されているNKT細胞の集団に関連する実施形態において、NKT細胞の少なくとも5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、95、96、97、98、または99%は、CD44+/-であり得る。

【0152】

20

CD69

CD69（分化抗原群69）は、ヒト膜貫通C型レクチンタンパク質であり、かつ細胞活性化の初期マーカーである。造血幹細胞、T細胞、および他の多くの免疫細胞種において発現される。CD69は、NKT増殖を誘導し得、そしてまた、NK細胞およびリンパ球のような他の細胞を活性化し得る。

【0153】

いくつかの実施形態において、本開示のNKT細胞は、CD69+/-であり得る。開示されているNKT細胞の集団に関連する実施形態において、NKT細胞の少なくとも5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、95、96、97、98、または99%は、CD69+/-であり得る。

30

【0154】

いくつかの実施形態において、本開示のNKT細胞は、CD3、CD4、CD8、CD45、CD49b、CD56、CD62L、NK1.1、Ly6G、Sca1、および/またはTCRガンマ/デルタを発現し得る。いくつかの実施形態において、本開示のNKT細胞は、CD3、CD4、CD8、CD45、CD56、CD62L、NK1.1、Ly6G、Sca1、および/またはTCRガンマ/デルタを発現し得る。いくつかの実施形態において、本開示のNKT細胞は、CD3、CD4、CD8、CD45、CD49b、CD62L、NK1.1、Ly6G、Sca1、および/またはTCRガンマ/デルタを発現し得る。いくつかの実施形態において、本開示のNKT細胞は、CD3、CD4、CD8、CD45、CD56、CD62L、NK1.1、Ly6G、および/またはTCRガンマ/デルタを発現し得る。いくつかの実施形態において、本開示のNKT細胞は、CD3、CD4、CD8、CD45、CD49b、CD62L、NK1.1、Ly6G、および/またはTCRガンマ/デルタを発現し得る。いくつかの好ましい実施形態において、本開示のNKT細胞は、CD4およびCD8を発現する。いくつかの好ましい実施形態において、本開示のNKT細胞は、CD3、CD4、CD8、およびCD49bを発現する。いくつかの好ましい実施形態において、本開示のNKT細胞は、CD3、CD4、CD8、およびCD56を発現する。いくつかの好ましい実施形態において、本開示のNKT細胞は、Ly6GおよびTCRガンマ/デルタを発現する。いくつかの好ましい実施形態において、本開示のNKT細胞は、CD3、CD49b、Ly6G、およびTCRガンマ/デルタを発現する。いくつかの好ましい実施形態において、本開示のNKT細胞は、CD3、CD56、Ly6G、およびTCRガンマ/デルタを発現する。いくつかの好ましい実施形態において、本開示のNKT細胞は、CD3、CD4、CD8、CD49b、Ly6G、およびTCRガ

40

50

ンマ/デルタを発現する。いくつかの好ましい実施形態において、本開示のNKT細胞は、CD3、CD4、CD8、CD56、Ly6G、およびTCRガンマ/デルタを発現する。いくつかの好ましい実施形態において、本開示のNKT細胞は、CD3、CD4、CD8、CD45、CD49b、CD62L、NK1.1、Ly6G、Sca1、およびTCRガンマ/デルタを発現する。いくつかの好ましい実施形態において、本開示のNKT細胞は、CD3、CD4、CD8、CD45、CD56、CD62L、NK1.1、Ly6G、Sca1、およびTCRガンマ/デルタを発現する。いくつかの好ましい実施形態において、本開示のNKT細胞は、CD3、CD4、CD8、CD45、CD49b、CD62L、NK1.1、Ly6G、およびTCRガンマ/デルタを発現する。いくつかの好ましい実施形態において、本開示のNKT細胞は、CD3、CD4、CD8、CD45、CD56、CD62L、NK1.1、Ly6G、およびTCRガンマ/デルタを発現する。

10

【0155】

いくつかの特に好ましい実施形態において、本開示のNKT細胞は、CD3、CD45、および/またはCD56を発現する。このような実施形態のいくつかにおいて、本開示のNKT細胞は、CD3+/brightもしくはCD3+/very bright、および/またはCD45+/dim、および/またはCD56+である。

【0156】

いくつかの実施形態において、本開示のNKT細胞は、C-kit、B220、FoxP3、および/またはTCRアルファ/ベータを発現しなくてもよい。いくつかの実施形態において、本開示のNKT細胞は、C-kit、B220、FoxP3、および/またはTCRアルファ/ベータを発現しない。いくつかの好ましい実施形態において、本開示のNKT細胞は、CD4およびCD8を発現し、C-kit、B220、FoxP3、および/またはTCRアルファ/ベータを発現しない。いくつかの好ましい実施形態において、本開示のNKT細胞は、Ly6GおよびTCRガンマ/デルタを発現し、C-kit、B220、FoxP3、および/またはTCRアルファ/ベータを発現しない。

20

【0157】

いくつかの実施形態において、本開示のNKT細胞は、CD44+/-、CD69+/-、および/またはCD25+/-である。いくつかの実施形態において、本開示のNKT細胞は、CD44+/-、CD69+/-、およびCD25+/-である。

【0158】

開示されているNKT細胞の集団に関連する実施形態において、NKT細胞の集団は、NKT細胞の少なくとも60、70、80、90、95、96、97、98、または99%がCD3、CD4、CD8、CD45、CD49b、CD56、CD62L、NK1.1、Ly6G、Sca1、および/またはTCRガンマ/デルタを発現することによって特徴付けられ得る。このような実施形態のいくつかにおいて、NKT細胞の集団は、NKT細胞の少なくとも60、70、80、90、95、96、97、98、または99%がC-kit、B220、FoxP3、および/またはTCRアルファ/ベータを発現しないことによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態において、NKT細胞の集団は、NKT細胞の少なくとも60、70、80、90、95、96、97、98、または99%がCD3、CD4、CD8、CD45、CD49b、CD62L、NK1.1、Ly6G、Sca1、および/またはTCRガンマ/デルタを発現することによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態において、NKT細胞の集団は、NKT細胞の少なくとも60、70、80、90、95、96、97、98、または99%がCD3、CD4、CD8、CD45、CD56、CD62L、NK1.1、Ly6G、Sca1、および/またはTCRガンマ/デルタを発現することによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態において、NKT細胞の集団は、NKT細胞の少なくとも60、70、80、90、95、96、97、98、または99%がCD3、CD4、CD8、CD45、CD49b、CD62L、NK1.1、Ly6G、および/またはTCRガンマ/デルタを発現することによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態において、NKT細胞の集団は、NKT細胞の少なくとも60、70、80、90、95、96、97、98、または99%がCD3、CD4、CD8、CD45、CD56、CD62L、NK1.1、Ly6G、および/またはTCRガンマ/デルタを発現することによって特徴付けられ得る。

30

40

【0159】

50

30

40

50

50

いくつかの実施形態において、本開示のT細胞は、CD3、CD4、CD45、および／またはCD49b（ヒトにおけるCD56）を発現し得る。いくつかの実施形態において、本開示のT細胞は、CD3、CD4、CD45、CD49b（ヒトにおけるCD56）、および／またはTCR

ガンマ/デルタを発現し得る。いくつかの実施形態において、本開示のT細胞は、CD3、CD4、CD45、CD49b（ヒトにおけるCD56）、および／またはTCRアルファ/ベータを発現し得る。いくつかの実施形態において、本開示のT細胞は、CD3、CD4、CD45、CD49b（ヒトにおけるCD56）、およびTCRガンマ/デルタを発現し得る。いくつかの実施形態において、本開示のT細胞は、CD3、CD4、CD45、CD49b（ヒトにおけるCD56）、およびTCRアルファ/ベータを発現し得る。いくつかの実施形態において、本開示のT細胞は、CD8を発現しなくてもよい。

【0162】

本開示のT細胞の集団に関連する実施形態において、T細胞の集団は、T細胞の少なくとも60、70、80、90、95、96、97、98、または99%がCD3、CD4、CD45、および／またはCD49b（ヒトにおけるCD56）を発現することによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態において、T細胞の集団は、T細胞の少なくとも60、70、80、90、95、96、97、98、または99%がCD3、CD4、CD45、CD49b（ヒトにおけるCD56）、および／またはTCRガンマ/デルタを発現することによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態において、T細胞の集団は、T細胞の少なくとも60、70、80、90、95、96、97、98、または99%がCD3、CD4、CD45、CD49b（ヒトにおけるCD56）、および／またはTCRアルファ/ベータを発現することによって特徴付けられ得る。このような実施形態のいくつかにおいて、T細胞の集団は、T細胞の少なくとも60、70、80、90、95、96、97、98、または99%がCD8を発現しないことによって特徴付けられ得る。

【0163】

いくつかの実施形態において、表面タンパク質の発現パターンは、対象に対するグルコルチコイド受容体（GR）調節剤の投与後、24時間、48時間、72時間、96時間、または120時間において、フローサイトメトリーによって決定され得る。いくつかの実施形態において、表面タンパク質の発現パターンは、本明細書に記載されている機器、試薬、および／または条件（個別に、または組み合わせて採用される）を使用して行われたフローサイトメトリーによって決定されたものであり得る。

【0164】

ガンマデルタT細胞

ガンマデルタT細胞の表面マーカーの特徴としては、（それらに限定されないが）CD3、CD4、CD8、CD69、CD56、CD27、CD40、CD40L、CD45RA、CD45、CD83、CD16、CD16a、CD16b、ICOS、CD161、Fas、CLEC7A/Dectin-1、FasL、Eカドヘリン、IL-18Rアルファ、IL-23R、NKG2D/CD314、NKG2E、オクルディン、TKR2、TRAIL、TCR-Vg9、TCR-Vd2、TCR-Vd1、TCR-Vd3、TCR-pan g/d、NKG2D、モノクローナルケモカイン受容体抗体 CCR5、CCR6、CCR7、CXCR3、CXCR4、もしくはCXCR5、またはそれらの組み合わせがあげられ得る。本発明の細胞の表面マーカーの特徴としては、これらの1つ/複数があげられ得る。ガンマデルタT細胞は、CCL2/JE/MCP-1、CXCL13/BLC/BCA-1、ベータ-デフェンシン2、ベータ-デフェンシン3、アルファデフェンシン1、EGF、KGF/FGF-7、FGF-10、GM-CSF、グラニューライシン、グランザイムA、グランザイムB、IFNガンマ、IGF-I/IGF-1、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-12、IL-12/IL-23 p40、IL-12 p70、IL-13、IL-17/IL-17A、IL-22、IL-6/IL-6Rアルファ複合体、LAP（TGF-ベータ1）、TGFベータ、および／またはTNFアルファ（これらを含むが、これらに限定されない）を分泌し得る。本発明の細胞は、これらの1つ/複数を分泌し得る。

【0165】

ICAM3調節剤は、本開示の文脈において、ICAM3に結合し、本発明のNKT細胞、T細胞、および樹状細胞の誘導および／または動員を促進するものである。ICAM3調節剤は、ICAM3アンタゴニスト/ICAM3阻害剤であり得るか、またはICAM3アゴニスト/活性化因子であり得る。

【0166】

ICAM3調節剤は、例えば、ICAM3に対して産生させた抗ICAM3抗体またはその部分、I

10

20

30

40

50

CAM3の小分子モジュレーター（ICAM3の活性化剤または阻害剤）、およびICAM3に結合するペプチド薬剤/タンパク質があげられ得る。ICAM3調節剤を同定する適切な手段は、当業者によく知られているであろう。例えば、抗ICAM3抗体は、抗体分子のライブラリーとICAM3エピトープを接触させること、ならびにそのエピトープと結合することができる、ライブラリーの1つまたは複数の特異的抗体分子を選択することを含み得る方法によって同定され得る。あるいは、既知の抗ICAM3抗体を利用した競合結合アッセイを使用して、例えば、ELISAまたはフローサイトメトリーを使用して決定された競合によって、同定され得る。同様に、ICAM3の小分子モジュレーターは、放射性リガンド結合アッセイおよび機能的アッセイなどの日常的なスクリーニング実験によって同定され得る。

10

【0167】

すでに上記したように、本著者らは、ICAM3に結合し、ICAM3に対して修飾作用を示すという、グルココルチコイド受容体調節剤（デキサメタゾンおよび他のグルココルチコイドなど）の驚くべき能力を発見した。よって、いくつかの実施形態において、ICAM3調節剤は、グルココルチコイド受容体（GR）調節剤であり得る。いくつかの実施形態において、ICAM3調節剤は、グルココルチコイド、例えば、デキサメタゾンまたはベタメタゾンであり得る。

【0168】

本明細書で使用される場合、用語グルココルチコイド受容体（GR）調節剤は、グルココルチコイド、グルココルチコイド受容体アゴニスト、およびグルココルチコイド受容体に結合する任意の化合物を含む。グルココルチコイドなどのグルココルチコイド受容体（GR）調節剤は、遺伝子発現を活性化または抑制する、膜GRと細胞質GRの両方を通して、その作用を発揮する。グルココルチコイドおよびGR調節剤の望ましいリンパ球枯渇作用のいくつかは、そのゲノム的作用に加えて、膜GRまたは他の非ゲノム的作用を介して媒介されると考えられている。グルココルチコイドは、投与されるグルココルチコイドの濃度、および治療の継続期間に応じて、リンパ球レベルに対して異なる作用を有していることが報告されている。一般に、低用量は慢性的療法のために使用され、グルココルチコイドは、リンパ球を末梢血から骨髓内に再分布させることが報告されており、中間用量において、グルココルチコイドは、白血球の骨髓、脾臓、および胸腺から末梢血への再分布と考えられる白血球増加症を引き起こすことが報告されており、ならびに高用量において、グルココルチコイドは、アポトーシスおよびネクロトーシスを誘発することによって、リンパ球に対して、リンパ球毒性的作用を有する。作用の持続時間は、また、用量レベルに依存する；例えば、Fauci et al（1976）は、0.24mg/kgのデキサメタゾンの単回経口投与が、末梢血TおよびBリンパ球を80%抑制し、12時間で回復し始め、24時間までに通常レベルに戻ることを報告している。本著者らは、以前に、3mg/kg以上のデキサメタゾンの急性経口投与が、投与後24～48時間で末梢血TおよびB細胞を減少させるために必要であり、投与後5～14日ごろにベースラインレベルへの回復が起こることを（国際特許出願PCT/US2019/054395において）実証している。

20

30

【0169】

本開示の方法において使用され得るグルココルチコイド受容体（GR）調節剤としては、例えば、選択的グルココルチコイド受容体モジュレーター（SEGRM）および選択的グルココルチコイド受容体アゴニスト（SEGRA）があげられる。本開示の方法において利用され得るグルココルチコイド、選択的グルココルチコイド受容体モジュレーター、および選択的グルココルチコイド受容体アゴニスト（SEGRA）は、当業者によく知られている。

40

【0170】

いくつかのこのようなグルココルチコイドとしては、それらに限定されないが、デキサメタゾン、デキサメタゾン含有薬剤、ヒドロコルチゾン、メチルプレジゾン（methylpredisone）、プレドニゾン、コルチコン（corticone）、ブデソニド、ベタメタゾン、およびベクロメタゾンがあげられる。他のグルココルチコイドとしては、プレドニゾロン、フロ酸モメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、およびメチルプレドニゾロンがあげら

50

れる。

【0171】

したがって、本開示の方法のいくつかの実施形態において、グルココルチコイド受容体（GR）調節剤は、グルココルチコイドであり得る。このような実施形態のいくつかにおいて、グルココルチコイドは、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾン、プレドニゾロン、プレドニリデン、コルチゾン、ブデソニド、ベタメタゾン、フルメタゾン、およびベクロメタゾンからなる群から選択され得る。いくつかの好ましい実施形態において、グルココルチコイドは、デキサメタゾン、およびベタメタゾン、およびメチルプレドニゾンからなる群から選択され得る。いくつかの特に好ましい実施形態において、グルココルチコイドは、デキサメタゾンまたはベタメタゾンであり得る。

10

【0172】

本開示の方法のいくつかの実施形態において、グルココルチコイドは、デキサメタゾン塩基、リン酸デキサメタゾンナトリウム、ヘミコハク酸デキサメタゾン、コハク酸デキサメタゾンナトリウム、コハク酸デキサメタゾン、イソニコチン酸デキサメタゾン、デキサメタゾン-21-アセテート、リン酸デキサメタゾン、デキサメタゾン-21-ホスフェート、デキサメタゾンテブテート、デキサメタゾン-17-バレレート、酢酸デキサメタゾン-水和物、ピバリン酸デキサメタゾン、パルミチン酸デキサメタゾン、デキサメタゾン-21-パルミテート、デキサメタゾンジプロピオネート、プロピオン酸デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン無水物、デキサメタゾン-21-フェニルプロピオネート、デキサメタゾン-21-スルホベンゾエート、デキサメタゾンヘモサルフェート、硫酸デキサメタゾン、デキサメタゾンベロキシル、デキサメタゾン酸、デキサメタゾンアセフレート、デキサメタゾンカルボキシミド、シベシル酸デキサメタゾン、デキサメタゾン21-リン酸二ナトリウム塩、メシル酸デキサメタゾン、リノール酸デキサメタゾン、デキサメタゾングルコシド、デキサメタゾングルクロニド、ヨード酢酸デキサメタゾン、デキサメタゾンオキセタノン、カルボキシメチルチオデキサメタゾン、デキサメタゾンビスエトキシム（dexamethasone bisethoximes）、デキサメタゾンエポキシド、リノールアイジン酸デキサメタゾン、メチルオルト吉草酸デキサメタゾン、デキサメタゾンスペルミン、6-ヒドロキシデキサメタゾン、トリブチル酢酸デキサメタゾン、アスパラギン酸デキサメタゾン、デキサメタゾンガラクトピラノース、塩酸デキサメタゾン、ヒドロキシデキサメタゾン、カルボキシデキサメタゾン、デスオキシデキサメタゾン、デキサメタゾンプタゾン、デキサメタゾンシクロデキストリン、ジヒドロデキサメタゾン、オキソデキサメタゾン、プロピオニルオキシデキサメタゾン、デキサメタゾンガラクトディエ（dexamethasone galactodie）、イソニコチン酸デキサメタゾン、デキサメタゾンリン酸水素ナトリウム、デキサメタゾンアルデヒド、デキサメタゾンピブレート（dexamethasone pivlate）、デキサメタゾントリデシレート、クロトン酸デキサメタゾン、メタンスルホン酸デキサメタゾン、デキサメタゾンプチルアセテート、デヒドロデキサメタゾン、デキサメタゾンイソチオシアナトエチルチオエーテル（dexamethasone Isothiocyanatoethyl)Thioether）、プロモ酢酸デキサメタゾン、ヘミグルタル酸デキサメタゾン、デオキシデキサメタゾン、デキサメタゾнокロラムブシレート、デキサメタゾンメルファラネート、ホルミルオキシデキサメタゾン、酪酸デキサメタゾン、ラウリン酸デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン、およびデキサメタゾンの一形態を含む任意の組み合わせ療法からなる群から選択され得る。いくつかの好ましい実施形態において、グルココルチコイドは、デキサメタゾン塩基またはリン酸デキサメタゾンナトリウムであり得る。

20

30

40

【0173】

本開示のいくつかの実施形態において、グルココルチコイド受容体調節剤は、上に列挙された薬剤の1つまたは複数でなくともよい。

【0174】

本開示の方法において、グルココルチコイド受容体（GR）調節剤またはICAM3調節剤は、デキサメタゾン塩基の少なくとも約6mg/kgのヒト等価用量（HED）と等価な用量で投与される。

50

【0175】

別なグルココルチコイドまたはグルココルチコイド受容体調節剤の等価な用量は、一般に利用可能なコルチコイド換算アルゴリズム（好ましくは、<http://www.medcalc.com>）を使用することによって、直ちに、かつ容易に算出することができる。例として、3～12 mg/kgのデキサメタゾン、19～75 mg/kgのプレドニゾンに換算される。デキサメタゾンの生物学的半減期は約36～54時間であるのに対し、プレドニゾンの生物学的半減期は約20時間であるため、等価な生物学的用量のために、プレドニゾンは、24時間ごとに19～75 mg/kgで投与されるであろう。より具体的には、12 mg/kgの用量のデキサメタゾンは、24時間ごとに約2～約3回の繰り返し投与が必要となるであろう75 mg/kgの用量のプレドニゾンに相当する。10 mg/kgの用量のベタメタゾンは、約12 mg/kgのデキサメタゾンであり、デキサメタゾンに類似する薬物動態学的（生物学的）半減期を有する。

10

【0176】

本出願における実施例中のデキサメタゾン用量は、ヒト等価用量（HED）として示されている。ヒト等価用量（HED）を算出するための方法は、当該技術分野において知られている。例えば、FDAの医薬品評価研究センター（CDER）は、2005年に、被引用回数が多いガイダンス文献（U.S. Department of Health CDER, 2005）を発行しており、この文献の7ページの表1に、動物の用量を、体表面積に基づいて（種間で用量を推定するために一般に認められている方法）HEDに換算するための確立したアルゴリズムが記載されている。参考として、表1を以下に転載する。当業者は、mg/kgでの動物用量（以下に示す）、HEDは、表1の右側の列の標準換算係数を使用して、容易に算出されることを理解する。

20

表1：体表面積に基づく、動物用量のヒト等価用量への換算

30

40

50

【表 1】

		mg/kg 単位の動物用量を mg/kg 単位の HED ^a in に換算するためには、以下のいずれかを行う。	
種	mg/kg 単位の動物用量を mg/m ² 単位の用量に換算するための、k _m の積算	動物用量を以下の数値で割る	動物用量に以下の数値を掛ける
ヒト	37	---	---
子供 (20 kg) ^b	25	---	---
マウス	3	12.3	0.08
ハムスター	5	7.4	0.13
ラット	6	6.2	0.16
フェレット	7	5.3	0.19
モルモット	8	4.6	0.22
ウサギ	12	3.1	0.32
イヌ	20	1.8	0.54
霊長類：			
サル ^c	12	3.1	0.32
マーモセット	6	6.2	0.16
リスザル	7	5.3	0.19
ヒヒ	20	1.8	0.54
ミクロブタ	27	1.4	0.73
ミニブタ	35	1.1	0.95

^a 60 kgのヒトと仮定。リストにない種、または標準的範囲外の体重については、HEDは、以下の式から算出することができる：

$$HED = \text{mg/kg での動物用量} \times (\text{kg での動物重量} / \text{kg でのヒト重量})^{0.33}$$

^b このk_m値は、健常児はめったにフェーズ1臨床試験のためのボランティアにならないであろうから、単に参考として示されている。

^c 例えば、カニクイザル、アカゲザル、およびベニガオザル。

【0177】

本開示の方法のいくつかの実施形態において、グルココルチコイド受容体（GR）調節剤またはICAM3調節剤は、デキサメタゾン塩基の少なくとも約12 mg/kgのヒト等価用量（HED）と等価な用量で投与される。他の好ましい実施形態において、グルココルチコイド受容体（GR）調節剤は、デキサメタゾン塩基の少なくとも約15 mg/kgまたは少なくとも約18 mg/kgのヒト等価用量（HED）と等価な用量で投与される。他の好ましい実施形態において、グルココルチコイド受容体（GR）調節剤は、デキサメタゾン塩基の少なくとも約21 mg/kgまたは少なくとも約24 mg/kgのヒト等価用量（HED）と等価な用量で投与される。いくつかの好ましい実施形態において、グルココルチコイド受容体（GR）調節剤は、デキサメタゾン塩基の約12 mg/kgのヒト等価用量（HED）、またはデキサメタゾン塩基の約15 mg/kgのヒト等価用量（HED）、またはデキサメタゾン塩基の約18 mg/kgのヒト等価用量（HED）、またはデキサメタゾン塩基の約21 mg/kgのヒト等価用量（HED）、またはデキサメタゾン塩基の約24 mg/kgのヒト等価用量（HED）、またはデキサメタゾン塩基の約30 mg/kgのヒト等価用量（HED）、またはデ

キサメタゾン塩基の約45 mg/kgのヒト等価用量（HED）と等価な用量で投与される。

【0178】

本開示の方法のいくつかの実施形態において、グルココルチコイド受容体（GR）調節剤またはICAM3調節剤は、デキサメタゾン塩基の少なくとも約6～45mg/kgのヒト等価用量（HED）；デキサメタゾン塩基の少なくとも約15～24mg/kgのヒト等価用量（HED）；デキサメタゾン塩基の少なくとも約6～12mg/kgのヒト等価用量（HED）；またはデキサメタゾン塩基の少なくとも約12～15mg/kgのヒト等価用量（HED）；またはデキサメタゾン塩基の少なくとも約18～30mg/kgのヒト等価用量（HED）；またはデキサメタゾン塩基の少なくとも約15～18mg/kgのヒト等価用量（HED）と等価な用量で投与される。感染性疾患がコロナウイルスによる感染によって引き起こされる疾患（例えば、COVID-19）である実施形態において、グルココルチコイド受容体（GR）調節剤は、好ましくは、デキサメタゾン塩基の約18～30mg/kgのヒト等価用量（HED）と等価な用量で投与され得る。

10

【0179】

本開示の方法において、グルココルチコイド受容体（GR）調節剤またはICAM3調節剤は、単回の急性用量として、または約24、48、または72時間の期間にわたって投与される合計用量として投与され得る。いくつかの好ましい実施形態において、グルココルチコイド受容体（GR）調節剤は、単回の急性用量として投与される。他の好ましい実施形態において、グルココルチコイド受容体（GR）調節剤は、約72時間の期間にわたって投与される合計用量として投与される。

20

【0180】

対象が、感染性疾患、例えば、コロナウイルスによる感染によって引き起こされる疾患（COVID-19など）を有している、有していると疑われている、またはそうであると診断されているいくつかの実施形態において、グルココルチコイド受容体調節剤（これは、好ましくはデキサメタゾンまたはベタメタゾンであり得る）は、水性媒体溶液として投与され得る。このような実施形態のいくつかにおいて、グルココルチコイド受容体調節剤は、約24mg/mlのリン酸デキサメタゾン（20mg/mlのデキサメタゾン塩基；26.2mg/mlのリン酸デキサメタゾンナトリウム）と等価な濃度として提供され、かつ約1～2時間の期間にわたって、静脈内（IV）注入によって、デキサメタゾン塩基の約18～30mg/kgのヒト等価用量（HED）の最終標的用量で投与され得る。他の実施形態において、グルココルチコイド受容体調節剤は、オレンジジュースまたはクエン酸（pH3.3～4.2）に溶解したデキサメタゾン錠剤として提供され、かつ経口的に、または胃ゾンデによって、デキサメタゾン塩基の約18～30mg/kgのヒト等価用量（HED）の最終標的用量で投与され得る。

30

【0181】

本開示の方法のいくつかの実施形態において、ナチュラルキラーT細胞（NKT細胞）の集団を生産、T細胞の集団を生産、および/または樹状細胞の集団を生産または活性化する方法は、グルココルチコイド受容体（GR）調節剤またはICAM3調節剤の1つまたは複数のさらなる用量を対象に投与するステップを含み得る。

【0182】

この文脈において、1つまたは複数の用量は、グルココルチコイド受容体（GR）調節剤またはICAM3調節剤の第1の、または先行する用量に加えて投与され、したがって、後続の、または第2の、第3の、第4の、などの用量と呼ばれ得る。したがって、いくつかの実施形態において、1つまたは複数のさらなる用量は、先行する投薬（投与）後、約24、48、72、96、120、144、または168時間で投与され得る。いくつかの実施形態において、1つまたは複数のさらなる用量は、先行する投薬（投与）後、約24、48、72、96、120、144、または168時間ごとに投与され得る。いくつかの他の実施形態において、1つまたは複数のさらなる用量は、先行する投薬（投与）後、1週間に1回、2週間に1回、3週間に1回、または1か月に1回投与され得る。いくつかの他の実施形態において、1つまたは複数のさらなる用量は、先行する投薬（投与）後、1週間に2回投与され

40

50

得る。

【0183】

いくつかの実施形態において、1つまたは複数のさらなる用量は、先行する投薬（投与）後、約24時間～168時間の間に投与され得る。他の実施形態において、1つまたは複数のさらなる用量は、先行する投薬（投与）後、約24時間～120時間の間、約24時間～72時間の間、または約24時間～48時間の間に投与され得る。いくつかの他の実施形態において、1つまたは複数のさらなる用量は、先行する投薬（投与）後、約48時間～168時間の間、約48時間～120時間の間、または約48時間～72時間の間に投与され得る。いくつかの他の実施形態において、1つまたは複数のさらなる用量は、先行する投薬（投与）後、約72時間～168時間の間、または約72時間～120時間の間に投与され得る。

10

【0184】

いくつかの実施形態において、後続の用量は、初回用量の7日後に投与される。いくつかの実施形態において、後続の用量は、初回用量の14日後に投与される。いくつかの実施形態において、後続の用量は、初回用量の21日後に投与される。

【0185】

対象がT細胞リンパ腫を有している、有していると疑われている、またはそうであると診断されているいくつかの実施形態において、1つまたは複数のさらなる用量は、医師によって決定され得る期間にわたって、21日に1回、14日に1回、または5～7日に1回投与され得る。

【0186】

対象がB細胞リンパ腫を有している、有していると疑われている、またはそうであると診断されているいくつかの実施形態において、1つまたは複数のさらなる用量は、医師によって決定され得る期間にわたって、21日に1回、14日に1回、または5～7日に1回投与され得る。

20

【0187】

本開示の方法のいくつかの実施形態において、ナチュラルキラーT細胞（NKT細胞）の集団を生産する方法は、NKT細胞活性化因子を対象に投与するステップをさらに含み得る。本明細書で使用される場合、用語NKT細胞活性化因子は、NKT細胞の活性化を誘発する任意の薬剤または分子を含む。NKT細胞の活性化は、活性化マーカー、Th1およびTh2サイトカイン、ならびにケモカインのアップレギュレーションに関連する。開示されている方法において利用され得るNKT細胞活性化因子は、当業者によく知られている。

30

【0188】

いくつかのこのようなNKT細胞活性化因子としては、それらに限定されないが、アディポカイン、レプチン、アディポネクチン、アペリン、ケメリン、MCP-1、PAI-1、RBP4、ビスファチン、オメンチン、バスピン、プログラニュリン、CTRP-4、サイトカイン、IL-1 α 、IL-1 β 、IL-1RA、IL-18、IL-33、IL-36 α 、IL-36 β 、IL-36 γ 、IL-36RA、IL-37、IL-38、IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15、IL-21、IFN- α 、IFN- β 、IFN- δ 、IFN- ϵ 、IFN- κ 、IFN- τ 、IFN- ω 、IFN- γ 、IFN- λ 1、IFN- λ 2、IFN- λ 3、IFN- λ 4、IL-6、IL-11、IL-31、CLCF1、CNTF、レプチン、LIF、OSM、IL-12、IL-17A、IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E、IL-17F、4-1BBL、BAFF、CD40LG、CD70、CD95L/CD178、EDA-A1、LTA/TNF- β 、TNF- α 、TNFSF4、TNFSF8、TNFSF10、TNFSF11、TNFSF12、TNFSF13、TNFSF15、TGF- β 1、TGF- β 2、TGF- β 3、IL-13、G-CSF、GM-CSF、CSF1、ケモカイン、CXCL1-CXCL17、CC、CCL1-CCL28、CX3CL1、XCL1、XCL2、マイオカイン、BDNF、デコリン、アイリシン、ミオスタチン、ミオネクチン（myonectin）、オステオネクチン、プロスタグランジン、PGI2、PGD2、PGE2、PGF2 α 、プロスタミド、プロスタミドI2、プロスタミドD2、プロスタミドE2、プロスタミドF2 α 、ピロカイン（Virokine）、増殖因子、アドレノメデュリン、アンジオポエチン、自己分泌型細胞運動刺激因子、骨形成因子、毛様体神経栄養因子、白血病抑制因子、M-CSF、EGF、エフリンA1-A5、エフリンB1-B3、エリスロポエチン、FGF1-FGF23、ウシ胎児ソマトトロピン、GDNF、ニューロツリ

40

50

ン、パーセフィン、アルテミン (artemin)、増殖分化因子9、肝細胞増殖因子、肝細胞由来増殖因子由来増殖因子、インスリン、インスリン様増殖因子1/2、ケラチノサイト増殖因子、移動刺激因子、マクロファージ刺激タンパク質、ニューレグリン1-4、ニューロトロフィン3/4、神経増殖因子、胎盤増殖因子、血小板由来増殖因子、レナラーゼ、T細胞増殖因子、TGF- α 、TGF- β 、VEGF、Wntシグナリング経路、抗NKG2D抗体またはそのリガンドMICA (MHCクラスI鎖関連配列A)、DNAM-1結合、4-1BB結合、PD-1阻害剤、NKT活性化因子、 α -ガラクトシルセラミド、 α -グルクロノシルセラミド (glucuronosylceramide)、 α -ガラクトロノシルセラミド (galacturonosylceramide)、 α -ガラクトシルジアシルグリセロール (galactosyldiacylglycerol)、ホスファチジルイノシトールマンノシダーゼ (manosidase)、 α -グルコシルジアシルグリセロール、コレステロール α -グルコシド、 β ガラクトシルセラミド (galactosylceramide)、イソグロボトリヘキソシルセラミド、ジアシアロガングリオシド (diasialoganglioside)、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルイノシトール、ホスファチジルコリン、ハウスダスト抽出物、GSL-1、NKp44L、ULBP、病原体由来分子構造、PAMP、LPS、病原体由来RNA、病原体由来DNA、ウイルスリガンド、合成 α -ガラクトシルセラミド (galacosylceramide)、KRN7000、PBS44、PBS57、抗炎症薬、IL-10、IL-19、IL-20、IL-22、IL-24、IL-28A、IL-28B、IL-29があげられる。

10

【0189】

本開示のいくつかの実施形態において、NKT細胞活性化因子は、上に列挙された薬剤の1つまたは複数でなくてもよい。

20

【0190】

活性化後、NKT細胞は、NKp46 (ヒトにおけるNKp44) を発現し、CD3およびCD49bのより低い発現、ならびにIL-10、TGF- β 、IFNガンマ、IL-4およびいくつかのTh1およびTh2サイトカイン、ヒトクラスI拘束性T細胞関連分子 (CRTAM)、CCL3/MIP1a、CCL4/MIP1hおよびCCL5/RANTESおよびXCL1/リンホタクチン、グランザイム、CD45RO⁺ CD62L⁺、CD25、IL2Rベータ、GM-CSF、IL-2、IL-13、TNFアルファ、IL-17、IL-21、CD44、CD69、ならびにIL-22を発現する。

【0191】

本開示の方法のいくつかの好ましい実施形態において、NKT細胞活性化因子は、アルファGalCer (アルファ-ガラクトシルセラミド; α -GalCer) スルファチド (3-O-スルホガラクトシルセラミド; SM4; 硫酸化ガラクトセレブロシド)、またはNKT活性化抗体からなる群から選択され得るか、またはパーフォリン、一酸化窒素、IL-2、インターフェロンアルファおよびガンマ、TGFベータ、TNFアルファ、TNFベータ、G-CSF、VEGF、FGF-18、IL-17、CXCL5、CXCR2、CXCR5、CCR4-CCL17/22、CCR8-CCL1、CCR10-CCL28、ならびにCXCR3-CCL9/10/11、CCL5、CXCR9、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CXCL9またはCXCL10、インターフェロン (IFN) γ 誘導性ケモカインCXCL9、CXCL10、ならびにCXCL11、CCL5およびCXCL9、CCR5、IL-32、IL-6、IL-7、IL-10、IL-18、G-CSF、M-CSF、MCP-1、MCP-3、IP-10、MIG、またはMIP-1 α であり得る。本開示の方法のいくつかの他の好ましい実施形態において、NKT細胞活性化因子は、 α ガラクトシルセラミドをロードした樹状細胞または単球であり得る。本開示の方法のいくつかの実施形態において、NKT細胞活性化因子は、グルココルチコイド受容体 (GR) 調節剤またはICAM3調節剤のある用量の投与の1、3、24、48、72、96、120、144、または168時間以内に投与され得る。いくつかの好ましい実施形態において、NKT細胞活性化因子は、グルココルチコイド受容体 (GR) 調節剤またはICAM3調節剤のある用量の投与後、1、3、または48時間以内、または1、3、または48時間ごろに投与され得る。いくつかの特に好ましい実施形態において、NKT細胞活性化因子は、グルココルチコイドのある用量の投与後、1、3、または48時間以内、または1、3、または48時間ごろに投与され得る。

30

40

【0192】

本開示の方法のいくつかの実施形態において、T細胞の集団を生産する方法は、T細胞活

50

性化因子を対象に投与するステップをさらに含み得る。本明細書で使用される場合、用語T細胞活性化因子は、T細胞の活性化を誘発する任意の薬剤または分子を含む。T細胞は、非抗原特異的共刺激分子（サイトカインであるインターロイキン1など）による、TCRと、抗原性ペプチドおよびMHCの相互作用によって活性化され得る。T細胞の活性化は、サイトカインおよびケモカイン産生の増大、樹状細胞成熟の誘導、マクロファージの動員、および細胞溶解活性の増大と関連している。ガンマデルタT細胞の活性化は、また、上皮の完全性を維持する増殖因子（IGF-1、VEGF、およびFGF-2など）の産生増大、ならびにアルファベータT細胞のための抗原提示とも関連している。T細胞の活性化は、また、表面マーカーの発現パターンの変化とも関連があり得る。ガンマデルタT細胞について、これは、以下のマーカー表現型、すなわちCD5-、CD4-/CD8-（二重陰性）、CD3+、CD69、CD56、CD27、CD45RA+、CD45、TCR-Vg9+、TCR-Vd2+、TCR-Vd1+、および/またはTCR-Vd3+の1つまたは複数を含み得る。開示されている方法において利用され得るT細胞活性化因子は、当業者によく知られている。

10

【0193】

いくつかのこのようなT細胞活性化因子としては、それらに限定されないが、アディポカイン、レプチン、アディポネクチン、アペリン、ケメリン、MCP-1、PAI-1、RBP4、ビスファチン、オメンチン、バスピン、プログラニューリン、CTRP-4、サイトカイン、IL-1 α 、IL-1 β 、IL-1RA、IL-18、IL-33、IL-36 α 、IL-36 β 、IL-36 γ 、IL-36RA、IL-37、IL-38、IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15、IL-21、IFN- α 、IFN- β 、IFN- δ 、IFN- ϵ 、IFN- κ 、IFN- τ 、IFN- ω 、IFN- γ 、IFN- λ 1、IFN- λ 2、IFN- λ 3、IFN- λ 4、IL-6、IL-11、IL-31、CLCF1、CNTF、レプチン、LIF、OSM、IL-12、IL-17A、IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E、IL-17F、4-1BBL、BAFF、CD40LG、CD70、CD95L/CD178、EDA-A1、LTA/TNF- β 、TNF- α 、TNFSF4、TNFS8、TNFSF10、TNFSF11、TNFSF12、TNFSF13、TNFSF15、TGF- β 1、TGF- β 2、TGF- β 3、IL-13、G-CSF、GM-CSF、CSF1、ケモカイン、CXCL1-CXCL17、CC、CCL1-CCL28、CX3CL1、XCL1、XCL2、マイオカイン、BDNF、デコリン、アイリシン、ミオスタチン、ミオネクチン（myonectin）、オステオネクチン、プロスタグランジン、PGI2、PGD2、PGE2、PGF2 α 、プロスタミド、プロスタミドI2、プロスタミドD2、プロスタミドE2、プロスタミドF2 α 、ピロカイン（Virokine）、増殖因子、アドレノメデュリン、アンジオポエチン、自己分泌型細胞運動刺激因子、骨形成因子、毛様体神経栄養因子、白血病抑制因子、M-CSF、EGF、エフリンA1-A5、エフリンB1-B3、エリスロポエチン、FGF1-FGF23、ウシ胎児ソマトトロピン、GDNF、ニューロツリン、パーセフィン、アルテミン（artemin）、増殖分化因子9、肝細胞増殖因子、肝細胞由来増殖因子由来増殖因子、インスリン、インスリン様増殖因子1/2、ケラチノサイト増殖因子、移動刺激因子、マクロファージ刺激タンパク質、ニューレグリン1-4、ニューロトロフィン3/4、神経増殖因子、胎盤増殖因子、血小板由来増殖因子、レナラーゼ、T細胞増殖因子、TGF- α 、TGF- β 、VEGF、Wntシグナリング経路、NKT活性化因子、 α -ガラクトシルセラミド、 α -グルクロノシルセラミド、 α -ガラクトロノシルセラミド、 α -ガラクトシルジアシルグリセロール、ホスファチジルイノシトールマンノシダーゼ、 α -グルコシルジアシルグリセロール、コレステロール α -グルコシド、 β -ガラクトシルセラミド、イソグロボトリヘキソシルセラミド、ジアシアロガングリオシド、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルイノシトール、ホスファチジルコリン、ハウスダスト抽出物、GSL-1、NKp44L、ULBP、病原体由来分子構造、PAMP、LPS、病原体由来RNA、病原体由来DNA、ウイルスリガンド、合成 α -ガラクトシルセラミド、KRN7000、PBS44、PBS57、抗炎症薬、IL-10、IL-19、IL-20、IL-22、IL-24、IL-28A、IL-28B、IL-29があげられる。

20

30

40

【0194】

本開示のいくつかの実施形態において、T細胞活性化因子は、上に列挙された薬剤の1つまたは複数でなくてもよい。

【0195】

50

本開示の方法のいくつかの実施形態において、T細胞活性化因子は、グルココルチコイド受容体（GR）調節剤またはICAM3調節剤のある用量の投与の1、3、24、48、72、96、120、144、または168時間以内に投与され得る。いくつかの好ましい実施形態において、T細胞活性化因子は、グルココルチコイド受容体（GR）調節剤またはICAM3調節剤のある用量の投与後、1、3、または48時間以内、または1、3、または48時間ごろに投与され得る。いくつかの特に好ましい実施形態において、T細胞活性化因子は、グルココルチコイドのある用量の投与後、1、3、または48時間以内、または1、3、または48時間ごろに投与され得る。

【0196】

本開示の方法のいくつかの実施形態において、樹状細胞の集団を活性化する方法は、樹状細胞活性化因子を対象に投与するステップをさらに含み得る。本明細書で使用される場合、用語樹状細胞活性化因子は、樹状細胞の活性化を誘発する任意の薬剤または分子を含む。樹状細胞は、保存された病原体分子によって直接的に、および炎症性メディエーター（そのような分子を認識する他の細胞種によって産生されたものなど）によって間接的に活性化され得る。樹状細胞の活性化は、接着性構造の喪失、細胞骨格の再構築、および細胞運動性の増大と関連している。活性化は、また、エンドサイトーシス活性が低下しているが、T細胞活性化に必要とされるMHC-IIおよび共刺激分子の発現が増大していることとも関連している。樹状細胞の活性化は、また、表面マーカーの発現パターンの変化とも関連があり得る。CD11b+樹状細胞について、これは、以下のマーカー表現型、すなわちCD4-、CD8-、CD11c+、CLEC9a-、CX3CR1+、EPCAM/TROP1-、F4/80+、FcγRI/CD64+、インテグリンαE/CD103-、インテグリンαM/CD11b+、Langerin/CD207-、MHCクラスII+、SIRPα/CD172a+、XCR1の1つまたは複数を含み得る。開示されている方法において利用され得る樹状細胞活性化因子は、当業者によく知られている。

【0197】

いくつかのこのような樹状細胞活性化因子としては、それらに限定されないが、アディポカイン、レプチン、アディポネクチン、アペリン、ケメリン、MCP-1、PAI-1、RBP4、ビスファチン、オメンチン、バスピン、プログラニュリン、CTRP-4、サイトカイン、IL-1α、IL-1β、IL-1RA、IL-18、IL-33、IL-36α、IL-36β、IL-36γ、IL-36RA、IL-37、IL-38、IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15、IL-21、IFN-α、IFN-β、IFN-δ、IFN-ε、IFN-κ、IFN-τ、IFN-ω、IFN-γ、IFN-λ1、IFN-λ2、IFN-λ3、IFN-λ4、IL-6、IL-11、IL-31、CLCF1、CNTF、レプチン、LIF、OSM、IL-12、IL-17A、IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E、IL-17F、4-1BBL、BAFF、CD40LG、CD70、CD95L/CD178、EDA-A1、LTA/TNF-β、TNF-α、TNFSF4、TNFSF8、TNFSF10、TNFSF11、TNFSF12、TNFSF13、TNFSF15、TGF-β1、TGF-β2、TGF-β3、IL-13、G-CSF、GM-CSF、CSF1、ケモカイン、CXCL1-CXCL17、CC、CCL1-CCL28、CX3CL1、XCL1、XCL2、マイオカイン、BDNF、デコリン、アイリシン、ミオスタチン、ミオネクチン（myonectin）、オステオネクチン、プロスタグランジン、PGI2、PGD2、PGE2、PGF2α、プロスタミド、プロスタミドI2、プロスタミドD2、プロスタミドE2、プロスタミドF2α、ピロカイン（Virokine）、増殖因子、アドレノメデュリン、アンジオポエチン、自己分泌型細胞運動刺激因子、骨形成因子、毛様体神経栄養因子、白血病抑制因子、M-CSF、EGF、エフリンA1-A5、エフリンB1-B3、エリスロポエチン、FGF1-FGF23、ウシ胎児ソマトトロピン、GDNF、ニューロツリン、パーセフィン、アルテミン（artemin）、増殖分化因子9、肝細胞増殖因子、肝細胞由来増殖因子由来増殖因子、インスリン、インスリン様増殖因子1/2、ケラチノサイト増殖因子、移動刺激因子、マクロファージ刺激タンパク質、ニューレグリン1-4、ニューロトロフィン3/4、神経増殖因子、胎盤増殖因子、血小板由来増殖因子、レナラーゼ、T細胞増殖因子、TGF-α、TGF-β、VEGF、Wntシグナリング経路、NKT活性化因子、α-ガラクトシルセラミド、α-グルクロノシルセラミド、α-ガラクトロノシルセラミド、α-ガラクトシルジアシルグリセロール、ホスファチジルイノシトールマンノシダーゼ、α-グルコシルジアシルグリセロール、コレステロールα-グルコシド、β-ガラクトシルセ

ラミド、イソグロボトリヘキソシルセラミド、ジアシアロガングリオシド、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジリンノシトール、ホスファチジルコリン、ハウスダスト抽出物、GSL-1、NKp44L、ULBP、病原体由来分子構造、PAMP、LPS、病原体由来RNA、病原体由来DNA、ウイルスリガンド、合成 α -ガラクトシルセラミド、KRN7000、PBS44、PBS57、抗炎症薬、IL-10、IL-19、IL-20、IL-22、IL-24、IL-28A、IL-28B、IL-29があげられる。

【0198】

本開示のいくつかの実施形態において、樹状細胞活性化因子は、上に列挙された薬剤の1つまたは複数でなくてもよい。

【0199】

本開示の方法のいくつかの実施形態において、樹状細胞活性化因子は、グルココルチコイド受容体（GR）調節剤またはICAM3調節剤のある用量の投与の24、48、72、96、120、144、または168時間以内に投与され得る。いくつかの好ましい実施形態において、樹状細胞活性化因子は、グルココルチコイド受容体（GR）調節剤またはICAM3調節剤のある用量の投与後、48時間以内、または48時間ごろに投与され得る。いくつかの特に好ましい実施形態において、樹状細胞活性化因子は、グルココルチコイドのある用量の投与後、48時間以内、または48時間ごろに投与され得る。

【0200】

用語「対象」および「患者」は、本明細書において互換的に使用され、ヒトまたは動物を指す。本開示の方法のいくつかの実施形態において、対象は、哺乳動物対象であり得る。いくつかの好ましい実施形態において、対象は、任意の性別または人種のヒトであり得る。いくつかの実施形態において、ヒトは、成人であり得る。本開示の方法のいくつかの実施形態において、対象は、健常対象、例えば、健常成人対象であり得る。この文脈で、健常対象は、疾患にかかっていない対象である。

【0201】

本開示の方法のいくつかの実施形態において、対象は、癌、自己免疫性疾患、または感染性疾患（微生物病とも呼ばれる）からなる群から選択される疾患を有していてもよく、有していると疑われていてもよく、またはそうであると診断されていてもよい。

【0202】

本明細書で使用される場合、「癌」とは、異常な細胞の制御されない成長を特徴とする疾患を指す。癌細胞は、局所的に、または血流およびリンパ系によって身体その他の部分に広がり得る。種々の癌の例が本明細書に記載され、それらに限定されないが、乳癌、前立腺癌、卵巣癌、子宮頸癌、皮膚癌、膵臓癌、結腸直腸癌、腎癌、肝臓癌、脳癌、リンパ腫、白血病、肺癌などがあげられる。用語「腫瘍」および「癌」は、本明細書において互換的に使用され、例えば、両用語は、固体および液体、例えば、びまん性または循環腫瘍を包含する。本明細書で使用される場合、用語「癌」または「腫瘍」は、前癌ならびに悪性癌および腫瘍を含む。

【0203】

本開示のいくつかの実施形態において、癌は、口唇の悪性新生物、扁桃腺の悪性新生物、舌の悪性新生物、歯茎の悪性新生物、口の悪性新生物、耳下腺の悪性新生物、唾液腺の悪性新生物、咽頭の悪性新生物、食道の悪性新生物、胃の悪性新生物、小腸の悪性新生物、結腸の悪性新生物、直腸S状結腸移行部の悪性新生物、直腸の悪性新生物、肛門の悪性新生物、肝臓の悪性新生物、胆嚢の悪性新生物、胆管の悪性新生物、膵臓の悪性新生物、腸管の悪性新生物、脾臓の悪性新生物、鼻腔および中耳の悪性新生物、副鼻腔の悪性新生物、喉頭の悪性新生物、気管の悪性新生物、気管支および肺の悪性新生物、胸腺の悪性新生物、心臓、縦隔および胸膜の悪性新生物、呼吸器系および胸腔内臓器中の部位の悪性新生物、四肢の骨および関節軟骨の悪性新生物、頭蓋および顔の骨の悪性新生物、脊柱の悪性新生物、肋骨、胸骨および鎖骨の悪性新生物、骨盤骨、仙骨および尾骨の悪性新生物、皮膚の悪性黒色腫、口唇の悪性黒色腫、眼角を含む眼瞼の悪性黒色腫、耳および外耳道の悪性黒色腫、顔面の悪性黒色腫、肛門皮膚の悪性黒色腫、乳房の皮膚の悪性黒色腫、四肢（

10

20

30

40

50

肩を含む)の悪性黒色腫、メルケル細胞癌腫、口唇の皮膚の基底細胞癌、口唇の皮膚の扁平上皮癌、その他のおよび不特定の皮膚/眼瞼(眼角を含む)の悪性新生物(unspecified malignant neoplasm skin/eyelid, including canthus)、皮膚/耳および外耳道の悪性新生物(Malignant neoplasm skin/ear and external auric canal)、その他のおよび不特定の皮膚/および不特定の顔面の一部の悪性新生物(unspecified malignant neoplasm skin/ and unspecified parts of face)、その他のおよび不特定の顔面の一部の皮膚の基底細胞癌、不特定の顔面の一部の皮膚の扁平上皮癌、頭皮および首の皮膚の基底細胞癌、頭皮および首の皮膚の扁平上皮癌、軀幹の皮膚の基底細胞癌、肛門の皮膚の基底細胞癌、乳房の皮膚の基底細胞癌、軀幹の皮膚の扁平上皮癌、肛門の皮膚の扁平上皮癌、乳房の皮膚の扁平上皮癌、軀幹のその他の部分の皮膚の扁平上皮癌、その他のおよび不特定の皮膚/四肢(肩を含む)の悪性新生物(unspecified malignant neoplasm skin/limbs including shoulder)、皮膚/四肢(肩を含む)の基底細胞癌(basal cell carcinoma skin/limbs, including shoulder)、皮膚/四肢(肩を含む)の扁平上皮癌(squamous cell carcinoma skin/limbs, including shoulder)、四肢(臀部を含む)の皮膚の基底細胞癌、四肢(臀部を含む)の皮膚の扁平上皮癌、中皮腫、カポジ肉腫、末梢神経および自律神経系の悪性新生物、後腹膜および腹膜の悪性新生物、その他の結合組織および軟部組織の悪性新生物、胸部の結合組織および軟部組織の悪性新生物、腹部の結合組織および軟部組織の悪性新生物、骨盤の結合組織および軟部組織の悪性新生物、軀幹の結合組織および軟部組織の悪性新生物、結合組織および軟部組織の重複部位の不特定の悪性新生物、不特定の結合組織および軟部組織の悪性新生物、消化管間質腫瘍、乳房の悪性新生物、外陰部の悪性新生物、膣の悪性新生物、子宮頸部の悪性新生物、子宮体の悪性新生物、不特定の子宮の一部の悪性新生物、卵巣の悪性新生物、その他のおよび不特定の女性生殖器の悪性新生物、胎盤の悪性新生物、陰茎の悪性新生物、前立腺の悪性新生物、精巣の悪性新生物、その他のおよび不特定の男性生殖器の悪性新生物、腎臓の悪性新生物、腎盂の悪性新生物、尿管の悪性新生物、膀胱の悪性新生物、その他のおよび不特定の泌尿器の悪性新生物、眼および付属器の悪性新生物、髄膜の悪性新生物、脳の悪性新生物、脊髄の悪性新生物、脳神経、視神経の悪性新生物、その他のおよび不特定の脳神経の悪性新生物、不特定の中枢神経系の悪性新生物、甲状腺の悪性新生物、副腎の悪性新生物、内分泌腺および関連構造の悪性新生物、悪性神経内分泌腫瘍、悪性カルチノイド腫瘍、続発性神経内分泌腫瘍、頭部、顔面および首の悪性新生物、胸部の悪性新生物、腹部の悪性新生物、骨盤の悪性新生物、四肢の悪性新生物、下肢の悪性新生物、リンパ節の続発性のおよび不特定の悪性新生物、呼吸器および消化臓器の続発性の悪性新生物、腎臓および腎盂の続発性悪性新生物、膀胱およびその他のおよび不特定の泌尿器の続発性悪性新生物、皮膚の続発性悪性新生物、脳および大脳髄膜の続発性悪性新生物、神経系の不特定部分の続発性悪性新生物、骨および骨髄の続発性悪性新生物、卵巣の続発性悪性新生物、副腎の続発性悪性新生物、ホジキンリンパ腫、濾胞性リンパ腫、非濾胞性リンパ腫、小細胞B細胞リンパ腫、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、リンパ芽球性(びまん性)リンパ腫、バーキットリンパ腫、その他の非濾胞性リンパ腫、不特定の非濾胞性(びまん性)リンパ腫、成熟T/NK-細胞リンパ腫、セザリー病、分類されていない末梢T細胞リンパ腫、未分化大細胞リンパ腫、ALK陽性、未分化大細胞リンパ腫、ALK陰性、不特定の皮膚T細胞リンパ腫、その他の成熟T/NK-細胞リンパ腫、不特定の成熟T/NK-細胞リンパ腫、その他のおよび不特定の種類の非ホジキンリンパ腫、悪性免疫増殖性疾患および特定のその他のB細胞リンパ腫、多発性骨髄腫および悪性形質細胞新生物、リンパ系白血病、急性リンパ性白血病[ALL]、B細胞種の慢性リンパ性白血病、B細胞種の前リンパ性白血病、ヘアリー細胞白血病、成人T細胞リンパ腫/白血病(HTLV-1関連)、T細胞種の前リンパ性白血病、成熟B細胞白血病バーキット種、その他のリンパ系白血病、不特定のリンパ系白血病、骨髄性白血病、急性骨髄芽球性白血病、慢性骨髄性白血病、BCR/ABL陽性、非定型慢性骨髄性白血病、BCR/ABL陰性、骨髄肉腫、急性前骨髄球性白血病、急性骨髄単球性白血病、11q23異常を有する急性骨髄性白血病、その他の骨髄性白血病、不特定の骨髄性白血病、単球性白血病、慢性骨

10

20

30

40

50

髓単球性白血病、若年性骨髄単球性白血病、その他の単球性白血病、不特定の単球性白血病、特定の細胞種のその他の白血病、急性赤血球白血病、急性巨核芽球白血病、肥満細胞白血病、骨髄線維症を伴う急性汎骨髄症、分類されない骨髄異形成疾患、その他の特定化された白血病、不特定の細胞種の白血病、不特定の細胞種の慢性白血病、不特定の白血病、リンパ系、造血組織のその他の不特定の悪性新生物、口腔、食道および胃の上皮内癌、結腸の上皮内癌、直腸S状結腸移行部の上皮内癌、直腸の上皮内癌、肛門および肛門管の上皮内癌、その他のおよび不特定の腸の部分の上皮内癌、不特定の腸の部分の上皮内癌、その他の腸の部分の上皮内癌、肝臓、胆嚢および胆管の上皮内癌、その他の特定の消化臓器の上皮内癌、不特定の消化臓器の上皮内癌、中耳および呼吸器系の上皮内癌、喉頭の上皮内癌、気管の上皮内癌、気管支および肺の上皮内癌、その他の呼吸器系の部分の上皮内癌、表皮内黒色腫、口唇の表皮内黒色腫、眼角を含む眼瞼の表皮内黒色腫、耳および外耳道の表皮内黒色腫、不特定の顔の部分の表皮内黒色腫、頭皮および首の表皮内黒色腫、軀幹の表皮内黒色腫、肛門の皮膚の表皮内黒色腫、乳房（皮膚）（軟部組織）の表皮内黒色腫、肩を含む上肢の表皮内黒色腫、臀部を含む下肢の表皮内黒色腫、その他の部位の表皮内黒色腫、皮膚の上皮内癌、唇の皮膚の上皮内癌、眼角を含む眼瞼の皮膚の上皮内癌、耳および外耳道の上皮内癌皮膚、その他のおよび不特定の顔の部分の皮膚の上皮内癌、頭皮および首の皮膚の上皮内癌、軀幹の皮膚の上皮内癌、肩を含む上肢の皮膚の上皮内癌、臀部を含む下肢の皮膚の上皮内癌、その他の部位の皮膚の上皮内癌、乳房の上皮内癌、乳房の上皮内小葉癌、非浸潤性乳管癌、その他の特定の種類の乳房の上皮内癌、不特定の種類の乳房の上皮内癌、子宮頸部の上皮内癌、子宮頸部のその他の部分の上皮内癌、不特定の子宮頸部の上皮内癌、その他のおよび不特定の生殖器の上皮内癌、子宮内膜の上皮内癌、外陰部の上皮内癌、膣の上皮内癌、その他のおよび不特定の女性生殖器の上皮内癌、陰茎の上皮内癌、前立腺の上皮内癌、不特定の男性生殖器の上皮内癌、陰嚢の上皮内癌、その他の男性生殖器の上皮内癌、膀胱の上皮内癌、その他のおよび不特定の泌尿器の上皮内癌、眼の上皮内癌、甲状腺およびその他の内分泌腺の上皮内癌、口および咽頭の良性新生物、主な唾液腺の良性新生物、結腸、直腸、肛門および肛門管の良性新生物、消化系の、および不明確な部分の良性新生物、食道の良性新生物、胃の良性新生物、十二指腸の良性新生物、小腸のその他のおよび不特定の部分の良性新生物、肝臓の良性新生物、肝外胆管の良性新生物、膵臓の良性新生物、膵内分泌部の良性新生物、消化系内の不明確な部位の良性新生物、中耳および呼吸器系の良性新生物、不特定の呼吸器系の良性新生物、その他のおよび不特定の胸腔内臓器の良性新生物、胸腺の良性新生物、心臓の良性新生物、縦隔の良性新生物、その他の特定の胸腔内臓器の良性新生物、不特定の胸腔内臓器の良性新生物、骨および関節軟骨の良性新生物、上肢の短骨の良性新生物、下肢の長骨の良性新生物、下肢の短骨の良性新生物、頭蓋および顔の骨の良性新生物、下顎骨の良性新生物、脊柱の良性新生物、肋骨、胸骨および鎖骨の良性新生物、骨盤骨、仙骨および尾骨の良性新生物、不特定の骨および関節軟骨の良性新生物、良性脂肪腫新生物、頭部、顔面および首の皮膚、皮下の良性脂肪腫新生物、胸腔内臓器の良性脂肪腫新生物、腹腔内臓器の良性脂肪腫新生物、精索の良性脂肪腫新生物、その他の部位の良性脂肪腫新生物、腎臓の良性脂肪腫新生物、その他の尿生殖器の良性脂肪腫新生物、任意の部位の血管腫およびリンパ管腫、血管腫、不特定の部位の血管腫、皮膚および皮下組織の血管腫、頭蓋内構造の血管腫、腹腔内構造の血管腫、その他の部位の血管腫、任意の部位のリンパ管腫、中皮組織の良性新生物、後腹膜および腹膜の軟部組織の良性新生物、その他の結合組織およびその他の軟部組織の良性新生物、色素性母斑、口唇の色素性母斑、眼角を含む眼瞼の色素性母斑、不特定の眼角を含む眼瞼の色素性母斑、耳および外耳道の色素性母斑、顔面のその他のおよび不特定の部分の色素性母斑、頭皮および首の色素性母斑、軀幹の色素性母斑、肩を含む上肢の色素性母斑、臀部を含む下肢の色素性母斑、不特定の色素性母斑、眼角を含む眼瞼の皮膚のその他の良性新生物、その他の良性新生物皮膚/耳および外耳道、その他の良性新生物皮膚/左耳および外耳道、顔面のその他のおよび不特定の部分の皮膚のその他の良性新生物、顔面のその他の部分のその他の良性新生物、頭皮および首の皮膚のその他の良性新生物、軀幹の皮膚のその他の良性新生物、その他の良性新生物皮膚/肩を含む上肢、臀

10

20

30

40

50

部を含む下肢の皮膚のその他の良性新生物、不特定の皮膚のその他の良性新生物、乳房の良性新生物、不特定の乳房の良性新生物、子宮の平滑筋腫、子宮のその他の良性新生物、卵巣の良性新生物、その他のおよび不特定の女性生殖器の良性新生物、男性生殖器の良性新生物、泌尿器の良性新生物、腎臓の良性新生物、腎盂の良性新生物、尿管の良性新生物、膀胱の良性新生物、尿道の良性新生物、その他の特定の泌尿器の良性新生物、不特定の泌尿器の良性新生物、眼および付属器の良性新生物、結膜の良性新生物、角膜の良性新生物、網膜の良性新生物、脈絡膜の良性新生物、毛様体の良性新生物、涙腺および涙管の良性新生物、眼窩の不特定の部位の良性新生物、眼の不特定の部分の良性新生物、髄膜の良性新生物、脳および中枢神経系の良性新生物、甲状腺の良性新生物、その他のおよび不特定の内分泌腺の良性新生物、その他のおよび不特定の部位の良性新生物、リンパ節の良性新生物、末梢神経および自律神経系の良性新生物、その他の特定の部位の良性新生物、良性神経内分泌腫瘍、その他の良性神経内分泌腫瘍、口腔および消化臓器の不確実な挙動の新生物、主唾液腺の不確実な挙動の新生物、咽頭の不確実な挙動の新生物、口腔の部位の不確実な挙動の新生物、胃の不確実な挙動の新生物、小腸の不確実な挙動の新生物、虫垂の不確実な挙動の新生物、結腸の不確実な挙動の新生物、直腸の不確実な挙動の新生物、肝臓、GB&胆管の不確実な挙動の新生物、その他の消化臓器の不確実な挙動の新生物、消化臓器の不確実な挙動の新生物、中耳および胸腔内臓器の新生物、喉頭の不確実な挙動の新生物、気

10

管、気管支および肺の不確実な挙動の新生物、胸膜の不確実な挙動の新生物、縦隔の不確実な挙動の新生物、胸腺の不確実な挙動の新生物、その他の呼吸系臓器の不確実な挙動の新生物、不特定の呼吸系臓器の不確実な挙動の新生物、女性生殖器の不確実な挙動の新生物、子宮の不確実な挙動の新生物、卵巣の不確実な挙動の新生物、不特定の卵巣の不確実な挙動の新生物、胎盤の不確実な挙動の新生物、男性生殖器の不確実な挙動の新生物、泌尿器の不確実な挙動の新生物、腎臓の不確実な挙動の新生物、不特定の腎臓の不確実な挙動の新生物、腎盂の不確実な挙動の新生物、尿管の不確実な挙動の新生物、膀胱の不確実な挙動の新生物、その他の泌尿器の不確実な挙動の新生物、不特定の泌尿器の不確実な挙動の新生物、髄膜の不確実な挙動の新生物、大脳髄膜の不確実な挙動の新生物、脊髄髄膜の不確実な挙動の新生物、不特定の髄膜の不確実な挙動の新生物、脳の不確実な挙動の新生物、脳の不確実な挙動の新生物、テント下の脳の不確実な挙動の新生物、不特定の脳の不確実な挙動の新生物、脳神経の不確実な挙動の新生物、脊髄の不確実な挙動の新生物、中枢神経系の不確実な挙動の新生物、内分泌腺の不確実な挙動の新生物、甲状腺の不確実な挙動の新生物、副腎の不確実な挙動の新生物、不特定の副腎の不確実な挙動の新生物、上皮小体腺の不確実な挙動の新生物、下垂体の不確実な挙動の新生物、頭蓋咽頭管の不確実な挙動の新生物、松果体の不確実な挙動の新生物、頸動脈小体の不確実な挙動の新生物、大動脈小体およびその他の傍神経節の不確実な挙動の新生物、不特定の内分泌腺の不確実な挙動の新生物、真性赤血球増加症、骨髓異形成症候群、輪状鉄芽球を伴わないと記載された不応性貧血、輪状鉄芽球を伴う不応性貧血、過剰の芽球を伴う不応性貧血[RAEB]、不特定の骨髓異形成症候群、不確実な挙動のリンパ系、造血組織、組織球性および肥満細胞腫瘍の不確実な挙動のその他の新生物、慢性骨髓増殖性疾患、モノクローナル高ガンマグロブリン血症、本態性（出血性）血小板血症、骨髄線維症、その他のリンパ系の不確実な挙動の新生物、造血組織、リンパ系の不確実な挙動の新生物、造血性および不特定の、その他のおよび不特定の部位の不確実な挙動の新生物、骨/関節軟骨の不確実な挙動の新生物、結合/軟部組織の不確実な挙動の新生物、末梢神経および自律神経系の不確実な挙動の新生物、後腹膜の不確実な挙動の新生物、腹膜の不確実な挙動の新生物、皮膚の不確実な挙動の新生物、乳房の不確実な挙動の新生物、消化系の不特定の挙動の新生物、呼吸系の不特定の挙動の新生物、骨、軟部組織および皮膚の不特定の挙動の新生物、乳房の不特定の挙動の新生物、膀胱の不特定の挙動の新生物、その他の尿生殖器の不特定の挙動の新生物、腎臓の不特定の挙動の新生物、その他のGU臓器の不特定の挙動の新生物、脳の不特定の挙動の新生物、内分泌腺および神経系のその他の部分の不特定の挙動の新生物、網膜および脈絡膜の不特定の挙動の新生物、または不特定の部位の不特定の挙動の新

20

30

40

50

生物であり得る。

【0204】

本開示のいくつかの実施形態において、癌は、上に列挙された癌の1つでなくてもよい。

【0205】

本開示のいくつかの好ましい実施形態において、癌は、リンパ腫、扁平細胞癌（扁平上皮細胞癌など）；肺癌（小細胞肺癌、非小細胞肺癌、肺の腺癌、および肺の扁平上皮癌を含む）；腹膜の癌；肝細胞癌；胃癌（gastric or stomach cancer）（胃腸癌を含む）；膵臓癌；グリオブラストーマ；子宮頸癌；卵巣癌；肝臓癌；膀胱癌；ヘパトーマ；乳癌；結腸癌；直腸癌；結腸直腸癌；子宮内膜または子宮癌；唾液腺癌；腎臓癌（kidney or renal cancer）；前立腺癌；外陰部癌；甲状腺癌；肝臓癌；肛門癌；陰茎癌；および頭頸部癌からなる群から選択され得る。本開示のいくつかの特に好ましい実施形態において、癌は、リンパ腫であり得る。本開示のとりわけ好ましい実施形態において、癌は、B細胞リンパ腫またはT細胞リンパ腫であり得る。本開示のいくつかの特に好ましい実施形態において、癌は、非ホジキンリンパ腫であり得る。他の好ましい実施形態において、癌は、移植後リンパ増殖性障害であり得る。本開示のいくつかの他の特に好ましい実施形態において、癌は、固形腫瘍癌であり得る。

10

【0206】

癌を有している、有していると疑われている、またはそうであると診断されている対象に対して本開示の方法が行われる実施形態において、これらの方法によって生産されたNK T細胞、T細胞、および/または樹状細胞は、癌を治療し得る。この文脈において、「治療」は、対象において、有益な治療効果を発揮することを意味し、本開示の方法に由来する任意の全体的な臨床的利益であり得る。この全体的な臨床的利益は、例えば、生存の延長、疾患の（例えば、骨髄の骨髄芽球および/または細胞系の正常な成熟の割合（%）によって評価されるような）部分的または完全な寛解、疾患の（例えば、骨髄の骨髄芽球の割合（%）の変化によって評価されるような）進行の減速または不存在、腫瘍の縮小（例えば、5、10、20、30、40%、またはそれを超える腫瘍体積の減少）、腫瘍負荷の減少（例えば、5、10、20、30、40%、またはそれを超える腫瘍負荷の減少）、腫瘍増大の減速または不存在、腫瘍負荷の増大の減速または不存在、（例えば、癌療法の機能的アセスメント（Functional Assessment of Cancer Therapy）（FACT）質問票などの健康に関連するクオリティ・オブ・ライフ質問票によって評価されるような）クオリティ・オブ・ライフの改善、無増悪生存期間、全生存期間、血液学的な改善（例えば、血中ヘモグロビン、血小板数、および/または好中球数の増加）、骨髄反応（例えば、骨髄の骨髄芽球が5%以下；骨髄における骨髄芽球の30%、40%、50%、またはそれを超える減少；循環する骨髄芽球およびアウエル小体を有する骨髄芽球の不存在；髄外疾患の不存在）、血液学的な回復（例えば、末梢血において、 $\geq 11 \text{ g/dL}$ ヘモグロビン、 $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$ 血小板、および/または $\geq 1 \times 10^9/\text{L}$ 好中球）、遺伝子マーカー（例えば、CEBPA、NPM1、またはFLT3）、または任意の他の陽性患者のアウトカムについて陰性の反応、の任意のものであり得る。

20

30

【0207】

全体的な臨床的利益は、「抗腫瘍効果」であり得る。本明細書で使用される場合、「抗腫瘍効果」は、腫瘍体積の減少、腫瘍細胞数の減少、腫瘍細胞増殖の減少、転移数の減少、全生存または無増悪生存期間の延長、予想される生存期間の延長、または腫瘍に関連する種々の生理学的症状の改善として現れ得る生物学的効果を指す。抗腫瘍効果は、また、腫瘍の発生予防（例えば、ワクチン）を指し得る。腫瘍体積/負荷を決定するための適切な方法は、当業者によく知られており、例えば、コンピュータ断層撮影（CT）、または磁気共鳴画像法（MRI）画像化技術；X線イメージング（例えば、マンモグラフィ）；超音波イメージング；核イメージング（例えば、ポジトロン放射トモグラフィ（PET）、PET/CTスキャン、骨スキャン、ガリウムスキャン、またはメタヨードベンジルグアニジン（MIBG）スキャン）；生物発光イメージング（BLI）；蛍光イメージング（FLI）；BD ToF（赤外線ベースの3D飛行時間型カメラ）イメージングを使用する。

40

50

【0208】

したがって、いくつかの実施形態において、本開示のNKT細胞は、腫瘍浸潤によって癌を治療し得る。いくつかの実施形態において、本開示のNKT細胞は、免疫活性化サイトカインの放出によって癌を治療し得る。いくつかの実施形態において、本開示のNKT細胞は、対象において、癌細胞を貪食および殺し得る。いくつかの実施形態において、本開示のNKT細胞は、他の免疫細胞の腫瘍への浸潤を促進する。いくつかの実施形態において、本開示のNKT細胞は、CD1d誘導アポトーシスを介して癌細胞を直接的に殺す。

【0209】

いくつかの実施形態において、本開示のT細胞は、腫瘍浸潤によって癌を治療し得る。いくつかの実施形態において、本開示のT細胞は、免疫活性化サイトカインの放出によって癌を治療し得る。いくつかの実施形態において、本開示のT細胞は、他の免疫細胞の腫瘍への浸潤を促進する。いくつかの実施形態において、本開示のT細胞は、（例えば標的細胞上の細胞死受容体に結合するリガンドを発現することによって）アポトーシスを誘導することによって、癌細胞を直接的に殺す。いくつかの実施形態において、本開示のT細胞は、対象において、癌細胞を摂取または貪食し得る。いくつかの実施形態において、T細胞は、癌細胞を殺す細胞毒性分子を分泌し得る。

【0210】

いくつかの実施形態において、本開示の樹状細胞は、免疫監視によって癌を治療し得る。樹状細胞（DC）は、骨髄前駆体由来する抗原提示細胞であり、身体全体に幅広く分布する細胞システムを形成する。DCは、外来性および内在性抗原についての免疫監視、および種々の免疫応答を引き起こすナイーブTリンパ球のその後の活性化を引き起こす。DCは、病原体の認識および組織損傷のシグナルのために重要な見張り細胞であり、それによってリンパ器官への遊走が誘導され、T、ナチュラルキラー（NK）、NKT、およびBリンパ球の異なるサブセットの活性化が起こる。成熟した表現型のcDCは、MHCII、CD80、CD86、およびCD40の増大によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、本開示の樹状細胞は、他の免疫細胞（例えばT細胞）の腫瘍への浸潤を促進する。いくつかの実施形態において、本開示の樹状細胞は、癌抗原をT細胞に提示することによって、癌に対するT細胞応答を増強する。いくつかの実施形態において、本開示の樹状細胞は、（例えば、標的細胞上の細胞死受容体に結合するリガンドを発現することによって）アポトーシスを誘導することによって癌細胞を直接的に殺し得る。

【0211】

「自己免疫性疾患」は、本明細書で使用される場合、自己免疫性障害、および免疫系が対象自身の成分を以上に攻撃する異常な免疫によって起こる他の疾患を指す。（健常な対象において、免疫系は、対象自身の成分に対する寛容を確立することによって、損傷を与える自己免疫反応を回避する）。種々の自己免疫性疾患の例は、本明細書に記載されており、それらに限定されないが、セリアック病、1型糖尿病、グレーブス病、炎症性腸疾患、一過性骨粗鬆症、多発性硬化症、乾癬、関節リウマチ、および全身性エリテマトーデスがあげられる。

【0212】

自己反応性免疫細胞は、高レベルのホスホ抗原（phosphoantigen）（これは、ストレスを受けた細胞、ならびにマイコバクテリア、E. coli、およびマラリア原虫のような微生物が産生するような、ニリン酸を含有する代謝産物である）、とくに(E)-4-ヒドロキシ-3-メチル-プタ-2-エニルピロホスフェート（HMB-PP）によって生じるホスホ抗原（phosphoantigen）を発現する。ヒトは、HMB-PPを生成しない。しかしながら、グラム陰性菌の大部分、Mycobacterium tuberculosis、Mycobacterium bovis、Clostridium difficile、Listeria monocytogenes、マラリア原虫およびトキソプラズマ原虫ならびに日本住血吸虫などは、HMB-PPを産生する。ガンマデルタT細胞/受容体は、HMB-PP、ゾレドロネートおよびイソペンチルピロホスフェート（IPP）、ミコリルアラビノガラクタンペプチドグリカン（mAGP）、ならびにイソブチルアミン（IBA）に対して非常に応答性が高い。BTN2A1、BTN3A1、BTNL3、BTNL8、BTNL1、BT

10

20

30

40

50

NL6、Skint1、Skint2のようなブチロフィリンファミリーのメンバーは、ホスホ抗原（phosphoantigen）のガンマデルタT細胞による認識において重要な役割を果たす。末梢血単核球（PBMC）のアミノビスホスホネート刺激もまた、ガンマデルタT細胞受容体を活性化し得る。IL-18は、ホスホ抗原（phosphoantigen）に対するガンマデルタT細胞受容体の応答を増強し得る。

【0213】

本開示のいくつかの実施形態において、自己免疫性疾患は、アレルギー、喘息、移植片対宿主病（GvHD）、ステロイド抵抗性GvHD、アカラシア、アジソン病、成人スティル病、無ガンマグロブリン血症、円形脱毛症、脱毛症、一過性骨粗鬆症、アミロイドーシス、強直性脊椎炎、抗GBM/抗TBM腎炎、抗リン脂質症候群、自己免疫性血管浮腫、自己免疫自律神経障害、自己免疫性脳脊髄炎、自己免疫性肝炎、自己免疫性内耳疾患（AIED）、自己免疫性心筋炎、自己免疫性卵巣炎、自己免疫性精巣炎、自己免疫性膵炎、自己免疫性網膜症、自己免疫性じん麻疹、軸索および神経細胞性ニューロパチー（AMAN）、バロー病、ベーチェット病、良性粘膜天疱瘡、水疱性類天疱瘡、キャッスルマン病（CD）、セリアック病、シャーガス病、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー（CIDP）、慢性再発性多発性骨髄炎（CRMO）、チャグ・ストラウス症候群（CSS）または好酸球性肉芽腫症（EGPA）、瘢痕性類天疱瘡、コーガン症候群、寒冷凝集素症、先天性心ブロック、コクサッキー心筋炎、CREST症候群、クローン病、ヘルペス状皮膚炎、皮膚筋炎、デビック病（視神経脊髄炎（neuromyelitis optica））、円板状ループス、ドレラー症候群、子宮内膜症、好酸球性食道炎（EoE）、好酸球性筋膜炎、結節性紅斑、特発性混合クリオグロブリン血症、エヴァンス症候群、線維筋痛症、線維性肺炎、巨細胞性動脈炎（側頭動脈炎）、巨細胞性心筋炎、糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群、多発血管炎性肉芽腫症、グレーブス病、ギラン・バレー症候群、橋本甲状腺炎、溶血性貧血、ヘノッホ・シェンライン紫斑病（HSP）、妊娠ヘルペスまたは妊娠性類天疱瘡（PG）、化膿性汗腺炎（HS）（Acne Inversa）、低ガンマグロブリン血症（Hypogammaglobulinemia）、IgAネフropathy、IgG4関連硬化性疾患、免疫性血小板減少性紫斑病（ITP）、封入体筋炎（IBM）、間質性膀胱炎（IC）、若年性関節炎、若年性糖尿病（1型糖尿病）、若年性筋炎（JM）、川崎病、ランバート・イートン症候群、白血球破壊性血管炎、扁平苔癬、硬化性苔癬、木質性結膜炎、線状IgA病（LAD）、ループス、ライム病（慢性）、メニエール病、顕微鏡的多発血管炎（MPA）、混合性結合組織疾患（MCTD）、モーレン潰瘍、ムッハ・ハーベルマン病、多巣性運動ニューロパチー（MMN）またはMMNCB、多発性硬化症、重症筋無力症、筋炎、ナルコレプシー、新生児ループス、視神経脊髄炎、好中球減少症、眼瘢痕性類天疱瘡、視神経炎、回帰性リウマチ（PR）、PANDAS、腫瘍随伴性小脳変性症（PCD）、発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）、パリー・ロンベルク症候群、毛様体扁平部炎（周辺性ぶどう膜炎）、パーソネージ・ターナー症候群、天疱瘡、末梢性ニューロパチー、静脈周囲脳脊髄炎、悪性貧血（PA）、POEMS症候群、結節性多発動脈炎、多発内分泌腺症候群タイプI、II、III、リウマチ性多発筋痛症、多発性筋炎、心筋梗塞後症候群、心膜切開後症候群、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、プロゲステロン皮膚炎、乾癬、乾癬性関節炎、赤芽球癆（PRCA）、壊疽性膿皮症、レイノー現象、反応性関節炎、反射性交感神経性ジストロフィー、再発性多発軟骨炎、下肢静止不能症候群（RLS）、後腹膜線維症、リウマチ熱、関節リウマチ、サルコイドーシス、シュミット症候群、強膜炎、強皮症、シェーグレン症候群、精子および精巣自己免疫、全身硬直症候群（SPS）、亜急性細菌性心内膜炎（SBE）、スザック症候群、交感性眼炎（SO）、高安動脈炎、側頭動脈炎/巨細胞性動脈炎、血小板減少性紫斑病（TTP）、トロサ・ハント症候群（THS）、横断性脊髄炎、1型糖尿病、潰瘍性大腸炎（UC）、未分化結合組織病（UCTD）、ぶどう膜炎、血管炎、白斑症、フォークト・小柳・原田病、血球貪食性リンパ組織球症、多発性骨髄腫、アレルギー特異的免疫療法、常染色体優性ハプロ不全、前骨間症候群、チャグ・ストラウス症候群、全身性血管炎、慢性移植片対宿主病、オブクロノス・ミオクロノス症候群、壊死性自己免疫性ミオパチー（NAM）、肺肉腫様癌、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症（WM）、受精

10

20

30

40

50

能、ベーチェット病、円形脱毛症（AA）、慢性肝不全の急性増悪、メラノーマ、「器質化細気管支炎症候群」、または脳炎であり得る。いくつかの実施形態において、自己免疫性疾患は、関節リウマチ、リウマチ熱、多発性硬化症、実験的自己免疫性脳脊髄炎、乾癬、ぶどう膜炎、糖尿病、全身性エリテマトーデス（SLE）、ループス腎炎、湿疹、強皮症、多発性筋炎/強皮症、多発性筋炎/皮膚筋炎、潰瘍性直腸炎、重症複合免疫不全（SCID）、ディジョージ症候群、血管拡張性運動失調症、季節性アレルギー、通年性アレルギー、食物アレルギー、アナフィラキシー、マスト細胞症、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、パーキンソン病、アルツハイマー病、脾機能亢進症、白血球接着不全症、X連鎖性リンパ組織増殖性疾患、X連鎖無ガンマグロブリン血症、選択的免疫グロブリンA欠損症、高IgM症候群、HIV、自己免疫性リンパ増殖症候群、ウィスコット・アルドリッチ症候群、慢性肉芽腫性疾患、分類不能型免疫不全症（CVID）、高免疫グロブリンE症候群、橋本甲状腺炎、急性特発性血小板減少性紫斑病、慢性特発性血小板減少性紫斑病、皮膚筋炎、シデナム舞踏病、重症筋無力症、多発内分泌腺症候群、水疱性類天疱瘡、ヘノッホ・シェンライン紫斑病、溶連菌感染後性腎炎、結節性紅斑、多形性紅斑、gAネフロパチー（gA nephropathy）、高安動脈炎、アジソン病、サルコイドーシス、潰瘍性大腸炎、結節性多発動脈炎、強直性脊椎炎、グッドパスチャー症候群、閉塞性血栓脈管炎（thromboangitis obliterans）、シェーグレン症候群、原発性胆汁性肝硬変、橋本甲状腺炎、甲状腺中毒症、慢性活動性肝炎、多発性軟骨炎、尋常性天疱瘡（pamphigus vulgaris）、ウェゲナー肉芽腫症、膜性腎症、筋萎縮性側索硬化症、脊髄瘍、巨細胞性動脈炎、/多発性筋痛（polymyalgia）、悪性貧血（pernicious anemia）、急速進行性糸球体腎炎、乾癬、線維性肺肺炎、または癌であり得る。

10

20

【0214】

本開示のいくつかの実施形態において、自己免疫性疾患は、上に列挙された自己免疫性疾患の1つでなくてもよい。

【0215】

本開示のいくつかの好ましい実施形態において、自己免疫性疾患は、多発性硬化症、全身性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、1型糖尿病（T1D）、強皮症、天疱瘡、およびループスからなる群から選択され得る。本開示のいくつかの他の好ましい実施形態において、自己免疫性疾患は、移植片対宿主病（GVHD）、および喘息などのアレルギー性疾患からなる群から選択され得る。本開示のいくつかの特に好ましい実施形態において、自己免疫性疾患は、1型糖尿病（T1D）であり得る。

30

【0216】

自己免疫性疾患を有している、有していると疑われている、またはそうであると診断されている対象に対して本開示の方法が行われる実施形態において、これらの方法によって生産されたNKT細胞、T細胞、および/または樹状細胞は、自己免疫性疾患を治療し得る。この文脈において、「治療」は、対象において、有益な治療効果を生じさせることを意味し、本開示の方法に由来する任意の全体的な臨床的利益であり得る。この全体的な臨床的利益は、例えば、疲労の軽減、筋肉痛の軽減、腫脹および発赤の低減、軽度の発熱の低減、集中困難の低減、手足および腕または足のしびれ感および刺痛感の軽減、排尿の低減、脱毛の低減、皮疹の低減、正常血糖の回復、Cペプチドの増加、創傷治癒の改善、下痢の低減、筋痙攣の軽減、筋肉の緊張および制御の改善、皮膚の発疹もしくは皮膚上の鱗状プラーク、または変色の低減、体重維持の改善、筋肉または関節痛の軽減、消化管の快適感の改善、正常な心拍数、不安の軽減、総合障害度評価尺度（EDSS）スコアの減少、ガドリニウムによって増強されたMRIによって測定された脳における特有の活動性病変の減少の任意のものであり得る。

40

【0217】

いくつかの実施形態において、本開示のNKT細胞は、自己反応性Tおよび/またはBリンパ球を直接的に殺すこと、Treg:Tリンパ球比を増大させること、自己反応性Tおよび/またはBリンパ球の活性を阻害すること、炎症を減少させること、または自己反応性リンパ球の動員を減少させることによって、自己免疫性疾患を治療し得る。

50

【0218】

いくつかの実施形態において、本開示のT細胞は、自己反応性Tおよび/またはBリンパ球を直接的に殺すこと、Treg:Tリンパ球比を増大させること、自己反応性Tおよび/またはBリンパ球の活性を阻害すること、炎症を減少させること、または自己反応性リンパ球の動員を減少させることによって、自己免疫性疾患を治療し得る。

【0219】

いくつかの実施形態において、本開示の樹状細胞は、免疫活性化サイトカインの放出によって、またはT細胞が自己反応性Tおよび/またはBリンパ球を殺すことを促進することによって、自己免疫性疾患を治療し得る。

【0220】

「感染性疾患」（または「微生物病」）は、本明細書で使用される場合、ウイルス、細菌、または真菌などの感染病原体による対象の身体の感染の結果生じる疾患または疾病を指す。本開示のいくつかの実施形態において、感染性疾患は、アシネトバクター感染症 (*Acinetobacter baumannii*)、放線菌症 (*Actinomyces israelii*, *Actinomyces gerencseriae* および *Propionibacterium propionicus*) アフリカ睡眠病またはアフリカトリパノソーマ症 (*Trypanosoma brucei*)、AIDS (後天性免疫不全症候群) (ヒト免疫不全ウイルス)、アメーバ症 (*Entamoeba histolytica*)、アナプラズマ症 (アナプラズマ属種)、住血線虫症 (アンギオストロンギルス属)、アニサキス症 (アニサキス)、炭疽病 (炭疽菌)、溶血性アルカノバクテリア感染症 (*Arcanobacterium haemolyticum*)、アルゼンチン出血熱 (フニンウイルス)、回虫症 (*Ascaris lumbricoides*)、アスペルギルス症 (アスペルギルス属種)、アストロウイルス感染症 (アストロウイルス科)、バベシア症 (バベシア属種)、セレウス菌感染症 (*Bacillus cereus*)、細菌性肺炎 (複数の細菌)、細菌性膣症 (細菌性膣症細菌叢のリスト)、バクテロイデス感染症 (バクテロイデス属種)、バランチジウム症 (*Balantidium coli*)、バルトネラ症 (バルトネラ属種)、バイリサスカリス (*Baylisascaris*) 感染症 (バイリサスカリス属種)、BKウイルス感染症 (BKウイルス)、黒色砂毛症 (*Black piedra*) (*Piedraia hortae*)、ブラストシスティス (ブラストシスティス属種)、ブラストマイセス症 (*Blastomyces dermatitidis*)、ボリビア出血熱 (マチュポウイルス)、ボツリヌス中毒 (および乳児ボツリヌス中毒) (*Clostridium botulinum*; 注記: ボツリヌス中毒は、*Clostridium botulinum* による感染症ではないが、ボツリヌス毒素の取り込みによって引き起こされる)、ブラジル出血熱 (サビアウイルス)、ブルセラ症 (ブルセラ属種)、腺ペスト (細菌科腸内細菌科)、バークホルデリア感染症、通常、*Burkholderia cepacia* およびその他のバークホルデリア属種、ブルーリ潰瘍 (*Mycobacterium ulcerans*)、カリシウイルス感染症 (ノロウイルスおよびサポウイルス) (カリシウイルス科)、カンピロバクター症 (カンピロバクター属種)、カンジダ症 (モニリア症; 口腔カンジダ症) (通常、*Candida albicans* およびその他のカンジダ属種)、毛細虫症 (*Capillaria philippinensis* による腸疾患、*Capillaria hepatica* による肝疾患および *Capillaria aerophila* による肺疾患)、キャリオン病 (*Bartonella bacilliformis*)、ネコひっかき病 (*Bartonella henselae*)、蜂巣炎 (通常、A群ストレプトコッカス属およびスタフィロコッカス属)、シャーガス病 (American trypanosomiasis) (*Trypanosoma cruzi*)、軟性下疳 (*Haemophilus ducreyi*)、水痘 (水痘帯状疱疹ウイルス (VZV))、チクングニア (アルファウイルス)、クラミジア (*Chlamydia trachomatis*)、肺炎クラミジア感染症 (台湾急性呼吸器因子または TWAR) (*Chlamydophila pneumoniae*)、コレラ (*Vibrio cholerae*)、黒色分芽菌症 (通常、*Fonsecaea pedrosoi*)、ツボカビ症 (*Batrachochytrium dendrobatidis*)、肝吸虫症 (*Clonorchis sinensis*)、クロストリジウム・ディフィシル大腸炎 (*Clostridium difficile*)、コクシジオイデス症 (*Coccidioides immitis* および *Coccidioides posadasii*)、コロラドダニ熱 (CTF) (コロラドダニ熱ウイルス (CTFV))、感冒 (急性ウイルス性鼻咽頭炎; 急性鼻感冒) (通常、ライノウイルスおよびコロナウイルス)、クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) (PRNP)、クリミア・コンゴ

10

20

30

40

50

出血熱（CCHF）（クリミア・コンゴ出血熱ウイルス）、クリプトコッカス症（クリプトコッカス・ネオフォルマンズ）、クリプトスポリジウム症（クリプトスポリジウム属種）、皮膚幼虫移行症（CLM）（通常、*Ancylostoma braziliense*；複数のその他の寄生虫）、シクロスポラ症（*Cyclospora cayetanensis*）、囊虫症（*Taenia solium*）、サイトメガロウイルス感染症（サイトメガロウイルス）、デング熱（デングウイルス（DEN-1、DEN-2、DEN-3およびDEN-4）-フラビウイルス）、デスマデスムス属感染症（緑藻 *Desmodesmus armatus*）、二核アメーバ症（*Dientamoeba fragilis*）、ジフテリア（*Corynebacterium diphtheriae*）、裂頭条虫症（ジフィロボスリウム属）、メジナ虫症（*Dracunculus medinensis*）、エボラ出血熱（エボラウイルス（EBOV））、エキノコックス症（エキノコックス属種）、エーリキア症（エーリキア属種）、腸蠕虫症（蠕虫感染症）（*Enterobius vermicularis*）、エンテロコッカス感染症（エンテロコッカス属種）、エンテロウイルス感染症（エンテロウイルス属種）、発疹チフス（*Rickettsia prowazekii*）、伝染性紅斑（第五病）（パルボウイルスB19）、突発性発疹（第六病）（ヒトヘルペスウイルス6（HHV-6）およびヒトヘルペスウイルス7（HHV-7））、肝蛭症（*Fasciola hepatica*および*Fasciola gigantica*）、肥大吸虫症（*Fasciolopsis buski*）、致死性家族性不眠症（FFI）（PRNP）、フィラリア症（フィラリア上科）、*Clostridium perfringens*による食中毒（*Clostridium perfringens*）、自由生息アメーバ感染症（複数）、フゾバクテリウム属感染症（フゾバクテリウム属種）、ガス壊疽（*Clostridial myonecrosis*）（通常、*Clostridium perfringens*；その他のクロストリジウム属種）、ゲオトリクム症（*Geotrichum candidum*）、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー症候群（GSS）（PRNP）、ジアルジア症（*Giardia lamblia*）鼻疽（*Burkholderia mallei*）、顎口虫症（*Gnathostoma spinigerum*および*Gnathostoma hispidum*）、淋病（*Neisseria gonorrhoeae*）、鼠径肉芽腫（鼠径リンパ肉芽腫症）（*Klebsiella granulomatis*）、A群連鎖球菌感染症（*Streptococcus pyogenes*）、B群連鎖球菌感染症（*Streptococcus agalactiae*）、インフルエンザ菌感染症（*Haemophilus influenzae*）手足口病（HFMD）（エンテロウイルス、主に、コクサッキーAウイルスおよびエンテロウイルス71（EV71））、ハンタウイルス肺症候群（HPS）（シンノンブルウイルス）、ハートランドウイルス病（ハートランドウイルス）、ピロリ菌感染症（ピロリ菌）、溶血性尿毒症症候群（HUS）、大腸菌O157:H7、O111およびO104:H4、腎症候群を伴う出血熱（HFRS）（ブニヤウイルス科）、A型肝炎（A型肝炎ウイルス）、B型肝炎（B型肝炎ウイルス）、C型肝炎（C型肝炎ウイルス）、D型肝炎（D型肝炎ウイルス）、E型肝炎（E型肝炎ウイルス）、単純ヘルペス（単純ヘルペスウイルス1および2（HSV-1およびHSV-2））、ヒストプラズマ症（*Histoplasma capsulatum*）、鉤虫感染症（*Ancylostoma duodenale*および*Necator americanus*）、ヒトボカウイルス感染症（ヒトボカウイルス（HBoV））、ヒトエウイングー（*ewingii*）エーリキア症（*Ehrlichia ewingii*）、ヒト顆粒球アナプラズマ症（HGA）（*Anaplasma phagocytophilum*）、ヒトメタニューモウイルス感染症、ヒトメタニューモウイルス（hMPV）、ヒト単球性エーリキア症（*Ehrlichia chaffeensis*）、ヒトパピローマウイルス（HPV）感染症（ヒトパピローマウイルス（HPV））、ヒトパラインフルエンザウイルス感染症（ヒトパラインフルエンザウイルス（HPIV））、膜様条虫症（*Hymenolepis nana*および*Hymenolepis diminuta*）、エプスタイン-バーウイルス伝染性単核球症（Mono）（エプスタイン-バーウイルス（EBV））、インフルエンザ（flu）（オルトミクソウイルス科）イソスポーラ症（*Isospora belli*）、川崎病（未知；感染性であるエビデンスが支持する）角膜炎（複数）、キングラ・キング感染症（*Kingella kingae*）、クールー病（PRNP）、ラッサ熱（ラッサ熱ウイルス）、レジオネラ症（レジオネラ病）（*Legionella pneumophila*）、レジオネラ症（ポンティアック熱）（*Legionella pneumophila*）、リーシュマニア症（リーシュマニア属種）、らい病（*Mycobacterium leprae*および*Mycobacterium lepromatosis*）、レプトスピラ症（レプトスピラ属種）、リステリア症（*Listeria monocytogenes*）、ライム病（ライムボレリア病）（*Borrelia burgdorfi*）

10

20

30

40

50

eri、*Borrelia garinii*および*Borrelia afzelii*）、リンパ管フィラリア症（象皮症）（*Wuchereria bancrofti*および*Brugia malayi*）、リンパ球性脈絡髄膜炎（リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス（LCMV））、マラリア（プラズモジウム属種）、マールブルグ出血熱（MHF）（マールブルグウイルス）、麻疹（麻疹ウイルス）、中東呼吸器症候群（MERS）（中東呼吸器症候群コロナウイルス）、類鼻疽（ホイットモア病）（*Burkholderia pseudomallei*）、髄膜炎（複数）、髄膜炎菌病（*Neisseria meningitidis*）、横川吸虫症（通常、*Metagonimus yokagawai*）、微孢子虫症（*Microsporidia* phylum）、伝染性軟属腫（MC）（伝染性軟属腫ウイルス（MCV））、サル痘（サル痘ウイルス）、流行性耳下腺炎（ムンプスウイルス）、発疹熱（*Murine typhus*）（発信熱（*Endemic typhus*））（発疹熱リケッチア）、マイコプラズマ肺炎（肺炎マイコプラズマ）、菌腫（曖昧さ回避）（多数の種の細菌（放線菌腫）および真菌（真菌性菌腫））、ハエ幼虫症（寄生性双翅類ハエ幼虫）、新生児結膜炎（*Ophthalmia neonatorum*）（最も一般的な*Chlamydia trachomatis*および*Neisseria gonorrhoeae*）、ノロウイルス（小児および乳幼児）（（新）異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD、nvCJD）、PRNP）、ノカルジア症（通常、*Nocardia asteroides*およびその他のノカルジア属種）、オンコセルカ症（河川盲目症）（*Onchocerca volvulus*）、オピストルキス症（*Opisthorchis viverrini*および*Opisthorchis felinus*）、パラコクシジオイデス症（南アメリカブラストマイセス症）（*Paracoccidioides brasiliensis*）、肺吸虫症（通常、*Paragonimus westermani*およびその他のパラゴニムス属種）、パストレラ症（パストレラ属種）、アタマジラミ寄生症（アタマジラミ）（*Pediculus humanus capitis*）、コロモジラミ寄生症（コロモジラミ）（*Pediculus humanus corporis*）、ケジラミ症（ケジラミ（Pubic lice）、ケジラミ（Crab lice））（*Phthirus pubis*）、骨盤炎症性疾患（PID）（複数）、百日咳（百日咳（*Whooping cough*））（*Bordetella pertussis*）、ペスト（*Yersinia pestis*）、肺炎球菌感染症（肺炎連鎖球菌）、ニューモシスチス肺炎（PCP）（*Pneumocystis jirovecii*）、肺炎（複数）、灰白髄炎（ポリオウイルス）、プレボテラ感染症（プレボテラ属種）、原発性アメーバ性髄膜脳炎（PAM）（通常、*Naegleria fowleri*）、進行性多巣性白質脳症（JCウイルス）、オウム病（*Chlamydophila psittaci*）、Q熱（*Coxiella burnetii*）、狂犬病（狂犬病ウイルス）、回帰熱（*Borrelia hermsii*、*Borrelia recurrentis*およびその他のボレリア属種）、呼吸器合胞体ウイルス感染症（呼吸器合胞体ウイルス（RSV））、リノスポリジウム症（*Rhinosporidium seeberi*）、ライノウイルス感染症（ライノウイルス）、リケッチア感染症（リケッチア属種）、リケッチア痘症（*Rickettsia akari*）、リフトバレー熱（RVF）（リフトバレー熱ウイルス）、ロッキー山紅斑熱（RMSF）（*Rickettsia rickettsii*）、ロタウイルス感染（ロタウイルス）、風疹（風疹ウイルス）、サルモネラ症（サルモネラ属種）、SARS（重症急性呼吸器症候群）（SARSコロナウイルス）、疥癬（*Sarcoptes scabiei*）、住血吸虫症（シストソーマ属種）、敗血症（複数）、細菌性赤痢（*Shigellosis*）（細菌性赤痢（*Bacillary dysentery*））（赤痢菌属種）、带状疱疹（*Shingles*）（带状疱疹（*Herpes zoster*））（水痘带状疱疹ウイルス（VZV））、天然痘（痘瘡）（大痘瘡または小痘瘡）、スポロトリウム症（*Sporothrix schenckii*）、ブドウ球菌食中毒（スタフィロコッカス属種）、スタフィロコッカス感染症（スタフィロコッカス属種）、糞線虫症（*Strongyloides stercoralis*）、亜急性硬化性全脳炎（麻疹ウイルス）、梅毒（*Treponema pallidum*）、条虫症（*Tenia*属種）、テタヌス（開口障害）（*Clostridium tetani*）、白癬性毛瘡（*Tinea barbae*）（白癬性毛瘡（*Barber's itch*））（通常、トリコフィトン属種）、頭部白癬（頭皮の白癬）（通常、*Trichophyton tonsurans*）、体部白癬（身体部の白癬）（通常、トリコフィトン属種）、股部白癬（頑癬）（通常、*Epidermophyton floccosum*、*Trichophyton rubrum*および*Trichophyton mentagrophytes*）、手白癬（手の白癬）（*Trichophyton rubrum*）、黒癬（通常、*Hortaea werneckii*）、足白癬（*Tinea pedis*）（足白癬（*Athlete's foot*））（通常、トリコフィトン属種）、爪白癬（爪真菌症）（通常、トリコフィト

10

20

30

40

50

ン属種)、癬風(tinea versicolor)(癬風(Pityriasis versicolor))(マラセチア属種)、トキソカラ症(眼幼虫移行症(OLM))(Toxocara canisまたはToxocara cati)、トキソカラ症(内臓幼虫移行症(VLM))(Toxocara canisまたはToxocara cati)、トラコーマ(Chlamydia trachomatis)、トキソプラズマ症(Toxoplasma gondii)、旋毛虫症(Trichinella spiralis)、トリコモナス症(Trichomonas vaginalis)、鞭虫症(鞭虫感染症)(Trichuris trichiura)、結核(通常、Mycobacterium tuberculosis)、野兔病(Francisella tularensis)、腸チフス熱(Salmonella enterica亜種enterica、serovar typhi)、発疹チフス(リケッチア属)、ウレアプラズマ・ウレアリチカム感染症(Ureaplasma urealyticum)、溪谷熱(Coccidioides immitisまたはCoccidioides posadasii)、ベネズエラウマ脳炎(ベネズエラウマ脳炎ウイルス)、ベネズエラウマ出血熱(グアナリトウイルス)、ビブリオ・バルニフィカス感染症(Vibrio vulnificus)、腸炎ビブリオ腸炎(腸炎ビブリオ)、ウイルス性肺炎(複数ウイルス)、ウエストナイル熱(ウエストナイルウイルス)、白色砂毛(白色砂毛(Tinea blanca))(Trichosporon beigeli)、偽結核エルジニア菌感染症(Yersinia Pseudotuberculosis)、エルシニア症(Yersinia enterocolitica)、黄熱(黄熱病ウイルス)、接合菌症(ケカビ目(ムコール症)およびハエカビ目(エントモフトラ症))ヒト免疫不全ウイルス[HIV]疾患、感染性および寄生性疾患を伴うHIV疾患、マイコバクテリア感染症を伴うHIV疾患、サイトメガロウイルス疾患を伴うHIV疾患、その他のウイルス感染症を伴うHIV疾患、カンジダ症を伴うHIV疾患、その他の真菌症を伴うHIV疾患、カリニ肺炎を伴うHIV疾患、悪性新生物を伴うHIV疾患、カポジ肉腫を伴うHIV疾患、バーキットリンパ腫を伴うHIV疾患、その他の種類の非ホジキンリンパ腫を伴うHIV疾患、リンパ系、造血および関連組織のその他の悪性新生物を伴うHIV疾患、複数の悪性新生物を伴うHIV疾患、その他の悪性新生物を伴うHIV疾患、不特定の悪性新生物を伴うHIV疾患、脳症を伴うHIV疾患、リンパ系間質性肺炎を伴うHIV疾患、消耗症候群を伴うHIV疾患、別の場所に分類される複数の疾患を伴うHIV疾患、その他の状態を伴うHIV疾患、急性HIV感染症候群を伴うHIV疾患、(持続性)全身性リンパ節腫脹を有するHIV疾患、血液学的および免疫学的異常を伴うHIV疾患、分類不能、その他の特定の状態を伴うHIV疾患、または不特定のHIV疾患であり得る。本開示のいくつかの実施形態において、感染性疾患は、ウイルス、例えば以下の科のウイルス:

- a) アデノウイルス科(アデノウイルス種など);
- b) ヘルペスウイルス科(単純ヘルペス1型、単純ヘルペス2型、水痘帯状疱疹ウイルス、エプスタイン・バーウイルス、ヒトサイトメガロウイルス、ヒトヘルペスウイルスタイプ8種など);
- c) パピローマウイルス科(ヒトパピローマウイルス種など);
- d) ポリオーマウイルス科(Polyomaviridae family)(BKウイルス、JCウイルス種など);
- e) ポックスウイルス科(天然痘種など);
- f) ヘパドナウイルス科(B型肝炎ウイルス種など);
- g) パルボウイルス科(ヒトボカウイルス、パルボウイルスB19種など);
- h) アストロウイルス科(ヒトアストロウイルス種など);
- i) カリシウイルス科(ノーウォークウイルス種など);
- j) フラビウイルス科(C型肝炎ウイルス(HCV)、黄熱病ウイルス、デングウイルス、西ナイルウイルス種など);
- k) トガウイルス科(風疹ウイルス種など);
- l) ヘペウイルス科(E型肝炎ウイルス種など);
- m) レトロウイルス科(ヒト免疫不全ウイルス(HIV)種など);
- n) オルトミクソウイルス科(Orthomyxoviridae family)(インフルエンザウイルス種など);
- o) アレナウイルス科(グアナリトウイルス、フニンウイルス、ラッサウイルス、マチュポウイルス、および/またはサビアウイルス種など);
- p) ブニヤウイルス科(クリミア・コンゴ出血熱ウイルス種など);
- q) フィロウイルス科(エボラウイルスおよび/またはマールブルグウイルス(Marburg virus)種など);
- パラミクソウイルス科(麻疹ウイルス、ムンプスウイルス、パラインフルエンザウイルス、呼吸器多核体ウイルス、ヒトメタニューモウイルス、ヘンドラウイルス、および/またはニパウイルス種など);
- r) ラブドウイルス属(狂犬病ウイルス種など);
- s) レオウイルス科(ロタウイルス、オルビウイルス(Orbivirus)、コルチウイルス、および/またはバンナウイルス種など)の中の1つのウイルスなどによる感染であり得る。

10

20

30

40

50

【0221】

本開示のいくつかの実施形態において、感染性疾患は、上に列挙された感染性疾患の1つでなくてもよい。

【0222】

いくつかの実施形態において、感染性疾患は、インフルエンザA (Flu A) ウイルスによる感染によって引き起こされる疾患であり得る。いくつかの実施形態において、インフルエンザウイルスは、鳥類またはブタ起源パンデミックインフルエンザウイルス、例えば、H5N1、H7N3、H7N7、H7N9、およびH9N2（鳥類のサブタイプ）、またはH1N1、H1N2、H2N1、H3N1、H3N2、もしくはH2N3（ブタのサブタイプ）であり得る。

【0223】

本開示のいくつかの好ましい実施形態において、感染性疾患は、HIV、例えば残存HIV疾患、ヘルペス、肝炎、またはヒトパピローマウイルスであり得る。他の好ましい実施形態において、感染性疾患は、コロナウイルスによる感染によって引き起こされる感染性疾患、例えばCOVID-19（コロナウイルス2019；重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2（SARS-CoV-2）によって引き起こされる疾患）であり得る。

【0224】

感染性疾患を有している、有していると疑われている、またはそうであると診断されている対象に対して本開示の方法が行われる実施形態において、これらの方法によって生産されたNKT細胞、T細胞、および/または樹状細胞は、感染性疾患を治療し得る。この文脈において、「治療」は、対象において、有益な治療効果を生じさせることを意味し、本開示の方法に由来する任意の全体的な臨床的利益であり得る。この全体的な臨床的利益は、例えば、発熱の低減、下痢の低減、咳の軽減、筋肉痛の軽減、疲労の軽減、CRPの減少、人工呼吸器の時間短縮、追加の酸素についての必要性の低減、回復後の器官損傷の低減の任意のものであり得る。

【0225】

いくつかの実施形態において、本開示のNKT細胞は、感染性生物を貪食すること、および殺すこと、他の自然または適応免疫細胞を活性化すること、感染部位（例えば、ウイルスに感染した器官）に他の免疫細胞をリクルートすること、ウイルスに感染した免疫細胞（例えば、COVID-19によって活性化した単球）を枯渇させることによって感染性疾患を治療し得る。

【0226】

いくつかの実施形態において、本開示のT細胞は、免疫活性化サイトカインの放出によって感染性疾患を治療し得る。いくつかの実施形態において、本開示のT細胞は、抗微生物または抗ウイルス効果を有するサイトカイン（例えば、TNFアルファ、IFNガンマ）の放出によって感染性疾患を治療し得る。いくつかの実施形態において、本開示のT細胞は、（例えば標的細胞上の細胞死受容体に結合するリガンドを発現することによって）アポトーシスを誘発することによって、感染性疾患を治療し得る。いくつかの実施形態において、T細胞は、感染性生物を殺す細胞毒性分子を分泌し得る。いくつかの実施形態において、本開示のT細胞は、感染性生物を摂取または貪食し得る。

【0227】

いくつかの実施形態において、本開示の樹状細胞は、病原体関連シグナルを、免疫系の適応免疫系に伝達することによって、感染性疾患を治療し得る。いくつかの実施形態において、本開示の樹状細胞は、T細胞の感染部位への浸潤を促進することによって、および/または細胞毒性T細胞が感染性生物を殺すように刺激することによって、感染性疾患を治療し得る。

【0228】

感染性疾患がコロナウイルスによる感染によって引き起こされる疾患（例えば、COVID-19）である実施形態において、本開示のNKT細胞は、コロナウイルスを貪食すること、および殺すことによって、および/または他の自然または適応免疫細胞を活性化することによって、前記疾患を治療し得る。

【0229】

よって、本開示は、また、対象において、コロナウイルスによる感染によって引き起こされる疾患を治療する方法も提供し、前記方法は、グルココルチコイド受容体（GR）調節剤を、デキサメタゾン塩基の少なくとも約6 mg/kgのヒト等価用量（HED）と等価な用量で対象に投与することを含む。いくつかの実施形態において、グルココルチコイド受容体（GR）調節剤は、グルココルチコイド、好ましくはデキサメタゾンまたはベタメタゾンであり得る。いくつかの実施形態において、グルココルチコイド受容体（GR）調節剤は、デキサメタゾン塩基の少なくとも約15 mg/kgのヒト等価用量（HED）と等価な用量で投与され得る。いくつかの好ましい実施形態において、グルココルチコイド受容体（GR）調節剤は、デキサメタゾン塩基の約18 mg/kg～30 mg/kgのヒト等価用量（HED）と等価な用量で投与され得る。いくつかの好ましい実施形態において、疾患は、COVID-19（コロナウイルス2019；重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2（SARS-CoV-2）によって引き起こされる疾患）またはSARS-CoVもしくはMERSである。いくつかの実施形態において、グルココルチコイド受容体（GR）調節剤は、本明細書の別の場所で開示されているように、NKT細胞の集団および/またはT細胞を誘導する。いくつかの実施形態において、グルココルチコイド受容体（GR）調節剤は、本明細書の別の場所で開示されているように、樹状細胞の集団を活性化する。

10

【0230】

いくつかの好ましい実施形態において、本開示は、対象において、COVID-19（コロナウイルス2019；重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2（SARS-CoV-2）によって引き起こされる疾患）を治療する方法を提供し、前記方法は、デキサメタゾンまたはベタメタゾンを、デキサメタゾン塩基の約15 mg/kg～30 mg/kgのヒト等価用量（HED）と等価な用量で対象に投与することを含む。

20

【0231】

感染性疾患がコロナウイルスによる感染によって引き起こされる疾患（例えば、COVID-19）である実施形態において、グルココルチコイド受容体調節剤は、プロトンポンプ阻害剤（オメプラゾールなど）および/またはヒドロコルチゾンと組み合わせて投与され得る。この文脈において、「と組み合わせて」は、同時投与を意味し得、または任意の順序の個別および/または連続投与を意味し得る。

【0232】

本開示の方法のいくつかの実施形態において、ナチュラルキラーT細胞（NKT細胞）の集団を生産/動員、T細胞の集団を生産/動員、および/または樹状細胞の集団樹状細胞の集団を動員/活性化する方法は、対象から、または対象由来のサンプルから、NKT細胞、T細胞、および/もしくは樹状細胞、またはNKT細胞、T細胞、および/もしくは樹状細胞の集団を単離するステップをさらに含む。したがって、本開示は、単離されたNKT細胞単離されたT細胞、および単離された樹状細胞、ならびにNKT細胞、T細胞、および樹状細胞の単離された集団を提供する。単離された細胞および細胞の単離された集団は、上にアウトラインを示したように、それらが発現する表面タンパク質のパターンによって特徴付けられ得る。

30

【0233】

混合サンプルから細胞および細胞の集団を単離するための適切な方法は、当業者によく知られており、例えば、フローソーティング（蛍光活性化セルソーティング（FACS）など）および磁性粒子ソーティング（磁気活性化セルソーティング（MACS）など）、マイクロ流体セルソーティング、密度勾配遠心、面積密度細胞分離、培地中の増殖因子および他の成分に基づく細胞培養における増殖である。本開示のいくつかの好ましい実施形態において、単離するステップは、蛍光活性化セルソーティング（FACS）または磁気活性化セルソーティング（MACS）によって行われる。

40

【0234】

NKT細胞、T細胞、および/または樹状細胞が、対象に由来するサンプルから単離される実施形態において、サンプルは、血液、血漿、腫瘍バイオプシーもしくは外科的に切除し

50

た腫瘍、骨髄、肝臓、脾臓バイオプシー、および脂肪組織 (fat or adipose tissue) からなる群から選択され得る。

【0235】

いくつかの実施形態において、単離するステップは、グルココルチコイド受容体 (GR) 調節剤またはICAM3調節剤の投与の少なくとも約1、3、12、24、48、72、96、120、144、または168時間後に行われ得る。いくつかの実施形態において、単離するステップは、グルココルチコイド受容体 (GR) 調節剤またはICAM3調節剤の投与の少なくとも約1、3、8、9、10、11、12、13、14、または15日後に行われ得る。いくつかの好ましい実施形態において、単離するステップは、前記投与の少なくとも約48時間後に投与され得る。いくつかの他の好ましい実施形態において、単離するステップは、前記投与後、約1、3、または48時間において行われ得る。いくつかの実施形態において、単離するステップは、グルココルチコイド受容体 (GR) 調節剤またはICAM3調節剤の投与後、約1、3、または48時間～13日、約1、3、または48時間～168時間、約1、3、または48時間～120時間、約1、3、または48時間～96時間、または約1、3、または48時間～72時間において行われ得る。いくつかの好ましい実施形態において、単離するステップは、前記投与後、約1、3、または48時間～72時間において行われ得る。いくつかの実施形態において、単離するステップは、グルココルチコイド投与後、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10時間において行われ得る。いくつかの好ましい実施形態において、単離するステップは、グルココルチコイド投与後、3時間以内に行われ得る。いくつかの特に好ましい実施形態において、単離するステップは、グルココルチコイド投与後、1時間以内に行われ得る。対象が癌、感染性疾患、または自己免疫性疾患を有するいくつかの好ましい実施形態において、NKT細胞は、対象からの血液サンプルに対して、グルココルチコイド投与後、3時間以内、および、好ましくは、グルココルチコイド投与後、1時間以内に行われ得る。

10

20

【0236】

単離するステップを含む方法のいくつかの好ましい実施形態において、対象は、健常対象、例えば、健常成人対象であり得る。この文脈において、健常対照は、疾患にかかっていない対象である。

【0237】

本開示の単離されたNKT細胞、T細胞、および/または樹状細胞、ならびに単離されたNKT細胞集団、T細胞集団、および/または樹状細胞集団は、培養において増殖させ得る。細胞を培養および増殖させるための適切な方法は、当業者によく知られている。例えば、IL-2、可溶性抗CD28抗体、抗CD3イプシロン抗体、抗TCRbeta抗体、およびKRN7000、PBS44、またはPBS57などの糖脂質による長期間培養は、NKT細胞のロバストな増殖をもたらすことが示されている (Watarai et al 2008 (これは、参照によりその全体が本明細書に援用される))。したがって、本開示の方法のいくつかの実施形態において、ナチュラルキラーT細胞 (NKT細胞) の集団を生産、T細胞の集団を生産、および/または樹状細胞の集団を活性化する方法は、単離するステップによって単離されたNKT細胞、T細胞、樹状細胞、またはNKT細胞 (複数)、T細胞 (複数)、もしくは樹状細胞 (複数) を増殖させるステップをさらに含み得る。本開示の方法のいくつかの実施形態において、この方法は、単離された細胞を (増殖させるステップの前に、または後に、のいずれか)、NKT細胞活性化因子、T細胞活性化因子、または樹状細胞活性化因子で活性化するステップをさらに含み得る (これらは、上記において詳細に説明されている通りであり得る)。

30

40

【0238】

いくつかの実施形態において、対象から、または対象由来のサンプルから、NKT細胞、T細胞、もしくは樹状細胞、またはNKT細胞の集団、T細胞の集団、もしくは樹状細胞の集団を単離した後、本開示の方法は、タンパク質をコードする核酸を単離された細胞 (単数または複数) 内に導入するステップをさらに含み得る。核酸を細胞内に導入するための適切な方法は、当業者によく知られており、例えば、エレクトロポレーション、ソノポレー

50

ション、細胞マイクロインジェクション、マイクロパーティクル送達、リン酸カルシウム媒介トランスフェクション、およびリポソームベースのトランスフェクション；または、ウイルスによる形質導入などの、物理的または化学的方法である。タンパク質をコードする核酸の導入後、細胞（単数または複数）は、コードされたタンパク質の発現を促進する条件下で培養され得る。細胞を培養するための適切な方法、および条件は、当業者によく知られている。タンパク質をコードする核酸が導入されている細胞（NKT細胞、T細胞、または樹状細胞）または細胞（複数）（NKT細胞（複数）、T細胞（複数）、または樹状細胞（複数））は、本明細書において、トランスフェクトされた細胞、または形質転換細胞と呼ばれ得る。

【0239】

本開示のいくつかの実施形態において、タンパク質をコードする核酸は、T細胞受容体（TCR）、キメラ抗原受容体（CAR）、SUPRA-CAR（split, and universal and programmable CAR）の1つまたは複数からなる群から選択されるタンパク質をコードする核酸である。

【0240】

単離後、NKT細胞、T細胞、および/または樹状細胞は、特定の標的のために、遺伝子操作され得る。例えば、NKTは、IL-2によって増殖され、GalCer（ガラクトシルセラミド）によって活性化され、放射線照射した自家PBMCをパルスし、次いで、形質導入してCARまたは組換えTCR（rTCR）を発現させる。CARまたはrTCRは、GD2（ジシアロガングリオシド）およびCD19から選択される標的に選択的に結合し得る。例えば、CARは、NCT03294954（これは、GD2に特異的に結合する）またはNCT03774654（これは、CD19に特異的に結合する）であり得る。

【0241】

さらに、NKT細胞、T細胞、および/または樹状細胞は、標的化された活性化を受け得る。例えば、以下の手順が利用され得る。受動的および能動的送達のためのナノベクター；腫瘍に対するNKTの標的化された活性化のための、GalCerがロードされたAPC； α -GalCerのi.v.投与；および/または（iNKT細胞富化集団を生産するための（このiNKT細胞富化集団は、次に患者に注入して戻される））培養細胞への α -GalCerの添加による、バルクPBMC刺激（2〜3回）。

【0242】

さらに、NKT細胞、T細胞、および/または樹状細胞は、腫瘍標的部位（腫瘍細胞またはTMEのいずれかに対して）直接的に結合され得る。NKT細胞、T細胞、および樹状細胞のための刺激剤の化学修飾もまた利用され得る。

【0243】

用語「キメラ抗原受容体」（CAR）とは、本明細書において、非排他的に、強力なT細胞アクチベータードメインと融合された抗体の抗原結合ドメインを含有する構築物に関する。CAR構築物を用いて改変されたT細胞は、抗原に結合し得、結合した細胞を攻撃するように刺激され得る。人工T細胞受容体（キメラT細胞受容体、キメラ免疫受容体、キメラ抗原受容体（CAR）としても知られる）は、任意の特異性を免疫エフェクター細胞にグラフトする遺伝子操作された受容体である。受容体は、それらが異なる供給源に由来する部分から構成されるので、キメラと呼ばれる。キメラ抗原受容体T細胞によって発現される受容体/リガンドもしくは抗体または細胞免疫療法は、単一特異的または二重特異的または多重特異的であり得る。

【0244】

いくつかの実施形態において、TCR、CAR、および/またはSUPRA-CARは、癌原遺伝子チロシンタンパク質キナーゼABL1、シトルリン化抗原、ErbB2/HER2、CD16、WT-1、KRAS、グリピカン3、CD3、CD20、CD226、CD155、CD123、HPV-16 E6、Melan-A/MART-1、DR4受容体に結合しているTRAIL、LMP、MTCR、ESO、NY-ESO-1、gp100、4SCAR-GD2/CD56、メソテリン（CAK1抗原またはプレプロ巨核球増強因子またはMSLN）；DNA合成阻害剤；ヒスタミンH1受容体（HRH1）アンタゴニ

10

20

30

40

50

スト；プロスタグランジンG/Hシンターゼ2（シクロオキシゲナーゼ2またはCOX2またはプロスタグランジンエンドペルオキシドシンターゼ2またはPHS IIまたはプロスタグランジンH2シンターゼ2またはPTGS2またはEC1.14.99.1）阻害剤、CD19（Bリンパ球表面抗原B4または分化抗原CD19またはT細胞表面抗原Leu12またはCD19）、細胞接着分子5（癌胎児性抗原またはCEAまたは胎便抗原100またはCD66eまたはCEACAM5）；インターロイキン2受容体（IL2R）アゴニスト、上皮成長因子受容体（癌原遺伝子c ErbB1または受容体チロシントランスポスファターゼerbB1またはHER1またはERBB1またはEGFRまたはEC2.7.10.1）；DNAリガーゼ（EC6.5.1.）阻害剤、DNAリガーゼ（EC6.5.1.）、DNAポリメラーゼアルファ（POLAまたはEC2.7.7.7）阻害剤；DNAプライマーゼ（EC2.7.7.6）阻害剤；リボヌクレオシドニリン酸レダクターゼ（リボヌクレオチドレダクターゼまたはRRMまたはEC1.17.4.1）阻害剤；RNAポリメラーゼII（RNAP IIまたはPol IIまたはEC2.7.7.6）阻害剤、DNAポリメラーゼ（EC2.7.7.7）阻害剤；DNAトポイソメラーゼII（EC5.99.1.3）阻害剤；CD22、メソ、DNAプライマーゼ（EC2.7.7.6）；プログラム細胞死1リガンド1（PD L1またはB7同族体1またはCD274）阻害剤；RNAポリメラーゼII（RNAP IIまたはPol IIまたはEC2.7.7.6）、ヒストンリシンNメチルトランスフェラーゼEZH2（ENX 1またはゼスト（Zeste）同族体2のエンハンサーまたはリシンNメチルトランスフェラーゼ6またはEZH2またはEC2.1.1.43）阻害剤；プログラム細胞死1リガンド1（PD L1またはB7同族体1またはCD274）、C-X-Cケモカイン受容体4型（FB22またはフューリンまたはHM89またはLCR1または白血球由来7回膜貫通ドメイン受容体またはリポ多糖類関連タンパク質3または間質細胞由来因子1受容体またはNPYRLまたはCD184またはCXCR4）アンタゴニスト；顆粒球コロニー刺激因子受容体（CD114またはGCSFRまたはCSF3R）アゴニスト、アデノシンデアミナーゼ（アデノシンアミノヒドロラーゼまたはADAまたはEC3.5.4.4）阻害剤；腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー17（B細胞成熟抗原またはCD269またはTNFRSF17）、不活性チロシントランスポスファターゼ膜貫通型受容体ROR1を発現する細胞に対して細胞傷害性（神経栄養チロシンキナーゼ受容体関連1またはROR1またはEC2.7.10.1）；T細胞表面糖タンパク質CD3ε鎖（T細胞表面抗原T3/Leu4ε鎖またはCD3E）、ジヒドロ葉酸レダクターゼ（DHFRまたはEC1.5.1.3）阻害剤；エフリンA型受容体2（上皮細胞キナーゼまたはチロシントランスポスファターゼ受容体ECKまたはEPHA2またはEC2.7.10.1）阻害剤；グルココルチコイド受容体（GRまたは核受容体サブファミリー3グループCメンバー1またはNR3C1）アゴニスト；マスト/幹細胞増殖因子受容体Kit（癌原遺伝子c KitまたはチロシントランスポスファターゼKitまたはv Kitハーディーザッカーマン（Hardy Zuckerman）4ネコ肉腫ウイルス癌遺伝子同族体またはパイバルドトレイト（Piebald Trait）タンパク質またはp145 c KitまたはCD117またはKITまたはEC2.7.10.1）阻害剤；血小板由来増殖因子受容体ベータ（ベータ型血小板由来増殖因子受容体またはCD140抗原様ファミリーメンバーBまたは血小板由来増殖因子受容体1またはCD140bまたはPDGFRBまたはEC2.7.10.1）阻害剤；チューブリン阻害剤；チロシントランスポスファターゼCSK（C Srcキナーゼまたはタンパク質チロシンキナーゼCYLまたはCSKまたはEC2.7.10.2）阻害剤；チロシントランスポスファターゼFyn（癌原遺伝子Synまたは癌原遺伝子c FynまたはSrc様キナーゼまたはp59 FynまたはFYNまたはEC2.7.10.2）阻害剤；チロシントランスポスファターゼLck（白血球C末端Srcキナーゼまたはタンパク質YT16または癌原遺伝子LckまたはT細胞特異的タンパク質チロシンキナーゼまたはリンパ球細胞特異的タンパク質チロシンキナーゼまたはp56 LCKまたはLCKまたはEC2.7.10.2）阻害剤；チロシントランスポスファターゼYes（癌原遺伝子c Yesまたはp61 YesまたはYES1またはEC2.7.10.2）阻害剤、腫瘍壊死因子（カケチンまたはTNFアルファまたは腫瘍壊死因子リガンドスーパーファミリーメンバー2またはTNFαまたはTNF）阻害剤、転写3のシグナルトランスデューサーおよびアクチベーター（急性相応答因子またはDNA結合タンパク質APRFまたはSTAT3）阻害剤、Bcr-Ablチロシンキナーゼ（EC2.7.10.2）阻害剤；ジヒドロ葉酸レダクターゼ（DHFRまたはEC1.5.1.3）；エフリンA型受容体2（上皮細胞キナーゼまたはチロシントランスポスファターゼキナ

10

20

30

40

50

ーゼ受容体ECKまたはEPHA2またはEC2.7.10.1) ; マスト/幹細胞増殖因子受容体Kit
 (癌原遺伝子c KitまたはチロシントキナーゼKitまたはv Kitハーディーザッカー
 マン (Hardy Zuckerman) 4ネコ肉腫ウイルス癌遺伝子同族体またはパイバルドト
 レイト (Piebald Trait) タンパク質またはp145 c KitまたはCD117またはKITまた
 はEC2.7.10.1) ; 血小板由来増殖因子受容体ベータ (ベータ型血小板由来増殖因子受
 容体またはCD140抗原様ファミリーメンバーBまたは血小板由来増殖因子受容体1またはC
 D140bまたはPDGFRBまたはEC2.7.10.1) ; チューブリン; チロシントキナーゼCSK (C
 Srcキナーゼまたはタンパク質チロシンキナーゼCYLまたはCSKまたはEC
 2.7.10.2) 阻害剤、チロシントキナーゼFyn (癌原遺伝子Synまたは癌原遺伝
 子c FynまたはSrc様キナーゼまたはp59 FynまたはFYNまたはEC2.7.10.2) 阻害剤
 ; チロシントキナーゼLck (白血球C末端Srcキナーゼまたはタンパク質YT16
 または癌原遺伝子LckまたはT細胞特異的特異的タンパク質チロシンキナーゼまたはリン
 パ球細胞特異的タンパク質チロシンキナーゼまたはp56 LCKまたはLCKまたはEC2.7.1
 0.2) 阻害剤; チロシントキナーゼYes (癌原遺伝子c Yesまたはp61 Yesまた
 はYES1またはEC2.7.10.2) 阻害剤、カスパーゼ9 (アポトーシスプロテアーゼMch 6
 またはアポトーシスプロテアーゼ活性化因子3またはICE様アポトーシスプロテアーゼ6
 またはCASP9またはEC3.4.22.62) アクチベーター; 前立腺幹細胞抗原 (PSCA)、腫
 瘍において優先的に発現される黒色腫抗原 (癌/精巣抗原130またはOpa相互作用タン
 パク質4またはOIP4または黒色腫の優先的に発現される抗原またはPRAME)、転写3のシ
 グナルトランスデューサーおよびアクチベーター (急性相応答因子またはDNA結合タン
 パク質APRFまたはSTAT3) 阻害剤、CD44抗原 (CDw44またはエピカン (Epican)
 または細胞外マトリックス受容体IIIまたはGP90リンパ球ホーミング/接着受容体または
 HUTCH Iまたはヘパリン硫酸プロテオグリカンまたはエルメス (Hermes) 抗原または
 ヒアルロン酸受容体または食作用糖タンパク質1またはCD44)、AXL (アネクセレクト
 (anexelekto)) 受容体チロシンキナーゼ、GAS6、TAM受容体チロシンキナーゼ、T
 YRO-3 (Brt、Dtk、Rse、SkyおよびTifとしても知られる)、AXL (Ark、Tyro7お
 よびUfoとしても知られる) およびMER (EyK、NymおよびTyro12としても知られる
)、CTLA4、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー8 (CD30L受容体または
 Ki 1抗原またはリンパ球活性化抗原CD30またはCD30またはTNFRSF8)、カスパーゼ
 9 (アポトーシスプロテアーゼMch 6またはアポトーシスプロテアーゼ活性化因子3また
 はICE様アポトーシスプロテアーゼ6またはCASP9またはEC3.4.22.62) アクチベーター
 ; ガングリオシドGD2を発現する細胞に対して細胞傷害性; プロスタグランジンG/H
 シンターゼ1 (シクロオキシゲナーゼ1またはCOX1またはプロスタグランジンエンドペ
 ルオキシドシンターゼ1またはプロスタグランジンH2シンターゼ1またはPTGS1またはE
 C1.14.99.1) 阻害剤; サイトカイン、インターロイキン、クローディン6 (スクリン (Skullin)
 またはCLDN6)、NKG2D、MICA、MICBおよびULBP 1-6、NKp30、B7
 H6 (NCR3LG1)、Bag6、B7ファミリー、CD40リガンド (T細胞抗原Gp39またはT
 NF関連活性化タンパク質または腫瘍壊死因子リガンドスーパーファミリーメンバー5ま
 たはCD154またはCD40LG) アクチベーター; インターロイキン12 (IL12) アクチベ
 ーター、インターロイキン3受容体サブユニットアルファ (IL3RAMast/幹細胞成長F
)、アクトル (actor) 受容体Kit (癌原遺伝子c KitまたはチロシントキナーゼKitまたはv
 Kitハーディーザッカーマン (Hardy Zuckerman) 4ネコ肉腫ウイルス癌遺伝子同族体
 またはパイバルドトレイト (Piebald Trait) タンパク質またはp145 c KitまたはCD117
 またはKITまたはEC2.7.10.1) アンタゴニスト; 癌原遺伝子チロシ
 ントキナーゼ受容体Ret (カドヘリンファミリーメンバー12または癌原遺伝子c
 RetまたはRETまたはEC2.7.10.1) 阻害剤; 受容体型チロシントキナーゼFLT
 3 (FMS様チロシンキナーゼ3またはFLサイトカイン受容体または幹細胞チロシンキナー
 ゼ1または胎児肝臓キナーゼ2またはCD135またはFLT3またはEC2.7.10.1) アンタゴ
 ニスト; 血管内皮細胞増殖因子受容体1 (Fms様チロシンキナーゼ1またはチロシント
 キナーゼ受容体FLTまたはチロシントキナーゼFRTまたは血管透過性因子

10

20

30

40

50

受容体またはVEGFR1またはFLT1またはEC2.7.10.1) アンタゴニスト; 血管内皮細胞増殖因子受容体2 (胎児肝臓キナーゼ1またはキナーゼ挿入ドメイン受容体またはタンパク質チロシンキナーゼ受容体flk1またはVEGFR2またはCD309またはKDRまたはEC2.7.10.1) アンタゴニスト; 血管内皮細胞増殖因子受容体3 (Fms様チロシンキナーゼ4またはチロシントタンパク質キナーゼ受容体FLT4またはVEGFR3またはFLT4またはEC2.7.10.1) アンタゴニスト、カスパーゼ9 (アポトーシスプロテアーゼMch 6またはアポトーシスプロテアーゼ活性化因子3またはICE様アポトーシスプロテアーゼ6またはCASP9またはEC3.4.22.62) アクチベーター、細胞傷害性 (Cytocytotoxic) Tリンパ球タンパク質4 (細胞傷害性Tリンパ球関連抗原4またはCD152またはCTLA4) アンタゴニスト、骨髄細胞表面抗原CD33 (シアル酸結合性Ig様レクチン3またはgp67またはCD33)、肝細胞増殖因子受容体 (癌原遺伝子c Metまたはチロシントタンパク質キナーゼMetまたはHGF/SF受容体または散乱係数受容体またはMETまたはEC2.7.10.1)、上皮細胞接着分子 (腺癌関連抗原または細胞表面糖タンパク質Trop 1または上皮細胞表面抗原または上皮糖タンパク質314またはKS 1/4抗原またはKSAまたは腫瘍関連カルシウムシグナルトランスデューサー1またはCD326またはEPCAM)、ガングリオシドGD2、ルイスY抗原 (CD174)、潜在型膜タンパク質1 (タンパク質p63またはLMP1)、ムチン1 (乳癌関連抗原DF3またはエプシアリン (Episialin) またはH23AGまたはクレブス・フォン・デン・ルンゲン (Krebs Von Den Lungen) 6またはPEMTまたはピーナツツ反応性尿ムチンまたは多型上皮ムチンまたは腫瘍関連上皮膜抗原または腫瘍関連ムチンまたはCD227またはMUC1)、T細胞受容体ベータ1鎖C領域 (TRBC1)、血管内皮細胞増殖因子受容体2 (胎児肝臓キナーゼ1またはキナーゼ挿入ドメイン受容体またはタンパク質チロシンキナーゼ受容体flk 1またはVEGFR2またはCD309またはKDRまたはEC2.7.10.1)、BCMA、PD-1、インターロイキン6受容体、NKR2、CX-072、Tリンパ球タンパク質4 (細胞傷害性Tリンパ球関連抗原4またはCD152またはCTLA4) アンタゴニスト; セリン/トレオニンタンパク質キナーゼB Raf (p94または癌原遺伝子B Rafまたはv Rafマウス肉腫ウイルス癌遺伝子同族体B1またはBRAFまたはEC2.7.11.1) 阻害剤、ムチン16 (卵巣癌関連腫瘍マーカーCA125または卵巣癌腫抗原CA125またはMUC16); Bcr-Ablチロシンキナーゼ (EC2.7.10.2) 阻害剤; チロシントタンパク質キナーゼCSK (C Srcキナーゼまたはタンパク質チロシンキナーゼCYLまたはCSKまたはEC2.7.10.2) 阻害剤; チロシントタンパク質キナーゼFyn (癌原遺伝子Synまたは癌原遺伝子c FynまたはSrc様キナーゼまたはp59 FynまたはFYNまたはEC2.7.10.2) 阻害剤; チロシントタンパク質キナーゼLck (白血球C末端Srcキナーゼまたはタンパク質YT16または癌原遺伝子LckまたはT細胞特異的タンパク質チロシンキナーゼまたはリンパ球細胞特異的タンパク質チロシンキナーゼまたはp56 LCKまたはLCKまたはEC2.7.10.2) 阻害剤; チロシントタンパク質キナーゼYes (癌原遺伝子c Yesまたはp61 YesまたはYES1またはEC2.7.10.2) 阻害剤、サイクリン依存性キナーゼ1 (p34タンパク質キナーゼまたは細胞分裂タンパク質キナーゼ1または細胞分裂制御タンパク質2同族体またはCDK1またはEC2.7.11.22またはEC2.7.11.23) 阻害剤; サイクリン依存性キナーゼ2 (p33タンパク質キナーゼまたは細胞分裂タンパク質キナーゼ2またはCDK2またはEC2.7.11.22) 阻害剤; 顆粒球マクロファージコロニー刺激因子受容体サブユニットアルファ (CDw116またはCD116またはCSF2RA) アゴニスト、EGFRVIII、チロシントタンパク質キナーゼSYK (脾臓チロシンキナーゼまたはp72 SykまたはSYKまたはEC2.7.10.2) 阻害剤、アルファフェトプロテイン (アルファ1フェトプロテインまたはアルファフェトグロブリンまたはAFP)、癌/精巣抗原1 (自己免疫原性癌/精巣抗原または癌/精巣抗原6.1またはL抗原ファミリーメンバー2またはCTAG1AまたはCTAG1B); HBV抗原、EGFRファミリーメンバー、ヘリン (Herin)、チロシントタンパク質キナーゼBTK (ブルトンチロシンキナーゼまたはB細胞前駆体キナーゼまたは無ガンマグロブリン血症チロシンキナーゼまたはBTKまたはEC2.7.10.2) 阻害剤、CD4、上皮細胞接着分子 (腺癌関連抗原または細胞表面糖タンパク質Trop 1または上皮細胞表面抗原または上皮糖タンパク質314またはKS 1/4抗

10

20

30

40

50

原またはKSAまたは腫瘍関連カルシウムシグナルトランスデューサー1またはCD326またはEPCAM)、プロリルエンドペプチダーゼFAP(170kDa黒色腫膜結合ゼラチナーゼまたはジペプチジルペプチダーゼFAPまたは膜内在性セリンプロテアーゼまたは線維芽細胞活性化タンパク質アルファまたはゼラチン分解プロテアーゼFAPまたはセブラーゼまたはFAPまたはEC3.4.21.26またはEC3.4.14.5)、神経細胞接着分子1(モノクローナル抗体5.1H11によって認識される抗原またはCD56またはNCAM1);上皮成長因子受容体(癌原遺伝子c ErbB1または受容体チロシントタンパク質キナーゼerbB1またはHER1またはERBB1またはEGFRまたはEC2.7.10.1)アンタゴニスト、チロシントタンパク質キナーゼ膜貫通型受容体ROR1(神経栄養チロシンキナーゼ受容体関連1またはROR1またはEC2.7.10.1);ウィルムス腫瘍タンパク質(WT33またはWT1);インターロイキン13受容体サブユニットアルファ2(インターロイキン13結合タンパク質またはCD213a2またはIL13RA2)、トロホブラスト糖タンパク質(M6P1または5T4癌胎児性抗原または5T4癌胎児性トロホブラスト糖タンパク質またはWnt活性化阻害性因子1またはTPBG)、SLAMファミリーメンバー7(CD319または膜タンパク質FOAP 12またはCD2様受容体活性化細胞傷害性細胞または新規Ly9またはタンパク質19AまたはCD2サブセット1またはCS1またはSLAMF7)、B細胞リンパ腫2(Bcl2)阻害剤;DNA(シトシン5)メチルトランスフェラーゼ1(CXXC型ジンクフィンガータンパク質9またはDNAメチルトランスフェラーゼHsa1またはMCMTまたはDNMT1またはEC2.1.1.37)阻害剤、ROR1、CD19&CD40L、アビジン(EGFRiiv)、葉酸受容体、CD30、pmel CD*8 T、CD33、NKR2、上皮腫瘍抗原(ETA)、チロシナーゼ、黒色腫関連抗原、rasの異常産物、p53、アルファフェトプロテイン(AFP)、CA-125、CA15-3、CA27-29、CA19-9、カルシトニン、カルレチニン、CD34、CD99MIC 2、CD117、クロモグラニン、サイトケラチン(種々の種類:TPA、TPS、Cyfra21-1)、デスミン、上皮膜抗原(EMA)、第VIII因子、CD31 FL1、グリア線維酸性タンパク質(GFAP)、総嚢胞性疾患流体タンパク質(Gross cystic disease fluid protein)(GCDFP-15)、HMB-45、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン(hCG)、免疫グロブリン、インヒビン、ケラチン(種々の種類)、リンパ球マーカー(種々の種類)、BCR-ABL、Myo D1、筋肉特異的アクチン(MSA)、神経フィラメント、ニューロン特異的エノラーゼ(NSE)、胎盤アルカリホスファターゼ(PLAP)、前立腺特異的抗原(PSA)、PTPRC(CD45)、S100タンパク質、平滑筋アクチン(SMA)、シナプトフィジン、チミジンキナーゼ、サイログロブリン(Tg)、甲状腺転写因子-1(TTF-1)、腫瘍M2-PK、ピメンチン、SV40、アデノウイルスE1b-58kd、IGF2B3、遍在性(低レベル)、カリクレイン4、KIF20A、レングシン(Lengsin)、Meloe、MUC5AC、未熟ラミニン受容体、タグ-72、HPV E6、HPV E7、BING-4、カルシウム活性化クロライドチャネル2、サイクリン-B1、9D7、Ep-CAM、EphA3、テロメラーゼ、SAP-1、BAGEファミリー、CAGEファミリー、GAGEファミリー、MAGEファミリー、SAGEファミリー、XAGEファミリー、LAGE-1、PRAME、SSX-2、pmel17、チロシナーゼ、TRP-1/-2、P.ポリペプチド、MC1R、β-カテニン、前立腺特異的抗原、BRCA1、BRCA2、CDK4、CML66、フィブロネクチン、MART-2、Ras、TGF-ベータ受容体II、T細胞受容体(TCR)、BLOC1S6、CD10/ネプリライシン、CD24、CD248、CD5/分化5のクラスター、CD63/Tspan-30/テトラスパニン-30、CEACAM5/CD66e、CT45A3、CTAG1A、CXORF61、DSE、GPA33、HPSE、KLK3、LCP1、LRIG3、LRRRC15、巨核球増強因子、MOK、MUC4、NDNL2、OCIAD1、PMPCB、PTOV1、RCAS1/EBAG9、RNF43、ROPN1、RPLP1、SARNP、SBEM/MUCL1、TRP1/TYRP1、CA19-9、不活性チロシントタンパク質キナーゼ膜貫通型受容体ROR1(神経栄養チロシンキナーゼ受容体関連1またはROR1またはEC2.7.10.1)、ALKチロシンキナーゼ受容体(未分化リンパ腫キナーゼまたはCD246またはALKまたはEC2.7.10.1)、前立腺幹細胞抗原(PSCA)、腫瘍において優先的に発現される黒色腫抗原(癌/精巣抗原130またはOpa相互作用タンパク質4またはOIP4または黒色腫の優先的に発現される抗原またはPRAME)、転写3のシグナルトランスデューサーおよびアクチベーター(急性相応答因子またはDNA結合タンパク質A

10

20

30

40

50

PRFまたはSTAT3) 阻害剤、CD44抗原 (CDw44またはエピカン (Epican) または細胞外マトリックス受容体IIIまたはGP90リンパ球ホーミング/接着受容体またはHUTCH Iまたはヘパリン硫酸プロテオグリカンまたはエルメス (Hermes) 抗原またはヒアルロン酸受容体または食作用糖タンパク質1またはCD44)、CD40リガンド (T細胞抗原Gp 39またはTNF関連活性化タンパク質または腫瘍壊死因子リガンドスーパーファミリーメンバー5またはCD154またはCD40LG) アクチベーター; 腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー13B (膜貫通アクチベーターおよびCAML相互作用物質またはCD267またはTACIまたはTNFRSF13B); 腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー17を発現する細胞に対して細胞傷害性 (Cytocytotoxic) (B細胞成熟抗原またはCD269またはTNFRSF17)、CD276抗原 (B7同族体3または4Ig B7 H3または共刺激分子またはCD276)、骨髄細胞表面抗原CD33 (シアル酸結合Ig様レクチン3またはgp67またはCD33)、ADPリボシルシクラーゼ/サイクリックADPリボースヒドロラーゼ1 (サイクリックADPリボースヒドロラーゼ1またはT10または2'ホスホADPリボシルシクラーゼ/2'ホスホサイクリックADPリボーストランスフェラーゼまたはADPリボシルシクラーゼ1またはCD38またはEC3.2.2.6またはEC2.4.99.20)、C型レクチンドメインファミリー14メンバーA (上皮成長因子受容体5またはEGFR5またはCLEC14A)、肝細胞増殖因子受容体 (癌原遺伝子c Metまたはチロシンタンパク質キナーゼMetまたはHGF/SF受容体または散乱係数受容体またはMETまたはEC2.7.10.1)、上皮細胞接着分子 (腺癌関連抗原または細胞表面糖タンパク質Trop 1または上皮細胞表面抗原または上皮糖タンパク質314またはKS 1/4抗原またはKSAまたは腫瘍関連カルシウムシグナルトランスデューサー1またはCD326またはEPCAM)、ガングリオシドGD3、インターロイキン13受容体サブユニットアルファ2 (インターロイキン13結合タンパク質またはCD213a2またはIL13RA2); カップ骨髄腫抗原 (KMA)、ラムダ骨髄腫抗原 (LMA)、潜在型膜タンパク質1 (タンパク質p63またはLMP1)、黒色腫関連抗原、Tリンパ球活性化抗原CD80を発現する細胞に対して細胞傷害性 (活性化B7-1抗原またはCTLA 4対抗受容体B7.1またはCD80); Tリンパ球活性化抗原CD86を発現する細胞に対して細胞傷害性 (活性化B7-2抗原またはCTLA 4対抗受容体B7.2またはCD86)、不活性チロシンタンパク質キナーゼ膜貫通型受容体ROR1 (神経栄養チロシンキナーゼ受容体関連1またはROR1またはEC2.7.10.1)、Fasアポトーシス阻害性分子3 (IgM Fc断片受容体またはFas誘導性アポトーシスTosoのレギュレーターまたはTOSOまたはFAIM3またはFCMR)、T細胞受容体ベータ1鎖C領域 (TRBC1)、血管内皮細胞増殖因子受容体2 (胎児肝臓キナーゼ1またはキナーゼ挿入ドメイン受容体またはタンパク質チロシンキナーゼ受容体flk 1またはVEGFR2またはCD309またはKDRまたはEC2.7.10.1)、アルファフェトプロテイン (アルファ1フェトプロテインまたはアルファフェトグロブリンまたはAFP)、癌/精巣抗原1 (自己免疫原性癌/精巣抗原NY ESO1または癌/精巣抗原6.1またはL抗原ファミリーメンバー2またはCTAG1AまたはCTAG1B)、T細胞表面糖タンパク質CD5 (リンパ球抗原T1/Leu 1またはCD5)、プロリルエンドペプチダーゼFAP (170kDa黒色腫膜結合ゼラチナーゼまたはジペプチジルペプチダーゼFAPまたは膜内在性セリンプロテアーゼまたは線維芽細胞活性化タンパク質アルファまたはゼラチン分解プロテアーゼFAPまたはセプラーゼまたはFAPまたはEC3.4.21.26またはEC3.4.14.5)、神経細胞接着分子1 (モノクローナル抗体 5.1H11またはCD56またはNCAM1によって認識される抗原)、C型レクチンドメインファミリー12メンバーA (骨髄阻害性C型レクチン様受容体または樹状細胞関連レクチン2またはC型レクチン様分子1またはCLEC12A)、インテグリンアルファV (ビトロネクチン受容体サブユニットアルファまたはCD51またはITGAV); インテグリンベータ6を発現する細胞に対して細胞傷害性 (ITGB6)、インターロイキン13受容体サブユニットアルファ2 (インターロイキン13結合タンパク質またはCD213a2またはIL13RA2)、トロホブラスト糖タンパク質 (M6P1または5T4癌胎児性抗原または5T4癌胎児性トロホブラスト糖タンパク質またはWnt活性化阻害性因子1またはTPBG)、トロホブラスト糖タンパク質 (M6P1または5T4癌胎児性抗原または5T4癌胎児性トロホブラスト糖タンパク質またはWnt活性化阻害剤因子1またはTPB

10

20

30

40

50

G)、C型レクチンドメインファミリー12メンバーA(骨髄阻害剤C型レクチン様受容体または樹状細胞関連レクチン2またはC型レクチン様分子1またはCLEC12A)、SLAMファミリーメンバー7(CD319または膜タンパク質FOAP 12またはCD2様受容体活性化細胞傷害性細胞または新規Ly9またはタンパク質19AまたはCD2サブセット1またはCS1またはSLAMF7)、SLAMファミリーメンバー7(CD319または膜タンパク質FOAP 12またはCD2様受容体活性化細胞傷害性細胞または新規Ly9またはタンパク質19AまたはCD2サブセット1またはCS1またはSLAMF7)、免疫グロブリン、多剤耐性関連タンパク質3(MRP3)、癌原遺伝子チロシンタンパク質キナーゼABL1、前立腺酸性ホスファターゼ、OY-TES-1、ACSM2A、アルファ-アクチニン-4、ペリリピン-2、アルファ-フェトプロテイン、リンパ系急性転化癌遺伝子(Lbc)オンコプロテイン、アルデヒドデヒドロゲナーゼ1ファミリーメンバーA1(ALDH1A1)、AML、ANKRD17、NY-BR-1、アネキシンII、ARHGAP17、ARHGAP30、ARID1B、小胞体常在タンパク質、5'-アミノイミダゾール-4-カルボキサミド-1-ベータ-d-リボヌクレオチドトランスホルミラーゼ(transfolmylase)/イノシニカーゼ(AICRT/I)、ATR、ATXN2、ATXN2L、BAGE1、BCL11A、Bcl-xL、切断点クラスター領域、サバイビン、リビン(Livin)/ML-IA P、HM1.24、BTBドメイン含有2(BTBD2)、C6ORF89、炭酸脱水酵素IX、CLCA2、CRT2、CAMEL、CANタンパク質、カスパーゼ-5、カスパーゼ-8、KM-HN-1、CCDC88B、サイクリンB1、サイクリンD1、CCNI、CDC2、CDC25A、CDC27、CDK12、腸カルボキシシルエステラーゼ、CEP95、CHAF1A、コアクトシン(Coactosin)様1、CPSF、CRYBA1、TRAG-3、マクロファージコロニー刺激因子、CSNK1A1、黒色腫関連コンドロイチン硫酸プロテオグリカン(MC SP)、カテプシンH、北九州肺癌抗原1(Kita-kyushu lung cancer antigen 1)、P450 1B1またはCYP1B1、DDR1、DEK癌遺伝子、DEK-CAN、ディックコプフ(Dickkopf)-1(DKK1)、DNAJC8、DSCAML1、EEF2、延長因子Tu GTP結合ドメイン含有またはSNRP116、EIF4EBP1、ヒトメナ(Mena)タンパク質、EP300、ETV5、TEL1またはETV6、ゼステ(zeste)同族体2のポリコム群タンパク質エンハンサー(EZH2)、F2R、F4.2、FAM53C、線維芽細胞成長因子5またはFGF5、白血球1中のホルミン関連タンパク質(Formin related protein in leukocytes 1)(FMNL1)、フィブロモジュリン(Fibromodulin)(FMOD)、FNDC3B、FKHR、GDP-L-フコース、GAS7、GFI1、GIGYF2、GPNMB、O、A1、GPSM3、GRK2、GRM5、H3F3A、HAUS3、HERC1、HERV-K-MEL、HIVEP2、HMGN、HMHA1、ヘムオキシゲナーゼ-1(HO-1)、HNRPL、ヘパラナーゼ、HMSD-vによってコードされたmHA、HSPA1A、Hsp70、HSPB1、最初期応答遺伝子X-1(immediate early response gene X-1)(IEX-1)、インスリン様成長因子(IGF)-II mRNA結合タンパク質3(IMP-3)、IP6K1、IRS2、ITGB8、JUP、RU2AS、KANSL3、KLF10、KLF2、KLK4、KMT2A、K-ras、低密度脂質受容体(LDLR)、LDLR-FUT、Mac-2-結合タンパク質、KIAA0205、LPP、LRP1、LRRC41、LSP1、LUZP1、リンパ球抗原6複合体遺伝子座K(lymphocyte antigen 6 complex locus K)(LY6K)、MACF1、MAP1A、MAP3K11、MAP7D1、マトリリン-2、Mcl-1、MDM2、Malic 酵素、MEF2D、MEFV、乳汁脂肪小球膜タンパク質BA46(ラクトアドヘリン(lactadherin))、メラノトランスフェリン(Melanotransferrin)、GNT-VまたはN-アセチルグルコサミニトランスフェラーゼ(acetylglucosaminyltransferase)V、MIIP、MMP14、マトリックスメタロプロテイナーゼ-2、MORC2、黒色腫抗原p15、MUC2、MUM、MYC、MYL9、非定型ミオシンクラスI遺伝子(Unconventional myosin class I gene)、N4BP2、NCBP3、NCOA1、NCOR2、NFATC2、NFYC、NIFK、ニネイン(Ninein)、NPM、NPM1-ALK1、N-ras、OAS3、Pポリペプチド、OGT、OS-9、ErbB3-結合タンパク質1、PAGE-4、P21活性化セリンキナーゼ2(PAK2)、ネオ-PAP、PARP12、PAX3、PAX3-FKHR、PCBP2、ホスホグリセラーゼキナーゼ1(PKG1)、PLEKHM2、前骨髄球性白血病またはPML、PML-RARA、POLR2A、シクロフィリンB、PPP1CA、PPP1R3B、ペルオキシレドキシン5、プロテイナーゼ3、副甲状腺ホルモ

10

20

30

40

50

ン関連タンパク質 (Parathyroid hormone-related protein) (PTHrP)、受容体
型プロテインチロシンホスファターゼカッパ、MG50、NY-MEL-1またはRAB38、RAG
E、RALGAPB、RARアルファ、RBM、RCSD1、リカバリン、RERE、RGS5、RHAMM
/CD168、RPA1、リボソーマルタンパク質L10a、リボソーマルタンパク質S2、RREB
1、RSRP1、RTCB、SART、SCAP、マンマグロビンA、セセルニン (Secernin) 1、
SDCBP、SETD2、SF3B1、腎遍在性タンパク質1、SIK1、SIRT2、SKI、ヘアピン結
合タンパク質、SLC35A4、プロステイン (Prostein)、SLC46A1、SNRPD1、SOG
A1、SON、SOX10、SOX11、SOX2、SOX-4、精子タンパク質17、SPEN、SRRM2
、SRSF7、SRSF8、SSX1、SSX2またはHOM-MEL-40、SSX4、STAT1、STEAP、S
TRAP、ART-1、SVIL、HOM-TES-14/SCP1、CD138、SYNM、SYNPO、SYT、SY
T15、SYT-SSX1、SYT-SSX2、SZT2、TAPBP、TBC1D10C、TBC1D9B、hTERT
、THNSL2、THOC6、TLK1、TNS3、TOP2A、TOP2B、ATP依存性インターフェロ
ン応答性 (ATP-dependent interferon-responsive) (ADIR)、TP53、トリオー
スリン酸イソメラーゼまたはTPI1、トロポミオシン-4、TPX2、TRG、T細胞受容体ガ
ンマ代替リーディングフレームタンパク質 (T-cell receptor gamma alternate rea
ding frame protein) (TARP)、TRIM68、前立腺特異的タンパク質一過性受容体
電位-p8 (Prostate-specific protein transient receptor potential-p8) (tr
p-p8)、TSC22D4、TTKタンパク質キナーゼ (TTK)、チミジル酸シンターゼ (TYM
S)、UBE2A、ユビキチンコンジュゲイティング酵素異型Kua、COA-1、USB1、NA8
8-A、VPS13D、BING4、WHSC1L1、WHSC2、WNK2、WT1、XBP1、XPO1、ZC
3H14、ZNF106、ZNF219、パピローマウイルス結合因子 (PBF)、E3ユビキチン-タ
ンパク質リガーゼUBR4からなる受容体/リガンド/標的の群から選択される抗原に結合す
る抗原結合ドメインを含み得る。

10

20

30

40

50

【0245】

本開示のいくつかの実施形態において、TCR、CAR、および/またはSUPRA-CARは、
上に列挙した受容体/リガンド/標的の群から選択される抗原に結合する抗原結合ドメ
インを含まないこともある。

【0246】

いくつかの好ましい実施形態において、TCR、CAR、および/またはSUPRA-CARは、C
D19、CD20、CD22、GD2、CD133、EGFR、GPC3、CEA、MUC1、メソテリン、I
L-13R、PSMA、ROR1、CAIX、Her2からなる群から選択される抗原に結合する抗原
結合ドメインを含み得る。

【0247】

タンパク質をコードする核酸の導入後、NKT細胞、T細胞、もしくは樹状細胞、またはN
KT細胞 (複数)、T細胞 (複数)、もしくは樹状細胞 (複数) は、培養中で増殖させ得
る。細胞を培養および増殖させるための適切な方法は、当業者によく知られている。増殖
後、本開示の方法は、前記細胞を、NKT細胞活性化因子、T細胞活性化因子、または樹状
細胞活性化因子で活性化するステップをさらに含み得る。NKT細胞活性化因子、T細胞活
性化因子、または樹状細胞活性化因子は、上記において詳細に説明されている通りであり
得る。

【0248】

いくつかの実施形態において、AVM_NKT、AVM-T細胞、および/またはAVM樹状細胞
もしくは標的化AVM_NKT、AVM-T細胞、および/またはAVM樹状細胞は、核酸、dsR
NA、siRNA、マイクロRNA、dsDNA、ssDNA、cDNA、rRNA、mRNA、tRNA、siR
NA、dsRNAi、RNAi、有機化合物、細胞毒性薬物、抗体、ベドチン、オゾガマイシン (o
zogamicine)、エムタンシン、デルクステカン、メルタンシン、マホドチン、チュー
プリン阻害剤、モノメチルオーリスタチンE (MMAE) およびモノメチルオーリスタチン
F (MMAF) はドラスタチン10のペプチドアナログである、マイタンシノイド、ピンカ
アルカロイド、カリチアマイシン、デュオカルマイシン、ピロロベンゾジアゼピンダイマ
ー、タリリン (talirine)、テシリン (tesirine)、インドリノベンゾジアゼピン偽二

量体、soravtansine、DM1、DM4、神経伝達物質、DNAインターカレーター、代謝拮抗薬、エンドスタチン、ニューロトロフィン、化学療法薬、もしくは増殖因子、または抗体、毒素、放射活性、抗生物質、抗真菌剤、抗ウイルス剤、受容体、ウイルス、サイトカイン、脂質、ケモカイン、ペプチドおよびタンパク質、抗寄生虫剤、ホルモン、抗原、神経活性薬剤、受容体アゴニストまたはアンタゴニスト、小分子、または任意の種類の生物学的ペイロードもしくは生物学的に活性なペイロードなどのペイロードを送達するために使用される。

【0249】

本開示のいくつかの実施形態において、本開示の細胞は、上に列挙されたペイロードの1つまたは複数ではないペイロードを送達するために使用され得る。

10

【0250】

本開示によって、また、対象において、癌、自己免疫性疾患、または感染性疾患（微生物病とも呼ばれる）を治療する方法も提供される。いくつかの実施形態において、治療方法は、アウトラインを詳細に示したように、対象において、ナチュラルキラーT細胞（NKT細胞）の集団を生産する方法である。いくつかの実施形態において、治療方法は、本明細書の別の場所で説明されているように、対象において、NKT細胞の集団を動員する方法である。いくつかの実施形態において、治療方法は、上にアウトラインを詳細に示したように、対象において、T細胞の集団を生産する方法である。いくつかの実施形態において、治療方法は、上にアウトラインを詳細に示したように、対象において、樹状細胞の集団を生産する方法である。いくつかの実施形態において、治療方法は、上にアウトラインを詳細に示したように、対象において、NKT細胞、T細胞、および/または樹状細胞の集団を生産する方法である。他の実施形態において、治療方法は、治療有効用量の本開示の単離されたNKT細胞、T細胞、および/または樹状細胞を対象に投与することを含む方法である。これらは、上にアウトラインを示したように、単離されたNKT細胞またはNKT細胞の集団、単離されたT細胞またはT細胞の集団、ならびに単離された樹状細胞または樹状細胞の集団の任意のものであり得、上記の増殖および非増殖、ならびに/または活性化もしくは非活性化、ならびに/またはトランスフェクトもしくは非トランスフェクト細胞を含む。これらの実施形態において、対象、癌、自己免疫性疾患、感染性疾患、および/または治療有効性のメカニズムは、上記において詳細に説明されている通りであり得る。

20

30

【0251】

治療方法が、治療有効用量の本開示の単離されたNKT細胞、T細胞、および/または樹状細胞を対象に投与することを含む方法である実施形態において、単離された細胞が投与される対象は、その細胞を単離したのと同じ対象であり得る。このような実施形態において、その治療は、自家細胞治療と呼ばれ得る。用語「自家（autologous）」とは、個体がヒトであろうとその他の動物であろうと、後にその材料が再導入されるのと同じの個体由来する、任意の材料を指す。治療方法が、治療有効用量の本開示の単離されたNKT細胞、T細胞、および/または樹状細胞を対象に投与することを含む方法である他の実施形態において、単離された細胞が投与される対象は、その細胞を単離した対象とは異なり得る。このような実施形態において、その治療は、同種異系細胞療法と呼ばれ得る。用語「同種異系（allogeneic）」とは、個体がヒトであろうと他の動物であろうと、一個体由来する材料であり、次いでそれが同一種の別の個体に導入される、任意の材料を指す。すなわち、治療方法が、治療有効用量の本開示の単離されたNKT細胞、T細胞、および/または樹状細胞を対象に投与することを含む方法である実施形態において、細胞は、自家起源または同種異系起源のどちらに由来してもよい。

40

【0252】

本開示による対象における癌、自己免疫性疾患、または感染性疾患を治療する方法は、NKT細胞活性化因子、T細胞活性化因子、および/または樹状細胞活性化因子を対象に投与するステップをさらに含み得る。これらは、上記において詳細に説明されている通りであり得る。

50

【0253】

本明細書で使用される場合、用語「投与すること」とは、当業者に知られている種々の方法および送達システムのいずれかを使用する、薬剤の対象への物理的導入を指す。本明細書において開示されている薬剤の例示的投与経路として、静脈内、筋肉内、皮下、腹腔内、脊髄または例えば、注射または注入によるその他の非経口投与経路があげられる。語句「非経口投与」とは、本明細書において、経腸および局所投与以外の、通常、注射による投与様式を意味し、それらに限定されないが、静脈内、筋肉内、動脈内、くも膜下腔内、リンパ内、病巣内、関節内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、嚢下、くも膜下、脊髄内、硬膜外および胸骨内注射および注入ならびにin vivoエレクトロポレーションがあげられる。いくつかの実施形態では、本明細書において開示されている薬剤は、非経口ではない経路によって、例えば、経口的に投与される。その他の非経口ではない経路として、局所、表皮または粘膜投与経路、例えば、鼻腔内、経膈、直腸性、舌下または局所的な経路があげられる。

10

【0254】

語句「全身注射」とは、本明細書において、中でも、非排他的に、静脈内の、腹膜内の、皮下の、鼻腔粘膜下による、舌の、気管支鏡検査による、静脈内の、動脈内の、筋肉内の、眼内の、線条体内の、皮下の、皮内の、経皮パッチによる、皮膚パッチによる、パッチによる、脳脊髄液の中への、門脈の中への、脳の中への、リンパ系の中への、胸腔内、後眼窩の、皮内の、脾臓の中への、リンパ内のものに関する。

20

【0255】

用語「注射部位」とは、本明細書において、中でも、非排他的に、腫瘍内の、または腎臓もしくは肝臓もしくは脾臓もしくは心臓もしくは肺もしくは脳もしくは脾臓もしくは眼などの臓器内の、筋肉内の、眼内の、線条体内の、皮内の、経皮パッチによる、皮膚パッチによる、パッチによる、脳脊髄液の中への、脳の中へのものに関する。

30

【0256】

本開示のいくつかの好ましい実施形態において、グルコルチコイド受容体調節剤は、経口投与され得る。本開示の治療方法が治療有効用量の本開示の単離されたNKT細胞、T細胞、および/または樹状細胞を対象に投与することを含む方法である実施形態において、細胞は、なかでも、コラーゲンマトリックス、細胞外マトリックス組成物、フィブリンまたは他の細胞外マトリックス材料で作られている生体高分子マイクロスレッド、細胞外マトリックス材料および生分解性材料を含むパッチ、フィブリンパッチ、アルギン酸またはアガロースベースのパッチ、細胞外マトリックス材料とデキストランなどの成分に非限定的に関連し得る生分解性の生理学的に不活性な材料から構成されるスキャフォールド、器官特異的な抗原または結合性分子によるコーティング幹細胞、ex vivoで消化されたドナーの器官または死体の器官由来のスキャフォールドまたは脱細胞化器官としても知られるレムナント細胞外マトリックス、およびコンタクトレンズによって、器官または腫瘍に直接的に投与され得る。好ましくは、細胞は、静脈内注射、腹腔内注射、リンパ内注射、胸腔内注射、脳脊髄液(CSF)中への注入、腫瘍内への直接注入、または固形腫瘍の上もしくは近傍に置いたゲルとしてからなる群から選択される方法によって対象に投与される。

40

【0257】

本開示のいくつかの実施形態において、本明細書において開示されている薬剤および細胞のための投与経路は、上に列挙された経路の1つまたは複数でなくてもよい。

- - -

【0258】

本開示は、また、上記において詳細に説明されているように、ナチュラルキラーT細胞(NKT細胞)の集団を生産する方法、T細胞の集団を生産する方法、および/または樹状細胞の集団を活性化する方法において使用するための、グルコルチコイド受容体(GR)調節剤およびICAM3調節剤も提供する。本開示は、また、対象において、癌、自己免疫性疾患、または感染性疾患(微生物病とも呼ばれる)を治療する方法において使用するためのグルコルチコイド受容体(GR)調節剤およびICAM3調節剤も提供し、ここで、前

50

記治療方法は、上記において詳細に説明されているように、対象において、ナチュラルキラーT細胞（NKT細胞）の集団を生産/活性化/動員する方法である。好ましい実施形態は、上記において詳細に説明されているように、ナチュラルキラーT細胞（NKT細胞）の集団を生産する方法、T細胞の集団を生産する方法、および/または樹状細胞の集団を活性化する方法において使用するためのグルココルチコイド、および対象において、癌、自己免疫性疾患、または感染性疾患を治療する方法において使用するためのグルココルチコイドを含み、ここで、前記治療方法は、上記において詳細に説明されているように、対象において、ナチュラルキラーT細胞（NKT細胞）の集団を生産する方法、T細胞の集団を生産する方法、および/または樹状細胞の集団を活性化する方法である。他の好ましい実施形態は、上記において詳細に説明されているように、NKT細胞の集団を動員する方法において使用するためのグルココルチコイドを含む。特に好ましい実施形態のいくつかにおいて、グルココルチコイドは、デキサメタゾンである。

10

【0259】

本開示によって、また、上記において詳細に説明されているように、ナチュラルキラーT細胞（NKT細胞）の集団を生産する方法、T細胞の集団を生産する方法、および/または樹状細胞の集団を活性化する方法において使用するための治療薬の製造におけるグルココルチコイド受容体（GR）調節剤またはICAM3調節剤の使用も提供される。本開示は、また、対象において、癌、自己免疫性疾患、または感染性疾患（微生物病とも呼ばれる）を治療する方法において使用するための治療薬の製造におけるグルココルチコイド受容体（GR）調節剤またはICAM3調節剤の使用も提供し、ここで、前記治療方法は、上記において詳細に説明されているように、ナチュラルキラーT細胞（NKT細胞）の集団を生産する方法、T細胞の集団を生産する方法、および/または樹状細胞の集団を活性化する方法である。

20

【0260】

本開示は、また、ナチュラルキラーT細胞（NKT細胞）の集団を誘導するためのグルココルチコイド受容体（GR）調節剤またはICAM3調節剤の使用も提供し、ここで、前記ナチュラルNKT細胞の集団は、上記において詳細に説明されているように、対象において、ナチュラルキラーT細胞（NKT細胞）の集団を生産する方法によって誘導される。本開示は、また、T細胞の集団を誘導するためのグルココルチコイド受容体（GR）調節剤またはICAM3調節剤の使用も提供し、ここで、前記T細胞の集団は、上記において詳細に説明されているように、対象において、T細胞の集団を生産する方法によって誘導される。本開示は、また、樹状細胞の集団を活性化するためのグルココルチコイド受容体（GR）調節剤またはICAM3調節剤の使用も提供し、ここで、前記樹状細胞の集団は、上記において詳細に説明されている通り、対象において、樹状細胞の集団を活性化する方法によって活性化される。

30

- - -

【0261】

本開示は、また、誘導多能性幹細胞（iPSC）を生産する方法も提供し、前記方法は、本開示のNKT細胞、T細胞、または樹状細胞をリプログラミングしてiPSCを生産することを含む。iPSCを生産する方法において使用するための本開示のNKT細胞、T細胞、または樹状細胞は、上記において詳細に説明されている通り、対象において、ナチュラルキラーT細胞（NKT細胞）、T細胞、または樹状細胞の集団を生産する方法によって生産および単離されたNKT細胞であり得る。

40

【0262】

開示されているiPSCを生産する方法のいくつかの実施形態において、リプログラミングは、Oct3/4、Klf4、Sox2、およびC-mycをコードする1つまたは複数の発現カセットを、本開示の細胞内に導入することを含む。いくつかの実施形態において、リプログラミングは、Oct3/4、KLF4、Sox2、およびC-mycをコードするmRNAを細胞内に導入することを含む。開示されているiPSCを生産する方法のいくつかの他の実施形態において、リプログラミングは、Sox1、Sox3、Sox15、Klf1、Klf2、Klf5、L-myc、N-myc

50

、Nanog、および/またはLIN28の1つまたは複数をコードする1つまたは複数の発現カセットを、細胞内に導入することをさらに含み得る。他の実施形態において、リプログラミングは、Sox1、Sox3、Sox15、Klf1、Klf2、Klf5、L-myc、N-myc、Nanog、および/またはLIN28をコードするmRNAの1つまたは複数を、細胞内に導入することをさらに含み得る。発現カセットまたはコードするmRNAを細胞内に導入するための適切な方法は、当業者によく知られており、例えば、エレクトロポレーション法、細胞マイクロインジェクション法、またはリポソームベースのトランスフェクション法による。iPSCにおいて非多能性細胞をリプログラミングするためのレトロウイルスシステム（レンチウイルスシステムおよびアデノウイルスシステムを含む）の使用は、記述が存在する（Stadtfield et al, 2008（これは、参照によりその全体が本明細書に援用される））。生体細胞のiPSCへのリプログラミングは、また、ウイルストランスフェクションシステムを使用することなく、プラスミドによっても実現され得る（Okita et al, 2008（これは、参照によりその全体が本明細書に援用される））。

10

【0263】

Oct-3/4

Oct-3/4（Pou5f1；Bioclone, San Diego CAから入手可能なcDNA）は、オクタマー（「Oct」）転写因子のファミリーの1つであり、多能性の維持において決定的な役割を果たす。Oct-3/4+細胞においてOct-3/4が存在しない場合（割球および胚性幹細胞など）、自発的なトロホブラスト分化が引き起こされ、Oct-3/4が存在する場合、よって、胚性幹細胞の多能性および分化能が生じる。「Oct」ファミリーの種々の他の遺伝子（Oct-3/4に非常に近い遺伝子であるOct1およびOct6を含む）は誘導を誘発することができず、よって、これは誘導プロセスに対するOct-3/4の排他性を示している。

20

【0264】

Klfファミリー：

Klfファミリーの遺伝子のKlf4は、マウスiPS細胞の生成のための因子である。Klf2（Bioclone, Inc., San Diego, CAから入手可能なcDNA）およびKlf4（Bioclone, Inc., San Diego, CAから入手可能なcDNA）は、iPS細胞を生成させることができる因子であり、関連する遺伝子であるKlf1（Bioclone, Inc., San Diego, CAから入手可能なcDNA）およびKlf5（Bioclone, Inc., San Diego, CAから入手可能なcDNA）も、効率は劣るが、同様である。

30

【0265】

Soxファミリー

Soxファミリーの遺伝子は、Oct-3/4（これは、多能性幹細胞で排他的に発現している）とは対照的に多能性幹細胞および単能性幹細胞に関連しているが、Oct-3/4と同様に、多能性の維持に関連している（Bowles et al, 2000（これは、参照によりその全体が本明細書に援用される））。Sox2（Bioclone, San Diego, CAから入手可能なcDNA）は、誘導のために使用された最初の遺伝子であったが、Soxファミリーの他の遺伝子も誘導プロセスにおいて同様に働くことが見いだされている。Sox1（Bioclone, Inc., San Diego, CAから入手可能なcDNA）は、Sox2と同様の効率で、iPS細胞を生じさせ、遺伝子Sox3（Bioclone, Inc., San Diego, CAから入手可能なヒトcDNA）、Sox15、およびSox18もまた、効率は劣るが、iPS細胞を生じさせる。

40

【0266】

Mycファミリー

Mycファミリーの遺伝子は、癌に関係する癌原遺伝子である。C-myc（Bioclone, Inc., San Diego, CAから入手可能なcDNA）は、マウスiPS細胞の生成に関係する因子である。しかしながら、C-mycは、ヒトiPS細胞の生成には不必要であり得る。C-myc誘導iPS細胞を移植されたマウスの25%が致命的な奇形腫を発症したため、iPS細胞の誘導における「myc」ファミリーの遺伝子の使用は、臨床的療法としてのiPS細胞の可能性のために問題がある。N-myc（Bioclone, Inc., San Diego, CAから入手可能なcDNA）およびL-mycは、C-mycの代わりに、同様の効率で、誘導することが確認されている。

50

【0267】

Nanog

胚性幹細胞において、Nanog (Bioclone, Inc., San Diego, CAから入手可能なcDNA) は、Oct-3/4およびSox2と共に、多能性の誘導において重要である (Chambers et al, 2003 (これは、参照によりその全体が本明細書に援用される))。

【0268】

LIN28

LIN28 (Bioclone, Inc., San Diego, CAから入手可能なcDNA) は、分化および増殖に関連する胚性幹細胞および胚性癌腫細胞において発現するmRNA結合タンパク質である (Moss & Tang, 2003 (これは、参照によりその全体が本明細書に援用される))。

【0269】

いくつかの実施形態において、開示されているiPSCを生産する方法は、本開示のiPSCの分化を誘導するステップをさらに含む。いくつかの好ましい実施形態において、開示されている方法は、本開示のiPSCのNKT細胞への分化を誘導することをさらに含み得る。よって、本開示は、また、NKT細胞の集団を生産する方法も提供し、前記方法は、本開示による方法によって生産されたiPSCをNKT細胞系列に分化させることを含む。いくつかの実施形態において、開示されている方法は、本開示のiPSCのT細胞への分化を誘導することをさらに含み得る。よって、本開示は、また、T細胞の集団を生産する方法も提供し、前記方法は、本開示による方法によって生産されたiPSCをT細胞系列に分化させることを含む。他の実施形態において、開示されている方法は、本開示のiPSCの樹状細胞への分化を誘導することをさらに含み得る。よって、本開示は、また、樹状細胞の集団を生産する方法も提供し、前記方法は、本開示による方法によって生産されたiPSCを樹状細胞系列に分化させることを含む。このような分化した細胞は、本開示に従って、対象において、癌、自己免疫性疾患、または感染性疾患 (微生物病とも呼ばれる) を治療する方法において利用され得る。

【0270】

本開示によって、本明細書において開示されている方法のいずれかによって生産または動員された単離されたNKT細胞、単離されたT細胞、および単離された樹状細胞、ならびに本明細書において開示されている方法のいずれかによって生産または動員されたNKT細胞、T細胞、および樹状細胞の単離された集団も開示される。また、本明細書の別の場所で詳細に説明されている表面タンパク質のパターンによって特徴付けられるNKT細胞、T細胞、および樹状細胞、ならびにNKT細胞、T細胞、および樹状細胞の単離された集団、ならびに本開示に治療方法におけるそのような細胞の使用も開示される。

【実施例】

【0271】

以下の実施例は、高用量のグルココルチコイド受容体アゴニストが、末梢血リンパ球のほぼ完全なリンパ球枯渇を (好中球、血小板、RBC、および幹細胞の細胞数に影響を与えないことなく) 引き起こすことに加えて、T細胞とNKT細胞の新規な集団の生産を誘導し得、ならびに活性化樹状細胞の新規な集団を動員し得ることを実証する。

【0272】

これらの実施例は、また、NKT細胞の既知の特性を示すことに加えて、高用量のグルココルチコイド受容体アゴニストによって誘導されたNKT細胞の集団は、新規な表面タンパク質発現パターンを有し、これによって、癌細胞を直接的に貪食することが可能になること、および固形癌に対して増強された細胞毒性的有効性を示すことが可能になることを実証する。

【0273】

高用量のグルココルチコイドアゴニストは、よって、癌、およびリンパ球などの免疫細胞によって媒介される疾患の治療において使用するための、有望な療法の典型となる。

【0274】

[材料および方法]

急性高用量のデキサメタゾンとは、また、本明細書において、Dex、AugmenStem（商標）、PlenaStem（商標）、またはAVM0703とも呼ばれ得る。急性高用量のデキサメタゾン（AVM0703）の投与後に誘導されるNKT細胞の新規な集団は、また、本明細書において、AVM-NKT細胞とも呼ばれ得る。急性高用量のデキサメタゾン（AVM0703）の投与後に誘導されるT細胞の新規な集団は、また、本明細書において、AVM-T細胞とも呼ばれ得る。急性高用量のデキサメタゾン（AVM0703）の投与後に誘導される樹状細胞の新規な集団は、また、本明細書において、AVM樹状細胞とも呼ばれ得る。

【0275】

初期リンパ球枯渇研究のために、ナイーブC57Bl/6マウスを、経口胃管栄養によって18 mg/kg HED DPで処理した。C57Bl/6雄マウスは、Taconic Bioscience（German town, NY）から入手し、少なくとも1週間、実験室条件に馴化させた。マウスは、18 mg/kgのリン酸デキサメタゾン（DP）またはプラセボの経口投与を1回受け、タイムポイントまで維持された。各投与タイムポイント群には、表3による同齢かつ同条件のプラセボ群を用意した。タイムポイント24時間、48時間、72時間、5日、7日、11日、13日は、GLPグレードのAVM0703およびプラセボを使用して投与を受けた。タイムポイント6時間、21日、28日、35日は、GMPグレードのAVM0703およびプラセボを使用して投与を受けた。マウスは、研究タイムポイントに達した時点で、以下のように安楽死させた。マウスを、イソフルランガスで麻酔した。麻酔されたら、血液を心臓穿刺によって抜き取り、直ちにヘパリン処理済マイクロチューブ中に入れた。10 mLの5 U/mLヘパリン/PBSを、腹部大動脈を介した逆行性灌流のためのゆっくりした押出しによる注入のために使用し、残ったすべての血液を脈管構造から押し出した。次に、250 μ Lの血液を、ラベンダートップのEDTA処理済マイクロチューブに移し、フローサイトメトリーによる分析のために、Flow Contract Site Labs（Bothell, WA）のLynette Brownへと輸送した。残りの血液は、全血球カウントおよび臨床化学のために、Phoenix Labs（Mukilteo, WA）に送付した。

【0276】

誘導されたNKT細胞の集団（AVM-NKT）の特徴付けのために、ナイーブC57Bl/6マウスを、経口胃管栄養によって、12~45 mg/kg HED DPにおける高用量AVM0703によって処理した。末梢血を、次に、所定の時間間隔でフローサイトメトリーによって分析し、異なる免疫細胞集団を特徴付けした。AVM0703による処理の後、2つのNKTの集団、すなわちCD3^{med}CD49b⁺と同定されたNKT細胞と、CD3^{high}CD49b⁺と同定されたAVM-NKT集団を同定した。AVM-NKT細胞は、CD3^{high}CD49b⁺について蛍光活性化セルソーティング（FACS）を使用して単離され得る（CD3^{high}=平均蛍光強度が 2×10^4 を超える）。

【0277】

[実施例1ー急性高用量のグルココルチコイド受容体アゴニストは、末梢血リンパ球のほぼ完全なリンパ球枯渇を引き起こすが、ユニークなNKT細胞の集団を誘導する]

国際特許出願PCT/US2019/054395において、本著者らは、高用量のグルココルチコイド受容体アゴニストが、末梢血リンパ球のほぼ完全なリンパ球枯渇を引き起こし、ならびにリンパ器官における胚中心数を減少させ、および胸腺リンパ球を枯渇させ得ることを実証する一連の実験を示している。これらの効果は、好中球、血小板、RBC、および幹細胞（造血幹細胞（HSC）と間葉系幹細胞（MSC）の両方）の細胞数に実質的に影響を及ぼすことなく達成される。

【0278】

ここで、ナイーブマウスにおいて実施された実験によって、高用量のグルココルチコイド受容体アゴニストの投与が、好中球、血小板、赤血球（RBC）、および幹細胞（造血幹細胞（HSC）と間葉系幹細胞（MSC）の両方）の細胞数に実質的に影響を及ぼすことなく、末梢血リンパ球のほぼ完全なリンパ球枯渇をもたらすことが示される。興味深いこと

に、高用量のグルココルチコイド受容体アゴニストは、また、NKT細胞のアップレギュレーションを誘導することも見いだされた。

【0279】

図1に示すように、高用量のデキサメタゾン（18 mg/kg HED DP）は、プラセボと比較して、絶対リンパ球数（ALCマイナスNKおよびNKT細胞）を有意に減少させ、この効果は、投与後最大21日間持続する。投与後6および48時間において、ほぼ完全なリンパ球除去が観察され、この効果は、標準的なCy/Flu化学療法（13 mg/kg HEDのシクロホスファミドおよび0.8 mg/kg HEDのフルダラビン）によって得られる効果と同等である。

【0280】

高用量のデキサメタゾンは、選択的に、TおよびBリンパ球を除去し（標準的なCy/Flu化学療法と同等；図2）、単球を除去し（Cy/Flu化学療法より優秀；図3）、および、標的臨床用量において好中球をリンパ球枯渇させる（図4）。好塩基球（6時間のタイムポイントにおいてのみ減少した）、好酸球（24および48時間のタイムポイントにおいてのみ減少した）、血小板（図5参照）、およびRBCは、すべて温存され、一方で、HSC（図6）およびMSCは、温存されるか、または増大する。（* $p < 0.05$ ；# $p < 0.0001$ ）

【0281】

驚くべきことに、高用量のデキサメタゾンは、また、NKTのアップレギュレーション（図7）、およびNKT細胞の新規な集団（AVM-NKT）の生産を誘導することも示された。フローサイトメトリーで分析した場合、これらの新規なAVM-NKT細胞は、CD49b+かつCD3 very bright（CD3highCD49b+）である。先に記述されているNKT細胞は、AVM-NKT細胞（CD3medCD49b+；図8）よりも1 log低いMFIでCD3を発現する。AVM-NKT細胞は、高用量（HEDで18.1 mg/kg）のデキサメタゾンおよびベタメタゾン（グルココルチコイド受容体アゴニストである）の投与後48時間においてマウスの血液中に現れるが、標準的なCy/Flu化学療法によっては誘導されない。

【0282】

用量漸増試験によって、6~12 mg/kg HEDのデキサメタゾン塩基の単回投与が、AVM-NKT細胞を誘導し得ることが示される。15 mg/kg HEDのデキサメタゾン塩基は、AVM-NKT細胞の特に口バストな生産を誘導し、6+6 mg/kg HED投与スケジュールも同様である。

【0283】

【実施例2-AVM-NKT細胞は、in vivoのTおよびBリンパ球除去のために重要である】
ナイーブC57Bl/6雄マウスの末梢血からの単核細胞、または脾細胞の単一細胞を、in vivoで急性高用量のAVM0703がもたらすピーク血中濃度と等しい濃度のAVM0703と共にインキュベートした。in vitroの末梢血単核球または脾細胞の単一細胞に対するAVM0703の添加後72時間まで、アポトーシスは観察されなかった。末梢血単核球または脾細胞のin vitroのアポトーシスが起らないことは、in vivoのリンパ球除去は、大部分が、AVM-NKT細胞の誘導によるということを示す。

【0284】

【実施例3-AVM-NKT細胞は、腫瘍部位へとホーミングする】

予備的な実験において、ナイーブC57Bl/6マウスを、高用量のデキサメタゾンで処理し、末梢血を所定の時間間隔でフローサイトメトリーによって分析して、異なる免疫細胞集団を特徴付けした。高用量のデキサメタゾンによる処理後、2つのNKTの集団、すなわちCD3medCD49b+と定義されるNKT細胞、およびCD3highCD49b+と定義されるAVM-NKTの新規な集団が同定された（図8）。

【0285】

AVM-NKT細胞は、薬理学的用量を超える（HEDで18.1 mg/kg）デキサメタゾン（AVM0703）またはベタメタゾンの投与後48時間において、ナイーブマウスの血液中に現れることが見いだされた。逆に、AVM-NKT細胞は、標準的なCy/Flu化学療法によっても、メチルプレドニゾンによっても、いかなる有意な程度にも誘導されない。

10

20

30

40

50

【0286】

図9および表2に示すように、正常なマウスにおいて、AVM-NKT細胞は、デキサメタゾン投与の48時間以内に脾臓において誘導され、デキサメタゾン投与後48時間からの末梢血中で明白であり、およびデキサメタゾン投与後13日まで血流中で依然として明らかである。AVM-NKT細胞は、ナイーブプラセボ処理マウスの脾臓において検出されない。シクロホスファミド/フルダラビン投与は、この新規なNKT集団を誘導しない。

表2：AVM0703処理あり、およびなしのナイーブおよびA20マウスにおける、血液、脾臓、および腫瘍中のAVM-NKT細胞の存在

【表2】

AVM-NKT 細胞 の存在	3 時間 血液	3 時間 脾臓	3 時間 腫瘍	48 時間 血液	48 時間 脾臓	48 時間 腫瘍
ナイーブ プラセボ	ND	ND	NA	陰性	陰性	NA
ナイーブ AVM0703	ND	ND	NA	+++	陽性	NA
A20 モデル プラセボ	+	+++	+	陰性	ND	+
A20 モデル AVM0703	++	----	++++	陰性	ND	+++

10

20

NA：適用できない；ND：実施せず

【0287】

正常な無疾患マウスにおいて観察されるAVM-NKTのアップレギュレーションの時間経過とは対照的に、A20 B細胞リンパ腫担持マウスにおけるAVM-NKT細胞の定量によって、AVM-NKT細胞は、末梢血中に存在しないことが見いだされた。これに代えて、これらの腫瘍担持マウスにおいて、AVM-NKT細胞は、腫瘍部位（この部位は、デキサメタゾン投与後48時間において分析した場合、ネクロシスの増大が明白である）に向かうように見える（図10）。

30

【0288】

これと整合して、高用量のデキサメタゾンは、A20モデルにおいて腫瘍増殖を有意に遅らせることが示された（図11；実施例15）。A20細胞は、in vitroにおいて、高用量のデキサメタゾン投与後72時間において、約30%がアポトーシスを起こすに過ぎないので、AVM-NKT細胞は、腫瘍増殖の制御において役割を果たすと考えられる。

【0289】

採取時の細胞密度 1.8×10^7 細胞/mLで、200万個のA20 Bリンパ腫細胞を、等しい体積のマトリゲル（それぞれ100 μ L）と混合し、Balb/cマウスの左側腹部に皮下注射（合計体積200 μ L）し、B細胞リンパ腫の固形腫瘍モデルを作成した。腫瘍が確立した後（およそ7日、または約100～150 mm³前後（これは、確立した腫瘍である））、マウスを、以下に示す投与表に従って処理した。腫瘍体積は、週に3回ノギスで測定し、腫瘍体積は、等式 $V=L \times W^2 \times 0.5$ を使用して算出した。体重もまた、週に3回、および、適切な投薬量を決定するために、投与日に測定した。マウスは、腫瘍体積が1500 mm³に達したら、または20%を超える体重減少があったら、研究エンドポイントであると判断した。マウスは、研究エンドポイントに達した時点で、以下のように安楽死させた。マウスを、イソフルランガスで麻酔した。麻酔されたら、血液を心臓穿刺によって抜き取り、10

40

50

mLの5 U/mLのヘパリン/PBSで灌流した。腫瘍を、マウスの右後方側の皮膚をはぐことによって、右側腹部から除去した。皮膚を引き延ばし、ピンで留め、メスで穏やかにこすり取ることによって腫瘍を皮膚から切り離した。腫瘍は、48時間固定した後、70%エタノールに移し、カセット中で4℃で保存した。腫瘍は、薄切および染色するために、HistotoxLabs (Bolder, CO) に発送した。腫瘍中のNKT細胞は、NKp46染色によって同定された。

【0290】

【実施例4ー血液癌は、末梢血中のAVM-NKT細胞の濃度を上昇させる】

マウスに、TまたはB細胞リンパ腫を、対数増殖期の1~5Mのリンパ腫細胞を尾静脈注射することによって接種した。6時間~13日後、マウスから血液を採取し、血液中のAVM-NKT数を、CD3 very high (Tリンパ球よりも少なくとも0.5 log高いMFI) かつCD49b陽性の細胞にゲーティングするか、またはNKp46にゲーティングしたフローサイトメトリーによって決定する。ナイーブマウスまたは固形腫瘍担持マウス（例えば、マトリゲルに包み、側腹部にscで移植したTまたはBリンパ腫細胞など）と比較して、循環するTまたはBリンパ腫細胞を有するマウスは、末梢血中に有意に増加した数のAVM-NKTを有する。

【0291】

【実施例5ーナイーブBalb/cマウスにおいて、約29 mg/kg以上（DPとして投与）の用量のAVM0703の投与後48時間において、骨髄および脂肪組織中で、AVM-NKTが誘導される】

Balb/cマウスは、MHCハプロタイプ「d」を有する：H-2Kは、d (H-2Kd) である。H-2Dは、d (H-2Dd) である。H2-Lは、d (H-2Ld) である。Aαβは、d,dである。Eαβは、d,dである。Mls1は、bである。Mls2は、aである。I-Aは、d (I-Ad) である。I-Eは、d (I-Ed) である。Qa-1は、b (Qa-1b) である。Qa-2は、a (Qa-2a) である。

【0292】

C57Bl/6マウスはMHCハプロタイプ「b」を有する：H-2Kは、b (H-2Kb) である。H-2Dは、b (H-2Db) である。H2-Lは、nullである。Aαβは、b,bである。Eαβは、b,bである。Mls1は、bである。Mls2は、bである。I-Aは、b (I-Ab) である。I-Eは、nullである。Qa-1は、b (Qa-1b) である。Qa-2は、a (Qa-2a) である。

【0293】

ナイーブBalb/cマウスにおいて誘導されたAVM NKTは、ナイーブC57Bl/6マウスにおいて誘導された末梢血AVM-NKTと同様に、CD3 MFI highであり、かつナイーブBalb/cマウスにおけるAVM-NKTは、TCRガンマ/デルタ陽性である。多くの細胞は、NKp46陰性であり、これは、活性化されていないことを示す。この実施例は、MHC発現が標的器官を決定し得ることを実証する。

【0294】

MHCは、AVM_NKT細胞の輸送を制御し得る：AVM_NKT細胞は、ナイーブAVM0703処理C57Bl6雄マウスにおいて血液中にある。AVM_NKT細胞は、ナイーブAVM0703処理Balb/c雄マウスにおいて脂肪および骨髄中にある。AVM_NKT細胞は、AVM0703処理腫瘍担持Balb/c雄マウスにおいて腫瘍中にある。ナイーブBalb/cマウスにおける新たなNKTは、また、tCRgd陽性、B220-、NKp46+/-、Ly6G-、CD4-、CD8-、CD3high、MFI10492、およびCD49b+でもある。

【0295】

【実施例6ーAVM-NKTの特徴付け】

最初の研究によって、AVM_NKT細胞は、高用量のグルココルチコイド受容体アゴニスト（例えば、デキサメタゾンおよびベタメタゾン）によって処置された動物の末梢血中に、処置後48時間ごろに現れることが見いだされた。フローサイトメトリーによって分析したとき、高用量のグルココルチコイド受容体アゴニストによって誘導されたAVM-NKT細胞の新規な集団は、CD49b+かつCD3 very bright (CD3highCD49b+) であるこ

10

20

30

40

50

とが見いだされた。対照的に、以前に記述されたNKT細胞は、AVM-NKT細胞（CD3medCD49b+；図8）よりも1 log低いMFIでCD3を発現する。

【0296】

その後の実験において、C57Bl/6動物を、高用量のデキサメタゾン（15 mg/kg HEDのデキサメタゾン塩基）で処理し、末梢血を所定の時間間隔でフローサイトメトリーによって分析して、異なる免疫細胞集団、および特にAVM-NKT細胞の新規な集団を特徴付けた。

【0297】

CD4

高用量のグルコルチコイド受容体アゴニストによって誘導されたAVM-NKT細胞は、CD4 very bright（CD4high）である。CD4メジアン蛍光強度は、他のCD4+ T細胞の典型的なNKTイベントについてのCD4 MFIよりも高い。CD4 MFIは、15 mg/kgのHEDのデキサメタゾン塩基投与後、6時間～13日の間ずっと一定のままである（図16）。

【0298】

CD8

高用量のグルコルチコイド受容体アゴニストによって誘導されたAVM-NKT細胞は、CD8dimである。CD8+MFIは、6時間のタイムポイントにおいて、典型的NKT細胞よりも1 log高いとまではいかず、その後、次の5日間にわたって直線的に低下する。15 mg/kgのHEDのデキサメタゾン塩基投与後72時間および第5日においてCD8+を維持するのは50%未満であるが、7～13日にCD8+を回復する（図17）。

【0299】

AVM-NKT細胞の大部分は、二重陽性ではない典型的NKTとは対照的に、CD4とCD8の二重陽性である（図12、13、14）。CD4とCD8について二重陰性であるAVM NKT細胞はない（図14）。既知のNKT細胞（CD3med）は、大部分が二重陰性またはCD4+であり、一部はCD8+細胞である（図14）。これらの既知のNKT細胞について、デキサメタゾン塩基投与後、CD4およびCD8発現パターンの経時的な変化はない。

【0300】

AVM-NKTは、15 mg/kgのHEDのデキサメタゾン塩基の投与後48時間においてCD4+CD8+であり、CD8の陽性は経時的に失われ、次いで、その後のタイムポイントにおいて、再びCD4+CD8+になるように見える。AVM0703投与後48時間において、CD4+CD8+は明白であり、第13日まで見いだされる。

【0301】

CD3

高用量のグルコルチコイド受容体アゴニストによって誘導されたAVM-NKT細胞は、CD3 very bright（CD3high）であり、文献に記載された既知のNKT細胞よりも約1 log高く、かつC57Bl/6雄マウスにおいて明白な他のNKT細胞よりも約1 log高いMFIでCD3を発現する（図15）。

【0302】

Ly6G

高用量のグルコルチコイド受容体アゴニストによって誘導されたAVM-NKT細胞は、Ly6G陽性である（図18）。Ly6Gは、完全に成熟しかつ分化した好中球または顆粒球についてのマーカーであり、また、抗腫瘍免疫応答とも関係づけられてきた。Ly6Gは、通常、単球および好中球および顆粒球のマーカーであり、これはAVM-NKTが既知のNKT細胞とは異なることを示しており、CD1dを発現する癌細胞を直接的に殺し、他のNK細胞ならびにBおよびTリンパ球を活性化し、サイトカインを分泌し得るだけでなく、癌細胞および病原体を直接的に貪食することもでき得ることを示している。

【0303】

TCRガンマ/デルタ

高用量のグルコルチコイド受容体アゴニストによって誘導されたAVM-NKT細胞は、TCRガンマデルタ陽性である。

【0304】

Ly6GおよびTCRガンマ/デルタの発現は、AVM-NKT細胞が、NKT細胞の既知の機能を有しているに加えて、癌細胞または病原体を直接的に貪食し得ることも示唆する。

【0305】

CD45

高用量のグルコルチコイド受容体アゴニストによって誘導されたAVM-NKT細胞は、CD45dimである。

【0306】

CD49b

高用量のグルコルチコイド受容体アゴニストによって誘導されたAVM-NKT細胞は、CD49b陽性である。CD49bは、ナチュラルキラー（NK）細胞のマーカーであり；CD49bを発現するNK細胞の細胞傷害性は、CD49bを発現しないNK細胞よりも著しく大きい。

【0307】

CD62L

高用量のグルコルチコイド受容体アゴニストによって誘導されたAVM-NKT細胞は、CD62L陽性である。

【0308】

NK1.1

高用量のグルコルチコイド受容体アゴニストによって誘導されたC57Bl/6マウスのAVM-NKT細胞は、NK1.1陽性である。NK1.1は、成熟NK細胞のマーカーであり；その活性化によって、NK細胞は、そうでなければ非感受性であるはずの標的を殺すように誘導され、また、増殖するようにも誘導され得る。

【0309】

Sca1

高用量のグルコルチコイド受容体アゴニストによって誘導されたAVM-NKT細胞は、Sca1 very brightである。Sca1（Ly6A）は、他のマーカーと共に造血幹細胞（HSC）を同定するために使用される一般的な生物学的マーカーである。AVM-NKT細胞上のSca1のbrightな発現は、その細胞が活性化メモリー幹細胞であることを示し得る。

【0310】

C-kit

高用量のグルコルチコイド受容体アゴニストによって誘導されたAVM-NKT細胞は、C-kit陰性である。よって、これらは造血幹細胞ではない。

【0311】

B220

高用量のグルコルチコイド受容体アゴニストによって誘導されたAVM-NKT細胞は、B220陰性である。B220は、B細胞についてのマーカーである。

【0312】

FoxP3

高用量のグルコルチコイド受容体アゴニストによって誘導されたAVM-NKT細胞は、FoxP3陰性（A FoxP3 negative）である。FoxP3は、制御細胞についてのマーカーである。従ってAVM-NKTは制御細胞ではなく、癌または病原体に対する免疫応答を弱めないはずである。

【0313】

TCRアルファ/ベータ

高用量のグルコルチコイド受容体アゴニストによって誘導されたAVM-NKT細胞は、TCRアルファ/ベータ陰性である。

【0314】

CD44+/-、CD69+/-、CD25+/-

高用量のグルコルチコイド受容体アゴニストによって誘導されたAVM-NKT細胞は、CD44+/-、CD69+/-、およびCD25+/-である。

【0315】

CD44発現は、エフェクターメモリーT細胞についての指示マーカーである。CD69およびCD25は、細胞活性化のマーカーである。

【0316】

上記の特徴付け実験に基づいて、高用量のグルコルチコイド受容体アゴニストによって誘導されたAVM-NKT細胞（それらは、Ly6GおよびTCRガンマ/デルタ陽性である）は、癌細胞および病原体を迅速に貪食し、CD1d発現を介して、癌細胞および脂質を提示する他の細胞を直接的に殺し、およびCD4とCD8の両型の長期Tリンパ球として働くことができる能力を有し得る、活性化されたエフェクターメモリー幹細胞型であると見られる。さらに、それらの細胞は、癌細胞または病原体に応答して、免疫応答のために重要な他の細胞を活性化し得るサイトカインを迅速に放出することもでき得る。

10

【0317】

AVM-NKT細胞が癌細胞を直接的に貪食する潜在能力を付加すると見られるということは、高用量のグルコルチコイド受容体アゴニストについての、固形癌のための治療薬としての潜在能力を拡大させる。汎用的な同種異系治療としての（単独、またはNKT活性化因子もしくはチェックポイント阻害剤と組み合わせて、のいずれか）、またはAVM-NKT-CARとしてのAVM-NKT細胞は、固形腫瘍の治療において、幅広い用途を有し得る。さらに、AVM-NKT細胞はAVM0703で処置するまで観察されないものなので、高齢者や癌患者におけるNKT数の少なさが自家療法のためのiNKTの使用を制限するのと違い、AVM-NKT数は治療を制限しないであろう。

20

【0318】

【実施例7－急性高用量のデキサメタゾン、T細胞およびB細胞リンパ腫において殺腫瘍効果を有する】

高用量のデキサメタゾンは、A20 B細胞リンパ腫腫瘍モデルにおいて、腫瘍増殖を有意に遅らせることが示された（図11）。A20 B細胞リンパ腫腫瘍モデルおよびT細胞リンパ腫の異種移植モデル（CCRF-CEM）におけるAVM-NKT生産および殺腫瘍効果のための最適な投薬スケジュールを調べるために、後続の一連の投薬実験を行った。試験された投薬スケジュールの概要を、以下の表3に示す。

表3：例示的な投薬スケジュール

30

40

50

【表 3】

研究	デザイン	AVM0703 用量 (DP) mg/kg HED	用量1	用量2	用量3	用量4	用量5	用量6	用量7	用量8	用量9
A20_1	反復	18	7	10	18	23	24	29	36	43	50
	# エントドポ イント after							1	3	1	耐性?
	1-10 完全壊死性は上記のように投薬された； マウス 1-5 完全壊死性はここに示すように投薬された										
A20-3	DRC	7, 18, 25	10	17	25	32	39	18&26 mg/kg 50-80%壊死性			
壊死 DRC を観察し、CD3 標識は DRC と逆相関した											
A20_4	組合せ CyFlu	18	1 1	AVM AVM CyFlu	1 4	AV M CyFlu CyFlu					
A20_5	DRC	18,22,25	15		38	45					
A20_7	AVM,APP,Mylan	18	9	16	23						
A20はマウス B リンパ腫である											
CCRF-CEM	異種移植ヒト T リンパ腫	18	7	14	21	28	35	42	49	56	63
腫瘍成長まったく無し											
DRC: 用量応答曲線 用量は、腫瘍移植後の日数											

【0319】

【実施例 8－AVM-NKT 細胞は、in vivo の T および B リンパ球枯渇を担う】

血液および脾臓を、ナイーブ C57Bl6 マウスから採取した。単核細胞を血液から単離し、シングルセル脾細胞を、脾臓から単離した。細胞は、最大 500 マイクロモラー濃度のリン酸デキサメタゾンと共に、72 時間までインキュベートしたが、in vitro のアポトーシスは観察されなかった。したがって、完全な in vivo の T および B リンパ球枯渇は、グルココルチコイド受容体の活性化のような受容体ベースのメカニズムではなく、AVM-NKT によって媒介されると見られる。

【0320】

10

20

30

40

50

〔実施例9－AVM-NKT細胞は、単離および増殖され、次いで、細胞療法前に患者をプレコンディショニングするために使用される〕

自家または同種異系AVM-NKT細胞は、細胞療法が施される前6～96時間に、IVまたはIPのいずれかで患者に投与される。細胞療法は、再生目的のため、癌を治療するため、自己免疫性疾患を治療するため、または感染、もしくは細胞療法が求められる任意の他の医学的状态を治療するためのものであり得る。

【0321】

〔実施例10－AVM-NKTは、腫瘍融解症候群を誘導する〕

AVM-NKTは、腫瘍を標的にし、軍隊のようにすべての側面から腫瘍に浸潤する攻撃細胞のバンドを形成する。腫瘍融解症候群が起こり、マウスにおいては、治療することができず、死を引き起こし得る。腫瘍融解症候群の臨床化学的マーカー、例えば尿酸が上昇する。腫瘍の全体的検査によって、腫瘍膜に包まれた、スラッジ様の油が見られる。

10

【0322】

〔実施例11－AVM-NKT細胞は、癌または他の重大な医学的処置のために患者を準備するために使用される〕

自家または同種異系AVM-NKT細胞は、化学療法、細胞療法、臓器または骨髄移植のような医学療法を受けることを妨げる活動状態にある患者に対して、IVまたはIPのいずれかで投与される。患者の活動状態は、医学的処置に適格になるように改善される。

【0323】

〔実施例12－AVM-NKT細胞は、腫瘍の偽性進行を引き起こす〕

20

AVM-NKT細胞で処理した腫瘍は、引き続き成長しているように見えるが、この成長は、AVM-NKT細胞が腫瘍に（サイトカインおよびケモカインの放出によって、または他の免疫細胞への直接的な関与によって）誘引する他の免疫細胞による、腫瘍の偽性進行である。最終的に、腫瘍は、完全に無細胞性になり、再吸収される。

【0324】

〔実施例13－AVM-NKT細胞は、任意の種類の癌、移植片対宿主病、自己免疫、または免疫療法の免疫関連有害事象を治療するために使用される〕

AVM-NKT細胞は、血液癌と固形癌の両方、ならびに類線維腫、良性腫瘍、および自己反応性TおよびBリンパ球に向かい、それらを標的にする。

【0325】

30

〔実施例14－急性高用量のグルコルチコイド受容体アゴニストは、T細胞および樹状細胞のユニークな集団も誘導する〕

実施例1～6に記載されているNKT細胞の新規な集団（AVM-NKT）に加えて、本著者らは、高用量のデキサメタゾンが、CD3 very high T細胞の新規な集団（AVM-T細胞；図20）、およびCD11b very high樹状細胞の新規な集団（AVM樹状細胞；図21）を動員することを示している。

【0326】

高用量のグルコルチコイド受容体アゴニストによって誘導されたAVM-T細胞は、CD3 very bright（CD3high）である。新規なAVM-NKT細胞と同様に、新規なAVM-T細胞は、典型的なTまたはNKT細胞よりも1～1.5 log高く、CD3を発現する（図20）。高用量のグルコルチコイド受容体アゴニストによって誘導されたAVM-T細胞は、CD4陽性である。高用量のグルコルチコイド受容体アゴニストによって誘導されたAVM-T細胞は、CD45dimである。高用量のグルコルチコイド受容体アゴニストによって誘導されたAVM-T細胞は、CD49b陽性（ヒトにおけるCD56陽性）である。高用量のグルコルチコイド受容体アゴニストによって誘導されたAVM-T細胞は、CD8陽性である。

40

【0327】

高用量のグルコルチコイド受容体アゴニストによって誘導されたAVM樹状細胞は、CD11b very bright（CD11b very high）である。CD11b very high AVM樹状細胞は、通常のCD11b+樹状細胞よりも約1 log高く、CD11bを発現する。高用量のデキサメタゾンは、また、血液において、通常のCD11b+樹状細胞の濃度を上昇させる（図21

50

）。

【0328】

高用量のグルココルチコイド（デキサメタゾン）は、新規なCD3 very high ナチュラルキラーT細胞（AVM-NKT）、新規なCD3 very high T細胞（AVM-T細胞）、およびCD11b very high 樹状細胞（AVM-樹状細胞）を動員するので、高用量のグルココルチコイド（例えば、デキサメタゾンおよびベタメタゾン）は、癌、自己免疫性疾患、および感染性疾患の治療において、臨床的有用性を有するであろう。

【0329】

実施例14および15に示すデータは、新規なAVM-NKTが、腫瘍を殺すために顕著に腫瘍にホーミングすること、およびチェックポイント阻害剤が無効であることが示されている癌モデルにおいて有効であることを実証している。AVM-NKT細胞は、（持続的に循環している他のNKおよびNKTとは対照的に）AVM0703処理の後にのみ動員されるため、AVM-NKT数は、患者において制限的ではないであろう。

【0330】

iNKT細胞は、A型インフルエンザが媒介する炎症および疾患重症度を低減させることが示されており、CD11b+DCは、呼吸器多核体ウイルスおよびインフルエンザA（H1N1）に対する保護に関係づけられている。より低いCD3およびCD11b発現レベルを有する細胞でもこれらにおいて有効であることが知られているので、動員されるCD3 very high NKTおよびT細胞を考慮すると、また通常のCD11b+樹状細胞数を増加させるだけではなくて典型的には観察されないCD11b very high発現樹状細胞の動員もすることから、高用量のグルココルチコイド（例えば、デキサメタゾンおよびベタメタゾン）はより一層有効となる蓋然性がある。

【0331】

【実施例15－急性高用量のデキサメタゾンは、B細胞リンパ腫のA20モデルにおいて腫瘍体積を減少させ全生存期間を改善する】

マウスA20リンパ腫モデルは、多数の直接的（免疫抑制分子PD-L1、IDO、およびIL-10の発現、および共刺激分子CD80の発現の欠如）および間接的（APCの機能のダウンレギュレーション、およびTreg細胞の誘導）免疫回避メカニズムを利用するので、非常に悪性度が高い腫瘍モデルである。さらに、以下に記載する研究においてAVM0703は、A20腫瘍が十分に確立するまで（体積で約120～400 mm³）投与しなかった。

【0332】

Balb/c雄マウスは、マトリゲルに埋め込んだA20 Bリンパ腫細胞を、側腹部に皮下接種された。腫瘍体積をノギス測定によってモニターし、腫瘍が確立（約150 mm³）したとき、または研究「AVM_CANMOD_05」のために十分に確立（約400 mm³）したとき、マウスを、7、18、22、または25 mg/kg HED用量におけるAVM0703で処理した。エンドポイントは、典型的には、腫瘍体積が1500 mm³であることと定義した。

【0333】

ネクロシスについてはHistoTox Labs（Boulder, CO）によって、または生存腫瘍についてはMetaMorph解析または明視野顕微鏡評価を使用して、盲検的にスコア化した腫瘍の解析によって、いくつかのAVM0703処理マウスは、測定可能な腫瘍体積にもかかわらず、完全にネクロシス的な、さらには完全に再吸収された腫瘍を有していた。ネクロシス（HistoTox Labsによって盲検的にスコア化された）は、18、22、および25 mg/kg用量の結果を組み合わせた場合に有意に高く、また、22および25 mg/kgのAVM0703処理マウスを個別に分析した場合にも有意に高かった。

【0334】

いくつかのAVM0703処理マウスは、研究終了時において、測定可能な腫瘍を有さないか、または、腫瘍は、完全にネクロシス的であるか、もしくはMetaMorphもしくは明視野顕微鏡検査によれば再吸収されているか、または、腫瘍は、HistoTox Labsによって、5という最大のネクロシススコアを付与された。これらのマウスを集め、フィッシャーの正確確率検定を使用して、分割表分析を行った。18～25 mg/kgのAVM0703

によって処理された52匹のマウスのうち、10匹のマウスは、先行する基準に基づき、完全奏功を有していた。これに対して、21匹のプラセボ処理マウスのうち、完全奏功は0であった。

【0335】

まとめると、これらのデータは、AVM0703が、18 mg/kg以上のHEDにおいて、悪性の高いリンパ腫に対して実質的な有効性を有することを示している（表4および5）。AVM0703処理は、また、パイロット異種移植モデルにおいて、ヒトT細胞リンパ腫CCRF-CEM増殖に対して、著しい阻害を引き起こすことも見いだされた（実施例15参照）。

表4：A20 B細胞リンパ腫モデルのまとめ

【表4】

			HistoTox Labs 壊死 H&E (0-5)	MetaMorph 壊死性パーセント	MetaMorph 生存腫瘍の面積 (AU × 1000)	いずれかの測定で完全壊死性／再吸収
プラセボ		平均	2.3 n=15	50 n=17	90 n=17	21 中 0
AVM0703	18, 22, 25 mg/kg	平均	2.9* n=41	59 n=40	75 n=40	** 52 中 10
	18 mg/kg	平均	2.7 n=15	59 n=18	66^ n=18	** 26 中 8
	22 mg/kg	平均	3.0* n=11	53 n=11	87 n=11	11 中 0
	25 mg/kg	平均	3.1* n=13	63 n=11	77 n=11	13 中 2
*p<0.05 unpaired t-test Welch's correction. ^p<0.06 unpaired t-test Welch's correction. **p<0.05 Fisher's exact test. AU =任意単位; H&E =ヘマトキシリンとエオシン						

表5：ネクロシス、死滅領域の割合（パーセント）、生存領域、顕微鏡的ネクロシス／無細胞性の割合（パーセント）の個別研究結果

10

20

30

40

50

【表 5】

投与時の腫瘍 mm ³	群	用量の 日数	最終用 量から 腫瘍採 取まで の日数	HistoTox Labs 壊死 H&E (0-5)	MetaMorph 壊死性パーセ ント	MetaMorph 生存腫瘍の面 積 (AU×1000)	EVOS 明視 野 壊死性／再 吸収のパー セント
391 mm ³ [1]	プラセボ	16	2	3,2,2,2,5,3	87, 57, 52, 39, 81	36, 91, 228, 141, 54	ND
	18 mg/kg			4,4,3,3,2	84, 91, 78, 68, 78	50, 55, 48, 74, 19	ND
	22 mg/kg			3,3,3,4	82, 64, 72, 83	75, 95, 52, 81	ND
	25 mg/kg			5,5,3,2	100, 72, 78, 51	6, 54, 157, 48	ND
120 mm ³ [2]	Placebo	7, 10, 18, 23, 24, 29, 36, 43		ND	ND	ND	10, 20
	18 mg/kg	3, 3, 6, 6, 3, 3	100, 100, 100, 100, 100, 100				
158 mm ³ [3]	プラセボ	9, 16, 23, 32		2,2			ND
	7 mg/kg		3	3,3			
	18 mg/kg		3	5,4			
	25 mg/kg		3	3,4			
142 mm ³ [4]	Placebo	11, 14	14-28	ND	60, 54, 64, 29	87, 97, 51, 182	ND
	18 mg/kg	11, 14	18-28		43, 53, 68, 50	108, 107, 50, 112	
	Cy/Flu	11, 14	76-81		36, 100, 100	169, 0, 0	
	18 mg/kg Cy/Flu	11, 14	6, 66-81		90, 100, 91, 65, 61	11, 0, 35, 25, 11	
384 mm ³ [5]	プラセボ	15, 31, 38, 45		2.5,2,3.5,2,3, 2.5, 1.5,1.5	75,38, 28,47, 59,15, 31, 43	26, 87, 110, 49, 80, 80, 71, 73	ND
	18 mg/kg		4-13	2,1,2,2.5,3,3, 2.5,1	71,17, 36,100, 51,33, 35,42, 69	53, 95, 76, 0, 67, 90, 97, 68, 27	マウス 11 腫瘍完全再 吸収
	22 mg/kg		1-15	2.5,3,3,3,2, 3.5,2.5	26,43, 62,36, 29,43, 45	77,67,56, 87,76,136,152	ND
	25 mg/kg		1-13	2,2.5,2,2.5,4, 3,2.5	56,54, 55,54, 67,37, 69	84,124, 131,78,86,38, 44	ND
1. 研究 AVM_CANMOD_05 – リンパ球枯渇サブセット 2. 研究 AVM_CANMOD_01. 3. 研究 AVM_CANMOD_03. 4. 研究 AVM_CANMOD_04. 5. 研究 AVM_CANMOD_05 – エンドポイント分析サブセット AU = 任意単位; Cy/Flu = シクロホスファミド／フルダラビン; H&E = ヘマトキシリンとエオシン; ND = 未定.							

10

20

30

【0336】

40

AVM_CANMOD_01

1 番目の研究（「AVM_CANMOD_01」）において、AVM0703 の、腫瘍体積を減少させる能力およびその全生存期間に対する影響を、確立した皮下 A20 腫瘍を有する Balb/c マウス（11 週齢）で検討した。マウスを 2 つの群にランダム化し、接種後第 7、10、18、23、24、29、36、および 43 日において、AVM0703（18.06 mg/kg HED DP）（n=5）またはプラセボ（n=4）を経口投与した。

【0337】

5 匹の AVM0703 処理マウスのうち、4 匹のマウスは、それぞれ 7 回の投与後にエンドポイントに達し、1 匹のマウスは、8 回の投与後にエンドポイントに達した。研究エンドポイントは、腫瘍体積が 1500 mm³ であること、または体重減少が 20% 超であること、の

50

いずれかと定義した。それぞれ18.06 mg/kgでの8回の投与によって、後者のマウスが受けた総投与量は、36日間で145 mg/kg HEDであった。マウスは、エンドポイントに達したら安楽死させ、剖検の間に器官（結腸、脾臓、膵臓、および胸腺）を検査し、秤量した。

【0338】

腫瘍増殖は、AVM0703で処理したマウスにおいて遅れていた（図22）。AVM0703で処理されたマウスは、プラセボで処理されたマウスと比較して、腫瘍体積エンドポイントに達するのに、およそ2倍の時間を要した。AVM0703処理マウスは、投与の初日からエンドポイントまでの中位時間が41日であり、一方で、プラセボだけを投与されたマウスは、エンドポイントまでの中位時間が22日であった（図23）。

10

【0339】

顕微鏡分析によって、プラセボと比較して、AVM0703処理マウスにおいて腫瘍構造が著しく異なることが明らかにされた。プラセボ腫瘍は、明確な細胞充実性を示す内部を有する開放構造を有しており、これは、腫瘍の中央部に腫瘍細胞が詰まっていることを示す。AVM0703で処理した腫瘍は、広範なネクロシス領域を示す、より密な構造を有していた。処理した腫瘍の中央部は、細胞が存在しないように見られた（図23）。

【0340】

AVM処理群のうちの1匹のマウスは、46日および8回のAVM0703投与後に20%体重減少閾値に達し、安楽死させた（図24）。群の臓器重量対体重比は、研究エンドポイントにおいて、膵臓、胸腺、および脾臓については有意な差はなかった；しかしながら、結腸対体重比は、AVM0703処理群において、わずかに増加していた。AVM0703処理マウスは、プラセボ処理マウスが研究エンドポイントに達した後14～40日で研究エンドポイントに達したため、結腸重量の増加は、マウスの加齢によるものであり得る（図25）。

20

【0341】

マウスの脾臓重量または胸腺重量対体重比の変化が、反復して投与されるAVM0703に対する継続的な応答性の指標を提供し得るか否かを判断するために、データを、AVM0703投与後の日数、およびエンドポイントに達する前に受けたAVM0703投与の総回数に基づいて分けた。

【0342】

その結果は、胸腺と脾臓は、両方とも、7回の投与にわたって、AVM0703の反復投与に対する応答性を維持し、8回目の投与において応答性を失った（図26）。7回目のAVM0703投与後第1および3日において、脾臓と胸腺の重量は、両方とも減少しているように見え、予想通り、AVM0703投与後数日で回復する。

30

【0343】

AVM_CANMOD_03

2番目の研究（「AVM_CANMOD_03」）において、Balb/cマウス（1群あたりn=5）は、腫瘍接種後第9、16、24、および31日に、AVM0703の濃度を上げながら（7、18、および26 mg/kg HED DP）投与した。処置は、研究AVM_CANMOD_01における150 mm³の確立した腫瘍とは対照的に、腫瘍がおよそ500 mm³の時に開始した。

【0344】

プラセボ群と7 mg/kg群では同様な有効性が見られた。18 mg/kg群と26 mg/kg群は、同様な有効性を有し、低用量群およびプラセボ群からはある程度の違いが見られた。いずれの群のマウスの間にも、安楽死の時点において、脾臓、胸腺、結腸、または膵臓の重量に有意な差は見られなかった。エンドポイント曲線によって生存期間中央値に有意な差は見られなかったが、18 mg/kgで処理されたマウスと26 mg/kgで処理されたマウスは、プラセボ処理マウスよりも生存期間中央値がおよそ6日長かった。マウスの突然死は起こらなかった。

40

【0345】

研究AVM_CANMOD_01におけるAVM0703処理マウスからの腫瘍における偽性増殖の証拠に基づき、腫瘍（1群あたりn=2）を、薄切および染色のために、HistoTox Labs

50

に送った。ヘマトキシリン・エオジン染色によって、ネクローシスのいくつかの領域が同定され、切片は、重症度によって、0～5のスコアが付与された。AVM0703で処理されたマウスからの腫瘍は、より広いネクローシス領域を有し、18 mg/kg DPで投与を受けたマウスは、スコア化グラフ（図27Cおよび図27E）に示すように、ネクローシスの程度が最大であった。

【0346】

CD3発現は、プラセボマウスにおいて最大であり、DPの濃度が上がるにつれて視覚的に減少した（図28）。NKp46（NK細胞マーカー）について染色した場合、DPの濃度が上昇するにつれて、細胞の染色が視覚的に増加していた。プラセボ処理腫瘍におけるNK細胞（図29A）は、腫瘍の血管の周囲に集中していた。しかしながら、AVM0703で処理すると、NK細胞は新生物増殖とネクローシス領域の境目に局在化した。このことから、NK細胞は、腫瘍内で、ネクローシスの拡大に寄与していると結論づけた。NK細胞マーカーであるCD49bについて染色された腫瘍は、バックグラウンドが高く、腫瘍の微小血管を取り囲む上皮組織が染色された。AVM0703の投与量の上昇に伴い、円形細胞の染色が視覚的に減少した（黒矢印で示す）（図30）。最後に、腫瘍の切片は、カスパーゼ3（アポトーシス細胞のマーカー）について染色された。プラセボと比較して、AVM0703のすべての用量によって、アポトーシス染色が増加した。これには、新生物増殖の領域における孤立したアポトーシスだけではなく、ネクローシス領域の周囲のアポトーシスについての強い染色も含まれる（図31）。

【0347】

まとめると、AVM0703による処理は、腫瘍内で、ネクローシスに局在し、ネクローシスに寄与している可能性が最も高い、NKp46発現細胞の増加を引き起こした。活性化されたNKT細胞は、CD3とCD49bの発現を両方とも失うことが知られており、よって、NK活性の上昇は、NKおよびNKT細胞の腫瘍浸潤の組み合わせである可能性が最も高い。AVM0703は、また、腫瘍内で、アポトーシスの上昇も誘導した（図31）。これは、AVM0703が、いくつかの殺腫瘍メカニズムを誘発し得ることを示す。

【0348】

AVM_CANMOD_04

3番目の研究（「AVM_CANMOD_04」）において、確立されたA20腫瘍を有するBalb/cマウスは、AVM0703と化学療法（シクロホスファミド/フルダラビン[Cy/Flu]）の両方を投与された。マウスは、以下の群（1群あたりn=3～5）にランダム化された：1）プラセボ；2）AVM0703（18 mg/kg HED DP）の経口（PO）（第11日および第14日）；3）Cy/Flu（第11日および第14日）[13.5 mg/kg/0.8 mg/kg、腹腔内（IP）/IP]；4）AVM0703（18 mg/kg HED DP）のPO（第11日）、続いてCy/Flu[13.5 mg/kg/0.8 mg/kg、IP/IP]（第14日）。

【0349】

腫瘍増殖は、2回のCy/Flu投与を受けたマウス、および1回のAVM0703の投与に続いて1回のCy/Fluの投与を受けたマウスにおいて減少した。組み合わせ処理マウスのエンドポイントまでの中位時間は、腫瘍接種後73日であり、一方で、Cy/Flu群には、研究終了時（腫瘍接種後95日）においてエンドポイントに達したものはなかった。

【0350】

この研究からの腫瘍をパラフィン包埋し、薄切した。各腫瘍からの2つの切片画像をAVMに転送した。腫瘍切片の画像は、次いで、MetaMorph Image Analysis Softwareにアップロードした。死んだ腫瘍の割合（パーセント）を、Image Thresholding Softwareを使用して測定した。成長可能な腫瘍領域を、次に、全腫瘍領域から閾値領域を差し引くことによって算出した。すべての作業は、イメージが属する群について盲検的に行った。

【0351】

第11および14日に投与を受けたCy/Flu群について、3匹中2匹のマウスは、エンドポイントにおいて腫瘍を有していなかった；しかしながら、3番目のマウスは、明らかに再発

しており、169,362任意単位 (AU) の可視的な腫瘍領域を有する、非常に大きな腫瘍を有していた。AVM0703 (第11日) およびCy/Flu (第14日) の組み合わせ群の1匹のマウスは、腫瘍の領域は182,279 AUではあったが、完全に再吸収された腫瘍を有していた (偽性進行の例) (図32)。

【0352】

組み合わせ群における他のマウスのうちの2匹は、90%がネクロシス性であり、成長可能な腫瘍領域が10,000~25,000 AUだけである腫瘍を有していた。組み合わせ群における5匹のマウスについての成長可能な腫瘍領域の平均は、プラセボ群の成長可能な腫瘍領域の平均が104,318 AUであったのに対し、または再発したCy/Fluマウスの成長可能な腫瘍領域が182,279 AUであったのに対し、わずかに16,490 AUであった。この小研究において、18 mg/kg AVM0703群は、より小さな腫瘍体積 (94,305 AU) を有していたが、プラセボマウスと有意差はなかった。

10

【0353】

A20モデルにおけるCHOP (シクロホスファミド、ヒドロキシダウノルビシンオンコピン、プレドニゾン) による公表されている結果と比較した場合、Cy/Fluと組み合わせたAVM0703は、1サイクルのCHOP化学療法よりも長い寛解を誘導し、2サイクルのCHOP化学療法 (腫瘍エスケープが約42日目において見られた) よりも長く寛解を維持した。

【0354】

AVM_CANMOD_05

4番目の研究 (「AVM_CANMOD_05」) は、より高い用量 (18、22、および25 mg/kg HED DP) のAVM0703が、A20 B細胞リンパ腫マウスモデルにおける抗腫瘍能力にどのように影響を及ぼすかを検討するために行われた

20

【0355】

研究AVM_CANMOD_05は、2つのサブセット、すなわちリンパ球枯渇とエンドポイント分析に分けられた。以前のインハウスリンパ球枯渇実験は、ナイーブC57Bl/6マウスで実施され、健常マウスにおけるAVM0703のリンパ球枯渇効果が実証された。AVM0703の抗腫瘍効果を示唆する以前のデータをより良く理解するために、および腫瘍モデルにおけるAVM0703の作用メカニズムをより良く理解するために、*in vivo*腫瘍モデルにおけるリンパ球枯渇のプロファイルを例証することが重要であった。

【0356】

リンパ球枯渇サブセットのマウスを、投与後48時間において安楽死させた。2番目のサブセット (エンドポイント分析) は、試験マウスのエンドポイントまでの時間に対する、より高い用量のAVM0703の反復投与の効果を検討することに焦点が置かれた。重要なのは、本研究のマウスは、A20腫瘍が非常に大きく (約390 mm³) になった場合に投与を受けたことである。

30

【0357】

チェックポイント阻害剤 (抗PD-1 (例えば、キイトルーダ) など) は、B細胞リンパ腫における臨床的使用について承認されている。この非常に悪性度が高いA20 B細胞リンパ腫モデルにおいて、腫瘍が ≥ 100 mm³に達した後に治療が開始された場合、この抗PD-1は有効ではない。抗PD-1は、A20接種の3日以内 (腫瘍が触診可能になる前) に治療が開始された場合にのみ、このモデルにおいて有効である。

40

【0358】

HistoTox Labsによって、リンパ球枯渇はスコア化された。リンパ球枯渇サブセットにおいて、9匹のうち2匹のマウスは、ネクロシスに対して5というスコアが与えられた (範囲は0~5)。エンドポイント分析サブセットにおける23匹のうち1匹のマウスは、完全に殺されて再吸収された腫瘍を有し、9%という完全奏功率がもたらされた (これは、確立されたA20腫瘍に対する抗PD-1の0%完全奏功率よりも良好である)。

【0359】

MetaMorph Image Analysis Softwareを使用した腫瘍分析によって、18および25 mg/kgのAVM0703処理マウスは、プラセボ処理マウスよりも腫瘍再吸収が多いことが

50

実証された（図33）。しかしながら、この研究において、腫瘍が99.5%再吸収された18 mg/kgで処理された1匹のマウスを除き、腫瘍はエスケープし、成長していた。AVMのように悪性度の高い様式のA20モデルを使用した公表されている研究によれば、2サイクルのCHOP（これは、18%のマウスを直接的に殺す）でさえも、完全寛解から20日以内に100%再発することが実証されている。

【0360】

リンパ球枯渇サブセットのHistoTox Labsのスコア付けによって、AVM0703処理マウスからの腫瘍において、腫瘍壊死の増大（ヘマトキシリン・エオジン）、活性化された免疫細胞を示し得るCD3およびCD49b標識の減少、ならびにLy6G発現（AVM-NKT細胞のマーカー）の増加が実証された。エンドポイント分析サブセットについて、AVM0703処理マウスからの腫瘍は、CD3およびCD49b標識が減少、NKp46細胞（NKおよびNKT細胞）の組織化が増加、ならびにLy6G、Sca1、およびコラーゲン標識が減少していた。リンパ球枯渇サブセットにおいて、ALCは、AVM0703用量と逆相関していた。22 mg/kgおよび25 mg/kg HED DP用量において除去されなかったリンパ球は、主にNKおよびNKT細胞、ならびにB細胞であった。18 mg/kgのHEDのDP用量は、B細胞リンパ球をほぼ完全に除去したが、NKおよびNKT細胞は除去しなかった。この異なるリンパ球枯渇プロファイルは、AVM0703に対する感受性におけるマウス系統差によるものであり得、または、場合によっては、ナイーブと腫瘍モデルの間の差によるものであり得る。

【0361】

重要なことに、該腫瘍モデルにおいて、ナイーブC57Bl/6マウスにおける観察とは対照的に、グルコースレベルが上昇しなかった。18 mg/kgのHEDにおいて、グルコースレベルは有意に減少したが、低血糖レベルには達しなかった。

【0362】

【実施例16－急性高用量のデキサメタゾン、CCRF-CEMヒトT細胞リンパ腫異種移植モデルにおいて、阻害効果を有する】

ヒトT細胞リンパ腫モデル（CCRF-CEM）におけるAVM0703の抗腫瘍有効性を検討するために、パイロット研究（「AVM_CANMOD_06」）を行った。NCr雌ヌードマウスにCCRF CEMヒトT-リンパ芽球を接種し、7日の移植期間の後、経口によるプラセボ（n=2）か、または経口による18 mg/kgのAVM0703（n=3）のいずれかによって、1週間に1回処置した。

【0363】

腫瘍体積を1週間に3回評価し、エンドポイントは、腫瘍体積が1500 mm³より大きいこと、または最初の体重測定からの体重減少が20%超であること、のいずれかと定義した。CCRF-CEM細胞を接種したマウスは、プラセボと比較して、AVM0703で処理した場合、エンドポイントまでの時間の遅延が見られた（図36および図37）。全体として、プラセボと比較して、AVM0703で処理したCCRF CEM腫瘍担持マウスにおいて、腫瘍増殖が遅延する傾向がある。

【0364】

AVM0703処理群における1匹のマウスは、腫瘍接種後第89日に、最近死亡していたことが発見された（腫瘍を切除し、写真を撮影した（図35））。著しい腫瘍溶解が明白であり、このマウスの死亡の原因である可能性が最も高い。AVM0703処理マウス3Rは、第118日に、ヒトT-ALL（CCRF-CEM細胞株）で再チャレンジ（3L）され、第164日まで腫瘍増殖はない（図38）。プラセボマウスは、第50～55日に、1500 mm³の腫瘍体積エンドポイントに達する。AVM0703処理マウスは、腫瘍体積エンドポイントに達しなかった。

【0365】

【実施例17－急性高用量のデキサメタゾンで処置したヒト対象におけるAVM-NKT細胞の同定】

マウスにおけるAVM-NKT細胞の同定を受けて、高用量のデキサメタゾンによって処置されたヒト対象からのファイル上のデータを再解析した。

10

20

30

40

50

【0366】

変形性関節症患者において、「Physician Practice of Medicine」のガイドラインの下、3~6 mg/kgのジェネリックのデキサメタゾンが、4人の患者に投与された（Dr. Loniewski (Advanced Orthopedic Specialists, Brighton, MI) によって投与された）。

【0367】

マウスにおいてAVM_NKTを最大に誘導するために使用される用量よりも6倍低いデキサメタゾン用量によって処置された後48時間において取られた、4人の患者からのフローサイトメトリーデータのレビューを行った。4人のうち1人からのCD45/CD56散布図は、マウスにおいて同定されたAVM-NKT細胞に対応する細胞の新たな集団が、処置後約48時間において出現することを示している（図39）。

10

【0368】

図40に示すように、新規なCD56 very bright細胞集団は、また、4回目のAVM0703が6mg/kgで注入された後1時間において、前立腺癌患者においても観察された。該前立腺癌患者は、複数年におよぶ癌治療後の選択肢のない患者であり、少なくとも28日あけて合計で4回のAVM0703注入を受けている。

【0369】

健常血液ドナーと比較して、前立腺癌患者は、新規なCD3dim集団の証拠があり、これはAVM0703投与後1時間においてすでに明白でなくなったが、そのときには新たなCD56 very bright細胞集団が血液中に明白であった（これは、注入後3時間において、もはや観察されなかった）。

20

【0370】

健常血液ドナーと比較して、前立腺癌患者は、注入前、CD3dimおよびNKp46dimの細胞の集団を有しており、また、6 mg/kgでのAVM0703の注入後1時間において、患者は、CD45dim/陰性およびCD4/CD8二重陰性である、新たなCD56 very bright CD3dim集団を有している。

【0371】

【実施例18－ヒト化マウスにおけるヒトAVM-NKT細胞の生産および動員】

Genowayから入手した、Balb/cをバックグラウンドとしマウスBおよびTリンパ球ならびにNK細胞を欠くが機能的マウス補体系を有する放射線照射マウスに、ヒト臍帯血CD34+幹細胞を移植することによって作成された、BRGSFヒト化マウスに、HED 18~45 mg/kgのDSPを経口投与する。24~48時間後、ヒトCD3high、および/またはヒトCD45dim、および/またはヒトCD56+細胞が、フローサイトメトリーによって、全脾細胞の約0.2~3%であることが観察され得る。ヒトCD3high、ヒトCD45dim、およびヒトCD56+細胞は、13日後まで、約36時間の間、血液中に観察され得る。

30

【0372】

HuCD34-NCGマウスモデル

Charles Riverから入手したHuCD34-NCGマウスは、CD34+幹細胞の養子移植によって作成されるヒト様の免疫系を有する、研究にすぐに使えるマウスモデルである。HuCD34-NCGマウスは、ヒト免疫系を調節する化合物の有効性を評価するための、理想的なin vivoプラットフォームである。ヒト化マウスにおける移植片対宿主病（GvHD）がないこと、または遅れて発症することが、このマウスを長期間の研究のために理想的なものとしている。

40

【0373】

NCGマウスは、骨髄破壊処理に続いて、ヒト臍帯血由来のCD34+幹細胞を使用した養子移植によってヒト化される。4人のドナーからのNCGマウス（1ドナーあたりn=2）は、HED 18~45mg/kgのDSPの経口投与を受ける。24~48時間後、ヒトCD3high、および/またはヒトCD45dim、および/またはヒトCD56+細胞は、フローサイトメトリーによって、全脾細胞の約0.2~3%であることが観察され得る。ヒトCD3high、ヒトCD45dim、およびヒトCD56+細胞は、約36時間から13日後に至るまで、血液中に観察され

50

得る。

【0374】

huNOG-EXLマウスモデル

Taconicから入手したhuNOG EXLは、ヒトCD45について、平均で54%のCD45細胞陽性を有する。3人のドナーからの6匹のhuNOG EXLヒト化免疫系マウス（1ドナーあたりn=2）は、HED 18~45mg/kgのDSPの経口投与を受ける。24~48時間後、ヒトCD3high、および/またはヒトCD45dim、および/またはヒトCD56+細胞は、フローサイトメトリーによって、全脾細胞の約0.2~3%であることが観察され得る。ヒトCD3high、ヒトCD45dim、およびヒトCD56+細胞は、約36時間から13日後に至るまで、血液中に観察され得る。

10

【0375】

【実施例19ーベネトクラクス前処理は、用量依存的に、高用量のデキサメタゾン投与後に血液中に動員されるAVM-NKT細胞の数を減少させる】

10週齢の雌NODマウスを、HED 30mg/kgのDSPの経口胃管投与の前6~18時間に、12.5 mg/kgから最大50 mg/kgのベネトクラクスで処理する。ベネトクラクス前処理は、用量依存的に、30 mg/kgのDSP投与後48時間において血液中に動員されるCD3high、CD45dim、CD49b+細胞の数を減少させる。CD3high、CD45dim、CD49b+細胞は、DSP単独での約70細胞/マイクロリットルから、12.5 mg/kgのベネトクラクス前処理では約40細胞/マイクロリットルにまで、25 mg/kgのベネトクラクス前処理では約20細胞/マイクロリットルにまで、50 mg/kgのベネトクラクス前処理では約15細胞/マイクロリットルにまで減少される。ベネトクラクスは、Bcl-2阻害剤である。

20

【0376】

【実施例20ー急性高用量のデキサメタゾンは、自然発症型糖尿病の雌NODマウスにおいて、高血糖症を予防または遅延させる】

雌NODマウスは、9週齢で発注した。10週齢において、肝臓への膵島炎の完全な浸透が確立したとき、マウスは、各処理について適切なプラセボの投与、または7週間にわたり、1週間に2回、5 mg/kgで、次いで5か月の研究の残りの期間にわたり、1週間に2回、10 mg/kgでのシクロスポリンの投与、または18 mg/kgもしくは30 mg/kg HEDで単回急性経口用量のデキサメタゾン（AVM0703）の投与、または25mg/kgでのベネトクラクス、または25mg/kgでのベネトクラクスの投与に続いて18~24時間後にHED 30mg/kgでのデキサメタゾンの投与を受けた。

30

【0377】

体重および血糖値は、1週間に1回モニターした。体の状態は、1週間に3回モニターした。経口グルコース耐性は、30週齢に達した、全ての生き残ったマウスについて決定した。残りのマウスは、剖検し、フローサイトメトリーによって、膵臓および隣接するリンパ節における自己反応性リンパ球を決定した。膵炎は、HE染色によって決定した（1群あたり15匹の中の8匹）。膵ベータ細胞の表面領域は、インスリンについての染色によって測定した。インスリンを分泌する膵島は、以下のようにスコア付けした：1、膵炎なし（浸潤がない）；2、膵島周囲炎（膵島の外部、またはすぐ近くに炎症性細胞がある）；3、膵炎（リンパ球とベータ細胞の直接的な接触を示す、明確かつ広範な膵島浸潤がある）。膵臓および膵臓リンパ節は、自己反応性、インスリン特異的CD4+ T細胞について、テトラマー試薬と共に磁気富化法を使用することによって分析した。

40

【0378】

AVM0703処理マウスは、5か月の研究全体を通して、マウスの他の全ての群と比較して、体の状態が著しく良好であった。ベネトクラクス単独で糖尿病の発症は加速され、これは、ベネトクラクス投与後にAVM0703が投与された場合に遅延する。単独で、AVM0703は、マウスの40%において糖尿病を予防し、マウスの残りの60%において、発症を有意に遅延させる。5か月の研究の最後に高血糖症を有さなかった、AVM0703で処理されたマウスは、正常な経口グルコース負荷試験（OGTT）を有し、一方で、他の全ての群のマウスは、絶食OGTTに反応して上昇したグルコースレベルを有した。

50

	N	高血糖症の最初の発症（週齢）	22 週齢における高血糖性の%	糖尿病までの時間中央値（10 週齢からの日数）
プラセボ	47	12	80%	72
AVM0703	15	20	60%	113
シクロスポリン	14	18	70%	86
ベネトクラクス	16	14	90%	51
ベネトクラクス +AVM0703	15	17	95%	72

10

20

30

40

50

【0379】

【実施例21－急性高用量のデキサメタゾン、早期発症および確立した糖尿病の雌NODマウスにおける糖尿病を逆転させる】

雌NODマウスは、9週齢で発注する。血糖値は、10週齢で開始して、1週間に1回測定する。マウスの非絶食血糖が250 mg/dlを超えたら、次の日にもう一度測定する。

【0380】

新たに発症した糖尿病の逆転のために、マウスの非絶食血糖値の上昇が2日間続いた翌日に、AVM0703投与を開始する。インスリンペレットを、血糖値上昇の2日目に、皮下に留置する。確立した糖尿病の逆転のために、上昇した血糖を連続2週間測定し、上昇した血糖値が測定された1日目後、第8日において、インスリンペレットを留置し、上昇した血糖値が測定された1日目後、第14日において、AVM0703を投与する。

【0381】

抗CD3またはATG処理マウスと比較して、AVM0703は、早期発症糖尿病と確立した糖尿病の両方を、抗CD3またはATG処理マウスにおいて観察される体重減少または不良な体の状態を伴うことなく、同等に逆転することができる。

【0382】

【参考文献】

多数の刊行物が、本発明および本発明が属する分野の技術分野を十分に記述するために上記において引用されている。各参考文献は、参照によりその全体が本明細書に援用される。これらの参考文献の完全な引用を以下に示す。

Tarazona, Raquel & Peralbo, E. & Casado, Javier & Pena, Jose & Solana, Rafael. Human NKT cells in health and disease. *Inmunologia*. 2003; 22 Watarai H, Nakagawa R., Omori-Miyake M, Dashtsoodol N, & Taniguchi M. Methods for detection, isolation and culture of mouse and human invariant NKT cells. *Nat Protoc*. 2008; 3, 70-78.

Wolf BJ, Choi JE, & Exley MA. Novel Approaches to Exploiting Invariant NKT Cells in Cancer Immunotherapy. *Frontiers in immunology*. 2018; 9, 384 Nair S, & Dhodapkar MV. Natural Killer T Cells in Cancer Immunotherapy. *Frontiers in immunology*. 2017; 8, 1178

Lodisch M. B. Clinical review: kinase inhibitors: adverse effects related to the endocrine system. *The Journal of clinical endocrinology and*

metabolism. 2013; 98(4), 1333-1342

Bhullar, KS, Lagaron NO, McGowan EM. et al. Kinase-targeted cancer therapies: progress, challenges and future directions. Mol Cancer. 2018; 17, 48

Mato AR, Thompson M, Allan JN, Brander DM, Pagel JM, Ujjani CS, Nabhan C. Real-world outcomes and management strategies for venetoclax-treated chronic lymphocytic leukemia patients in the United States. Haematologica. 2018; 103(9), 1511-1517

Kadri S, Lee J, Fitzpatrick C, Galanina, N, Sukhanova, M, Venkataraman, G, Wang YL. Clonal evolution underlying leukemia progression and Richter transformation in patients with ibrutinib-relapsed CLL. Blood advances. 2017; 1(12), 715-727

Mato AR, Nabhan C, Barr PM, Ujjani CS, Hill BT, Lamanna N, Skarbnik AP, Howlett C, Pu JJ, Sehgal AR, Strelec LE, Vandegrift A, Fitzpatrick DM, Zent CS, Feldman T, Goy A, Claxton DF, Bachow SH, Kaur GO, Svoboda J, Nasta SD, Porter D, Landsburg DJ, Schuster SJ, Cheson BD, Kiselev P, Evens AM. Outcomes of CLL patients treated with sequential kinase inhibitor therapy: a real world experience. Blood. 2016; 128(18):2199-2205

Barrett AJ, & Battiwalla M. Relapse after allogeneic stem cell transplantation. Expert review of hematology. 2010; 3(4), 429-441

Stadtfield et al, Science. 2008 Nov 7;322(5903):945-9

Okita et al, Science. 2008 Nov 7;322(5903):949-53

Bowles et al, Dev Biol. 2000 Nov 15;227(2):239-55.

Chambers et al, Cell. 2003 May 30;113(5):643-55.

Moss & Tang, 2003, Dev Biol. 2003 Jun 15;258(2):432-42.

Shiina et al, Immunology 2016; 150:127-138

Nakamura et al 2019 Int. J. Mol. Sci 20:4544

Kaczmarek et al 2017 Arch. Immunol. Ther. Exp. 65:201-214

WO 2018/183927

Patente et al; Front Immunol. 2018; 9: 3176.

Lee et al; PLoS One. 2018 Jan 2;13(1):e0190063.

Malloy et al; J Immunol. 2017 Jan 1;198(1):394-403.

Zheng et al; Cell Mol Immunol. 2013 Jan;10(1):50-7.

Gogoi et al; Indian J Med Res. 2013 Nov; 138(5): 755-761.

Dong et al; Front Immunol. 2018 Dec 4;9:2812.

Zhao et al, 2018; J Immunol Res. 2018 Jul 10;2018:5

Pauza et al, 2018; Front Immunol. 2018; 9: 1305.

Himoudi et al, 2012; J Immunol. 2012 Feb 15;188(4):1708-16

【0383】

〔開示のステートメント〕

以下の番号付けされたステートメント（本開示の態様の要点を示している）は、この明細書の一部である。

AVM-NKT細胞

101. ナチュラルキラーT細胞（NKT細胞）の集団を生産および/または動員する方法であって、対象に、グルココルチコイド受容体（GR）調節剤またはICAM3調節剤を、デキサメタゾン塩基の少なくとも約6 mg/kgのヒト等価用量（HED）と等価な用量で投与することを含み、

前記グルココルチコイド受容体（GR）調節剤またはICAM3調節剤が、対象において、NKT細胞の集団を誘導および/または動員する、方法。

NKT細胞マーカー発現

102. 前記NKT細胞の集団は、前記細胞の少なくとも60、70、80、90、95、96、97、98、または99%が

- i) CD3、CD4、CD8、CD45、CD49b、CD56、CD62L、NK1.1、Ly6G、Sca1、および/またはTCRガンマ/デルタを発現する；および/または
 - ii) C-kit、B220、FoxP3、および/またはTCRアルファ/ベータを発現しない
- ことによって特徴付けられる、ステートメント101の方法。

103. 前記NKT細胞が、

- (i) CD3、CD4、CD45、CD49b、CD56、CD62L、NK1.1、Ly6G、およびSca1；または

- (ii) CD3、CD45、およびCD56

を発現する、ステートメント102の方法。

104. 前記NKT細胞が、C-kit、B220、FoxP3、またはTCRアルファ/ベータを発現しない、ステートメント102～103のいずれか一つの方法。

105. 前記NKT細胞が、CD8を発現しない、ステートメント102～104のいずれか一つに記載の方法。

106. 前記NKT細胞が、

- i) CD4およびCD8を発現する；および/または

- ii) Ly6Gを発現する、

ステートメント102～104のいずれか一つに記載の方法。

107. 前記NKT細胞が、

- i) CD4+/very bright；

- ii) CD8+/dim；

- iii) CD3+/very bright；

- iv) CD45+/dim；

- v) Sca1+/very bright；

- vi) CD44+/-；

- vii) CD69+/-；

- viii) CD25+/-；および/または

- ix) CD3+/very brightおよびCD45+dimおよびCD56+；

であり、

場合により、前記発現レベルが、共通の起源に由来するリファレンスNKT細胞の集団（これは、グルコルチコイド受容体（GR）調節剤と接触したことがない）における平均発現レベルと比較して決定される、

ステートメント102～106のいずれか一つに記載の方法。

108. 発現が、フローサイトメトリーによって測定され、場合により、前記フローサイトメトリーが、本明細書に記載されている機器、試薬、および/または条件（個別に、または組み合わせて採用される）を使用して実施される、ステートメント102～107のいずれか一つに記載の方法。

グルコルチコイド

109. 前記グルコルチコイド受容体（GR）調節剤が、グルコルチコイドであり、場合により、前記グルコルチコイドが、デキサメタゾン、ヒドロルチゾン、メチルプレドニゾン、プレドニゾン、プレドニゾン、プレドニリデン、コルチゾン、ブデソニド、ベタメタゾン、フルメタゾン、およびベクロメタゾンからなる群から選択される、ステートメント101～108のいずれか一つに記載の方法。

110. 前記グルコルチコイドが、デキサメタゾン、ベタメタゾン、およびメチルプレドニゾンからなる群から選択される、好ましくは、前記グルコルチコイドが、デキサメタゾンまたはベタメタゾンである、ステートメント109に記載の方法。

111. 前記グルコルチコイドが、デキサメタゾン塩基、リン酸デキサメタゾンナトリウム、ヘミコハク酸デキサメタゾン、コハク酸デキサメタゾンナトリウム、コハク酸デキサメタゾン、イソニコチン酸デキサメタゾン、デキサメタゾン-21-アセテート、リン酸

10

20

30

40

50

デキサメタゾン、デキサメタゾン-21-ホスフェート、デキサメタゾンテブテート、デキサメタゾン-17-バレレート、酢酸デキサメタゾン水和物、ピバリン酸デキサメタゾン、パルミチン酸デキサメタゾン、デキサメタゾン-21-パルミテート、デキサメタゾンジプロピオネート、プロピオン酸デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン無水物、デキサメタゾン-21-フェニルプロピオネート、デキサメタゾン-21-スルホベンゾエート、デキサメタゾンヘモサルフェート、硫酸デキサメタゾン、デキサメタゾンベロキシル、デキサメタゾン酸、デキサメタゾンアセフレート、デキサメタゾンカルボキシミド、シペシル酸デキサメタゾン、デキサメタゾン21-リン酸二ナトリウム塩、メシル酸デキサメタゾン、リノール酸デキサメタゾン、デキサメタゾングルコシド、デキサメタゾングルクロニド、ヨード酢酸デキサメタゾン、デキサメタゾンオキセタノン、カルボキシメチルチオデキサメタゾン、デキサメタゾンビスエトキシム (dexamethasone bisethoximes)、デキサメタゾンエポキシド、リノールアイジン酸デキサメタゾン、メチルオルト吉草酸デキサメタゾン、デキサメタゾンスペルミン、6-ヒドロキシデキサメタゾン、トリブチル酢酸デキサメタゾン、アスパラギン酸デキサメタゾン、デキサメタゾングラクトピラノース、塩酸デキサメタゾン、ヒドロキシデキサメタゾン、カルボキシデキサメタゾン、デスオキシデキサメタゾン、デキサメタゾンブタゾン、デキサメタゾンシクロデキストリン、ジヒドロデキサメタゾン、オキソデキサメタゾン、プロピオニルオキシデキサメタゾン、デキサメタゾングラクトディエ (dexamethasone galactodie)、イソニコチン酸デキサメタゾン、デキサメタゾンリン酸水素ナトリウム、デキサメタゾンアルデヒド、デキサメタゾンピブレート (dexamethasone pivlate)、デキサメタゾントリデシレート、クロトン酸デキサメタゾン、メタンスルホン酸デキサメタゾン、デキサメタゾンブチルアセテート、デヒドロデキサメタゾン、デキサメタゾンイソチオシアナトエチルチオエーテル (dexamethasone isothiocyanatoethyl) Thioether)、ブromo酢酸デキサメタゾン、ヘミグルタル酸デキサメタゾン、デオキシデキサメタゾン、デキサメタゾンクロラムブシレート、デキサメタゾンメルファラネート、ホルミルオキシデキサメタゾン、酪酸デキサメタゾン、ラウリン酸デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン、およびデキサメタゾンの一形態を含む任意の組み合わせ療法からなる群から選択される、ステートメント108~110のいずれか一つに記載の方法。

10

20

112. 前記デキサメタゾンが、リン酸デキサメタゾンナトリウムである、ステートメント111に記載の方法。

30

【0384】

グルココルチコイド用量

113. 前記グルココルチコイドが、およそ

- i) デキサメタゾン塩基の少なくとも6~12mg/kgのヒト等価用量 (HED) ;
- ii) デキサメタゾン塩基の少なくとも6mg/kgのヒト等価用量 (HED) ;
- iii) デキサメタゾン塩基の少なくとも12mg/kgのヒト等価用量 (HED) ;
- iv) デキサメタゾン塩基の少なくとも15mg/kgのヒト等価用量 (HED) ;
- v) デキサメタゾン塩基の少なくとも18mg/kgのヒト等価用量 (HED) ;
- vi) デキサメタゾン塩基の少なくとも24mg/kgのヒト等価用量 (HED) ;
- vii) デキサメタゾン塩基の15mg/kgのヒト等価用量 (HED) ;
- viii) デキサメタゾン塩基の24mg/kgのヒト等価用量 (HED) ;
- ix) デキサメタゾン塩基の30mg/kgのヒト等価用量 (HED) ;
- x) デキサメタゾン塩基の45mg/kgのヒト等価用量 (HED) ; または
- xi) mg/kgの値 (複数) の範囲からのmg/kgの値を取るデキサメタゾン塩基のヒト等価用量 (HED) (ここで、前記範囲は、上記i) ~x) のパートに記載されたmg/kgの値 (複数) のうちの2つによって画定される)

40

と等価な用量で投与される、ステートメント101~112のいずれか一つに記載の方法。

114. 前記グルココルチコイドが、単回の急性用量として、または約72時間の期間にわたって投与される合計用量として投与される、ステートメント101~113のいずれか一つに記載の方法。

50

115. 前記方法が、グルココルチコイドの1つまたは複数のさらなる用量を投与することを含む、ステートメント101~114のいずれか一つに記載の方法。

116. 前記1つまたは複数のさらなる用量が、

i) 先行するグルココルチコイド投与後24時間~120時間の間；

ii) 先行するグルココルチコイド投与後24時間~48時間の間；

iii) 先行するグルココルチコイド投与後72時間~120時間の間；

iv) 第一のグルココルチコイド投与後24、48、72、96、120、144、または168時間ごと；

v) 第一のグルココルチコイド投与後2週間に1回；

vi) 第一のグルココルチコイド投与後1か月に1回；または

vii) 第一のグルココルチコイド投与後1週間に2回

投与される、ステートメント115に記載の方法。

NKT細胞活性化

117. NKT細胞活性化因子を前記対象に投与するステップをさらに含む、ステートメント101~116のいずれか一つに記載の方法。

118. 前記NKT細胞活性化因子が、アルファGalCer、スルファチド、またはNKT活性化抗体からなる群から選択される、ステートメント117に記載の方法。

119. 前記NKT細胞活性化因子が、 α ガラクトシルセラミドをロードした樹状細胞または単球である、ステートメント118に記載の方法。

120. 前記NKT細胞活性化因子が、グルココルチコイドの投与後、48時間以内、または48時間ごろに投与される、ステートメント117~119のいずれか一つに記載の方法。

対象

121. 前記対象が、哺乳動物であり、好ましくは、前記対象が、ヒトである、ステートメント101~120のいずれか一つに記載の方法。

122. 前記対象が、癌、自己免疫性疾患、または感染性疾患からなる群から選択される疾患を有している、有していると疑われている、またはそうであると診断されている、ステートメント101~121のいずれか一つに記載の方法。

123. 前記癌が、固形腫瘍癌である、ステートメント122に記載の方法。

124. 癌が、扁平細胞癌（扁平上皮細胞癌など）；肺癌（小細胞肺癌、非小細胞肺癌、肺の腺癌、および肺の扁平上皮癌を含む）；腹膜の癌；肝細胞癌；胃癌（gastric or stomach cancer）（胃腸癌を含む）；膵臓癌；グリオブラストーマ；子宮頸癌；卵巣癌；肝臓癌；膀胱癌；ヘパトーマ；乳癌；結腸癌；直腸癌；結腸直腸癌；子宮内膜または子宮癌；唾液腺癌；腎臓癌（kidney or renal cancer）；前立腺癌；外陰部癌；甲状腺癌；肝臓癌；肛門癌；陰茎癌；および頭頸部癌からなる群から選択される、ステートメント122に記載の方法。

125. 前記癌が、リンパ腫であり、好ましくは、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、または非ホジキンリンパ腫である、ステートメント122に記載の方法。

126. 前記NKT細胞が、腫瘍浸潤によって前記癌を治療する、ステートメント122~125のいずれか一つに記載の方法。

127. 前記NKT細胞が、免疫活性化サイトカインの放出によって前記癌を治療する、ステートメント126に記載の方法。

128. 前記NKT細胞が、癌細胞を貪食および殺す、ステートメント126または127に記載の方法。

129. 前記NKT細胞が、他の免疫細胞の腫瘍への浸潤を促進する、ステートメント126~128のいずれか一つに記載の方法。

130. 前記NKT細胞が、CD1d誘導アポトーシスによって癌細胞を直接的に殺す、ステートメント126~129のいずれか一つに記載の方法。

131. 前記NKT細胞が、腫瘍壊死を引き起こす、ステートメント126~130のいずれか一つに記載の方法。

132. 自己免疫性疾患が、多発性硬化症、全身性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、1型糖

10

20

30

40

50

尿病（T1D）、強皮症、天疱瘡、およびループスからなる群から選択される、ステートメント122に記載の方法。

133. 自己免疫性疾患が、1型糖尿病（T1D）である、ステートメント122に記載の方法。

134. 前記感染性疾患が、HIVおよびヘルペス、肝炎、ヒトパピローマウイルス、またはコロナウイルスによる感染によって引き起こされる疾患（例えば、COVID-19）からなる群から選択される、ステートメント122に記載の方法。

135. 前記感染性疾患が、

i) HIV；または

ii) COVID-19

である、ステートメント122に記載の方法。

【0385】

単離/増殖ステップ

136. 対象から、または対象由来のサンプルから、NKT細胞の集団を単離するステップをさらに含み、

場合により、前記単離するステップが、

i) グルココルチコイド投与の少なくとも48時間後；

ii) グルココルチコイド投与後48時間～13日の間；または

iii) グルココルチコイド投与後6～48時間の間

に実施される、ステートメント101～135のいずれか一つに記載の方法。

137. 前記サンプルが、血液、血漿、腫瘍バイオプシーもしくは外科的に切除した腫瘍、骨髓、肝臓、脂肪組織（fat or adipose tissue）からなる群から選択される、ステートメント136の方法。

138. 前記単離されたNKT細胞を増殖させるステップをさらに含む、ステートメント136または137に記載の方法。

139. 前記単離されたNKT細胞を、NKT細胞活性化因子で活性化するステップをさらに含み、

場合により、前記NKT細胞活性化因子が、

i) サイトカイン、ケモカイン、増殖因子、および/またはNKT調節剤；

ii) アルファGalCer（アルファ-ガラクトシルセラミド； α -GalCer）スルファチド（3-O-スルホガラクトシルセラミド；SM4；硫酸化ガラクトセレブロシド）

から選択される、ステートメント136～138のいずれか一つに記載の方法。

単離されたNKT細胞のトランスフェクション

140. タンパク質をコードする核酸を前記単離されたNKT細胞内に導入し、前記タンパク質の発現を促進する条件下で前記細胞を培養するステップをさらに含む、ステートメント136～139のいずれか一つに記載の方法。

141. 前記タンパク質が、T細胞受容体（TCR）、キメラ抗原受容体（CAR）、SUPRA-CAR（split, universal and programmable CAR）の1つまたは複数からなる群から選択される、ステートメント140に記載の方法。

142. 前記CARおよび/またはTCRが、CD19、CD20、CD22、GD2、CD133、EGFR、GPC3、CEA、MUC1、メソテリン、IL-13R、PSMA、ROR1、CAIX、Her2からなる群から選択される抗原に結合する抗原結合ドメインを含む、ステートメント141に記載の方法。

143. 前記NKT細胞を増殖させるステップをさらに含む、ステートメント140～142のいずれか一つに記載の方法。

144. 前記NKT細胞を、NKT細胞活性化因子で活性化するステップをさらに含む、ステートメント140～143のいずれか一つに記載の方法。

単離されたNKT細胞の投与

145. 対象において、癌、自己免疫性疾患、または感染性疾患を治療する方法であって、前記対象に、治療有効用量の、ステートメント136～144のいずれか一つに従って単

10

20

30

40

50

離されたNKT細胞、ステートメント401～406のいずれか一つの単離されたNKT細胞、またはステートメント407の細胞の集団を投与することを含む、方法。

146. 前記単離されたNKT細胞が投与される対象が、前記NKT細胞を単離したのと同じ対象である、ステートメント145に記載の方法。

147. 前記単離されたNKT細胞が投与される対象が、前記NKT細胞を単離した対象とは異なる、ステートメント145に記載の方法。

148. 前記NKT細胞が、静脈内注射、腹腔内注射、リンパ内注射、髄腔内注射、脳脊髄液（CSF）中への注入、腫瘍内への直接注入、および固形腫瘍の上または近傍に置いたゲルとしてからなる群から選択される方法によって前記対象に投与される、ステートメント145～147のいずれか一つに記載の方法。

10

医学的使用

149. ステートメント101～148のいずれか一つに記載の方法において使用するための、グルココルチコイド。

150. ステートメント101～148のいずれか一つに記載の方法において使用するための治療薬の製造のための、グルココルチコイドの使用。

151. NKT細胞の集団を誘導および/または動員するためのデキサメタゾンの使用であって、前記NKT細胞の集団が、ステートメント101～148のいずれか一つに記載の方法によって誘導および/または動員される、使用。

【0386】

AVM-NKTに由来するiPSC

20

152. 誘導多能性幹細胞（iPSC）を生産する方法であって、ステートメント136～138のいずれか一つに記載の方法によって単離されたNKT細胞をリプログラミングしてiPSCを生産することを含む、方法。

153. 前記リプログラミングが、Oct3/4、Klf4、Sox2、およびC-mycをコードする1つまたは複数の発現カセットを、前記NKT細胞内に導入することを含む、ステートメント152の方法。

154. 前記リプログラミングが、Oct3/4、KLF4、Sox2、およびC-mycをコードするmRNAを、NKT細胞内に導入することを含む、ステートメント152の方法。

155. 前記リプログラミングが、Sox1、Sox3、Sox15、Klf1、Klf2、Klf5、L-myc、N-myc、Nanog、および/またはLIN28の1つまたは複数をコードする1つまたは複数の発現カセットを、前記NKT細胞内に導入することをさらに含む、ステートメント153または154の方法。

30

156. 前記リプログラミングが、Sox1、Sox3、Sox15、Klf1、Klf2、Klf5、L-myc、N-myc、Nanog、および/またはLIN28をコードするmRNAの1つまたは複数を、前記NKT細胞内に導入することをさらに含む、ステートメント153または154の方法。

157. 前記iPSCの分化を誘導することをさらに含む、ステートメント152～156のいずれか一つに記載の方法。

158. 前記iPSCが、NKT細胞に分化する、ステートメント157に記載の方法。

159. NKT細胞の集団を生産する方法であって、ステートメント152～156ステートメントによって生産されたiPSCを、NKT細胞系列に分化させることを含む、方法。

40

AVM-T細胞およびAVM樹状細胞

160. 前記グルココルチコイド受容体（GR）調節剤が、対象において、T細胞の集団も誘導し、

場合により、前記T細胞が、ステートメント202～205のいずれか一つにおいて規定されている通りである、

ステートメント101～135のいずれか一つに記載の方法。

161. 前記グルココルチコイド受容体（GR）調節剤が、また、対象において、樹状細胞の集団を活性化し、

場合により、前記樹状細胞が、ステートメント302～304のいずれか一つにおいて規定されている通りである、

50

ステートメント101～135のいずれか一つ、または160に記載の方法。

- - -

AVM-T細胞

201. T細胞の集団を生産する方法であって、対象に、グルココルチコイド受容体 (GR) 調節剤またはICAM3調節剤を、デキサメタゾン塩基の少なくとも約6 mg/kgのヒト等価用量 (HED) と等価な用量で投与することを含み、

前記グルココルチコイド受容体 (GR) 調節剤またはICAM3調節剤が、前記対象において、前記T細胞の集団を誘導する、方法。

T細胞マーカー発現

202. 前記T細胞の集団が、前記細胞の少なくとも60、70、80、90、95、96、97、98、または99%が

i) CD3、CD4、CD45、および/またはCD49bを発現する；および/または

ii) CD49bを発現しない

ことによって特徴付けられる、ステートメント201の方法。

203. 前記T細胞の集団が、前記細胞の少なくとも60、70、80、90、95、96、97、98、または99%がTCRガンマ/デルタを発現することによって特徴付けられる、ステートメント202の方法。

204. 前記T細胞が、CD3+/very brightであり、

場合により、前記発現レベルが、共通の起源に由来するリファレンスT細胞の集団（これは、グルココルチコイド受容体 (GR) 調節剤と接触したことがない）における平均発現レベルと比較して決定される、

ステートメント202～203のいずれか一つに記載の方法。

205. 発現が、フローサイトメトリーによって測定され、場合により、前記フローサイトメトリーが、本明細書に記載されている機器、試薬、および/または条件（個別に、または組み合わせて採用される）を使用して実施される、ステートメント202～204のいずれか一つに記載の方法。

グルココルチコイド

206. 前記グルココルチコイド受容体 (GR) 調節剤が、グルココルチコイドであり、場合により、前記グルココルチコイドが、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾン、プレドニゾン、プレドニゾン、プレドニリデン、コルチゾン、ブデソニド、ベタメタゾン、フルメタゾン、およびベクロメタゾンからなる群から選択される、ステートメント201～205のいずれか一つに記載の方法。

207. 前記グルココルチコイドが、デキサメタゾン、ベタメタゾン、およびメチルプレドニゾンからなる群から選択される、好ましくは、前記グルココルチコイドが、デキサメタゾンまたはベタメタゾンである、ステートメント206に記載の方法。

208. 前記グルココルチコイドが、デキサメタゾン塩基、リン酸デキサメタゾンナトリウム、ヘミコハク酸デキサメタゾン、コハク酸デキサメタゾンナトリウム、コハク酸デキサメタゾン、イソニコチン酸デキサメタゾン、デキサメタゾン-21-アセテート、リン酸デキサメタゾン、デキサメタゾン-21-ホスフェート、デキサメタゾンテブテート、デキサメタゾン-17-バレレート、酢酸デキサメタゾン一水和物、ピバリン酸デキサメタゾン、パルミチン酸デキサメタゾン、デキサメタゾン-21-パルミテート、デキサメタゾンジプロピオネート、プロピオン酸デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン無水物、デキサメタゾン-21-フェニルプロピオネート、デキサメタゾン-21-スルホベンゾエート、デキサメタゾンヘモサルフェート、硫酸デキサメタゾン、デキサメタゾンベロキシル、デキサメタゾン酸、デキサメタゾンアセフレート、デキサメタゾンカルボキシミド、シペシル酸デキサメタゾン、デキサメタゾン21-リン酸二ナトリウム塩、メシル酸デキサメタゾン、リノール酸デキサメタゾン、デキサメタゾングルコシド、デキサメタゾングルクロニド、ヨード酢酸デキサメタゾン、デキサメタゾンオキセタノン、カルボキシメチルチオデキサメタゾン、デキサメタゾンビスエトキシム (dexamethasonebisethoximes)、デキサメタゾンエポキシド、リノールアイジン酸デキサメタゾン、メチルオルト吉草酸デキサメタ

10

20

30

40

50

ゾン、デキサメタゾンスペルミン、6-ヒドロキシデキサメタゾン、トリブチル酢酸デキサメタゾン、アスパラギン酸デキサメタゾン、デキサメタゾンガラクトピラノース、塩酸デキサメタゾン、ヒドロキシデキサメタゾン、カルボキシデキサメタゾン、デスオキシデキサメタゾン、デキサメタゾンブタゾン、デキサメタゾンシクロデキストリン、ジヒドロデキサメタゾン、オキシデキサメタゾン、プロピオニルオキシデキサメタゾン、デキサメタゾンガラクトディエ (dexamethasone galactodie)、イソニコチン酸デキサメタゾン、デキサメタゾンリン酸水素ナトリウム、デキサメタゾンアルデヒド、デキサメタゾンピブレート (dexamethasone pivlate)、デキサメタゾントリデシレート、クロトン酸デキサメタゾン、メタンスルホン酸デキサメタゾン、デキサメタゾンブチルアセテート、デヒドロデキサメタゾン、デキサメタゾンイソチオシアナトエチルチオエーテル (dexamethasone isothiocyanatoethyl)Thioether)、ブromo酢酸デキサメタゾン、ヘミグルタル酸デキサメタゾン、デオキシデキサメタゾン、デキサメタゾンクロラムブシレート、デキサメタゾンメルファラネート、ホルミルオキシデキサメタゾン、酪酸デキサメタゾン、ラウリン酸デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン、およびデキサメタゾンの一形態を含む任意の組み合わせ療法からなる群から選択される、ステートメント206~207のいずれか一つに記載の方法。

10

209. 前記デキサメタゾンが、リン酸デキサメタゾンナトリウムである、ステートメント208に記載の方法。

【0387】

グルココルチコイド用量

20

210. 前記グルココルチコイドが、およそ

- i) デキサメタゾン塩基の少なくとも6~12mg/kgのヒト等価用量 (HED) ;
- ii) デキサメタゾン塩基の少なくとも6mg/kgのヒト等価用量 (HED) ;
- iii) デキサメタゾン塩基の少なくとも12mg/kgのヒト等価用量 (HED) ;
- iv) デキサメタゾン塩基の少なくとも15mg/kgのヒト等価用量 (HED) ;
- v) デキサメタゾン塩基の少なくとも18mg/kgのヒト等価用量 (HED) ;
- vi) デキサメタゾン塩基の少なくとも24mg/kgのヒト等価用量 (HED) ;
- vii) デキサメタゾン塩基の15mg/kgのヒト等価用量 (HED) ;
- viii) デキサメタゾン塩基の24mg/kgのヒト等価用量 (HED) ;
- ix) デキサメタゾン塩基の30mg/kgのヒト等価用量 (HED) ;
- x) デキサメタゾン塩基の45mg/kgのヒト等価用量 (HED) ; または
- xi) mg/kgの値 (複数) の範囲からのmg/kgの値を取るデキサメタゾン塩基のヒト等価用量 (HED) (ここで、前記範囲は、上記i) ~x) のパートに記載されたmg/kgの値 (複数) のうちの2つによって画定される)

30

と等価な用量で投与される、ステートメント201~209のいずれか一つに記載の方法。

211. 前記グルココルチコイドが、単回の急性用量として、または約72時間の期間にわたって投与される合計用量として投与される、ステートメント201~210のいずれか一つに記載の方法。

212. 前記方法が、グルココルチコイドの1つまたは複数のさらなる用量を投与することを含む、ステートメント201~211のいずれか一つに記載の方法。

40

213. 前記1つまたは複数のさらなる用量が、

- viii) 先行するグルココルチコイド投与後24時間~120時間の間 ;
- ix) 先行するグルココルチコイド投与後24時間~48時間の間 ;
- x) 先行するグルココルチコイド投与後72時間~120時間の間 ;
- xi) 第一のグルココルチコイド投与後24、48、72、96、120、144、または168時間ごと ;
- xii) 第一のグルココルチコイド投与後2週間に1回 ;
- xiii) 第一のグルココルチコイド投与後1か月に1回 ; または
- xiv) 第一のグルココルチコイド投与後1週間に2回投与される、ステートメント212に記載の方法。

50

T細胞活性化

214. T細胞活性化因子を対象に投与するステップをさらに含む、ステートメント201～213のいずれか一つに記載の方法。

215. 前記T細胞活性化因子が、T細胞活性化抗体である、ステートメント214に記載の方法。

216. 前記T細胞活性化因子が、グルココルチコイドの投与後、48時間以内、または48時間ごとに投与される、ステートメント214～215のいずれか一つに記載の方法。

対象

217. 前記対象が、哺乳動物であり、好ましくは、前記対象が、ヒトである、ステートメント201～216のいずれか一つに記載の方法。

218. 前記対象が、癌、自己免疫性疾患、または感染性疾患からなる群から選択される疾患を有している、有していると疑われている、またはそうであると診断されている、ステートメント201～217のいずれか一つに記載の方法。

219. 前記癌が、固形腫瘍癌である、ステートメント218に記載の方法。

220. 癌が、扁平細胞癌（扁平上皮細胞癌など）；肺癌（小細胞肺癌、非小細胞肺癌、肺の腺癌、および肺の扁平上皮癌を含む）；腹膜の癌；肝細胞癌；胃癌（gastric or stomach cancer）（胃腸癌を含む）；膵臓癌；グリオブラストーマ；子宮頸癌；卵巢癌；肝臓癌；膀胱癌；ヘパトーマ；乳癌；結腸癌；直腸癌；結腸直腸癌；子宮内膜または子宮癌；唾液腺癌；腎臓癌（kidney or renal cancer）；前立腺癌；外陰部癌；甲状腺癌；肝臓癌；肛門癌；陰茎癌；および頭頸部癌からなる群から選択される、ステートメント218に記載の方法。

221. 前記癌が、リンパ腫であり、好ましくは、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、または非ホジキンリンパ腫である、ステートメント218に記載の方法。

222. 前記T細胞が、腫瘍浸潤によって前記癌を治療する、ステートメント218～221のいずれか一つに記載の方法。

223. 前記T細胞が、免疫活性化サイトカインの放出によって前記癌を治療する、ステートメント222に記載の方法。

224. 前記T細胞が、他の免疫細胞の腫瘍への浸潤を促進する、ステートメント222～223のいずれか一つに記載の方法。

225. 前記T細胞が、アポトーシスを誘導することによって、癌細胞を直接的に殺す、ステートメント222～224のいずれか一つに記載の方法。

226. 前記T細胞が、腫瘍壊死を引き起こす、ステートメント222～225のいずれか一つに記載の方法。

227. 自己免疫性疾患が、多発性硬化症、全身性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、1型糖尿病（T1D）、強皮症、天疱瘡、およびループスからなる群から選択される、ステートメント218に記載の方法。

228. 自己免疫性疾患が、1型糖尿病（T1D）である、ステートメント218に記載の方法。

229. 前記感染性疾患が、HIVおよびヘルペス、肝炎、ヒトパピローマウイルス、またはコロナウイルスによる感染によって引き起こされる疾患（例えば、COVID-19）からなる群から選択される、ステートメント218に記載の方法。

230. 前記感染性疾患が、

i) HIV；または

ii) COVID-19

である、ステートメント218に記載の方法。

【0388】

単離/増殖ステップ

231. 対象から、または対象由来のサンプルから、T細胞の集団を単離するステップをさらに含む、

場合により、前記単離するステップが、

10

20

30

40

50

- i) グルココルチコイド投与の少なくとも48時間後；
- ii) グルココルチコイド投与後48時間～13日の間；または
- iii) グルココルチコイド投与後6～48時間の間

に実施される、ステートメント201～230のいずれか一つに記載の方法。

232. 前記サンプルが、血液、血漿、腫瘍バイオプシーもしくは外科的に切除した腫瘍、骨髄、肝臓、脂肪組織 (fat or adipose tissue) からなる群から選択される、ステートメント231の方法。

233. 前記単離されたT細胞を増殖させるステップをさらに含む、ステートメント231または232に記載の方法。

234. 前記単離されたT細胞を、T細胞活性化因子で活性化するステップをさらに含む、ステートメント231～233のいずれか一つに記載の方法。

単離されたT細胞のトランスフェクション

235. タンパク質をコードする核酸を前記単離されたT細胞内に導入し、前記タンパク質の発現を促進する条件下で前記細胞を培養するステップをさらに含む、ステートメント231～234のいずれか一つに記載の方法。

236. 前記タンパク質が、T細胞受容体 (TCR)、キメラ抗原受容体 (CAR)、SUPRA-CAR (split, universal and programmable CAR) の1つまたは複数からなる群から選択される、ステートメント235に記載の方法。

237. 前記CARおよび／またはTCRが、CD19、CD20、CD22、GD2、CD133、EGFR、GPC3、CEA、MUC1、メソテリン、IL-13R、PSMA、ROR1、CAIX、Her2からなる群から選択される抗原に結合する抗原結合ドメインを含む、ステートメント236に記載の方法。

238. 前記T細胞を増殖させるステップをさらに含む、ステートメント235～237のいずれか一つに記載の方法。

239. 前記T細胞を、T細胞活性化因子で活性化するステップをさらに含む、ステートメント235～238のいずれか一つに記載の方法。

単離されたT細胞の投与

240. 対象において、癌、自己免疫性疾患、または感染性疾患を治療する方法であって、前記対象に、治療有効量の、ステートメント231～239のいずれか一つに従って単離されたT細胞、ステートメント408～413のいずれか一つの単離されたT細胞、またはステートメント414の細胞の集団を投与することを含む、方法。

241. 前記単離されたT細胞が投与される対象が、前記T細胞を単離したのと同じ対象である、ステートメント240に記載の方法。

242. 前記単離されたT細胞が投与される対象が、前記T細胞を単離した対象とは異なる、ステートメント240に記載の方法。

243. 前記T細胞が、静脈内注射、腹腔内注射、リンパ内注射、髄腔内注射、脳脊髄液 (CSF) 中への注入、腫瘍内への直接注入、および固形腫瘍の上または近傍に置いたゲルとしてからなる群から選択される方法によって前記対象に投与される、ステートメント240～242のいずれか一つに記載の方法。

医学的使用

244. ステートメント201～243のいずれか一つに記載の方法において使用するための、グルココルチコイド。

245. ステートメント201～243のいずれか一つに記載の方法において使用するための治療薬の製造のための、グルココルチコイドの使用。

246. T細胞の集団を誘導するためのデキサメタゾンの使用であって、前記T細胞の集団が、ステートメント201～243のいずれか一つに記載の方法によって誘導される、使用。

AVM-T細胞に由来するiPSC

247. 誘導多能性幹細胞 (iPSC) を生産する方法であって、ステートメント231～233のいずれか一つに記載の方法によって単離されたT細胞をリプログラミングしてiPSCを

10

20

30

40

50

生産することを含む、方法。

248. 前記リプログラミングが、Oct3/4、Klf4、Sox2、およびC-mycをコードする1つまたは複数の発現カセットを、前記T細胞内に導入することを含む、ステートメント247の方法。

249. 前記リプログラミングが、Oct3/4、KLF4、Sox2、およびC-mycをコードするmRNAを、T細胞内に導入することを含む、ステートメント247の方法。

250. 前記リプログラミングが、Sox1、Sox3、Sox15、Klf1、Klf2、Klf5、L-myc、N-myc、Nanog、および/またはLIN28の1つまたは複数のコードする1つまたは複数の発現カセットを、前記T細胞内に導入することをさらに含む、ステートメント248または249の方法。

251. 前記リプログラミングが、Sox1、Sox3、Sox15、Klf1、Klf2、Klf5、L-myc、N-myc、Nanog、および/またはLIN28をコードするmRNAの1つまたは複数の、前記T細胞内に導入することをさらに含む、ステートメント248または249の方法。

252. 前記iPSCの分化を誘導することをさらに含む、ステートメント247～251のいずれか一つに記載の方法。

253. 前記iPSCが、T細胞に分化する、ステートメント252に記載の方法。

254. T細胞の集団を生産する方法であって、ステートメント247～251のいずれか一つに記載の方法によって生産されたiPSCを、NKT細胞系列に分化させることを含む、方法。

【0389】

AVM-T細胞およびAVM樹状細胞

255. 前記グルココルチコイド受容体（GR）調節剤が、対象において、NKT細胞の集団も誘導し、

場合により、前記NKT細胞が、ステートメント102～108のいずれか一つにおいて規定されている通りである、

ステートメント201～230のいずれか一つに記載の方法。

256. 前記グルココルチコイド受容体（GR）調節剤が、また、対象において、樹状細胞の集団を活性化し、

場合により、前記樹状細胞が、ステートメント302～304のいずれか一つにおいて規定されている通りである、

ステートメント201～230のいずれか一つ、または255に記載の方法。

...

AVM樹状細胞

301. 活性化された樹状細胞の集団を生産する方法であって、対象に、グルココルチコイド受容体（GR）調節剤またはICAM3調節剤を、デキサメタゾン塩基の少なくとも約6 mg/kgのヒト等価用量（HED）と等価な用量で投与することを含み、

前記グルココルチコイド受容体（GR）調節剤またはICAM3調節剤が、前記対象において、樹状細胞の集団を誘導する、方法。

302. 前記樹状細胞の集団が、前記細胞の少なくとも60、70、80、90、95、96、97、98、または99%がCD11bを発現することによって特徴付けられる、ステートメント301の方法。

303. 前記樹状細胞が、CD11b+/very brightであり、

場合により、前記発現レベルが、共通の起源に由来するリファレンス樹状細胞の集団（これは、グルココルチコイド受容体（GR）調節剤と接触したことがない）における平均発現レベルと比較して決定される、

ステートメント301～302のいずれか一つに記載の方法。発現が、フローサイトメトリーによって測定され、場合により、前記フローサイトメトリーが、本明細書に記載されている機器、試薬、および/または条件（個別に、または組み合わせて採用される）を使用して実施される、ステートメント302～303のいずれか一つに記載の方法。

グルココルチコイド

305. 前記グルココルチコイド受容体 (GR) 調節剤が、グルココルチコイドであり、場合により、前記グルココルチコイドが、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾン、プレドニゾン、プレドニゾン、プレドニリデン、コルチゾン、ブデソニド、ベタメタゾン、フルメタゾン、およびベクロメタゾンからなる群から選択される、ステートメント301~304のいずれか一つに記載の方法。

306. 前記グルココルチコイドが、デキサメタゾン、ベタメタゾン、およびメチルプレドニゾンからなる群から選択される、好ましくは、前記グルココルチコイドが、デキサメタゾンまたはベタメタゾンである、ステートメント305に記載の方法。

307. 前記グルココルチコイドが、デキサメタゾン塩基、リン酸デキサメタゾンナトリウム、ヘミコハク酸デキサメタゾン、コハク酸デキサメタゾンナトリウム、コハク酸デキサメタゾン、イソニコチン酸デキサメタゾン、デキサメタゾン-21-アセテート、リン酸デキサメタゾン、デキサメタゾン-21-ホスフェート、デキサメタゾンテブテート、デキサメタゾン-17-バレレート、酢酸デキサメタゾン水和物、ピバリン酸デキサメタゾン、パルミチン酸デキサメタゾン、デキサメタゾン-21-パルミテート、デキサメタゾンジプロピオネート、プロピオン酸デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン無水物、デキサメタゾン-21-フェニルプロピオネート、デキサメタゾン-21-スルホベンゾエート、デキサメタゾンヘモサルフェート、硫酸デキサメタゾン、デキサメタゾンベロキシル、デキサメタゾン酸、デキサメタゾンアセフレート、デキサメタゾンカルボキシミド、シペシル酸デキサメタゾン、デキサメタゾン21-リン酸二ナトリウム塩、メシル酸デキサメタゾン、リノール酸デキサメタゾン、デキサメタゾングルコシド、デキサメタゾングルクロニド、ヨード酢酸デキサメタゾン、デキサメタゾンオキセタノン、カルボキシメチルチオデキサメタゾン、デキサメタゾンビスエトキシム (dexamethasone bisethoximes)、デキサメタゾンエポキシド、リノールアイジン酸デキサメタゾン、メチルオルト吉草酸デキサメタゾン、デキサメタゾンスベルミン、6-ヒドロキシデキサメタゾン、トリブチル酢酸デキサメタゾン、アスパラギン酸デキサメタゾン、デキサメタゾングラクトピラノース、塩酸デキサメタゾン、ヒドロキシデキサメタゾン、カルボキシデキサメタゾン、デスオキシデキサメタゾン、デキサメタゾンプタゾン、デキサメタゾンシクロデキストリン、ジヒドロデキサメタゾン、オキソデキサメタゾン、プロピオニルオキシデキサメタゾン、デキサメタゾングラクトディエ (dexamethasone galactodie)、イソニコチン酸デキサメタゾン、デキサメタゾンリン酸水素ナトリウム、デキサメタゾンアルデヒド、デキサメタゾンピブレート (dexamethasone pivlate)、デキサメタゾントリデシレート、クロトン酸デキサメタゾン、メタンスルホン酸デキサメタゾン、デキサメタゾンプチルアセテート、デヒドロデキサメタゾン、デキサメタゾンイソチオシアナトエチルチオエーテル (dexamethasone isothiocyanatoethyl) Thioether)、ブromo酢酸デキサメタゾン、ヘミグルタル酸デキサメタゾン、デオキシデキサメタゾン、デキサメタゾンクロラムブシレート、デキサメタゾンメルファラネート、ホルミルオキシデキサメタゾン、酪酸デキサメタゾン、ラウリン酸デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン、およびデキサメタゾンの一形態を含む任意の組み合わせ療法からなる群から選択される、ステートメント305~306のいずれか一つに記載の方法。

308. 前記デキサメタゾンが、リン酸デキサメタゾンナトリウムである、ステートメント307に記載の方法。

グルココルチコイド用量

309. 前記グルココルチコイドが、およそ

- i) デキサメタゾン塩基の少なくとも6~12mg/kgのヒト等価用量 (HED) ;
- ii) デキサメタゾン塩基の少なくとも6mg/kgのヒト等価用量 (HED) ;
- iii) デキサメタゾン塩基の少なくとも12mg/kgのヒト等価用量 (HED) ;
- iv) デキサメタゾン塩基の少なくとも15mg/kgのヒト等価用量 (HED) ;
- v) デキサメタゾン塩基の少なくとも18mg/kgのヒト等価用量 (HED) ;
- vi) デキサメタゾン塩基の少なくとも24mg/kgのヒト等価用量 (HED) ;
- vii) デキサメタゾン塩基の15mg/kgのヒト等価用量 (HED) ;

viii) デキサメタゾン塩基の24mg/kgのヒト等価用量 (HED) ;
ix) デキサメタゾン塩基の30mg/kgのヒト等価用量 (HED) ;
x) デキサメタゾン塩基の45mg/kgのヒト等価用量 (HED) ; または
xi) mg/kgの値 (複数) の範囲からのmg/kgの値を取るデキサメタゾン塩基のヒト等価用量 (HED) (ここで、前記範囲は、上記i) ~ x) のパートに記載されたmg/kgの値 (複数) のうちの2つによって画定される)

と等価な用量で投与される、ステートメント301~308のいずれか一つに記載の方法。

310. 前記グルココルチコイドが、単回の急性用量として、または約72時間の期間にわたって投与される合計用量として投与される、ステートメント301~309のいずれか一つに記載の方法。

311. 前記方法が、グルココルチコイドの1つまたは複数のさらなる用量を投与することを含む、ステートメント301~310のいずれか一つに記載の方法。

312. 前記1つまたは複数のさらなる用量が、

i) 先行するグルココルチコイド投与後24時間~120時間の間 ;

ii) 先行するグルココルチコイド投与後24時間~48時間の間 ;

iii) 先行するグルココルチコイド投与後72時間~120時間の間 ;

iv) 第一のグルココルチコイド投与後24、48、72、96、120、144、または168時間ごと ;

v) 第一のグルココルチコイド投与後2週間に1回 ;

vi) 第一のグルココルチコイド投与後1か月に1回 ; または

vii) 第一のグルココルチコイド投与後1週間に2回

投与される、ステートメント311に記載の方法。

【0390】

樹状細胞活性化

313. 樹状細胞活性化因子を対象に投与するステップをさらに含む、ステートメント301~312のいずれか一つに記載の方法。

314. 前記樹状細胞活性化因子が、グルココルチコイドの投与後、48時間以内、または48時間ごろに投与される、ステートメント313に記載の方法。

対象

315. 前記対象が、哺乳動物であり、好ましくは、前記対象が、ヒトである、ステートメント301~314のいずれか一つに記載の方法。

316. 前記対象が、癌、自己免疫性疾患、または感染性疾患からなる群から選択される疾患を有している、有していると疑われている、またはそうであると診断されている、ステートメント301~315のいずれか一つに記載の方法。

317. 前記癌が、固形腫瘍癌である、ステートメント316に記載の方法。

318. 癌が、扁平細胞癌 (扁平上皮細胞癌など) ; 肺癌 (小細胞肺癌、非小細胞肺癌、肺の腺癌、および肺の扁平上皮癌を含む) ; 腹膜の癌 ; 肝細胞癌 ; 胃癌 (gastric or stomach cancer) (胃腸癌を含む) ; 膵臓癌 ; グリオブラストーマ ; 子宮頸癌 ; 卵巣癌 ; 肝臓癌 ; 膀胱癌 ; ヘパトーマ ; 乳癌 ; 結腸癌 ; 直腸癌 ; 結腸直腸癌 ; 子宮内膜または子宮癌 ; 唾液腺癌 ; 腎臓癌 (kidney or renal cancer) ; 前立腺癌 ; 外陰部癌 ; 甲状腺癌 ; 肝臓癌 ; 肛門癌 ; 陰茎癌 ; および頭頸部癌からなる群から選択される、ステートメント316に記載の方法。

319. 前記癌が、リンパ腫であり、好ましくは、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、または非ホジキンリンパ腫である、ステートメント318に記載の方法。

320. 前記樹状細胞が、腫瘍浸潤によって前記癌を治療する、ステートメント317~319のいずれか一つに記載の方法。

321. 前記樹状細胞が、免疫活性化サイトカインの放出によって前記癌を治療する、ステートメント320に記載の方法。

322. 前記樹状細胞が、他の免疫細胞 (T細胞など) の腫瘍への浸潤を促進する、ステートメント320~321のいずれか一つに記載の方法。

10

20

30

40

50

323. 前記樹状細胞が、腫瘍壊死を促進する、ステートメント320～322のいずれか一つに記載の方法。

324. 自己免疫性疾患が、多発性硬化症、全身性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、1型糖尿病（T1D）、強皮症、天疱瘡、およびループスからなる群から選択される、ステートメント316に記載の方法。

325. 自己免疫性疾患が、1型糖尿病（T1D）である、ステートメント316に記載の方法。

326. 前記感染性疾患が、HIVおよびヘルペス、肝炎、ヒトパピローマウイルス、またはコロナウイルスによる感染によって引き起こされる疾患（例えば、COVID-19）からなる群から選択される、ステートメント316に記載の方法。

327. 前記感染性疾患が、

i) HIV；または

ii) COVID-19

である、ステートメント316に記載の方法。

単離/増殖ステップ

328. 対象から、または対象由来のサンプルから、樹状細胞の集団を単離するステップをさらに含み、

場合により、前記単離するステップが、

iv) グルココルチコイド投与の少なくとも48時間後；

v) グルココルチコイド投与後48時間～13日の間；または

vi) グルココルチコイド投与後6～48時間の間

に実施される、ステートメント301～327のいずれか一つに記載の方法。

329. 前記サンプルが、血液、血漿、腫瘍バイオプシーもしくは外科的に切除した腫瘍、骨髓、肝臓、脂肪組織（fat or adipose tissue）からなる群から選択される、ステートメント328の方法。

330. 前記単離された樹状細胞を増殖させるステップをさらに含む、ステートメント328または329に記載の方法。

331. 前記単離された樹状細胞を、樹状細胞活性化因子で活性化するステップをさらに含む、ステートメント328～330のいずれか一つに記載の方法。

単離された樹状細胞のトランスフェクション

332. タンパク質をコードする核酸を前記単離された樹状細胞内に導入し、前記タンパク質の発現を促進する条件下で前記細胞を培養するステップをさらに含む、ステートメント328～331のいずれか一つに記載の方法。

333. 前記タンパク質が、T細胞受容体（TCR）、キメラ抗原受容体（CAR）、SUPRA-CAR（split, universal and programmable CAR）の1つまたは複数からなる群から選択される、ステートメント332に記載の方法。

334. 前記CARおよび／またはTCRが、CD19、CD20、CD22、GD2、CD133、EGFR、GPC3、CEA、MUC1、メソテリン、IL-13R、PSMA、ROR1、CAIX、Her2からなる群から選択される抗原に結合する抗原結合ドメインを含む、ステートメント333に記載の方法。

335. 前記樹状細胞を増殖させるステップをさらに含む、ステートメント332～334のいずれか一つに記載の方法。

336. 前記樹状細胞を、樹状細胞活性化因子で活性化するステップをさらに含む、ステートメント332～335のいずれか一つに記載の方法。

単離された樹状細胞の投与

337. 対象において、癌、自己免疫性疾患、または感染性疾患を治療する方法であって、前記対象に、治療有効用量の、ステートメント328～336のいずれか一つに従って単離された樹状細胞、ステートメント415～420のいずれか一つの単離された樹状細胞、またはステートメント421の細胞の集団を投与することを含む、方法。

338. 前記単離された樹状細胞が投与される対象が、前記樹状細胞を単離したのと同じ

10

20

30

40

50

対象である、ステートメント337に記載の方法。

339. 前記単離された樹状細胞が投与される対象が、前記樹状細胞を単離した対象とは異なる、ステートメント337に記載の方法。

340. 前記樹状細胞が、静脈内注射、腹腔内注射、リンパ内注射、髄腔内注射、脳脊髄液（CSF）中への注入、腫瘍内への直接注入、および固形腫瘍の上または近傍に置いたゲルとしてからなる群から選択される方法によって前記対象に投与される、ステートメント337～339のいずれか一つに記載の方法。

医学的使用

341. ステートメント301～340のいずれか一つに記載の方法において使用するための、グルココルチコイド。

342. ステートメント301～340のいずれか一つに記載の方法において使用するための治療薬の製造のための、グルココルチコイドの使用。

343. 樹状細胞の集団を誘導するためのデキサメタゾンの使用であって、前記樹状細胞の集団が、ステートメント301～340のいずれか一つに記載の方法によって誘導される、使用。

【0391】

AVM-樹状細胞に由来するiPSC

344. 誘導多能性幹細胞（iPSC）を生産する方法であって、ステートメント328～330のいずれか一つに記載の方法によって単離された樹状細胞をリプログラミングしてiPSCを生産することを含む、方法。

345. 前記リプログラミングが、Oct3/4、Klf4、Sox2、およびC-mycをコードする1つまたは複数の発現カセットを、前記樹状細胞内に導入することを含む、ステートメント344の方法。

346. 前記リプログラミングが、Oct3/4、KLF4、Sox2、およびC-mycをコードするmRNAを、樹状細胞内に導入することを含む、ステートメント344の方法。

347. 前記リプログラミングが、Sox1、Sox3、Sox15、Klf1、Klf2、Klf5、L-myc、N-myc、Nanog、および／またはLIN28の1つまたは複数の発現カセットを、前記樹状細胞内に導入することをさらに含む、ステートメント345または346の方法。

348. 前記リプログラミングが、Sox1、Sox3、Sox15、Klf1、Klf2、Klf5、L-myc、N-myc、Nanog、および／またはLIN28をコードするmRNAの1つまたは複数の発現カセットを、前記樹状細胞内に導入することをさらに含む、ステートメント345または346の方法。

349. 前記iPSCの分化を誘導することをさらに含む、ステートメント344～348のいずれか一つに記載の方法。

350. 前記iPSCが、樹状細胞に分化する、ステートメント349に記載の方法。

351. 樹状細胞の集団を生産する方法であって、ステートメント344～348のいずれか一つに記載の方法によって生産されたiPSCを、樹状細胞系列に分化させることを含む、方法。

AVM-T細胞およびAVM樹状細胞

352. 前記グルココルチコイド受容体（GR）調節剤が、対象において、NKT細胞の集団も誘導し、

場合により、前記NKT細胞が、ステートメント102～108のいずれか一つにおいて規定されている通りである、

ステートメント301～327のいずれか一つに記載の方法。

353. 前記グルココルチコイド受容体（GR）調節剤が、また、対象において、T細胞の集団を活性化し、

場合により、前記T細胞が、ステートメント202～205のいずれか一つにおいて規定されている通りである、

ステートメント301～327のいずれか一つ、または352に記載の方法。

...

10

20

30

40

50

401. ステートメント101～159のいずれか一つに記載の方法によって生産された、単離されたナチュラルキラーT細胞（NKT細胞）またはナチュラルキラーT細胞（NKT細胞）の集団。

402. 単離されたナチュラルキラーT細胞（NKT細胞）であって、CD3を発現し、および

i) CD4、CD8、CD45、CD49b、CD56、CD62L、NK1.1、Ly6G、Sca1、および/またはTCRガンマ/デルタを発現する；および/または

ii) C-kit、B220、FoxP3、および/またはTCRアルファ/ベータを発現しないことによって特徴付けられる、細胞。

403. 前記NKT細胞またはその前駆体が、対象から単離されたものであり、前記NKT細胞または前記NKT細胞の前駆体が、単離前に *in vivo* で、または単離後に *in vitro* で、のいずれかで、高用量のグルココルチコイド受容体（GR）調節剤と接触させられており、CD3発現のレベルが、GR調節剤と接触したことがない対象由来のリファレンスNKT細胞の集団におけるCD3発現の平均レベルよりも、少なくとも2倍高い、ステートメント402に記載の単離されたNKT細胞。 10

404. 前記単離されたNKT細胞および前記リファレンスNKT細胞の集団のCD3発現レベルが、フローサイトメトリーによって測定される、ステートメント403に記載の単離されたNKT細胞。

405. フローサイトメトリーが、本明細書に記載されている機器、試薬、および/または条件（個別に、または組み合わせて採用される）を使用して実施される、ステートメント404に記載の単離されたNKT細胞。 20

406. 前記単離されたNKT細胞のCD3発現のレベルが、グルココルチコイド受容体（GR）調節剤と接触したことがない対象由来の前記リファレンスNKT細胞の集団におけるCD3発現の平均レベルよりも、少なくとも3倍、少なくとも4倍、または少なくとも5倍高い、ステートメント403～405のいずれか一つに記載の単離されたNKT細胞。

407. ナチュラルキラーT細胞（NKT細胞）の単離された集団であって、前記細胞の少なくとも60、70、80、90、95、96、97、98、または99%が

i) CD3、CD4、CD8、CD45、CD49b、CD56、CD62L、NK1.1、Ly6G、Sca1、および/またはTCRガンマ/デルタを発現する；および/または

ii) C-kit、B220、FoxP3、および/またはTCRアルファ/ベータを発現しない； 30
ことによって特徴付けられる、集団。

408. ステートメント201～254のいずれか一つに記載の方法によって生産される、単離されたT細胞またはT細胞の集団。

409. 単離されたT細胞であって、CD3を発現し、および

i) CD4、CD45、および/またはCD49bを発現する；および/または

ii) CD8を発現しない

ことによって特徴付けられ；

場合により、TCRガンマ/デルタを発現する、細胞。 40

410. 前記T細胞またはその前駆体が、対象から単離されたものであり、前記T細胞または前記T細胞の前駆体が、単離前に *in vivo* で、または単離後に *in vitro* で、のいずれかで、高用量のグルココルチコイド受容体（GR）調節剤と接触させられており、CD3発現のレベルが、GR調節剤と接触したことがない対象由来のリファレンスT細胞の集団におけるCD3発現の平均レベルよりも、少なくとも2倍高い、ステートメント409に記載の単離されたT細胞。

411. 前記単離されたT細胞および前記リファレンスT細胞の集団のCD3発現レベルが、フローサイトメトリーによって測定される、ステートメント410に記載の単離されたT細胞。

412. フローサイトメトリーが、本明細書に記載されている機器、試薬、および/また 50

は条件（個別に、または組み合わせて採用される）を使用して実施される、ステートメント411に記載の単離されたT細胞。

413. 前記単離されたT細胞のCD3発現のレベルが、グルココルチコイド受容体（GR）調節剤と接触したことがない対象由来の前記リファレンスT細胞の集団におけるCD3発現の平均レベルよりも、少なくとも3倍、少なくとも4倍、または少なくとも5倍高い、ステートメント410～412のいずれか一つに記載の単離されたT細胞。

414. 単離されたT細胞の集団であって、前記細胞の少なくとも60、70、80、90、95、96、97、98、または99%が

i) CD3、CD4、CD45、および／またはCD49bを発現する；および／または

ii) CD8を発現しない

ことによって特徴付けられ；

CD3発現のレベルが、グルココルチコイド受容体（GR）調節剤と接触したことがない対象由来のリファレンスT細胞の集団におけるCD3発現の平均レベルよりも、少なくとも3倍、少なくとも4倍、または少なくとも5倍高く；

場合により、前記細胞の少なくとも60、70、80、90、95、96、97、98、または99%が、TCRガンマ/デルタを発現する、集団。

【0392】

415. ステートメント301～351のいずれか一つに記載の方法によって生産される、単離された樹状細胞または樹状細胞の集団。

416. 単離された樹状細胞であって、CD11bを発現することによって特徴付けられる、細胞。

417. 前記樹状細胞またはその前駆体が、対象から単離されたものであり、前記樹状細胞または前記樹状細胞の前駆体が、単離前に *in vivo* で、または単離後に *in vitro* で、のいずれかで、高用量のグルココルチコイド受容体（GR）調節剤と接触させられており、CD11b発現のレベルが、GR調節剤と接触したことがない対象由来のリファレンス樹状細胞の集団におけるCD11b発現の平均レベルよりも、少なくとも2倍高い、ステートメント416に記載の単離された樹状細胞。

418. 前記単離された樹状細胞および前記リファレンス樹状細胞の集団のCD11b発現レベルが、フローサイトメトリーによって測定される、ステートメント417に記載の単離された樹状細胞。

419. フローサイトメトリーが、本明細書に記載されている機器、試薬、および／または条件（個別に、または組み合わせて採用される）を使用して実施される、ステートメント418に記載の単離された樹状細胞。

420. 前記単離された樹状細胞のCD11b発現のレベルが、グルココルチコイド受容体（GR）調節剤と接触したことがない対象由来の前記リファレンス樹状細胞の集団におけるCD11b発現の平均レベルよりも、少なくとも3倍、少なくとも4倍、または少なくとも5倍高い、ステートメント417～419のいずれか一つに記載の単離された樹状細胞。

421. 単離された樹状細胞の集団であって、前記細胞の少なくとも60、70、80、90、95、96、97、98、または99%がCD11bを発現することによって特徴付けられ；CD11b発現のレベルが、グルココルチコイド受容体（GR）調節剤と接触したことがない対象由来のリファレンス樹状細胞の集団におけるCD11b発現の平均レベルよりも、少なくとも3倍、少なくとも4倍、または少なくとも5倍高い、集団。

422. 対象における、癌、自己免疫性疾患、または感染性疾患の治療方法において使用するためのグルココルチコイドであって、前記方法が、

グルココルチコイドを、デキサメタゾン塩基の約6～45 mg/kgのヒト等価用量（HED）と等価な用量で前記対象に投与することを含み、

前記グルココルチコイドが、細胞の少なくとも60、70、80、90、95、96、97、98、または99%が

10

20

30

40

50

i) CD3、CD4、CD8、CD45、CD49b、CD56、CD62L、NK1.1、Ly6G、Sca1、および/またはTCRガンマ/デルタを発現する；および/または

ii) C-kit、B220、FoxP3、および/またはTCRアルファ/ベータを発現しないことによって特徴付けられるNKT細胞の集団を誘導する、グルココルチコイド。

423. 対象における、癌、自己免疫性疾患、または感染性疾患の治療方法において使用するためのグルココルチコイドであって、前記方法が、

グルココルチコイドを、デキサメタゾン塩基の約6～45 mg/kgのヒト等価用量（HED）と等価な用量で前記対象に投与することを含み、

前記グルココルチコイドが、細胞の少なくとも60、70、80、90、95、96、97、98、または99%がCD3を発現することによって特徴付けられるT細胞の集団を誘導し、および前記CD3発現のレベルが、グルココルチコイド受容体（GR）調節剤と接触したことがない対象由来のリファレンスT細胞の集団におけるCD3発現の平均レベルよりも、少なくとも3倍、少なくとも4倍、または少なくとも5倍高い、グルココルチコイド。

424. 対象における、癌、自己免疫性疾患、または感染性疾患の治療方法において使用するためのグルココルチコイドであって、前記方法が、

グルココルチコイドを、デキサメタゾン塩基の約6～45 mg/kgのヒト等価用量（HED）と等価な用量で前記対象に投与することを含み、

前記グルココルチコイドが、細胞の少なくとも60、70、80、90、95、96、97、98、または99%がCD11bを発現することによって特徴付けられる樹状細胞の集団を活性化し、および前記CD11b発現のレベルが、グルココルチコイド受容体（GR）調節剤と接触したことがない対象由来のリファレンス樹状細胞の集団におけるCD11b発現の平均レベルよりも、少なくとも3倍、少なくとも4倍、または少なくとも5倍高い、グルココルチコイド。

425. 対象における、癌、自己免疫性疾患、または感染性疾患の治療方法において使用するためのグルココルチコイドであって、前記方法が、

グルココルチコイドを、デキサメタゾン塩基の約6～45 mg/kgのヒト等価用量（HED）と等価な用量で前記対象に投与することを含み、

前記グルココルチコイドが、

i) ステートメント101～159のいずれか一つにおいて規定されるナチュラルキラーT細胞（NKT細胞）の集団を誘導する；

ii) ステートメント201～254のいずれか一つにおいて規定されるT細胞の集団を誘導する；および/または

iii) ステートメント301～351のいずれか一つにおいて規定される樹状細胞の集団を活性化する、

グルココルチコイド。

426. 対象において、癌、自己免疫性疾患、または感染性疾患を治療する方法であって、前記対象に、治療有効用量の、

i) ステートメント136～144のいずれか一つに従って単離されたNKT細胞、ステートメント401～406のいずれか一つの単離されたNKT細胞、またはステートメント407の細胞の集団；

ii) 前記対象に、ステートメント231～239のいずれか一つに従って単離されたT細胞、ステートメント408～413のいずれか一つの単離されたT細胞、またはステートメント414の細胞の集団；および/または

iii) ステートメント328～336のいずれか一つに従って単離された樹状細胞、ステートメント415～420のいずれか一つの単離された樹状細胞、またはステートメント421の細胞の集団

を投与することを含む、方法。

- - -

【0393】

501. 対象において、コロナウイルスによる感染によって引き起こされる疾患を治療す

る方法であって、グルコルチコイド受容体（GR）調節剤を、デキサメタゾン塩基の少なくとも約6 mg/kgのヒト等価用量（HED）と等価な用量で前記対象に投与することを含む、方法。

502. グルコルチコイド受容体（GR）調節剤が、グルコルチコイドである、ステートメント501に記載の方法。

503. グルコルチコイド受容体（GR）調節剤が、デキサメタゾンまたはベタメタゾンである、ステートメント501に記載の方法。

504. 前記グルコルチコイド受容体調節剤が、デキサメタゾン塩基の少なくとも約18 mg/kgのヒト等価用量（HED）と等価な用量で投与される、ステートメント501～503のいずれか一つに記載の方法。

505. 前記グルコルチコイド受容体調節剤が、デキサメタゾン塩基の約18 mg/kg～30 mg/kgのヒト等価用量（HED）と等価な用量で投与される、ステートメント501～504のいずれか一つに記載の方法。

506. 疾患が、COVID-19である、ステートメント501～505のいずれか一つに記載の方法。

507. 前記グルコルチコイド受容体調節剤が

i) ステートメント101～159のいずれか一つにおいて規定されるナチュラルキラーT細胞（NKT細胞）の集団を誘導する；

ii) ステートメント201～254のいずれか一つにおいて規定されるT細胞の集団を誘導する；および/または

iii) ステートメント301～351のいずれか一つにおいて規定される樹状細胞の集団を活性化する、

ステートメント501～506のいずれか一つに記載の方法。

508. 前記NKT細胞が、コロナウイルスを貪食すること、および殺すことによって、および/または他の自然または適応免疫細胞を活性化することによって、前記疾患を治療する、ステートメント507に記載の方法。

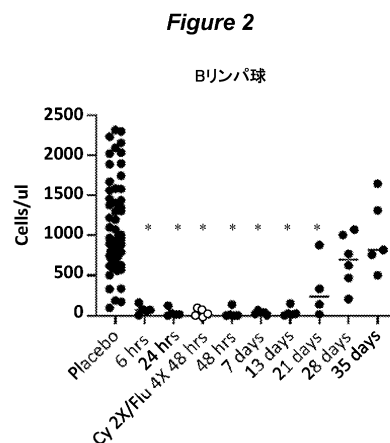
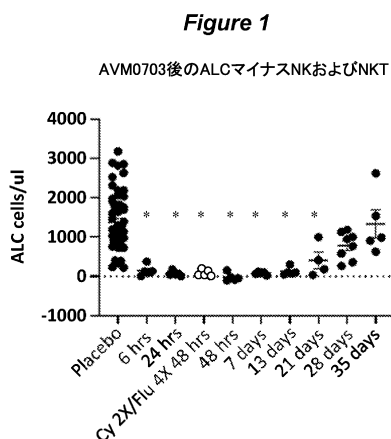
509. ステートメント501～508のいずれか一つに記載の方法において使用するためのグルコルチコイド受容体（GR）調節剤。

510. ステートメント501～508のいずれか一つに記載の方法において使用するための治療薬の製造のための、グルコルチコイド受容体（GR）調節剤の使用。

【図面】

【図 1】

【図 2】



10

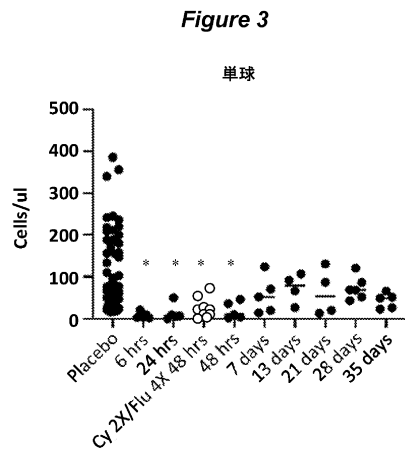
20

30

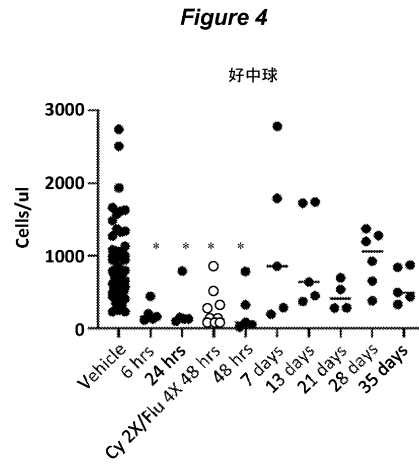
40

50

【図 3】

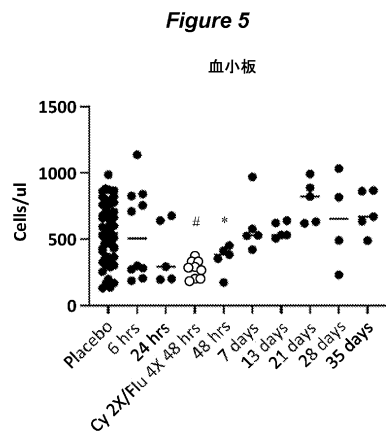


【図 4】

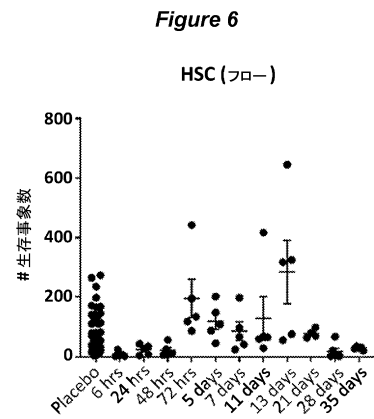


10

【図 5】



【図 6】



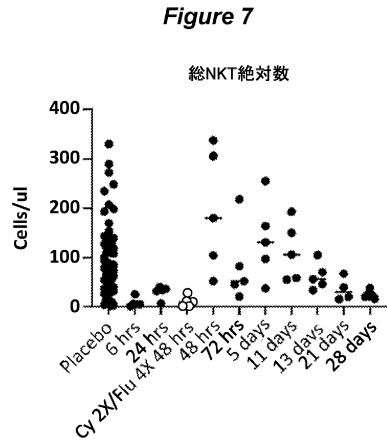
20

30

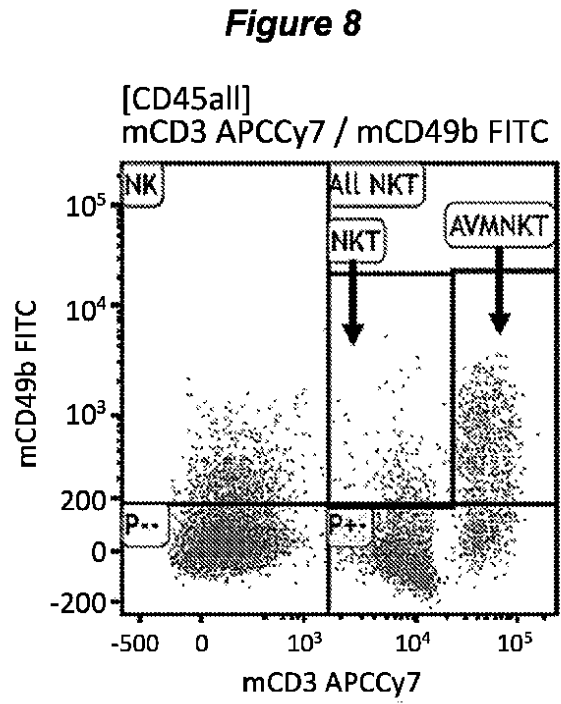
40

50

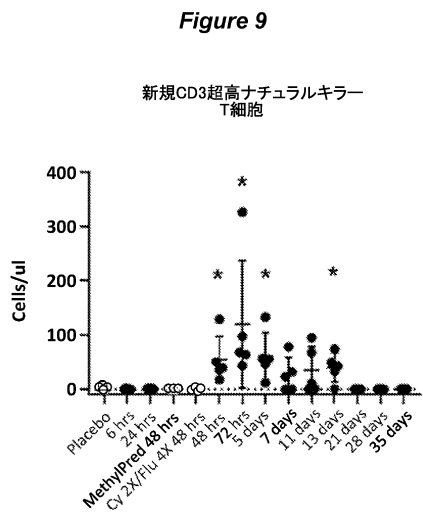
【 図 7 】



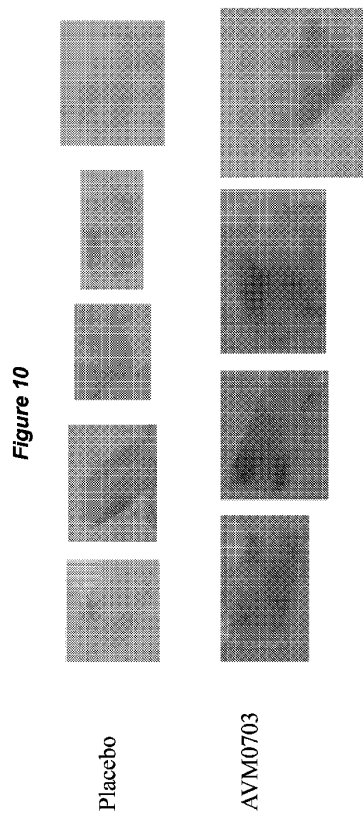
【 図 8 】



【 図 9 】



【 図 1 0 】



10

20

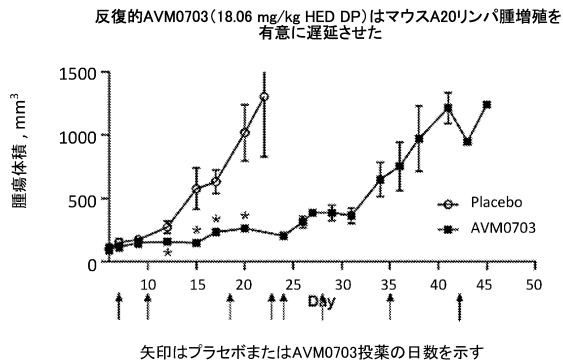
30

40

50

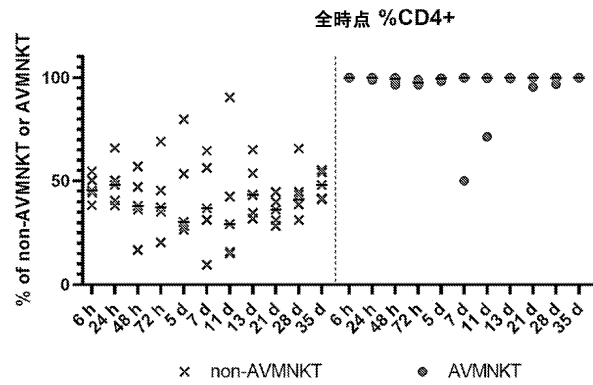
【図 1 1】

Figure 11



【図 1 2】

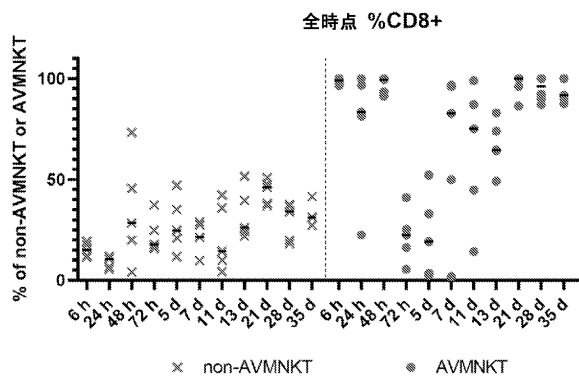
Figure 12



10

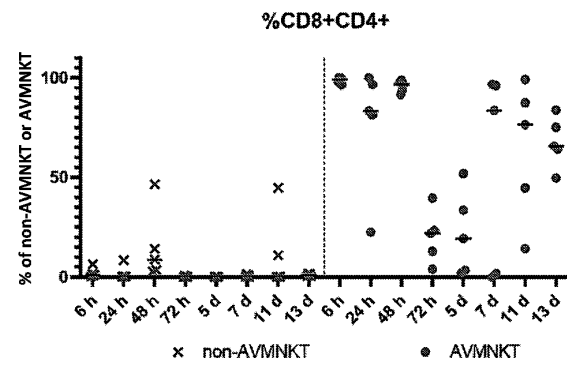
【図 1 3】

Figure 13

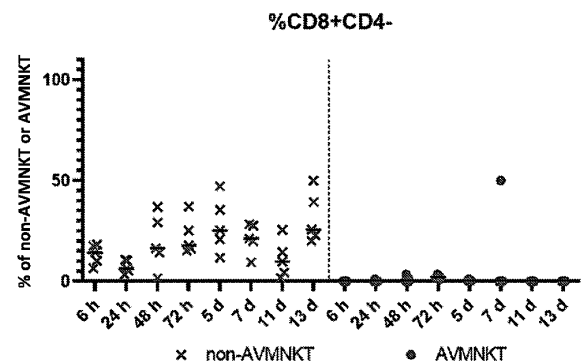


【図 1 4 - 1】

Figure 14



20



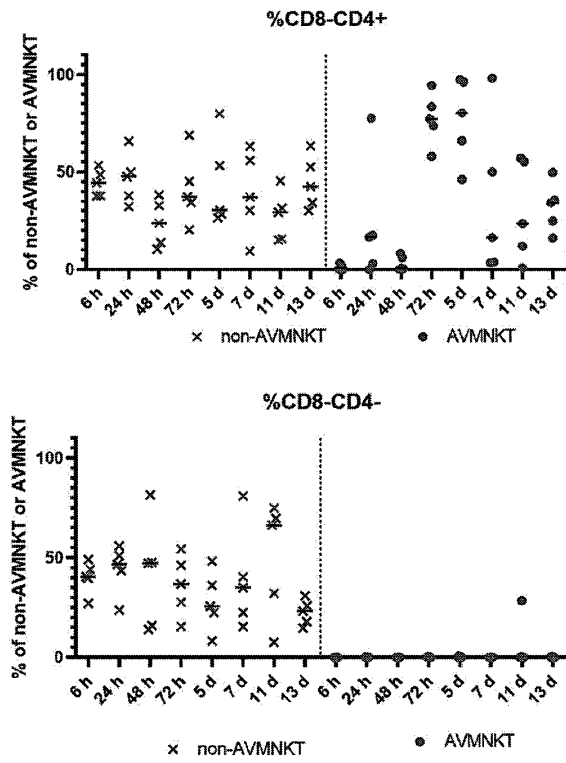
30

40

50

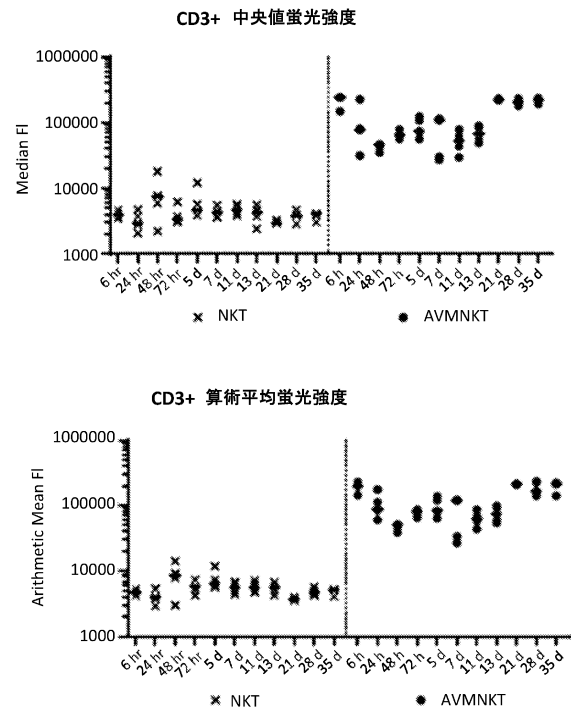
【図 14 - 2】

Figure 14 (cont.)



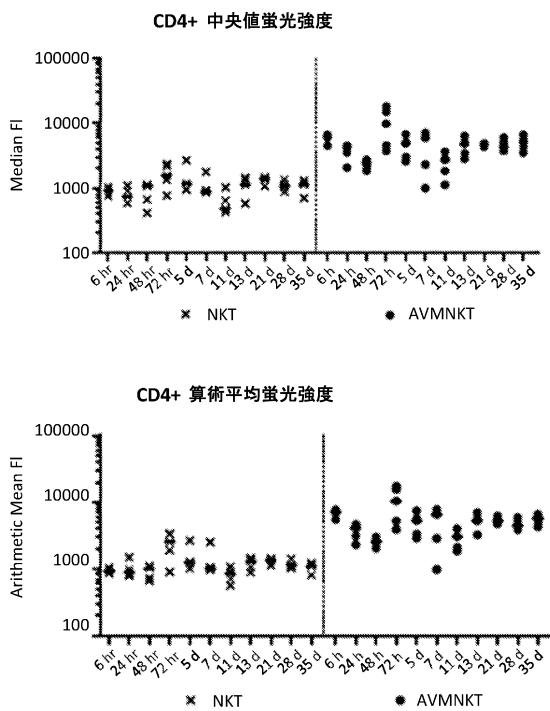
【図 15】

Figure 15



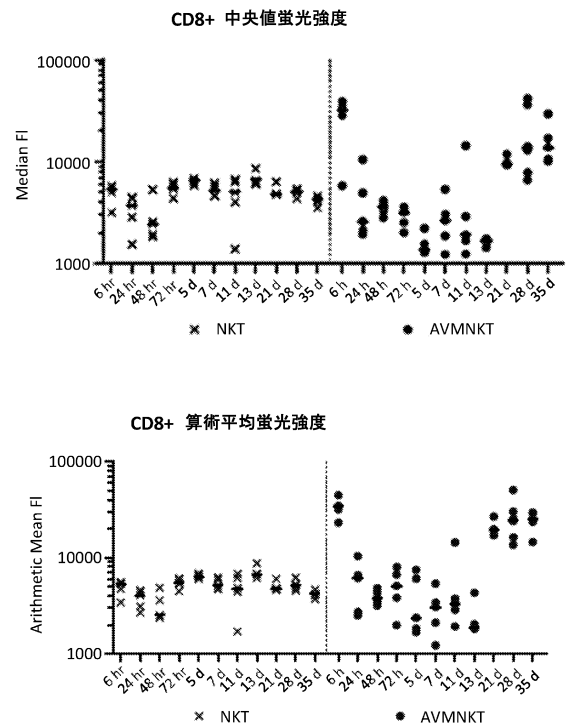
【図 16】

Figure 16



【図 17】

Figure 17



10

20

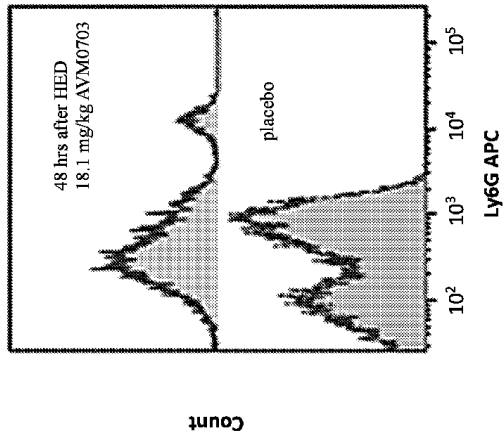
30

40

50

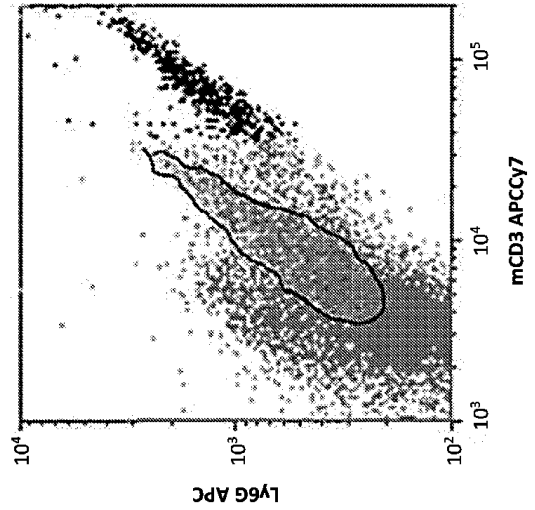
【図 18】

Figure 18



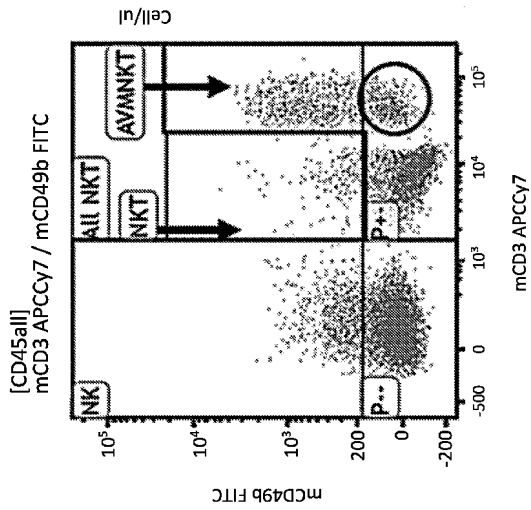
【図 19】

Figure 19



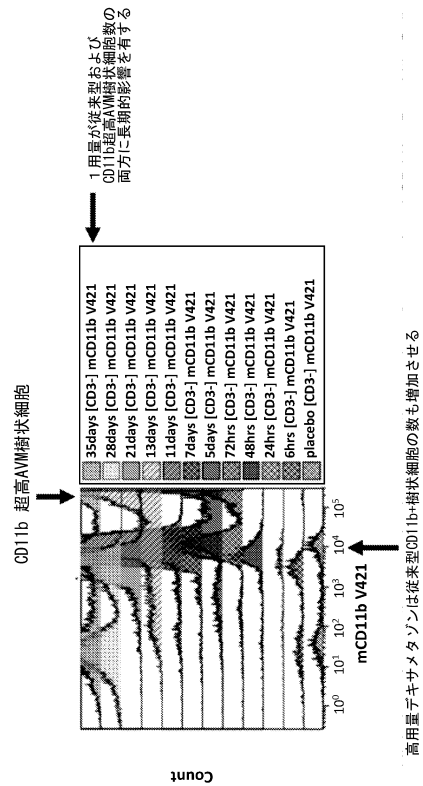
【図 20】

Figure 20



【図 21】

Figure 21



10

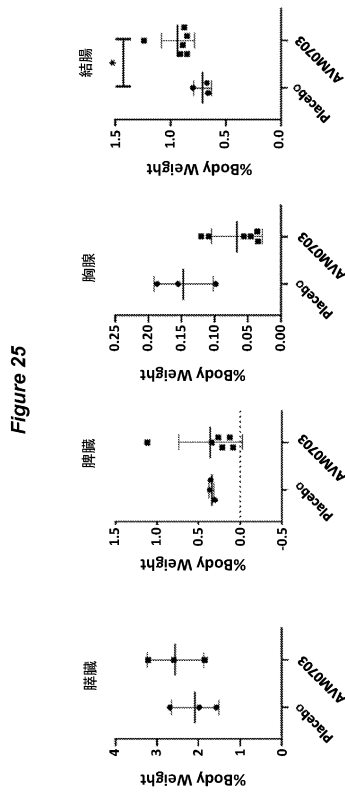
20

30

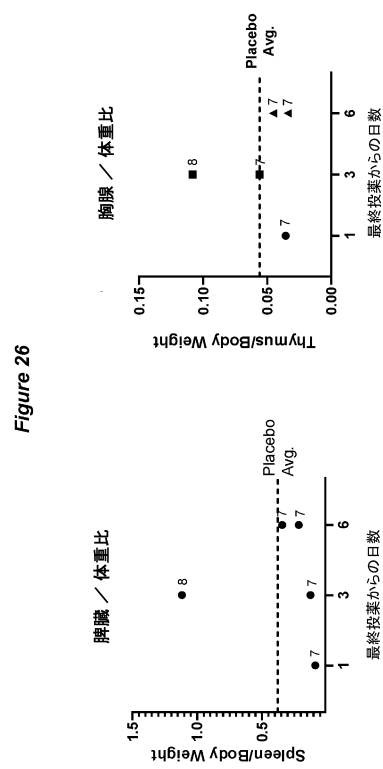
40

50

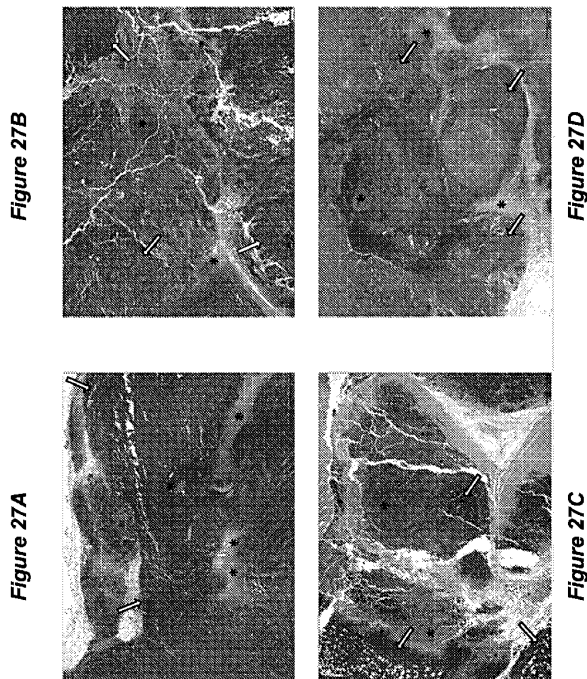
【図 2 5】



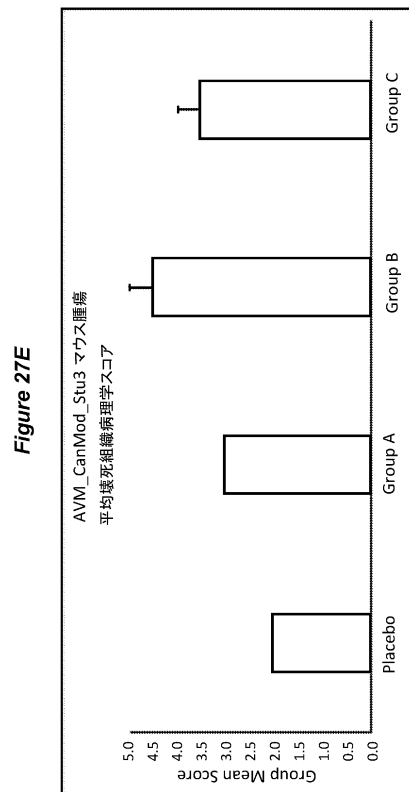
【図 2 6】



【図 2 7 - 1】



【図 2 7 - 2】



10

20

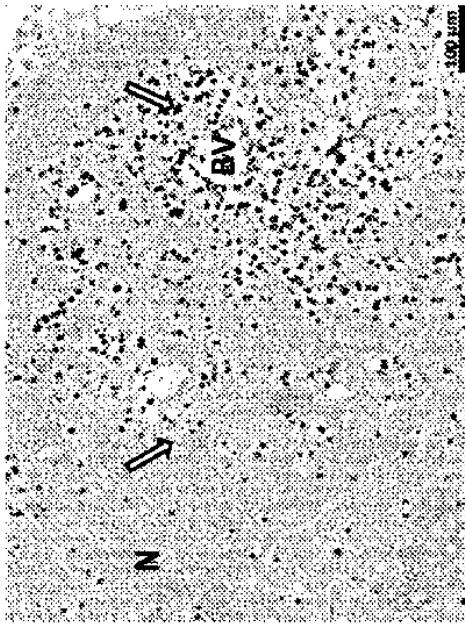
30

40

50

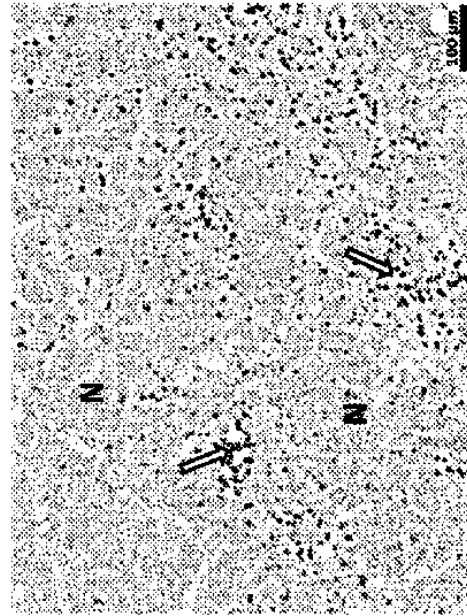
【図 28 A】

Figure 28A



【図 28 B】

Figure 28B



10

20

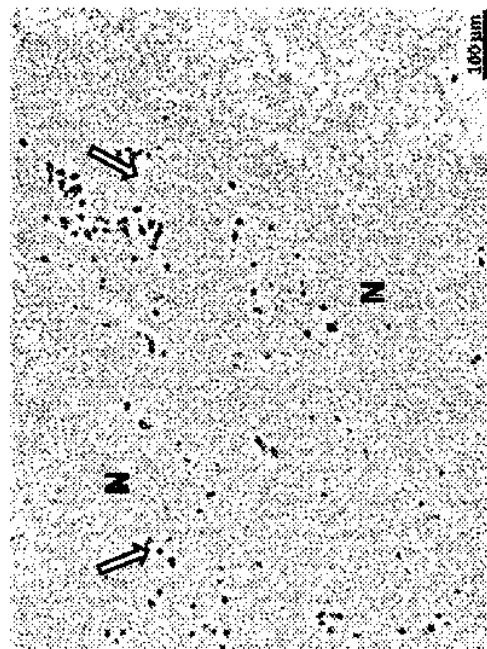
【図 28 C】

Figure 28C



【図 28 D】

Figure 28D

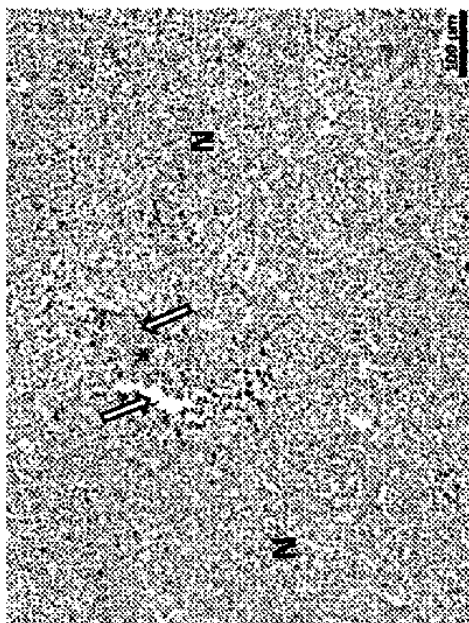


30

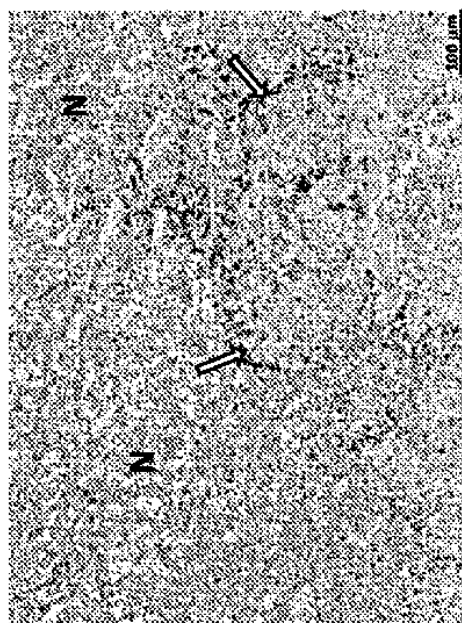
40

50

【図 29 A】

Figure 29A

【図 29 B】

Figure 29B

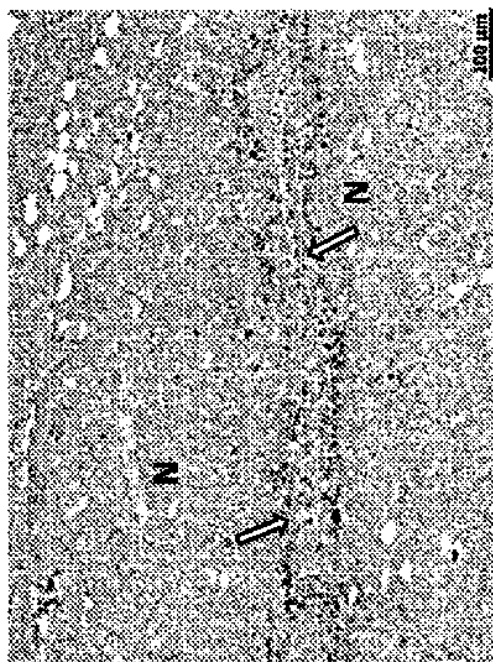
10

20

【図 29 C】

Figure 29C

【図 29 D】

Figure 29D

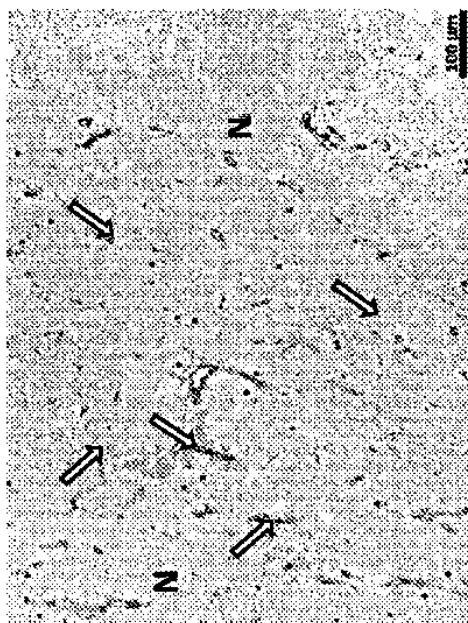
30

40

50

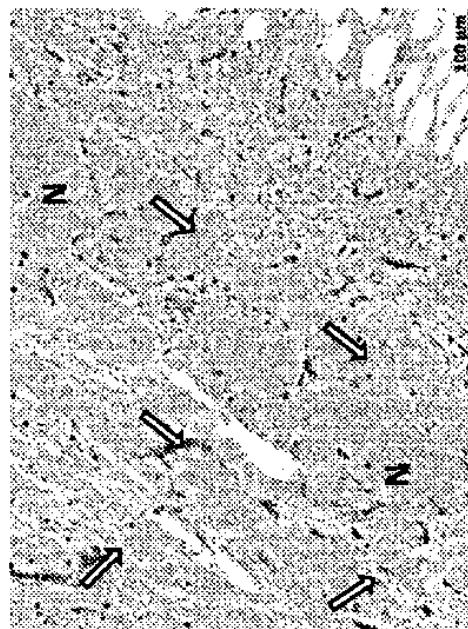
【図 30 A】

Figure 30A



【図 30 B】

Figure 30B

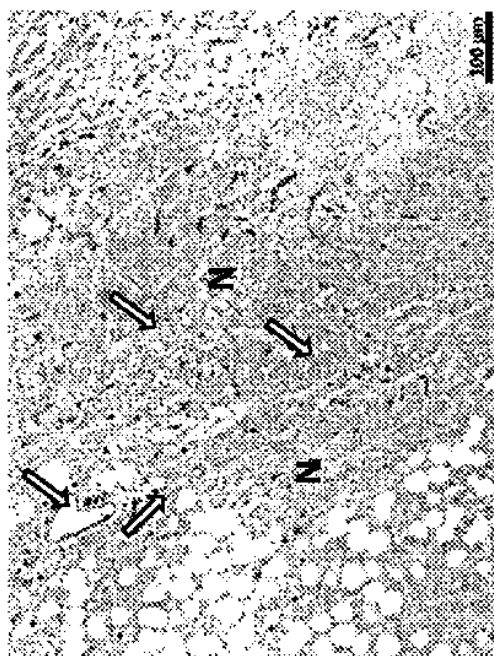


10

20

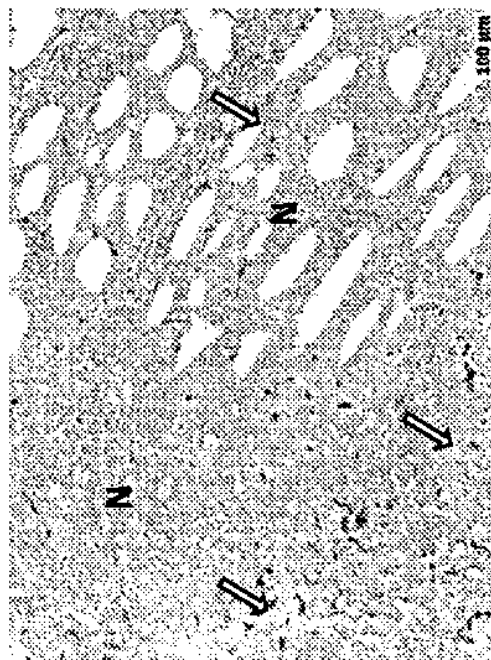
【図 30 C】

Figure 30C



【図 30 D】

Figure 30D

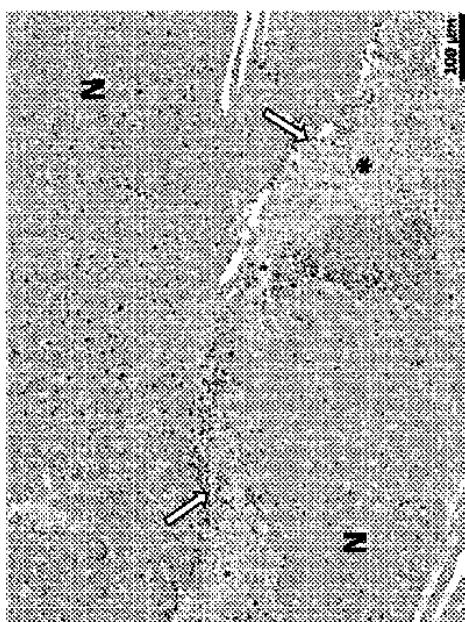


30

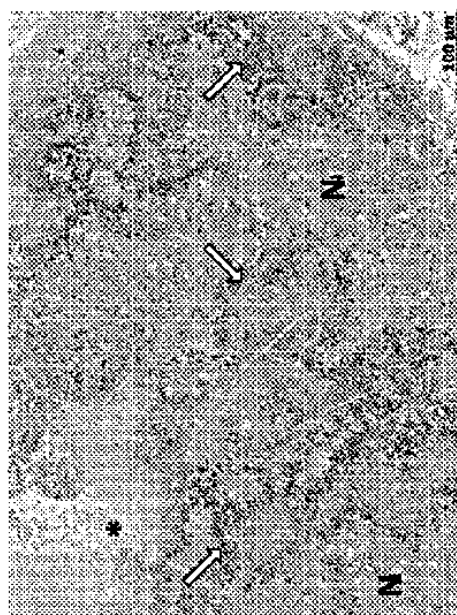
40

50

【図 3 1 A】

Figure 31A

【図 3 1 B】

Figure 31B

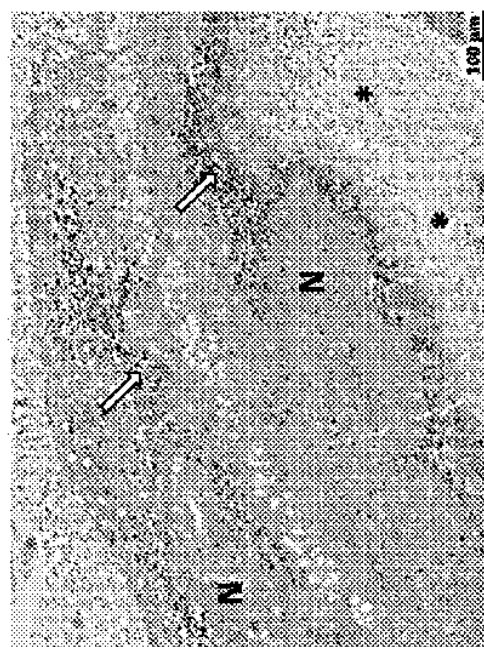
10

20

【図 3 1 C】

**Figure 31C**

【図 3 1 D】

**Figure 31D**

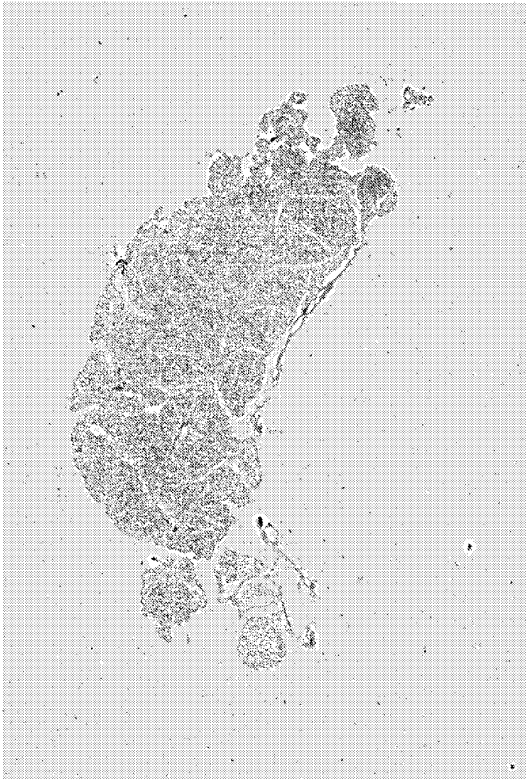
30

40

50

【図 3 2】

Figure 32



【図 3 3】

Figure 33



10

20

【図 3 4】

Figure 34



【図 3 5】

Figure 35



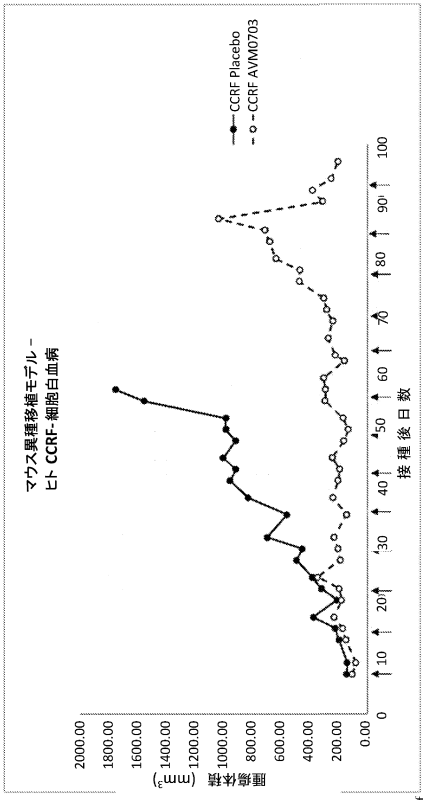
30

40

50

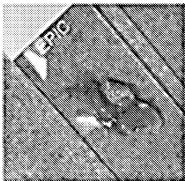
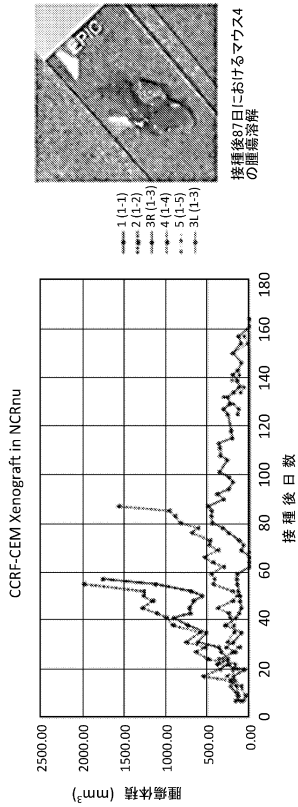
【図 3 6】

Figure 36



【図 3 8】

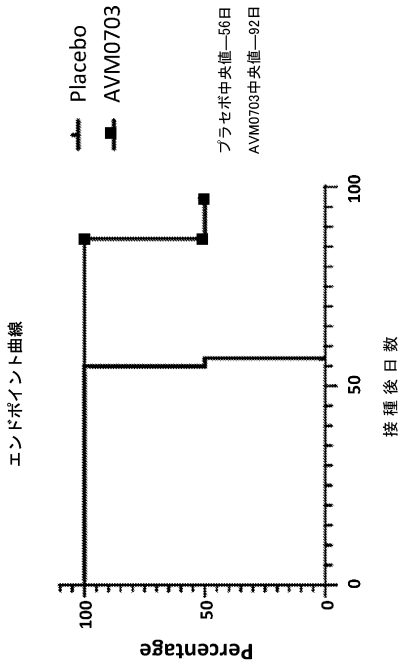
Figure 38



接種後87日におけるマウス4の腫瘍溶解

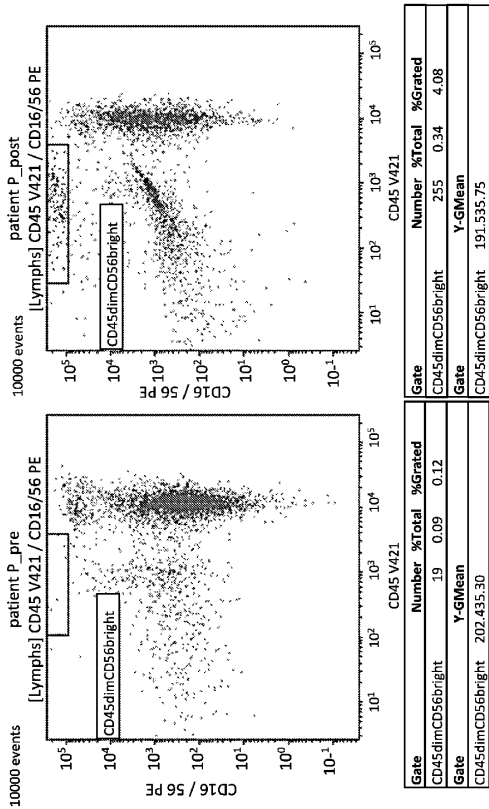
【図 3 7】

Figure 37



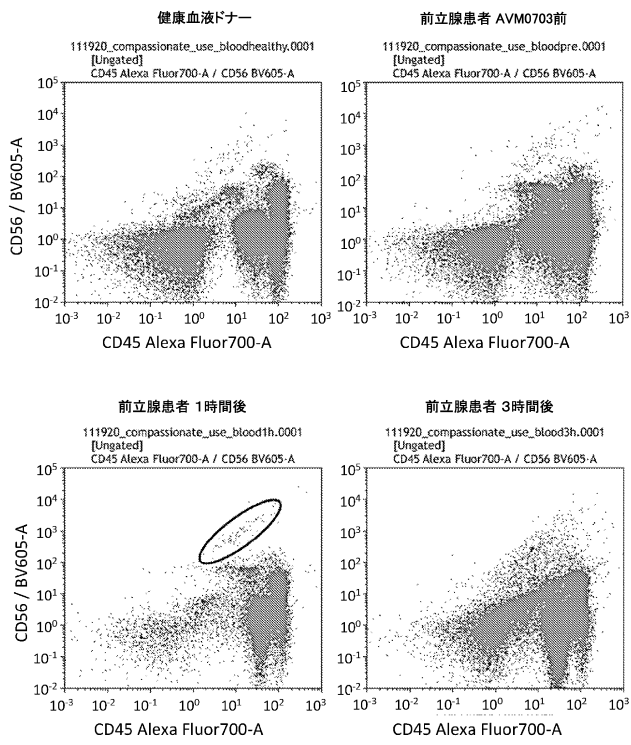
【図 3 9】

Figure 39



【図 40】

Figure 40



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2021/019773

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C12N5/0783 A61K31/573
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C12N A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 3 488 851 A1 (AVM BIOTECHNOLOGY LLC [US]) 29 May 2019 (2019-05-29) paragraph [0039]; claims 1, 4 paragraph [0148]	1-11, 14-22, 31-33,40
X	----- THERESA DEISHER ET AL: "AVM0703, a New Treatment Option for Lymphoma Patients", BLOOD; 61ST ANNUAL MEETING AND EXPOSITION OF THE AMERICAN-SOCIETY-OF-HEMATOLOGY (ASH), AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, US; ORLANDO, FL, USA, vol. 134, no. Suppl. 1, 13 November 2019 (2019-11-13), page 5308, XP009525084, ISSN: 0006-4971, DOI: 10.1182/BLOOD-2019-128812 the whole document ----- -/-	1-4, 31-33,40

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 June 2021

Date of mailing of the international search report

16/06/2021

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Lanzrein, Markus

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2021/019773

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 2 073 009 A1 (CELL MED RES GMBH [AT]) 24 June 2009 (2009-06-24) paragraphs [0004], [0010] -----	34-39
X	VAN DER VELDEN VINCENT H J ET AL: "Optimization and testing of dried antibody tube: The EuroFlow LST and PIDOT tubes as examples", JOURNAL OF IMMUNOLOGICAL METHODS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V.,AMSTERDAM, NL, vol. 475, 22 March 2017 (2017-03-22), XP085946086, ISSN: 0022-1759, DOI: 10.1016/J.JIM.2017.03.011 [retrieved on 2017-03-22] table 3 -----	34-39
X,P	DEISHER THERESA: "Examination of necrosis in tumors treated with AVM0703 compared to chemotherapy.", JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, vol. 38, no. 15 suppl, 20 May 2020 (2020-05-20), pages e20029-e20029, XP55809092, US ISSN: 0732-183X, DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.e20029 the whole document -----	1-40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2021/019773

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 3488851	A1	29-05-2019	AU 2019355004 A1 06-05-2021
			CA 3113969 A1 09-04-2020
			EP 3488851 A1 29-05-2019
			JP 2020059703 A 16-04-2020
			US 2020108078 A1 09-04-2020
			WO 2020072713 A1 09-04-2020

EP 2073009	A1	24-06-2009	EP 2073009 A1 24-06-2009
			WO 2009076696 A1 25-06-2009

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P	37/02
A 6 1 P	31/00	(2006.01)	A 6 1 P	31/00
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/02
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	21/00	(2006.01)	A 6 1 P	21/00
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/10
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/00
A 6 1 P	17/02	(2006.01)	A 6 1 P	17/02
A 6 1 P	31/18	(2006.01)	A 6 1 P	31/18
A 6 1 P	31/12	(2006.01)	A 6 1 P	31/12
A 6 1 K	35/17	(2015.01)	A 6 1 K	35/17
C 1 2 N	5/0783	(2010.01)	C 1 2 N	5/0783

(32)優先日 令和2年12月9日(2020.12.9)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,T,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

アメリカ合衆国 9 8 1 0 9 ワシントン州 シアトル デクスター アベニュー ノース 1 7 4 9

エービーエム・バイオテクノロジー・エルエルシー 気付

(72)発明者 マッケイ、 スコット ウェイン

アメリカ合衆国 9 8 1 0 9 ワシントン州 シアトル デクスター アベニュー ノース 1 7 4 9

エービーエム・バイオテクノロジー・エルエルシー 気付

F ターム (参考)

4B065 AA90X AC20 BA25 BB13 CA44
 4C084 AA01 AA02 AA17 BA44 DA08 MA02 NA05 NA14 ZA01 ZA89
 ZA94 ZB07 ZB22 ZB26 ZB27 ZB32 ZB33 ZC35 ZC55
 4C086 AA01 AA02 DA10 MA01 MA04 NA05 ZA01 ZA89 ZA94 ZB07
 ZB22 ZB26 ZB27 ZB32 ZB33 ZC35 ZC55
 4C087 AA01 AA02 BB37 BB64 BB65 DA31 MA02 NA05 NA14 ZA01
 ZA89 ZA94 ZB07 ZB22 ZB26 ZB27 ZB32 ZB33 ZC35 ZC55