

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 1 部門第 1 区分

【発行日】令和 1 年 5 月 9 日 (2019.5.9)

【公表番号】特表 2018-517410 (P2018-517410A)

【公表日】平成 30 年 7 月 5 日 (2018.7.5)

【年通号数】公開・登録公報 2018-025

【出願番号】特願 2017-562027 (P2017-562027)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/62 (2006.01)

C 1 2 N 15/867 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

A 6 1 K 35/12 (2015.01)

A 6 1 K 35/17 (2015.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/04 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 0 7 K 14/725 (2006.01)

C 0 7 K 19/00 (2006.01)

C 0 7 K 14/705 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/62 Z N A Z

C 1 2 N 15/867 Z

C 1 2 N 5/10

A 6 1 K 35/12

A 6 1 K 35/17 Z

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 37/04

A 6 1 P 43/00 1 0 7

C 0 7 K 14/725

C 0 7 K 19/00

C 0 7 K 14/705

【手続補正書】

【提出日】平成 31 年 3 月 28 日 (2019.3.28)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

キメラ抗原受容体 (CAR) と、リン酸化免疫受容体チロシンベース阻害モチーフリン酸化免疫受容体チロシンベース阻害モチーフ (ITIM) に結合するがホスファターゼドメインを欠くタンパク質由来の SH2 ドメインを含む切断型タンパク質とを含む、細胞。

【請求項 2】

前記シグナル伝達改変タンパク質が、PTPN6 SH2 を含むが PTPN6 ホスファ

ターゼドメインを欠く切断型タンパク質である、請求項 1 に記載の細胞。

【請求項 3】

前記シグナル伝達改変タンパク質が、SHP - 2 SH2ドメインを含むがSHP - 2ホスファターゼドメインを欠く切断型タンパク質である、請求項 1 に記載の細胞。

【請求項 4】

キメラ抗原受容体をコードする第 1 の核酸配列；および
請求項 1 ~ 3 のいずれかで定義される切断型タンパク質をコードする第 2 の核酸配列を含む、核酸構築物。

【請求項 5】

請求項 4 に記載の核酸構築物を含む、ベクター。

【請求項 6】

レトロウイルスベクターまたはレンチウイルスベクターである、請求項 5 に記載のベクター。

【請求項 7】

複数の請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の細胞を含む、医薬組成物。

【請求項 8】

疾患の処置における使用のための、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

請求項 8 に記載の使用のための医薬組成物であって、
処置の方法が、以下：

- (i) 被験体から細胞含有試料を単離する工程；
- (i i) 請求項 4 に記載の核酸構築物、あるいは請求項 5 または 6 に記載のベクターを前記細胞に形質導入またはトランスフェクトする工程；および
- (i i i) (i i) の細胞を前記被験体に投与する工程を含む、医薬組成物。

【請求項 10】

疾患の処置および / または予防のための医薬の製造における、請求項 8 に記載の医薬組成物の使用。

【請求項 11】

前記疾患が癌である、請求項 8 に記載の使用のための医薬組成物、または請求項 10 に記載の使用。

【請求項 12】

請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の細胞を作製するための方法であって、請求項 4 に記載の核酸構築物、あるいは請求項 5 または 6 に記載のベクターをエキスピボで前記細胞に導入する工程を含む、方法。

【請求項 13】

前記細胞が、被験体から単離された試料に由来する、請求項 13 に記載の方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0010

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0010】

本発明者らは、T細胞およびナチュラルキラー（NK）細胞などの免疫細胞におけるシグナル伝達経路をモジュレートおよび / または操作するための系を開発した。

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

（項目 1）

キメラ抗原受容体（CAR）と、以下：

- （ i ）リン酸化免疫受容体チロシンベース活性化モチーフ（ITAM）に結合するがキナ

ーゼドメインを欠くタンパク質由来の S H 2 ドメインを含む切断型タンパク質；

(i i) リン酸化免疫受容体チロシンベース阻害モチーフリン酸化免疫受容体チロシンベース阻害モチーフ (I T I M) に結合するがホスファターゼドメインを欠くタンパク質由来の S H 2 ドメインを含む切断型タンパク質；

(i i i) (a) リン酸化免疫受容体チロシンベース活性化モチーフ (I T A M) に結合するタンパク質由来の、またはリン酸化免疫受容体チロシンベース阻害モチーフ (I T I M) に結合するタンパク質由来の S H 2 ドメイン；および (i i) 異種ドメインを含む融合タンパク質

のうちの 1 つから選択されるシグナル伝達改変タンパク質とを含む、細胞。

(項目 2)

前記シグナル伝達改変タンパク質が、Z A P 7 0 S H 2 ドメインを含むが Z A P 7 0 キナーゼドメインを欠く切断型タンパク質である、項目 1 に記載の細胞。

(項目 3)

前記シグナル伝達改変タンパク質が、P T P N 6 S H 2 を含むが P T P N 6 ホスファターゼドメインを欠く切断型タンパク質である、項目 1 に記載の細胞。

(項目 4)

前記シグナル伝達改変タンパク質が、S H P - 2 S H 2 ドメインを含むが S H P - 2 ホスファターゼドメインを欠く切断型タンパク質である、項目 1 に記載の細胞。

(項目 5)

前記シグナル伝達改変タンパク質が、(i) リン酸化免疫受容体チロシンベース活性化モチーフ (I T A M) に結合するタンパク質由来の S H 2 ドメイン；および (i i) ホスファターゼドメインを含む融合タンパク質である、項目 1 に記載の細胞。

(項目 6)

前記融合タンパク質が Z A P 7 0 S H 2 ドメインを含む、項目 5 に記載の細胞。

(項目 7)

前記融合タンパク質が、P T P N 6 または S H P - 2 ホスファターゼドメインを含む、項目 5 または 6 に記載の細胞。

(項目 8)

前記シグナル伝達改変タンパク質が、(i) リン酸化免疫受容体チロシンベース阻害モチーフ (I T I M) に結合するタンパク質由来の S H 2 ドメイン；および (i i) キナーゼドメインを含む融合タンパク質である、項目 1 に記載の細胞。

(項目 9)

前記融合タンパク質が、P T P N 6 または S H P - 2 由来の S H 2 ドメインを含む、項目 8 に記載の細胞。

(項目 1 0)

前記融合タンパク質が Z a p 7 0 キナーゼドメインを含む、項目 8 または 9 に記載の細胞。

(項目 1 1)

前記融合タンパク質が、A K T または J A K キナーゼドメインを含む、項目 8 または 9 に記載の細胞。

(項目 1 2)

前記シグナル伝達改変タンパク質が、(i) リン酸化免疫受容体チロシンベース活性化モチーフ (I T A M) に結合するタンパク質由来の、またはリン酸化免疫受容体チロシンベース阻害モチーフ (I T I M) に結合するタンパク質由来の S H 2 ドメイン；および (i i) 異種シグナル伝達ドメインを含む融合タンパク質である、項目 1 に記載の細胞。

(項目 1 3)

前記融合タンパク質が、Z A P 7 0 、 P T P N 6 または S H P - 2 由来の S H 2 ドメインを含む、項目 1 2 に記載の細胞。

(項目 1 4)

前記異種シグナル伝達ドメインが、I T A M または I T I M 含有受容体によって通常は

活性化されないシグナル伝達分子に由来する、項目 1 2 または 1 3 に記載の細胞。

(項目 1 5)

前記異種シグナル伝達ドメインが共刺激性ドメインである、項目 1 2、1 3 または 1 4 に記載の細胞。

(項目 1 6)

前記融合タンパク質が、C D 2 8、O X 4 0 または 4 1 B B 共刺激性ドメインを含む、項目 1 5 に記載の細胞。

(項目 1 7)

前記異種シグナル伝達ドメインが阻害性ドメインである、項目 1 2、1 3 または 1 4 に記載の細胞。

(項目 1 8)

前記阻害性ドメインが、C D 1 4 8 または C D 4 5 のエンドドメインを含む、項目 1 7 に記載の細胞。

(項目 1 9)

前記異種シグナル伝達ドメインが、I C O S、C D 2 7、B T L A、C D 3 0、G I T R または H V E M のエンドドメインであるか、またはこれを含む、項目 1 7 に記載の細胞。

(項目 2 0)

前記シグナル伝達改変タンパク質が、(i) リン酸化免疫受容体チロシンベース活性化モチーフ (I T A M) に結合するタンパク質由来の S H 2 ドメイン；および (i i) I T A M 含有ドメインを含む融合タンパク質である、項目 1 に記載の細胞。

(項目 2 1)

前記融合タンパク質が Z A P 7 0 S H 2 ドメインを含む、項目 2 0 に記載の細胞。

(項目 2 2)

前記 I T A M 含有ドメインが C D 3 ゼータのエンドドメインであるか、またはこれを含む、項目 2 0 または 2 1 に記載の細胞。

(項目 2 3)

前記シグナル伝達改変タンパク質が、(i) リン酸化免疫受容体チロシンベース阻害モチーフ (I T I M) に結合するタンパク質由来の S H 2 ドメイン；および (i i) I T I M 含有ドメインを含む融合タンパク質である、項目 1 に記載の細胞。

(項目 2 4)

前記融合タンパク質が、P T P N 6 または S H P - 2 由来の S H 2 ドメインを含む、項目 2 3 に記載の細胞。

(項目 2 5)

前記 I T I M 含有ドメインが、P D 1、P D C D 1、B T L A 4、L I L R B 1、L A I R 1、C T L A 4、K I R 2 D L 1、K I R 2 D L 4、K I R 2 D L 5、K I R 3 D L 1 または K I R 3 D L 3 由来のエンドドメインであるか、またはこれを含む、項目 2 3 または 2 4 に記載の細胞。

(項目 2 6)

前記シグナル伝達改変タンパク質が、(i) リン酸化免疫受容体チロシンベース活性化モチーフ (I T A M) に結合するタンパク質由来の、またはリン酸化免疫受容体チロシンベース阻害モチーフ (I T I M) に結合するタンパク質由来の S H 2 ドメイン；および (i i) プロテアーゼドメインを含む融合タンパク質である、項目 1 に記載の細胞。

(項目 2 7)

前記融合タンパク質が、Z A P 7 0、P T P N 6 または S H P - 2 由来の S H 2 ドメインを含む、項目 2 6 に記載の細胞。

(項目 2 8)

前記プロテアーゼドメインがタバコエッチウイルスプロテアーゼ (T e V) であるか、またはこれを含む、項目 2 6 または 2 7 に記載の細胞。

(項目 2 9)

プロテアーゼ切断部位を有する膜繫留転写因子も含む、項目 2 6 ~ 2 8 のいずれかに記載の細胞。

(項目 3 0)

前記プロテアーゼ切断部位における切断が、標的遺伝子の発現増加をもたらす前記転写因子を放出する、項目 2 9 に記載の細胞。

(項目 3 1)

前記標的遺伝子がサイトカインをコードする、項目 3 0 に記載の細胞。

(項目 3 2)

前記サイトカインが、以下の群：I L - 2、I L - 7、I L - 1 5 および I L - 1 2 から選択される、項目 3 1 に記載の細胞。

(項目 3 3)

前記キメラ抗原受容体 (C A R) が、細胞内プロテアーゼ切断部位を含む標的 C A R である、項目 2 6 ~ 2 8 のいずれかに記載の細胞。

(項目 3 4)

前記標的 C A R が活性化または共刺激性エンドドメインを含み、前記プロテアーゼ切断部位における切断が、前記標的 C A R からエンドドメインを除去する、項目 3 3 に記載の細胞。

(項目 3 5)

前記標的 C A R が阻害性エンドドメインを含み、前記プロテアーゼ切断部位における切断が、前記標的 C A R から前記阻害性エンドドメインを除去する、項目 3 3 に記載の細胞。

(項目 3 6)

前記阻害性エンドドメインが、C D 1 4 8 または C D 4 5 エンドドメインを含む、項目 3 5 に記載の細胞。

(項目 3 7)

2 つの C A R : I T A M 含有エンドドメインを含む活性化 C A R ; および項目 3 3 ~ 3 6 のいずれかで定義される標的 C A R を含む、項目 1 に記載の細胞。

(項目 3 8)

2 つの C A R : I T I M 含有エンドドメインを含む阻害性 C A R ; および項目 3 3 ~ 3 6 のいずれかで定義される標的 C A R を含む、項目 1 に記載の細胞。

(項目 3 9)

キメラ抗原受容体をコードする第 1 の核酸配列 ; および
上記項目のいずれかで定義される切断型タンパク質または融合タンパク質をコードする第 2 の核酸配列
を含む、核酸構築物。

(項目 4 0)

項目 2 9 ~ 3 2 のいずれかで定義される膜繫留転写因子をコードする第 3 の核酸配列も含む、項目 3 9 に記載の核酸構築物。

(項目 4 1)

項目 3 3 ~ 3 6 のいずれかで定義される標的 C A R をコードする第 3 の核酸配列も含む、項目 3 9 に記載の核酸構築物。

(項目 4 2)

項目 3 7 で定義される活性化 C A R または項目 3 8 で定義される阻害性 C A R をコードする第 4 の核酸配列も含む、項目 4 1 に記載の核酸構築物。

(項目 4 3)

項目 3 9 ~ 4 2 のいずれかに記載の核酸構築物、または項目 3 9 ~ 4 2 のいずれかで定義される第 1 および第 2 のならびに場合により第 3 および / もしくは第 4 (f o u t h) の核酸配列を含む、ベクター。

(項目 4 4)

項目 3 9 ~ 4 2 のいずれかで定義される第 1 および第 2 のならびに場合により第 3 およ

び / または第 4 (f o u t h) の核酸配列を含む、ベクターのセット。

(項目 4 5)

レトロウイルスベクターまたはレンチウイルスベクター (複数も可) である、項目 4 3 または 4 4 に記載のベクターまたはベクターのセット。

(項目 4 6)

複数の項目 1 ~ 3 8 のいずれかに記載の細胞を含む、医薬組成物。

(項目 4 7)

疾患の処置および / または予防において使用するための、項目 4 6 に記載の医薬組成物。

(項目 4 8)

疾患を処置および / または予防するための方法であって、項目 4 6 に記載の医薬組成物を被験体に投与する工程を含む、方法。

(項目 4 9)

以下：

(i) 被験体から細胞含有試料を単離する工程；

(i i) 項目 4 1 または 4 2 に記載の核酸構築物、項目 4 3 ~ 4 5 のいずれかに記載のベクターまたはベクターのセットを前記細胞に形質導入またはトランスフェクトする工程；
および

(i i i) (i i) の細胞を前記被験体に投与する工程
を含む、項目 4 8 に記載の方法。

(項目 5 0)

疾患の処置および / または予防のための医薬の製造における、項目 4 6 に記載の医薬組成物の使用。

(項目 5 1)

前記疾患が癌である、項目 4 7 に記載の使用のための医薬組成物、または項目 4 8 もしくは 4 9 に記載の方法、または項目 5 0 に記載の使用。

(項目 5 2)

項目 1 ~ 3 8 のいずれかに記載の細胞を作製するための方法であって、項目 4 1 または 4 2 に記載の核酸構築物、項目 4 3 ~ 4 5 のいずれかに記載のベクターまたはベクターのセットを前記細胞に導入する工程を含む、方法。

(項目 5 3)

前記細胞が、被験体から単離された試料に由来する、項目 5 2 に記載の方法。