

【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】平成29年8月31日(2017.8.31)

【公表番号】特表2016-531567(P2016-531567A)

【公表日】平成28年10月13日(2016.10.13)

【年通号数】公開・登録公報2016-059

【出願番号】特願2016-531761(P2016-531761)

【国際特許分類】

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 0 7 K 19/00 (2006.01)

C 0 7 K 16/00 (2006.01)

C 0 7 K 14/705 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

A 6 1 K 35/12 (2015.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

A 6 1 K 35/76 (2015.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 45/06 (2006.01)

A 6 1 K 38/46 (2006.01)

A 6 1 K 31/436 (2006.01)

A 6 1 K 31/519 (2006.01)

A 6 1 K 31/505 (2006.01)

A 6 1 K 31/706 (2006.01)

A 6 1 K 31/675 (2006.01)

A 6 1 K 31/7056 (2006.01)

A 6 1 K 31/365 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/201 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 5/10 Z N A

C 1 2 N 15/00 A

C 0 7 K 19/00

C 0 7 K 16/00

C 0 7 K 14/705

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 37/06

A 6 1 K 35/12

A 6 1 K 37/02

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 P 37/02

A 6 1 K 35/76

A 6 1 K	39/395	D
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 K	45/06	
A 6 1 K	37/54	
A 6 1 K	31/436	
A 6 1 K	31/519	
A 6 1 K	31/505	
A 6 1 K	31/706	
A 6 1 K	31/675	
A 6 1 K	31/7056	
A 6 1 K	31/365	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 K	31/201	
A 6 1 K	48/00	

【手続補正書】

【提出日】平成29年7月21日(2017.7.21)

【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】

非天然細胞であって、以下：

(a) 第1の多量体化ドメイン、疎水性ドメイン、およびアクチュエータードメインを含む第1の融合タンパク質をコードする第1の核酸分子であって、前記第1の融合タンパク質が発現すると、前記第1の多量体化ドメインが細胞外に局在化する、第1の核酸分子と、

(b) 結合性ドメインおよび第2の多量体化ドメインを含む第2の融合タンパク質をコードする第2の核酸分子であって、前記第2の融合タンパク質が、発現すると細胞外に局在化する、第2の核酸分子と
を含み、ここで

第1の架橋因子は、前記非天然細胞の表面でポリペプチド複合体の形成を促進し、前記架橋因子は、前記第1の融合タンパク質の前記多量体化ドメインおよび前記第2の融合タンパク質の前記多量体化ドメインと会合し、これらの間に配置される、
非天然細胞。

【請求項 2】

(a) 前記第1の多量体化ドメインと前記第2の多量体化ドメインとが、同じであるかまたは異なる、ならびに / あるいは

(b) 前記第1の融合タンパク質の前記多量体化ドメインおよび前記第2の融合タンパク質の前記多量体化ドメインが、ラパマイシンもしくはそのラパログ、クーママイシンもしくはその誘導体、ジベレリンもしくはその誘導体、アブシシン酸 (ABA) もしくはその誘導体、メトトレキサートもしくはその誘導体、シクロスポリン A もしくはその誘導体、FKCsA もしくはその誘導体、トリメトプリム (Tm p) (FKBP の合成リガンド (SLF)) もしくはその誘導体、またはこれらの任意の組合せから選択される架橋因子と会合する、ならびに / あるいは

(c) 前記第1の多量体化ドメインおよび前記第2の多量体化ドメインが、FKBP および FRB、FKBP およびカルシニューリン、FKBP およびシクロフィリン、FKBP および細菌性 DHFR、カルシニューリンおよびシクロフィリン、PYL1 および AB

I 1、もしくはG I B 1およびG A I、またはこれらの変異体から選択される対である、
ならびに / あるいは

(d) 前記第 1 の多量体化ドメインが、第 1 の F K B P ポリペプチドまたはその変異体
を含み、前記第 2 の多量体化ドメインが、第 1 の F R B ポリペプチドまたはその変異体
を含み、

好ましくは前記架橋因子が、シロリムス、エベロリムス、ノボリムス、ピメクロリムス
、リダホロリムス、タクロリムス、テムシロリムス、ウミロリムス、またはゾタロリムス
である、ならびに / あるいは

(e) 前記第 1 の多量体化ドメインが、第 1 の F R B ポリペプチドまたはその変異体
を含み、前記第 2 の多量体化ドメインが、第 1 の F K B P ポリペプチドまたはその変異体
を含み、

好ましくは前記架橋因子が、シロリムス、エベロリムス、ノボリムス、ピメクロリムス
、リダホロリムス、タクロリムス、テムシロリムス、ウミロリムス、またはゾタロリムス
である、ならびに / あるいは

(f) 前記第 1 の核酸分子が、第 3 の多量体化ドメインをさらに含む第 1 の融合タンパ
ク質をコードし、

好ましくは前記第 1 の融合タンパク質の前記第 3 の多量体化ドメインが、ラバマイシン
もしくはそのラパログ、クーママイシンもしくはその誘導体、ジベレリンもしくはその誘
導体、A B A もしくはその誘導体、メトトレキサートもしくはその誘導体、シクロスポリ
ン A もしくはその誘導体、F K C s A もしくはその誘導体、T m p - S L F もしくはその
誘導体、またはこれらの任意の組合せから選択される架橋因子のための結合性ドメインで
ある、ならびに / あるいは

(g) 第 2 の架橋因子が少なくとも 2 つの第 1 の融合タンパク質の会合を促進し、前記
架橋因子が、前記第 1 の融合タンパク質の前記第 3 の多量体化ドメインと会合し、これら
の間に配置される、

好ましくは前記第 2 の架橋因子が、ラバマイシンもしくはそのラパログ、クーママイシ
ンもしくはその誘導体、ジベレリンもしくはその誘導体、A B A もしくはその誘導体、メ
トトレキサートもしくはその誘導体、シクロスポリン A もしくはその誘導体、F K C s A
もしくはその誘導体、または T m p - S L F もしくはその誘導体である、ならびに / ある
いは

(h) タンパク質複合体が、少なくとも 2 つの第 1 の融合タンパク質を含むホモ複合体
である、ならびに / あるいは

(i) 前記第 1 の融合タンパク質が、F K B P、D H F R または G y r B のうちの少な
くとも 1 つの多量体化ドメインを有する、ならびに / あるいは

(j) 前記ポリペプチド複合体の前記結合性ドメインが、標的細胞表面に位置する標的
に特異的に結合し、

好ましくは前記タンパク質複合体が、1 種または複数の第 1 の融合タンパク質および 1
種または複数の第 2 の融合タンパク質を含むヘテロ複合体であり、

より好ましくは前記タンパク質ヘテロ複合体の前記結合性ドメインが、標的細胞表面に
位置する標的に特異的に結合する、ならびに / あるいは

(k) 前記疎水性ドメインが、膜貫通ドメインである、ならびに / あるいは

(l) 前記膜貫通ドメインが、C D 4 膜貫通ドメイン、C D 8 膜貫通ドメイン、または
C D 2 8 膜貫通ドメインである、ならびに / あるいは

(m) 前記アクチュエータードメインが、リンパ球受容体シグナル伝達ドメインを含み
、

好ましくは前記共刺激ドメインが、C D 2 7、C D 2 8、C D 3 0、C D 4 0、L A T
、Z a p 7 0、I C O S、D A P 1 0、4 - 1 B B、C A R D 1 1、H V E M、L A G 3
、S L A M F 1、L c k、F y n、S l p 7 6、T R I M、O X 4 0、またはこれらの任
意の組合せから選択される、ならびに / あるいは

(n) 前記アクチュエータードメインが、1 種または複数の免疫受容体チロシンベース

活性化モチーフ (I T A M) を含む、ならびに / あるいは

(o) 前記アクチュエータードメインが、C D 3 、 C D 3 、 C D 3 、 p T 、 T C R 、 T C R 、 F c R 、 F c R 、 F c R 、 N K G 2 D 、 C D 2 2 、 C D 7 9 A 、もしくはC D 7 9 B、またはこれらの任意の組合せを含む、ならびに / あるいは

(p) 前記第 1 の核酸分子が、異なるアクチュエータードメイン、共刺激ドメイン、接着因子、またはこれらの任意の組合せをさらに含む前記第 1 の融合タンパク質をコードする、ならびに / あるいは

(q) 前記アクチュエータードメインが、細胞質シグナル伝達タンパク質と会合する細胞質部分を含み、

好ましくは前記細胞質シグナル伝達タンパク質が、リンパ球受容体もしくはそのシグナル伝達ドメイン、複数の免疫受容体チロシンベース活性化モチーフ (I T A M) を含むタンパク質、共刺激ドメイン、接着因子、またはこれらの任意の組合せであり、

より好ましくは

(i) 前記リンパ球受容体またはそのシグナル伝達ドメインが、C D 3 、 C D 3 、 C D 3 、 p T 、 T C R 、 T C R 、 F c R 、 F c R 、 F c R 、 N K G 2 D 、 C D 2 2 、 C D 7 9 A、もしくはC D 7 9 B、またはこれらの任意の組合せである、あるいは

(i i) 前記共刺激ドメインが、C D 2 7、C D 2 8、C D 3 0、C D 4 0、L A T 、 Z a p 7 0、I C O S、D A P 1 0、4 - 1 B B、C A R D 1 1、H V E M、L A G 3、S L A M F 1、L c k、F y n、S l p 7 6、T R I M、O X 4 0、またはこれらの任意の組合せから選択される、ならびに / あるいは

(r) 共刺激因子、免疫調節因子、共刺激因子に対するアゴニスト、免疫調節因子に対するアゴニスト、またはこれらの任意の組合せをさらに過剰発現させる、ならびに / あるいは

(s) 前記第 2 の融合タンパク質が、発現すると前記非天然細胞から分泌されるように、前記第 2 の核酸分子が、分泌シグナルをさらにコードし、任意選択で、アンカードメインをさらにコードする、ならびに / あるいは

(t) 前記第 2 の融合タンパク質の前記結合性ドメインが、単鎖抗体の可変領域、受容体のエクストドメイン、またはリガンドであり、

好ましくは前記単鎖抗体の可変領域が、ドメイン抗体、s F v、s c F v、F (a b ')₂、またはF a bである、ならびに / あるいは

(u) 前記第 2 の融合タンパク質の前記結合性ドメインが、前記多量体化ドメインのアミノ末端側にある、ならびに / あるいは

(v) 前記第 2 の融合タンパク質の前記結合性ドメインが、前記多量体化ドメインのカルボキシ末端側にある、ならびに / あるいは

(w) 前記第 2 の融合タンパク質をコードする前記第 2 の核酸分子が、前記結合性ドメインと前記第 2 の多量体化ドメインとの間に配置されたリンカーをコードする配列をさらに含む、ならびに / あるいは

(x) 前記細胞が、結合性ドメインおよび第 2 の多量体化ドメインを含む第 3 の融合タンパク質をコードする第 3 の核酸分子をさらに含み、前記第 3 の融合タンパク質は、発現すると細胞外に局在化する、ならびに / あるいは

(y) 結合性ドメインを含む前記融合タンパク質が、1 つ、2 つ、3 つ、または4 つの結合性ドメインを有する、ならびに / あるいは

(z) 1 つ、2 つ、3 つ、または4 つの前記結合性ドメインが、1 つの標的または最大で4 つの異なる標的に特異的である、ならびに / あるいは

(a a) 前記結合性ドメインが、がん、炎症性疾患、自己免疫疾患、または移植片対宿主病と関連する抗原である標的に特異的であり、

好ましくは前記がんが、充実性悪性疾患または血液悪性疾患であり、

より好ましくは前記血液悪性疾患と関連する抗原標的が、C D 1 9、C D 2 0、C D 2 2、C D 3 3、またはC D 3 7である、ならびに / あるいは

(b b) 前記結合性ドメインが、- 葉酸受容体、 ν_6 インテグリン、BCMA、B7 - H3、B7 - H6、CAIX、CD19、CD20、CD22、CD30、CD33、CD37、CD44、CD44 ν_6 、CD44 $\nu_7/8$ 、CD70、CD123、CD138、CD171、CEA、DLL4、EGP - 2、EGP - 40、CSPG4、EGFR、Erbb2 (HER2) を含むEGFRファミリー、EGFR ν III、EPCAM、EphA2、EPCAM、FAP、FBP、胎児型アセチルコリン受容体、Fzd7、GD2、GD3、グリピカン - 3 (GPC3)、h5T4、IL - 11R、IL13R - 2、KDR、軽鎖、軽鎖、LeY、L1CAM、MAGE - A1、メソテリン、MHC 提示ペプチド、MUC1、MUC16、NCAM、NKG2Dリガンド、Notch1、Notch2/3、NY - ESO - 1、PRAME、PSCA、PSMA、サバイピン、TAG - 72、TEM、TERT、VEGFR2、およびROR1から選択される標的に特異的に結合する、ならびに / あるいは

(c c) 前記第1の架橋因子が、ラパマイシンもしくはそのラパログ、クーママイシンもしくはその誘導体、ジベレリンもしくはその誘導体、ABAもしくはその誘導体、メトトレキサートもしくはその誘導体、シクロスポリンAもしくはその誘導体、FKCsAもしくはその誘導体、またはTm p - SLFもしくはその誘導体である、ならびに / あるいは

(d d) コードされた前記第1の融合タンパク質が、FRB T2098Lの第1の多量体化ドメイン、膜貫通ドメイン、4 - 1BBの共刺激ドメイン、およびCD3 のアクチュエータードメインを含み；コードされた前記第2の融合タンパク質が、CD19に特異的なscFvの結合性ドメイン、およびFKBP12の第2の多量体化ドメインを含み；前記非天然細胞の表面でポリペプチド複合体の形成を促進する前記第1の架橋因子が、ラパログのAP21967であり、

好ましくは前記第1の融合タンパク質が、配列番号15に示されるアミノ酸配列を有し、前記第2の融合タンパク質が、配列番号1に示されるアミノ酸配列を有する、
請求項1に記載の非天然細胞。

【請求項3】

過剰増殖性疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、または移植片対宿主病を処置するための組成物であって、前記組成物は、組換え細胞を含み、ここで、前記組換え細胞は第1の核酸分子および第2の核酸分子を含み、前記第1の核酸分子が、第1の多量体化ドメイン、疎水性ドメイン、およびアクチュエータードメインを含む第1の融合タンパク質をコードし、前記第1の融合タンパク質が発現すると、前記第1の多量体化ドメインが細胞外に局在化し、そして前記第2の核酸分子が、結合性ドメインおよび第2の多量体化ドメインを含む第2の融合タンパク質をコードし、前記第2の融合タンパク質が、発現すると細胞外に局在化し；

前記組成物は、架橋因子と組み合わせて投与されることを特徴とし、前記架橋因子が前記組換え細胞の表面でポリペプチド複合体の形成を促進し、前記架橋因子が、前記第1の融合タンパク質の前記多量体化ドメインおよび前記第2の融合タンパク質の前記多量体化ドメインと会合し、これらの間に配置され、

前記ポリペプチド複合体の前記結合性ドメインが、過剰増殖性疾患細胞、炎症性疾患細胞、自己免疫疾患細胞、または移植片対宿主病細胞の細胞表面標的に特異的に結合して免疫調節応答を促進し、これにより前記過剰増殖性疾患、前記炎症性疾患、前記自己免疫疾患、または前記移植片対宿主病を処置する、組成物。

【請求項4】

過剰増殖性疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、または移植片対宿主病を処置するための組成物であって、前記組成物は、非天然細胞を含み、ここで、前記非天然細胞は、第1の多量体化ドメイン、疎水性ドメイン、およびアクチュエータードメインを含む第1の融合タンパク質をコードする第1の核酸分子を含み、前記第1の融合タンパク質が発現すると、前記第1の多量体化ドメインが細胞外に局在化し；

前記組成物は、結合性ドメインおよび第2の多量体化ドメインを含む第2の融合タンバ

ク質；ならびに架橋因子と組み合わせて投与されることを特徴とし、前記架橋因子が前記組換え細胞の表面でポリペプチド複合体の形成を促進し、前記架橋因子が、前記第1の融合タンパク質の前記多量体化ドメインおよび前記第2の融合タンパク質の前記多量体化ドメインと会合し、これらの間に配置され、

前記ポリペプチド複合体の前記結合性ドメインが、過剰増殖性疾患細胞、炎症性疾患細胞、自己免疫疾患細胞、または移植片対宿主病細胞の細胞表面標的に特異的に結合して免疫調節応答を促進し、これにより前記過剰増殖性疾患、前記炎症性疾患、前記自己免疫疾患、または前記移植片対宿主病を処置する、組成物。

【請求項5】

(a) 前記第1の多量体化ドメインと前記第2の多量体化ドメインとが、同じであるかまたは異なる、ならびに／あるいは

(b) 前記第1の融合タンパク質の前記多量体化ドメインおよび前記第2の融合タンパク質の前記多量体化ドメインが、ラパマイシンもしくはそのラパログ、クーママイシンもしくはその誘導体、ジベレリンもしくはその誘導体、アブシシン酸 (ABA) もしくはその誘導体、メトトレキサートもしくはその誘導体、シクロスポリンAもしくはその誘導体、FKCsAもしくはその誘導体、トリメトプリム (Tm p) (FKBPの合成リガンド (SLF)) もしくはその誘導体、またはこれらの任意の組合せから選択される架橋因子と会合する、ならびに／あるいは

(c) 前記第1の多量体化ドメインおよび前記第2の多量体化ドメインが、FKBPおよびFRB、FKBPおよびカルシニューリン、FKBPおよびシクロフィリン、FKBPおよび細菌性DHF R、カルシニューリンおよびシクロフィリン、PYL1およびABI1、もしくはGIB1およびGAI、またはこれらの変異体から選択される対である、ならびに／あるいは

(d) 前記第1の多量体化ドメインが、第1のFKBPポリペプチドまたはその変異体を含み、前記第2の多量体化ドメインが、第1のFRBポリペプチドまたはその変異体を含み、

好ましくは前記架橋因子が、シロリムス、エベロリムス、ノボリムス、ピメクロリムス、リダホロリムス、タクロリムス、テムシロリムス、ウミロリムス、またはゾタロリムスであり、ならびに／あるいは

(e) 前記第1の多量体化ドメインが、第1のFRBポリペプチドまたはその変異体を含み、前記第2の多量体化ドメインが、第1のFKBPポリペプチドまたはその変異体を含み、

好ましくは前記架橋因子が、シロリムス、エベロリムス、ノボリムス、ピメクロリムス、リダホロリムス、タクロリムス、テムシロリムス、ウミロリムス、またはゾタロリムスである、ならびに／あるいは

(f) 前記第1の核酸分子が、第3の多量体化ドメインをさらに含む、第1の融合タンパク質をコードし、

好ましくは前記第1の融合タンパク質の前記第3の多量体化ドメインが、ラパマイシンもしくはそのラパログ、クーママイシンもしくはその誘導体、ジベレリンもしくはその誘導体、ABAもしくはその誘導体、メトトレキサートもしくはその誘導体、シクロスポリンAもしくはその誘導体、FKCsAもしくはその誘導体、Tm p - SLFもしくはその誘導体、またはこれらの任意の組合せから選択される架橋因子のための結合性ドメインであり、ならびに／あるいは

(g) 少なくとも2つの第1の融合タンパク質の会合を第2の架橋因子が促進し、前記架橋因子は、前記第1の融合タンパク質の前記第3の多量体化ドメインと会合し、これらの間に配置され、

好ましくは前記第2の架橋因子が、ラパマイシンもしくはそのラパログ、クーママイシンもしくはその誘導体、ジベレリンもしくはその誘導体、ABAもしくはその誘導体、メトトレキサートもしくはその誘導体、シクロスポリンAもしくはその誘導体、FKCsAもしくはその誘導体、またはTm p - SLFもしくはその誘導体である、ならびに／ある

いは

(h) タンパク質複合体が、少なくとも2つの第1の融合タンパク質を含むホモ複合体である、ならびに/あるいは

(i) 前記第1の融合タンパク質が、FKBP、DHFRまたはGyrBのうちの少なくとも1つの多量体化ドメインを有する、ならびに/あるいは

(j) 前記ポリペプチド複合体の前記結合性ドメインが、標的過剰増殖性疾患細胞表面に位置する標的に特異的に結合し、

好ましくは前記タンパク質複合体が、1種または複数の第1の融合タンパク質および1種または複数の第2の融合タンパク質を含むヘテロ複合体であり、

より好ましくは前記タンパク質ヘテロ複合体の前記結合性ドメインが、標的過剰増殖性疾患細胞表面に位置する標的に特異的に結合する、ならびに/あるいは

(k) 前記疎水性ドメインが、膜貫通ドメインである、ならびに/あるいは

(l) 前記膜貫通ドメインが、CD4膜貫通ドメイン、CD8膜貫通ドメイン、またはCD28膜貫通ドメインである、ならびに/あるいは

(m) 前記アクチュエータードメインが、リンパ球受容体シグナル伝達ドメインを含む、ならびに/あるいは

(n) 前記アクチュエータードメインが、複数の免疫受容体チロシンベース活性化モチーフ(ITAM)を含む、ならびに/あるいは

(o) 前記アクチュエータードメインが、CD3、CD3、CD3、pT、TCR、TCR、FcR、FcR、FcR、NKG2D、CD22、CD79A、もしくはCD79B、またはこれらの任意の組合せを含む、ならびに/あるいは

(p) 前記第1の核酸分子が、異なるアクチュエータードメイン、共刺激ドメイン、接着因子、またはこれらの任意の組合せをさらに含む、前記第1の融合タンパク質をコードし、

好ましくは前記共刺激ドメインが、CD27、CD28、CD30、CD40、LAT、Zap70、ICOS、DAP10、4-1BB、CARD11、HVEM、LAG3、SLAMF1、Lck、Fyn、Slp76、TRIM、OX40、またはこれらの任意の組合せから選択される、ならびに/あるいは

(q) 前記アクチュエータードメインが、細胞質シグナル伝達タンパク質と会合する細胞質部分を含み、

好ましくは前記細胞質シグナル伝達タンパク質が、リンパ球受容体もしくはそのシグナル伝達ドメイン、1種または複数の免疫受容体チロシンベース活性化モチーフ(ITAM)を含むタンパク質、共刺激ドメイン、接着因子、またはこれらの任意の組合せであり、より好ましくは

(i) 前記リンパ球受容体またはそのシグナル伝達ドメインが、CD3、CD3、CD3、pT、TCR、TCR、FcR、FcR、FcR、NKG2D、CD22、CD79A、もしくはCD79B、またはこれらの任意の組合せである、あるいは

(ii) 前記共刺激ドメインが、CD27、CD28、CD30、CD40、LAT、Zap70、ICOS、DAP10、4-1BB、CARD11、HVEM、LAG3、SLAMF1、Lck、Fyn、Slp76、TRIM、OX40、またはこれらの任意の組合せから選択されるか、あるいは

(iii) 前記細胞質シグナル伝達タンパク質が、CD3と4-1BBとの組合せ、またはCD3とOX40との組合せである、ならびに/あるいは

(r) 前記非天然細胞が、共刺激因子、免疫調節因子、共刺激因子に対するアゴニスト、免疫調節因子に対するアゴニスト、またはこれらの任意の組合せをさらに過剰発現させる、ならびに/あるいは

(s) 前記第2の融合タンパク質の前記結合性ドメインが、単鎖抗体の可変領域、受容体のエクストドメイン、またはリガンドであり、

好ましくは前記単鎖抗体の可変領域が、ドメイン抗体、sFv、scFv、F(ab'

）₂、または F a b である、ならびに / あるいは

（ t ）前記第 2 の融合タンパク質の前記結合性ドメインが、前記多量体化ドメインのアミノ末端側にある、ならびに / あるいは

（ u ）（ i ）前記第 2 の融合タンパク質の前記結合性ドメインが、前記多量体化ドメインのカルボキシ末端側にある、あるいは

（ i i ）結合性ドメインを含む前記融合タンパク質が、1 つ、2 つ、3 つ、または 4 つの結合性ドメインを有する、ならびに / あるいは

（ v ）前記第 2 の融合タンパク質が、前記結合性ドメインと前記第 2 の多量体化ドメインとの間に配置されたリンカーをさらに含む、ならびに / あるいは

（ w ）前記細胞が、結合性ドメインおよび第 2 の多量体化ドメインを含む第 3 の融合タンパク質をコードする第 3 の核酸分子を含み、前記第 3 の融合タンパク質が、発現すると細胞外に局在化する、ならびに / あるいは

（ x ）1 つ、2 つ、3 つ、または 4 つの前記結合性ドメインが、1 つの標的または最大で 4 つの異なる標的に特異的である、ならびに / あるいは

（ y ）前記結合性ドメインが、がんに関連する抗原である標的に特異的であり、好ましくは前記がんが、充実性悪性疾患または血液悪性疾患であり、より好ましくは前記血液悪性疾患と関連する抗原標的が、C D 1 9、C D 2 0、C D 2 2、C D 3 3、または C D 3 7 である、ならびに / あるいは

（ z ）前記結合性ドメインが、₁ - 葉酸受容体、₂ ₆ インテグリン、B C M A、B 7 - H 3、B 7 - H 6、C A I X、C D 1 9、C D 2 0、C D 2 2、C D 3 0、C D 3 3、C D 3 7、C D 4 4、C D 4 4 v 6、C D 4 4 v 7 / 8、C D 7 0、C D 1 2 3、C D 1 3 8、C D 1 7 1、C E A、D L L 4、E G P - 2、E G P - 4 0、C S P G 4、E G F R、E r b B 2（H E R 2）を含む E G F R ファミリー、E G F R v I I I、E P C A M、E p h A 2、E p C A M、F A P、F B P、胎児型アセチルコリン受容体、F z d 7、G D 2、G D 3、グリピカン 3（G P C 3）、h 5 T 4、I L - 1 1 R、I L 1 3 R - 2、K D R、₁ 軽鎖、₂ 軽鎖、L e Y、L 1 C A M、M A G E - A 1、メソテリン、M H C 提示ペプチド、M U C 1、M U C 1 6、N C A M、N K G 2 D リガンド、N o t c h 1、N o t c h 2 / 3、N Y - E S O - 1、P R A M E、P S C A、P S M A、サバイビン、T A G - 7 2、T E M、T E R T、V E G F R 2、および R O R 1 から選択される標的に特異的に結合する、ならびに / あるいは

（ a a ）前記第 1 の架橋因子が、ラバマイシンもしくはそのラバログ、クーママイシンもしくはその誘導体、ジベレリンもしくはその誘導体、A B A もしくはその誘導体、メトトレキサートもしくはその誘導体、シクロスポリン A もしくはその誘導体、F K C s A もしくはその誘導体、または T m p - S L F もしくはその誘導体である、ならびに / あるいは

（ b b ）前記第 1 の融合タンパク質が、F R B ₁ T 2 0 9 8 L の第 1 の多量体化ドメイン、膜貫通ドメイン、4 - 1 B B の共刺激ドメイン、および C D 3 ₁ のアクチュエータードメインを含み；前記第 2 の融合タンパク質が、C D 1 9 に特異的な s c F v の結合性ドメイン、および F K B P 1 2 の第 2 の多量体化ドメインを含み；前記非天然細胞の表面でポリペプチド複合体の形成を促進する前記第 1 の架橋因子が、ラバログの A P 2 1 9 6 7 であり、

好ましくは前記第 1 の融合タンパク質が、配列番号 1 5 に示されるアミノ酸配列を有し、前記第 2 の融合タンパク質が、配列番号 1 に示されるアミノ酸配列を有する、ならびに / あるいは

（ c c ）前記組成物は、T 細胞の活性化の阻害剤をアンタゴナイズまたは遮断する薬剤と組み合わせて投与されることを特徴とし、

好ましくは

（ i ）前記薬剤が、T 細胞リガンドをアンタゴナイズまたは遮断するか、あるいは

（ i i ）前記薬剤が、T 細胞受容体をアンタゴナイズまたは遮断する、ならびに / あるいは

(i i i) T細胞の活性化の阻害剤をアンタゴナイズまたは遮断する前記薬剤が、抗 P D 1 抗体もしくはその抗原結合性断片、抗 P D - L 1 抗体もしくはその抗原結合性断片、または抗 C T L A 4 抗体もしくはその抗原結合性断片、あるいは P D - 1 を標的とする、操作されたホーミングエンドヌクレアーゼである、ならびに / あるいは

(d d) 前記組成物がサイトカインアゴニスト特徴と投与されることを特徴とする、請求項 3 または請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 6】

以下：

(a) 第 1 の多量体化ドメイン、疎水性ドメイン、およびアクチュエータードメインを含む第 1 の融合タンパク質と；

(b) 細胞外結合性ドメインおよび第 2 の多量体化ドメインを含む第 2 の融合タンパク質と；

(c) 架橋因子と

を含む、融合ポリペプチドヘテロ複合体であって、ここで、

前記第 1 の融合タンパク質と、前記第 2 の融合タンパク質と、前記架橋因子とが会合してポリペプチドヘテロ複合体を形成し、前記架橋因子が、前記第 1 の融合タンパク質の前記多量体化ドメインおよび前記第 2 の融合タンパク質の前記多量体化ドメインと会合し、これらの間に配置され、

好ましくは前記結合性ドメインが、単鎖抗体の可変領域、受容体のエクストドメイン、またはリガンドであり、

より好ましくは前記単鎖抗体の可変領域が、ドメイン抗体、s F v、s c F v、F (a b ')₂、または F a b である、融合ポリペプチドヘテロ複合体。

【請求項 7】

(a)

(i) 前記結合性ドメインが、前記多量体化ドメインのアミノ末端側にある、あるいは

(i i) 前記結合性ドメインが、前記多量体化ドメインのカルボキシ末端側にある、ならびに / あるいは

(b)

(i) 前記第 1 の多量体化ドメインが、第 1 の F K B P ポリペプチドまたはその変異体を含み、前記第 2 の多量体化ドメインが、第 1 の F R B ポリペプチドまたはその変異体を含む、あるいは

(i i) 前記第 1 の多量体化ドメインが、第 1 の F R B ポリペプチドまたはその変異体を含み、前記第 2 の多量体化ドメインが、第 1 の F K B P ポリペプチドまたはその変異体を含む、ならびに / あるいは

(c) 前記疎水性ドメインが、膜貫通ドメインである、ならびに / あるいは

(d) 前記アクチュエータードメインが、リンパ球受容体鎖を含む、ならびに / あるいは

(e) 前記架橋因子が、ラパマイシンもしくはそのラパログ、クーママイシンもしくはその誘導体、ジベレリンもしくはその誘導体、A B A もしくはその誘導体、メトトレキサートもしくはその誘導体、シクロスポリン A もしくはその誘導体、F K C s A もしくはその誘導体、または T m p - S L F もしくはその誘導体である、ならびに / あるいは

(f) 前記第 2 の融合タンパク質が、アンカードメインをさらに含み、

好ましくは

(i) 前記アンカードメインが、膜貫通ドメインである、ならびに / あるいは

(i i) 前記第 2 の融合タンパク質が、閾値下シグナル伝達ドメインをさらに含む、あるいは

(i i i) 前記アンカードメインが、G P I シグナル配列である、あるいは

(i v) 前記 G P I シグナル配列を変化させており、前記第 2 の融合タンパク質が、G P I 分子をさらに含む、ならびに / あるいは

(g) 前記結合性ドメインが、がん、炎症性疾患、自己免疫疾患、または移植片対宿主病と関連する抗原である標的に特異的であり、

好ましくは前記がんが、C D 1 9、C D 2 0、C D 2 2、C D 3 3、またはC D 3 7の抗原標的を有する血液悪性疾患である、請求項 6 に記載のポリペプチドヘテロ複合体。

【請求項 8】

請求項 1 から 2 または 6 から 7 (e) のいずれか一項に記載の融合タンパク質のうちの任意の 1 種または複数をコードする核酸分子であって、好ましくはゲノム遺伝子座と相同な 5 ' 側ポリヌクレオチド配列と 3 ' 側ポリヌクレオチド配列との間に配置された、核酸分子、あるいは

前記核酸を含有する発現ベクターであって、好ましくは前記第 1 の融合タンパク質および前記第 2 の融合タンパク質を、ポリシストロニックのメッセージまたは 2 A ペプチドで隔てられた単一のタンパク質としてコードし、より好ましくは前記ポリシストロニックのメッセージが、前記融合タンパク質をコードするヌクレオチド配列の間に、内部リボソーム侵入部位 (I R E S) を含む、発現ベクター。

【請求項 9】

非天然細胞であって、以下：

(a) T 細胞の受容体に結合する結合性ドメインおよび第 1 の多量体化ドメインを含む第 1 の融合タンパク質をコードする第 1 の核酸分子であって、前記第 1 の融合タンパク質が前記細胞から分泌される、第 1 の核酸分子と、

(b) 標的細胞表面に位置する標的に結合する結合性ドメインおよび第 2 の多量体化ドメインを含む第 2 の融合タンパク質をコードする第 2 の核酸分子であって、前記第 2 の融合タンパク質が前記細胞から分泌される、第 2 の核酸分子と
を含み、ここで

架橋因子がポリペプチド複合体の形成を促進し、前記架橋因子が、前記第 1 の融合タンパク質の前記多量体化ドメインおよび前記第 2 の融合タンパク質の前記多量体化ドメインと会合し、これらの間に配置される、
非天然細胞。

【請求項 1 0】

(a) 前記第 1 の多量体化ドメインと前記第 2 の多量体化ドメインとが、同じであるかまたは異なる、ならびに / あるいは

(b) 前記第 1 の融合タンパク質の前記多量体化ドメインおよび前記第 2 の融合タンパク質の前記多量体化ドメインが、ラパマイシンもしくはそのラパログ、クーママイシンもしくはその誘導体、ジベレリンもしくはその誘導体、アブシシン酸 (A B A) もしくはその誘導体、メトトレキサートもしくはその誘導体、シクロスポリン A もしくはその誘導体、F K C s A もしくはその誘導体、トリメトプリム (T m p) (F K B P の合成リガンド (S L F)) もしくはその誘導体、またはこれらの任意の組合せから選択される架橋因子と会合する、ならびに / あるいは

(c) 前記第 1 の多量体化ドメインおよび前記第 2 の多量体化ドメインが、F K B P および F R B、F K B P およびカルシニューリン、F K B P およびシクロフィリン、F K B P および細菌性 D H F R、カルシニューリンおよびシクロフィリン、P Y L 1 および A B I 1、もしくは G I B 1 および G A I、またはこれらの変異体から選択される対である、ならびに / あるいは

(d)

(i) 前記第 1 の多量体化ドメインが、第 1 の F K B P ポリペプチドまたはその変異体を含み、前記第 2 の多量体化ドメインが、第 1 の F R B ポリペプチドまたはその変異体を含み、

好ましくは前記架橋因子が、シロリムス、エベロリムス、ノボリムス、ピメクロリムス、リダホロリムス、タクロリムス、テムシロリムス、ウミロリムス、またはゾタロリムスである、あるいは

(i i) 前記第 1 の多量体化ドメインが、第 1 の F R B ポリペプチドまたはその変異

体を含み、前記第2の多量体化ドメインが、第1のFKBPポリペプチドまたはその変異体を含み、

好ましくは前記架橋因子が、シロリムス、エベロリムス、ノボリムス、ビメクロリムス、リダホロリムス、タクロリムス、テムシロリムス、ウミロリムス、またはゾタロリムスである、ならびに／あるいは

(e) 共刺激因子、免疫調節因子、共刺激因子に対するアゴニスト、免疫調節因子に対するアゴニスト、またはこれらの任意の組合せをさらに過剰発現させる、ならびに／あるいは

(f) 前記第1の融合タンパク質の前記結合性ドメイン、および前記第2の融合タンパク質の前記結合性ドメインの各々が、単鎖抗体の可変領域、受容体のエクストドメイン、またはリガンドからなる群より独立に選択され、

好ましくは前記単鎖抗体の可変領域が、ドメイン抗体、sFv、scFv、F(ab')₂、またはFabである、ならびに／あるいは

(g)

(i) 前記第1の融合タンパク質の前記結合性ドメインが、前記第1の多量体化ドメインのアミノ末端側にある、あるいは

(ii) 前記第1の融合タンパク質の前記結合性ドメインが、前記第1の多量体化ドメインのカルボキシ末端側にある、あるいは

(iii) 前記第2の融合タンパク質の前記結合性ドメインが、前記第2の多量体化ドメインのアミノ末端側にある、あるいは

(iv) 前記第2の融合タンパク質の前記結合性ドメインが、前記第2の多量体化ドメインのカルボキシ末端側にある、ならびに／あるいは

(h)

(i) 前記第1の融合タンパク質をコードする前記第1の核酸分子が、前記結合性ドメインと前記第1の多量体化ドメインとの間に配置されたリンカーをコードする配列をさらに含む、あるいは

(ii) 前記第2の融合タンパク質をコードする前記第2の核酸分子が、前記結合性ドメインと前記第2の多量体化ドメインとの間に配置されたリンカーをコードする配列をさらに含む、ならびに／あるいは

(i)

(i) 前記第2の核酸分子の前記結合性ドメインが、がん、炎症性疾患、自己免疫疾患、または移植片対宿主病と関連する抗原である標的に特異的であり、

好ましくは前記がんが、充実性悪性疾患または血液悪性疾患であり、

より好ましくは前記血液悪性疾患と関連する抗原標的が、CD19、CD20、CD22、CD33、またはCD37である、あるいは

(ii) 前記第2の核酸分子の前記結合性ドメインが、
- 葉酸受容体、
v₆ インテグリン、BCMA、B7-H3、B7-H6、CAIX、CD19、CD20、CD22、CD30、CD33、CD37、CD44、CD44v6、CD44v7/8、CD70、CD123、CD138、CD171、CEA、DLL4、EGP-2、EGP-40、CSPG4、EGFR、Erbb2 (HER2) を含むEGFRファミリー、EGFRvIII、EPCAM、EphA2、EPCAM、FAP、FBP、胎児型アセチルコリン受容体、Fzd7、GD2、GD3、グリピカン3 (GPC3)、h5T4、IL-11R、IL13R-2、KDR、
軽鎖、
軽鎖、LeY、L1CAM、MAGE-A1、メソテリン、MHC提示ペプチド、MUC1、MUC16、NCAM、NKG2Dリガンド、Notch1、Notch2/3、NY-ESO-1、PRAME、PSCA、PSMA、サバイピン、TAG-72、TEM、TERT、VEGFR2、およびROR1から選択される標的に特異的に結合する、ならびに／あるいは

(j) 前記架橋因子が、ラパマイシンもしくはそのラパログ、クーママイシンもしくはその誘導体、ジベレリンもしくはその誘導体、ABAもしくはその誘導体、メトトレキサートもしくはその誘導体、シクロスポリンAもしくはその誘導体、FKCsAもしくはそ

の誘導体、または T m p - S L F もしくはその誘導体である、ならびに / あるいは

(k) (i) 前記第 1 の核酸が、C D 3 に特異的な s c F v の結合性ドメイン、および F R B T 2 0 9 8 L の第 1 の多量体化ドメインを含む第 1 の融合タンパク質をコードし；前記第 2 の核酸が、C D 1 9 に特異的な s c F v の結合性ドメイン、および F K B P 1 2 の第 2 の多量体化ドメインを含む第 2 の融合タンパク質をコードし；ポリペプチド複合体の形成を促進する前記架橋因子が、ラパログの A P 2 1 9 6 7 である、あるいは

(i i) 前記第 1 の核酸が、C D 3 に特異的な s c F v の結合性ドメイン、および F R B T 2 0 9 8 L の第 1 の多量体化ドメインを含む第 1 の融合タンパク質をコードし；前記第 2 の核酸が、B C M A に特異的な s c F v の結合性ドメイン、および F K B P 1 2 の第 2 の多量体化ドメインを含む第 2 の融合タンパク質をコードし；ポリペプチド複合体の形成を促進する前記架橋因子が、ラパログの A P 2 1 9 6 7 である、請求項 9 に記載の非天然細胞。

【請求項 1 1】

過剰増殖性疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、または移植片対宿主病を処置するための組成物であって、請求項 9 から 1 0 のいずれか一項に記載の非天然細胞を含み、前記組成物は、架橋因子と組み合わせて投与されることを特徴とし、前記架橋因子がポリペプチド複合体の形成を促進し、前記架橋因子が、第 1 の融合タンパク質の多量体化ドメインおよび第 2 の融合タンパク質の多量体化ドメインと会合し、これらの間に配置され；前記第 2 の融合ポリペプチドの結合性ドメインが、過剰増殖性疾患細胞の細胞表面標的に特異的に結合して免疫調節応答を促進し、これにより前記過剰増殖性疾患を処置する、組成物。

【請求項 1 2】

過剰増殖性疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、または移植片対宿主病を処置するための組成物であって、前記組成物は、第 1 の融合タンパク質および第 2 の融合タンパク質を含み：

前記第 1 の融合タンパク質は、T 細胞の受容体に結合する結合性ドメイン、および第 1 の多量体化ドメインを含み；ならびに前記第 2 の融合タンパク質は、過剰増殖性疾患細胞、炎症性疾患細胞、自己免疫疾患細胞、または移植片対宿主病細胞の細胞表面標的に結合する結合性ドメイン、および第 2 の多量体化ドメインを含み；

前記組成物は、ポリペプチド複合体の形成を促進する架橋因子と組み合わせて投与されることを特徴とし、前記架橋因子は、前記第 1 の融合タンパク質の前記多量体化ドメインおよび前記第 2 の融合タンパク質の前記多量体化ドメインと会合し、これらの間に配置され、

これにより前記過剰増殖性疾患、前記炎症性疾患、前記自己免疫疾患、または前記移植片対宿主病を処置する、組成物。

【請求項 1 3】

融合ポリペプチドヘテロ複合体であって、以下：

(a) T 細胞の受容体に結合する結合性ドメインおよび第 1 の多量体化ドメインを含む第 1 の融合タンパク質と；

(b) 標的細胞の細胞表面標的に結合する結合性ドメインを含む第 2 の融合タンパク質と；

(c) 架橋因子とを含み、

前記第 1 の融合タンパク質と前記第 2 の融合タンパク質と前記架橋因子とが会合してポリペプチドヘテロ複合体を形成し、前記架橋因子が、前記第 1 の融合タンパク質の前記多量体化ドメインおよび前記第 2 の融合タンパク質の前記多量体化ドメインと会合し、これらの間に配置される、

好ましくは

(a) 前記第 1 の多量体化ドメインと前記第 2 の多量体化ドメインとが、同じであるかまたは異なる、ならびに / あるいは

(b) 前記第 1 の融合タンパク質の前記多量体化ドメインおよび前記第 2 の融合タンバ

ク質の前記多量体化ドメインが、ラパマイシンもしくはそのラパログ、クーママイシンもしくはその誘導体、ジベレリンもしくはその誘導体、アブシシン酸 (ABA) もしくはその誘導体、メトトレキサートもしくはその誘導体、シクロスポリンAもしくはその誘導体、FKCsAもしくはその誘導体、トリメトプリム (Tm p) (FKBPの合成リガンド (SLF)) もしくはその誘導体、またはこれらの任意の組合せから選択される架橋因子と会合する、ならびに / あるいは

(c) 前記第1の多量体化ドメインおよび前記第2の多量体化ドメインが、FKBPおよびFRB、FKBPおよびカルシニューリン、FKBPおよびシクロフィリン、FKBPおよび細菌性DHFR、カルシニューリンおよびシクロフィリン、PYL1およびABI1、もしくはGIB1およびGAI、またはこれらの変異体から選択される対である、ならびに / あるいは

(d) (i) 前記第1の多量体化ドメインが、第1のFKBPポリペプチドまたはその変異体を含み、前記第2の多量体化ドメインが、第1のFRBポリペプチドまたはその変異体を含み、

好ましくは前記架橋因子が、シロリムス、エベロリムス、ノボリムス、ピメクロリムス、リダホロリムス、タクロリムス、テムシロリムス、ウミロリムス、またはゾタロリムスである、あるいは

(ii) 前記第1の多量体化ドメインが、第1のFRBポリペプチドまたはその変異体を含み、前記第2の多量体化ドメインが、第1のFKBPポリペプチドまたはその変異体を含み、

好ましくは前記架橋因子が、シロリムス、エベロリムス、ノボリムス、ピメクロリムス、リダホロリムス、タクロリムス、テムシロリムス、ウミロリムス、またはゾタロリムスである、ならびに / あるいは

(e) 前記第1の融合タンパク質の前記結合性ドメイン、および前記第2の融合タンパク質の前記結合性ドメインの各々が、単鎖抗体の可変領域、受容体のエクストドメイン、またはリガンドからなる群より独立に選択され、

好ましくは前記単鎖抗体の可変領域が、ドメイン抗体、sFv、scFv、F(ab')₂、またはFabである、ならびに / あるいは

(f) 前記第2の融合ポリペプチドの前記結合性ドメインが、
- 葉酸受容体、
₆インテグリン、BCMA、B7-H3、B7-H6、CAIX、CD19、CD20、CD22、CD30、CD33、CD37、CD44、CD44v6、CD44v7/8、CD70、CD123、CD138、CD171、CEA、DLL4、EGP-2、EGP-40、CSPG4、EGFR、Erbb2 (HER2) を含むEGFRファミリー、EGFRvIII、EPCAM、EphA2、EPCAM、FAP、FBP、胎児型アセチルコリン受容体、Fzd7、GD2、GD3、グリピカン3 (GPC3)、h5T4、IL-11R、IL13R-2、KDR、
軽鎖、
軽鎖、LeY、L1CAM、MAGE-A1、メソテリン、MHC提示ペプチド、MUC1、MUC16、NCAM、NKG2Dリガンド、Notch1、Notch2/3、NY-ESO-1、PRAME、PSCA、PSMA、サバイピン、TAG-72、TEM、TERT、VEGFR2、およびROR1から選択される標的に特異的に結合する、融合ポリペプチドヘテロ複合体。

【請求項14】

(a) 前記第1の融合タンパク質が、CD3に特異的なscFvの結合性ドメイン、およびFRB T2098Lの第1の多量体化ドメインを含み；前記第2の融合タンパク質が、CD19に特異的なscFvの結合性ドメイン、およびFKBP12の第2の多量体化ドメインを含み；前記架橋因子が、ラパログのAP21967である、または、

(b) 前記第1の融合タンパク質が、CD3に特異的なscFvの結合性ドメイン、およびFRB T2098Lの第1の多量体化ドメインを含み；前記第2の融合タンパク質が、BCMAに特異的なscFvの結合性ドメイン、およびFKBP12の第2の多量体化ドメインを含み；前記架橋因子が、ラパログのAP21967である、請求項12から

1 3 (e) のいずれか一項に記載の融合ポリペプチドヘテロ複合体。

【請求項 1 5】

請求項 9 から 1 4 のいずれか一項に記載の融合タンパク質のうちの任意の 1 種または複数をコードする核酸分子であって、好ましくは前記核酸分子はゲノム遺伝子座と相同な 5 ' 側ポリヌクレオチド配列と 3 ' 側ポリヌクレオチド配列との間に配置された、核酸分子、あるいは

前記核酸を含有する発現ベクターであって、好ましくは、第 1 の融合タンパク質および第 2 の融合タンパク質を、ポリシストロニックのメッセージまたは 2 A ペプチドで隔てられた単一のタンパク質としてコードし、より好ましくは前記ポリシストロニックのメッセージが、前記融合タンパク質をコードするヌクレオチド配列の間に、内部リボソーム侵入部位 (I R E S) を含む、発現ベクター。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 6 8

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 6 8】

別の実施形態では、ポリシストロニックのメッセージは、融合タンパク質をコードするヌクレオチド配列の間に、内部リボソーム侵入部位 (I R E S) を含む。

特定の実施形態では、例えば以下が提供される：

(項目 1)

非天然細胞であって、以下：

(a) 第 1 の多量体化ドメイン、疎水性ドメイン、およびアクチュエータードメインを含む第 1 の融合タンパク質をコードする第 1 の核酸分子であって、前記第 1 の融合タンパク質が発現すると、前記第 1 の多量体化ドメインが細胞外に局在化する、第 1 の核酸分子と、

(b) 結合性ドメインおよび第 2 の多量体化ドメインを含む第 2 の融合タンパク質をコードする第 2 の核酸分子であって、前記第 2 の融合タンパク質が、発現すると細胞外に局在化する、第 2 の核酸分子と
を含み、ここで

第 1 の架橋因子は、前記非天然細胞の表面でポリペプチド複合体の形成を促進し、前記架橋因子は、前記第 1 の融合タンパク質の前記多量体化ドメインおよび前記第 2 の融合タンパク質の前記多量体化ドメインと会合し、これらの間に配置される、
非天然細胞。

(項目 2)

前記第 1 の多量体化ドメインと前記第 2 の多量体化ドメインとが、同じであるかまたは異なる、項目 1 に記載の非天然細胞。

(項目 3)

前記第 1 の融合タンパク質の前記多量体化ドメインおよび前記第 2 の融合タンパク質の前記多量体化ドメインが、ラバマイシンもしくはそのラバログ、クーママイシンもしくはその誘導体、ジベレリンもしくはその誘導体、アブシシン酸 (A B A) もしくはその誘導体、メトトレキサートもしくはその誘導体、シクロスポリン A もしくはその誘導体、F K C s A もしくはその誘導体、トリメトプリム (T m p) (F K B P の合成リガンド (S L F)) もしくはその誘導体、またはこれらの任意の組合せから選択される架橋因子と会合する、項目 1 または項目 2 に記載の非天然細胞。

(項目 4)

前記第 1 の多量体化ドメインおよび前記第 2 の多量体化ドメインが、F K B P および F R B 、F K B P およびカルシニューリン、F K B P およびシクロフィリン、F K B P および細菌性 D H F R 、カルシニューリンおよびシクロフィリン、P Y L 1 および A B I 1 、もしくは G I B 1 および G A I 、またはこれらの変異体から選択される対である、前記項

目のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目5)

前記第1の多量体化ドメインが、第1のFKBPポリペプチドまたはその変異体を含み、前記第2の多量体化ドメインが、第1のFRBポリペプチドまたはその変異体を含む、前記項目のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目6)

前記第1の多量体化ドメインが、第1のFRBポリペプチドまたはその変異体を含み、前記第2の多量体化ドメインが、第1のFKBPポリペプチドまたはその変異体を含む、前記項目のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目7)

前記架橋因子が、シロリムス、エベロリムス、ノボリムス、ピメクロリムス、リダホロリムス、タクロリムス、テムシロリムス、ウミロリムス、またはゾタロリムスである、項目5または6に記載の非天然細胞。

(項目8)

前記第1の核酸分子が、第3の多量体化ドメインをさらに含む第1の融合タンパク質をコードする、前記項目のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目9)

前記第1の融合タンパク質の前記第3の多量体化ドメインが、ラパマイシンもしくはそのラパログ、クーママイシンもしくはその誘導体、ジベレリンもしくはその誘導体、ABAもしくはその誘導体、メトトレキサートもしくはその誘導体、シクロスポリンAもしくはその誘導体、FKCsAもしくはその誘導体、Tm p - S L Fもしくはその誘導体、またはこれらの任意の組合せから選択される架橋因子のための結合性ドメインである、項目8に記載の非天然細胞。

(項目10)

第2の架橋因子が少なくとも2つの第1の融合タンパク質の会合を促進し、前記架橋因子が、前記第1の融合タンパク質の前記第3の多量体化ドメインと会合し、これらの間に配置される、前記項目のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目11)

タンパク質複合体が、少なくとも2つの第1の融合タンパク質を含むホモ複合体である、前記項目のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目12)

前記第1の融合タンパク質が、FKBP、DHFRまたはGyrBのうちの少なくとも1つの多量体化ドメインを有する、前記項目のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目13)

前記ポリペプチド複合体の前記結合性ドメインが、標的細胞表面に位置する標的に特異的に結合する、項目1から12のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目14)

前記タンパク質複合体が、1種または複数の第1の融合タンパク質および1種または複数の第2の融合タンパク質を含むヘテロ複合体である、項目13に記載の非天然細胞。

(項目15)

前記タンパク質ヘテロ複合体の前記結合性ドメインが、標的細胞表面に位置する標的に特異的に結合する、項目14に記載の非天然細胞。

(項目16)

前記疎水性ドメインが、膜貫通ドメインである、前記項目のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目17)

前記膜貫通ドメインが、CD4膜貫通ドメイン、CD8膜貫通ドメイン、またはCD28膜貫通ドメインである、前記項目のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目18)

前記アクチュエータードメインが、リンパ球受容体シグナル伝達ドメインを含む、前記

項目のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目 19)

前記アクチュエータードメインが、1種または複数の免疫受容体チロシンベース活性化モチーフ (ITAM) を含む、前記項目のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目 20)

前記アクチュエータードメインが、CD3、CD3、CD3、pT、TCR、TCR、FcR、FcR、FcR、NKG2D、CD22、CD79A、もしくはCD79B、またはこれらの任意の組合せを含む、前記項目のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目 21)

前記第1の核酸分子が、異なるアクチュエータードメイン、共刺激ドメイン、接着因子、またはこれらの任意の組合せをさらに含む前記第1の融合タンパク質をコードする、前記項目のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目 22)

前記共刺激ドメインが、CD27、CD28、CD30、CD40、LAT、Zap70、ICOS、DAP10、4-1BB、CARD11、HVEM、LAG3、SLAMF1、Lck、Fyn、Slp76、TRIM、OX40、またはこれらの任意の組合せから選択される、項目18に記載の非天然細胞。

(項目 23)

前記アクチュエータードメインが、細胞質シグナル伝達タンパク質と会合する細胞質部分を含む、前記項目のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目 24)

前記細胞質シグナル伝達タンパク質が、リンパ球受容体もしくはそのシグナル伝達ドメイン、複数の免疫受容体チロシンベース活性化モチーフ (ITAM) を含むタンパク質、共刺激ドメイン、接着因子、またはこれらの任意の組合せである、項目23に記載の非天然細胞。

(項目 25)

前記リンパ球受容体またはそのシグナル伝達ドメインが、CD3、CD3、CD3、pT、TCR、TCR、FcR、FcR、FcR、NKG2D、CD22、CD79A、もしくはCD79B、またはこれらの任意の組合せである、項目24に記載の非天然細胞。

(項目 26)

前記共刺激ドメインが、CD27、CD28、CD30、CD40、LAT、Zap70、ICOS、DAP10、4-1BB、CARD11、HVEM、LAG3、SLAMF1、Lck、Fyn、Slp76、TRIM、OX40、またはこれらの任意の組合せから選択される、項目24に記載の非天然細胞。

(項目 27)

共刺激因子、免疫調節因子、共刺激因子に対するアゴニスト、免疫調節因子に対するアゴニスト、またはこれらの任意の組合せをさらに過剰発現させる、前記項目のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目 28)

前記第2の融合タンパク質が、発現すると前記非天然細胞から分泌されるように、前記第2の核酸分子が、分泌シグナルをさらにコードし、任意選択で、アンカードメインをさらにコードする、前記項目のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目 29)

前記第2の融合タンパク質の前記結合性ドメインが、単鎖抗体の可変領域、受容体のエクストドメイン、またはリガンドである、前記項目のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目 30)

前記単鎖抗体の可変領域が、ドメイン抗体、sFv、scFv、F(ab')₂、またはFabである、項目29に記載の非天然細胞。

(項目 3 1)

前記第 2 の融合タンパク質の前記結合性ドメインが、前記多量体化ドメインのアミノ末端側にある、前記項目のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目 3 2)

前記第 2 の融合タンパク質の前記結合性ドメインが、前記多量体化ドメインのカルボキシ末端側にある、前記項目のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目 3 3)

前記第 2 の融合タンパク質をコードする前記第 2 の核酸分子が、前記結合性ドメインと前記第 2 の多量体化ドメインとの間に配置されたリンカーをコードする配列をさらに含む、前記項目のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目 3 4)

前記細胞が、結合性ドメインおよび第 2 の多量体化ドメインを含む第 3 の融合タンパク質をコードする第 3 の核酸分子をさらに含み、前記第 3 の融合タンパク質は、発現すると細胞外に局在化する、前記項目のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目 3 5)

結合性ドメインを含む前記融合タンパク質が、1つ、2つ、3つ、または4つの結合性ドメインを有する、前記項目のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目 3 6)

1つ、2つ、3つ、または4つの前記結合性ドメインが、1つの標的または最大で4つの異なる標的に特異的である、前記項目のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目 3 7)

前記結合性ドメインが、がん、炎症性疾患、自己免疫疾患、または移植片対宿主病と関連する抗原である標的に特異的である、前記項目のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目 3 8)

前記がんが、充実性悪性疾患または血液悪性疾患である、項目 3 7 に記載の非天然細胞。

(項目 3 9)

前記血液悪性疾患と関連する抗原標的が、CD 19、CD 20、CD 22、CD 33、またはCD 37である、項目 3 8 に記載の非天然細胞。

(項目 4 0)

前記結合性ドメインが、 - 葉酸受容体、_v、₆ インテグリン、BCMA、B7 - H3、B7 - H6、CAIX、CD 19、CD 20、CD 22、CD 30、CD 33、CD 37、CD 44、CD 44_{v6}、CD 44_{v7/8}、CD 70、CD 123、CD 138、CD 171、CEA、DLL4、EGP - 2、EGP - 40、CSPG4、EGFR、Erbb2 (HER2) を含むEGFRファミリー、EGFRvIII、EPCAM、EphA2、EPCAM、FAP、FBP、胎児型アセチルコリン受容体、Fzd7、GD2、GD3、グリピカン - 3 (GPC3)、h5T4、IL - 11R、IL13R - 2、KDR、 軽鎖、₂ 軽鎖、LeY、L1CAM、MAGE - A1、メソテリン、MHC 提示ペプチド、MUC 1、MUC 16、NCAM、NKG2Dリガンド、Notch1、Notch2/3、NY - ESO - 1、PRAME、PSCA、PSMA、サバイピン、TAG - 72、TEM、TERT、VEGFR2、およびROR1 から選択される標的に特異的に結合する、前記項目のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目 4 1)

前記第 1 の架橋因子が、ラパマイシンもしくはそのラパログ、クーママイシンもしくはその誘導体、ジベレリンもしくはその誘導体、ABAもしくはその誘導体、メトトレキサートもしくはその誘導体、シクロスポリンAもしくはその誘導体、FKCsAもしくはその誘導体、またはTm p - SLFもしくはその誘導体である、前記項目のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目 4 2)

前記第 2 の架橋因子が、ラパマイシンもしくはそのラパログ、クーママイシンもしくは

その誘導体、ジベレリンもしくはその誘導体、ABAもしくはその誘導体、メトトレキサートもしくはその誘導体、シクロスポリンAもしくはその誘導体、FKCsAもしくはその誘導体、またはTm p - S L Fもしくはその誘導体である、項目10に記載の非天然細胞。

(項目43)

コードされた前記第1の融合タンパク質が、FRB T2098Lの第1の多量体化ドメイン、膜貫通ドメイン、4-1BBの共刺激ドメイン、およびCD3のアクチュエータードメインを含み；コードされた前記第2の融合タンパク質が、CD19に特異的なscFvの結合性ドメイン、およびFKBP12の第2の多量体化ドメインを含み；前記非天然細胞の表面でポリペプチド複合体の形成を促進する前記第1の架橋因子が、ラパログのAP21967である、前記項目のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目44)

前記第1の融合タンパク質が、配列番号15に示されるアミノ酸配列を有し、前記第2の融合タンパク質が、配列番号1に示されるアミノ酸配列を有する、項目43に記載の非天然細胞。

(項目45)

過剰増殖性疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、または移植片対宿主病を処置するための方法であって、前記方法は、以下：

(a) 第1の核酸分子および第2の核酸分子を含む組換え細胞を投与するステップであって、前記第1の核酸分子が、第1の多量体化ドメイン、疎水性ドメイン、およびアクチュエータードメインを含む第1の融合タンパク質をコードし、前記第1の融合タンパク質が発現すると、前記第1の多量体化ドメインが細胞外に局在化し、そして前記第2の核酸分子が、結合性ドメインおよび第2の多量体化ドメインを含む第2の融合タンパク質をコードし、前記第2の融合タンパク質が、発現すると細胞外に局在化する、ステップと；

(b) 架橋因子を投与するステップであって、前記架橋因子が前記組換え細胞の表面でポリペプチド複合体の形成を促進し、前記架橋因子が、前記第1の融合タンパク質の前記多量体化ドメインおよび前記第2の融合タンパク質の前記多量体化ドメインと会合し、これらの間に配置される、ステップと

を含み、

前記ポリペプチド複合体の前記結合性ドメインが、過剰増殖性疾患細胞、炎症性疾患細胞、自己免疫疾患細胞、または移植片対宿主病細胞の細胞表面標的に特異的に結合して免疫調節応答を促進し、これにより前記過剰増殖性疾患、前記炎症性疾患、前記自己免疫疾患、または前記移植片対宿主病を処置する、方法。

(項目46)

過剰増殖性疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、または移植片対宿主病を処置するための方法であって、前記方法は、以下：

(a) 第1の多量体化ドメイン、疎水性ドメイン、およびアクチュエータードメインを含む第1の融合タンパク質をコードする第1の核酸分子を含む非天然細胞を投与するステップであって、前記第1の融合タンパク質が発現すると、前記第1の多量体化ドメインが細胞外に局在化する、ステップと；

(b) 結合性ドメインおよび第2の多量体化ドメインを含む第2の融合タンパク質を投与するステップと；

(c) 架橋因子を投与するステップであって、前記架橋因子が前記組換え細胞の表面でポリペプチド複合体の形成を促進し、前記架橋因子が、前記第1の融合タンパク質の前記多量体化ドメインおよび前記第2の融合タンパク質の前記多量体化ドメインと会合し、これらの間に配置される、ステップと

を含み、

前記ポリペプチド複合体の前記結合性ドメインが、過剰増殖性疾患細胞、炎症性疾患細胞、自己免疫疾患細胞、または移植片対宿主病細胞の細胞表面標的に特異的に結合して免疫調節応答を促進し、これにより前記過剰増殖性疾患、前記炎症性疾患、前記自己免疫疾

患、または前記移植片対宿主病を処置する、方法。

(項目47)

前記第1の多量体化ドメインと前記第2の多量体化ドメインとが、同じであるかまたは異なる、項目45または46に記載の方法。

(項目48)

前記第1の融合タンパク質の前記多量体化ドメインおよび前記第2の融合タンパク質の前記多量体化ドメインが、ラバマイシンもしくはそのラバログ、クーママイシンもしくはその誘導体、ジベレリンもしくはその誘導体、アブシシン酸 (ABA) もしくはその誘導体、メトトレキサートもしくはその誘導体、シクロスポリンAもしくはその誘導体、FKCsAもしくはその誘導体、トリメトプリム (Tmp) (FKBPの合成リガンド (SLF)) もしくはその誘導体、またはこれらの任意の組合せから選択される架橋因子と会合する、項目45から47のいずれか一項に記載の方法。

(項目49)

前記第1の多量体化ドメインおよび前記第2の多量体化ドメインが、FKBPおよびFRB、FKBPおよびカルシニューリン、FKBPおよびシクロフィリン、FKBPおよび細菌性DHFR、カルシニューリンおよびシクロフィリン、PYL1およびABI1、もしくはGIB1およびGAI、またはこれらの変異体から選択される対である、項目45から48のいずれか一項に記載の方法。

(項目50)

前記第1の多量体化ドメインが、第1のFKBPポリペプチドまたはその変異体を含み、前記第2の多量体化ドメインが、第1のFRBポリペプチドまたはその変異体を含む、項目45から49のいずれか一項に記載の方法。

(項目51)

前記第1の多量体化ドメインが、第1のFRBポリペプチドまたはその変異体を含み、前記第2の多量体化ドメインが、第1のFKBPポリペプチドまたはその変異体を含む、項目45から50のいずれか一項に記載の方法。

(項目52)

前記架橋因子が、シロリムス、エベロリムス、ノボリムス、ピメクロリムス、リダホロリムス、タクロリムス、テムシロリムス、ウミロリムス、またはゾタロリムスである、項目50または51に記載の方法。

(項目53)

前記第1の核酸分子が、第3の多量体化ドメインをさらに含む、第1の融合タンパク質をコードする、項目45から52のいずれか一項に記載の方法。

(項目54)

前記第1の融合タンパク質の前記第3の多量体化ドメインが、ラバマイシンもしくはそのラバログ、クーママイシンもしくはその誘導体、ジベレリンもしくはその誘導体、ABAもしくはその誘導体、メトトレキサートもしくはその誘導体、シクロスポリンAもしくはその誘導体、FKCsAもしくはその誘導体、Tmp-SLFもしくはその誘導体、またはこれらの任意の組合せから選択される架橋因子のための結合性ドメインである、項目53に記載の方法。

(項目55)

少なくとも2つの第1の融合タンパク質の会合を第2の架橋因子が促進し、前記架橋因子は、前記第1の融合タンパク質の前記第3の多量体化ドメインと会合し、これらの間に配置される、項目45から54のいずれか一項に記載の方法。

(項目56)

タンパク質複合体が、少なくとも2つの第1の融合タンパク質を含むホモ複合体である、項目45から55のいずれか一項に記載の方法。

(項目57)

前記第1の融合タンパク質が、FKBP、DHFRまたはGyrBのうちの少なくとも1つの多量体化ドメインを有する、項目45から56のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 8)

前記ポリペプチド複合体の前記結合性ドメインが、標的過剰増殖性疾患細胞表面に位置する標的に特異的に結合する、項目 4 5 から 5 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 9)

前記タンパク質複合体が、1 種または複数の第 1 の融合タンパク質および 1 種または複数の第 2 の融合タンパク質を含むヘテロ複合体である、項目 5 8 に記載の方法。

(項目 6 0)

前記タンパク質ヘテロ複合体の前記結合性ドメインが、標的過剰増殖性疾患細胞表面に位置する標的に特異的に結合する、項目 5 9 に記載の方法。

(項目 6 1)

前記疎水性ドメインが、膜貫通ドメインである、項目 4 5 から 6 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 2)

前記膜貫通ドメインが、CD 4 膜貫通ドメイン、CD 8 膜貫通ドメイン、または CD 2 8 膜貫通ドメインである、項目 4 5 から 6 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 3)

前記アクチュエータードメインが、リンパ球受容体シグナル伝達ドメインを含む、項目 4 5 から 6 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 4)

前記アクチュエータードメインが、複数の免疫受容体チロシンベース活性化モチーフ (I T A M) を含む、項目 4 5 から 6 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 5)

前記アクチュエータードメインが、CD 3 、CD 3 、CD 3 、p T 、T C R 、T C R 、F c R 、F c R 、F c R 、N K G 2 D、CD 2 2、CD 7 9 A、もしくは CD 7 9 B、またはこれらの任意の組合せを含む、項目 4 5 から 6 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 6)

前記第 1 の核酸分子が、異なるアクチュエータードメイン、共刺激ドメイン、接着因子、またはこれらの任意の組合せをさらに含む、前記第 1 の融合タンパク質をコードする、項目 4 5 から 6 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 7)

前記共刺激ドメインが、CD 2 7、CD 2 8、CD 3 0、CD 4 0、L A T、Z a p 7 0、I C O S、D A P 1 0、4 - 1 B B、C A R D 1 1、H V E M、L A G 3、S L A M F 1、L c k、F y n、S l p 7 6、T R I M、O X 4 0、またはこれらの任意の組合せから選択される、項目 6 6 に記載の方法。

(項目 6 8)

前記アクチュエータードメインが、細胞質シグナル伝達タンパク質と会合する細胞質部分を含む、項目 4 5 から 6 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 9)

前記細胞質シグナル伝達タンパク質が、リンパ球受容体もしくはそのシグナル伝達ドメイン、1 種または複数の免疫受容体チロシンベース活性化モチーフ (I T A M) を含むタンパク質、共刺激ドメイン、接着因子、またはこれらの任意の組合せである、項目 6 8 に記載の方法。

(項目 7 0)

前記リンパ球受容体またはそのシグナル伝達ドメインが、CD 3 、CD 3 、CD 3 、p T 、T C R 、T C R 、F c R 、F c R 、F c R 、N K G 2 D、CD 2 2、CD 7 9 A、もしくは CD 7 9 B、またはこれらの任意の組合せである、項目 6 9 に記載の方法。

(項目 7 1)

前記共刺激ドメインが、CD 2 7、CD 2 8、CD 3 0、CD 4 0、L A T、Z a p 7

0、ICOS、DAP10、4-1BB、CARD11、HVEM、LAG3、SLAMF1、Lck、Fyn、Slp76、TRIM、OX40、またはこれらの任意の組合せから選択される、項目69に記載の方法。

(項目72)

前記細胞質シグナル伝達タンパク質が、CD3と4-1BBとの組合せ、またはCD3とOX40との組合せである、項目69に記載の方法。

(項目73)

前記非天然細胞が、共刺激因子、免疫調節因子、共刺激因子に対するアゴニスト、免疫調節因子に対するアゴニスト、またはこれらの任意の組合せをさらに過剰発現させる、項目45から72のいずれか一項に記載の方法。

(項目74)

前記第2の融合タンパク質の前記結合性ドメインが、単鎖抗体の可変領域、受容体のエクストドメイン、またはリガンドである、項目45から73のいずれか一項に記載の方法。

(項目75)

前記単鎖抗体の可変領域が、ドメイン抗体、sFv、scFv、F(ab')₂、またはFabである、項目74に記載の方法。

(項目76)

前記第2の融合タンパク質の前記結合性ドメインが、前記多量体化ドメインのアミノ末端側にある、項目45から75のいずれか一項に記載の方法。

(項目77)

前記第2の融合タンパク質の前記結合性ドメインが、前記多量体化ドメインのカルボキシ末端側にある、項目45から76のいずれか一項に記載の方法。

(項目78)

前記第2の融合タンパク質が、前記結合性ドメインと前記第2の多量体化ドメインとの間に配置されたリンカーをさらに含む、項目45から77のいずれか一項に記載の方法。

(項目79)

前記細胞が、結合性ドメインおよび第2の多量体化ドメインを含む第3の融合タンパク質をコードする第3の核酸分子を含み、前記第3の融合タンパク質が、発現すると細胞外に局在化する、項目45から78のいずれか一項に記載の方法。

(項目80)

結合性ドメインを含む前記融合タンパク質が、1つ、2つ、3つ、または4つの結合性ドメインを有する、項目45から76のいずれか一項に記載の方法。

(項目81)

1つ、2つ、3つ、または4つの前記結合性ドメインが、1つの標的または最大で4つの異なる標的に特異的である、項目45から80のいずれか一項に記載の方法。

(項目82)

前記結合性ドメインが、がんに関連する抗原である標的に特異的である、項目45から81のいずれか一項に記載の方法。

(項目83)

前記がんが、充実性悪性疾患または血液悪性疾患である、項目82に記載の方法。

(項目84)

前記血液悪性疾患に関連する抗原標的が、CD19、CD20、CD22、CD33、またはCD37である、項目83に記載の方法。

(項目85)

前記結合性ドメインが、
- 葉酸受容体、
_v、₆インテグリン、BCMA、B7-H3、B7-H6、CAIX、CD19、CD20、CD22、CD30、CD33、CD37、CD44、CD44v6、CD44v7/8、CD70、CD123、CD138、CD171、CEA、DLL4、EGP-2、EGP-40、CSPG4、EGFR、Erbb2(HER2)を含むEGFRファミリー、EGFRvIII、EPCAM、EphA2、EPCAM、FAP、FBP、胎児型アセチルコリン受容体、Fzd7、GD

2、GD3、グリピカン3 (GPC3)、h5T4、IL-11R、IL13R-2、KDR、軽鎖、軽鎖、LeY、L1CAM、MAGE-A1、メソテリン、MHC提示ペプチド、MUC1、MUC16、NCAM、NKG2Dリガンド、Notch1、Notch2/3、NY-ESO-1、PRAME、PSCA、PSMA、サバイビン、TAG-72、TEM、TERT、VEGFR2、およびROR1から選択される標的に特異的に結合する、項目45から84のいずれか一項に記載の方法。

(項目86)

前記第1の架橋因子が、ラパマイシンもしくはそのラパログ、クーママイシンもしくはその誘導体、ジベレリンもしくはその誘導体、ABAもしくはその誘導体、メトトレキサートもしくはその誘導体、シクロスポリンAもしくはその誘導体、FKCsAもしくはその誘導体、またはTm p - S L Fもしくはその誘導体である、項目45から85のいずれか一項に記載の方法。

(項目87)

前記第2の架橋因子が、ラパマイシンもしくはそのラパログ、クーママイシンもしくはその誘導体、ジベレリンもしくはその誘導体、ABAもしくはその誘導体、メトトレキサートもしくはその誘導体、シクロスポリンAもしくはその誘導体、FKCsAもしくはその誘導体、またはTm p - S L Fもしくはその誘導体である、項目55に記載の方法。

(項目88)

前記第1の融合タンパク質が、FRB T2098Lの第1の多量体化ドメイン、膜貫通ドメイン、4-1BBの共刺激ドメイン、およびCD3のアクチュエータードメインを含み；前記第2の融合タンパク質が、CD19に特異的なs c F vの結合性ドメイン、およびFKBP12の第2の多量体化ドメインを含み；前記非天然細胞の表面でポリペプチド複合体の形成を促進する前記第1の架橋因子が、ラパログのAP21967である、項目45から87のいずれか一項に記載の方法。

(項目89)

前記第1の融合タンパク質が、配列番号15に示されるアミノ酸配列を有し、前記第2の融合タンパク質が、配列番号1に示されるアミノ酸配列を有する、項目88に記載の方法。

(項目90)

T細胞の活性化の阻害剤をアンタゴナイズまたは遮断する薬剤を投与するステップをさらに含む、項目45から89のいずれか一項に記載の方法。

(項目91)

前記薬剤が、T細胞リガンドをアンタゴナイズまたは遮断する、項目90に記載の方法。

(項目92)

前記薬剤が、T細胞受容体をアンタゴナイズまたは遮断する、項目90に記載の方法。

(項目93)

T細胞の活性化の阻害剤をアンタゴナイズまたは遮断する前記薬剤が、抗PD1抗体もしくはその抗原結合性断片、抗PD-L1抗体もしくはその抗原結合性断片、または抗CTL A4抗体もしくはその抗原結合性断片、あるいはPD-1を標的とする、操作されたホーミングエンドヌクレアーゼである、項目90から92のいずれか一項に記載の方法。

(項目94)

サイトカインアゴニストを投与するステップをさらに含む、項目45から93のいずれか一項に記載の方法。

(項目95)

以下：

(a) 第1の多量体化ドメイン、疎水性ドメイン、およびアクチュエータードメインを含む第1の融合タンパク質と；

(b) 細胞外結合性ドメインおよび第2の多量体化ドメインを含む第2の融合タンパク質と；

(c) 架橋因子と

を含む、融合ポリペプチドヘテロ複合体であって、ここで、

前記第 1 の融合タンパク質と、前記第 2 の融合タンパク質と、前記架橋因子とが会合してポリペプチドヘテロ複合体を形成し、前記架橋因子が、前記第 1 の融合タンパク質の前記多量体化ドメインおよび前記第 2 の融合タンパク質の前記多量体化ドメインと会合し、これらの間に配置される、

融合ポリペプチドヘテロ複合体。

(項目 9 6)

前記結合性ドメインが、単鎖抗体の可変領域、受容体のエクストドメイン、またはリガンドである、項目 9 5 に記載のポリペプチドヘテロ複合体。

(項目 9 7)

前記単鎖抗体の可変領域が、ドメイン抗体、 sFv 、 $scFv$ 、 $F(ab')_2$ 、または Fab である、項目 9 6 に記載のポリペプチドヘテロ複合体。

(項目 9 8)

前記結合性ドメインが、前記多量体化ドメインのアミノ末端側にある、項目 9 5 から 9 7 のいずれか一項に記載のポリペプチドヘテロ複合体。

(項目 9 9)

前記結合性ドメインが、前記多量体化ドメインのカルボキシ末端側にある、項目 9 5 から 9 7 のいずれか一項に記載のポリペプチドヘテロ複合体。

(項目 1 0 0)

前記第 1 の多量体化ドメインが、第 1 の $FKBP$ ポリペプチドまたはその変異体を含み、前記第 2 の多量体化ドメインが、第 1 の FRB ポリペプチドまたはその変異体を含む、項目 9 5 から 9 9 のいずれか一項に記載のポリペプチドヘテロ複合体。

(項目 1 0 1)

前記第 1 の多量体化ドメインが、第 1 の FRB ポリペプチドまたはその変異体を含み、前記第 2 の多量体化ドメインが、第 1 の $FKBP$ ポリペプチドまたはその変異体を含む、項目 9 5 から 9 9 のいずれか一項に記載のポリペプチドヘテロ複合体。

(項目 1 0 2)

前記疎水性ドメインが、膜貫通ドメインである、項目 9 5 から 1 0 1 のいずれか一項に記載のポリペプチドヘテロ複合体。

(項目 1 0 3)

前記アクチュエータードメインが、リンパ球受容体鎖を含む、項目 9 5 から 1 0 2 のいずれか一項に記載のポリペプチドヘテロ複合体。

(項目 1 0 4)

前記架橋因子が、ラパマイシンもしくはそのラパログ、クーママイシンもしくはその誘導体、ジベレリンもしくはその誘導体、 ABA もしくはその誘導体、メトトレキサートもしくはその誘導体、シクロスポリン A もしくはその誘導体、 $FKCsA$ もしくはその誘導体、または $Tmp-SLF$ もしくはその誘導体である、項目 9 5 から 1 0 3 のいずれか一項に記載のポリペプチドヘテロ複合体。

(項目 1 0 5)

前記第 2 の融合タンパク質が、アンカードメインをさらに含む、項目 9 5 から 1 0 4 のいずれか一項に記載のポリペプチドヘテロ複合体。

(項目 1 0 6)

前記アンカードメインが、膜貫通ドメインである、項目 1 0 5 に記載のポリペプチドヘテロ複合体。

(項目 1 0 7)

前記第 2 の融合タンパク質が、閾値下シグナル伝達ドメインをさらに含む、項目 1 0 5 または 1 0 6 に記載のポリペプチドヘテロ複合体。

(項目 1 0 8)

前記アンカードメインが、 GPI シグナル配列である、項目 1 0 5 に記載のポリペプチ

ドヘテロ複合体。

(項目 1 0 9)

前記 G P I シグナル配列を変化させており、前記第 2 の融合タンパク質が、G P I 分子をさらに含む、項目 1 0 5 に記載のポリペプチドヘテロ複合体。

(項目 1 1 0)

前記結合性ドメインが、がん、炎症性疾患、自己免疫疾患、または移植片対宿主病と関連する抗原である標的に特異的である、項目 9 5 から 1 0 9 のいずれか一項に記載のポリペプチドヘテロ複合体。

(項目 1 1 1)

前記がんが、C D 1 9、C D 2 0、C D 2 2、C D 3 3、または C D 3 7 の抗原標的を有する血液悪性疾患である、項目 1 1 0 に記載のポリペプチドヘテロ複合体。

(項目 1 1 2)

項目 1 から 4 4 または 9 5 から 1 0 9 のいずれか一項に記載の融合タンパク質のうちの任意の 1 種または複数をコードする核酸分子。

(項目 1 1 3)

ゲノム遺伝子座と相同な 5 ' 側ポリヌクレオチド配列と 3 ' 側ポリヌクレオチド配列との間に配置された、項目 1 1 2 に記載の核酸分子。

(項目 1 1 4)

項目 1 1 2 または項目 1 1 3 に記載の核酸を含有する発現ベクター。

(項目 1 1 5)

前記第 1 の融合タンパク質および前記第 2 の融合タンパク質を、ポリシストロニックのメッセージまたは 2 A ペプチドで隔てられた単一のタンパク質としてコードする、項目 1 1 4 に記載の発現ベクター。

(項目 1 1 6)

前記ポリシストロニックのメッセージが、前記融合タンパク質をコードするヌクレオチド配列の間に、内部リボソーム侵入部位 (I R E S) を含む、項目 1 1 5 に記載の発現ベクター。

(項目 1 1 7)

非天然細胞であって、以下：

(a) T 細胞の受容体に結合する結合性ドメインおよび第 1 の多量体化ドメインを含む第 1 の融合タンパク質をコードする第 1 の核酸分子であって、前記第 1 の融合タンパク質が前記細胞から分泌される、第 1 の核酸分子と、

(b) 標的細胞表面に位置する標的に結合する結合性ドメインおよび第 2 の多量体化ドメインを含む第 2 の融合タンパク質をコードする第 2 の核酸分子であって、前記第 2 の融合タンパク質が前記細胞から分泌される、第 2 の核酸分子と
を含み、ここで

架橋因子がポリペプチド複合体の形成を促進し、前記架橋因子が、前記第 1 の融合タンパク質の前記多量体化ドメインおよび前記第 2 の融合タンパク質の前記多量体化ドメインと会合し、これらの間に配置される、

非天然細胞。

(項目 1 1 8)

前記第 1 の多量体化ドメインと前記第 2 の多量体化ドメインとが、同じであるかまたは異なる、項目 1 1 7 に記載の非天然細胞。

(項目 1 1 9)

前記第 1 の融合タンパク質の前記多量体化ドメインおよび前記第 2 の融合タンパク質の前記多量体化ドメインが、ラパマイシンもしくはそのラパログ、クーママイシンもしくはその誘導体、ジベレリンもしくはその誘導体、アブシシン酸 (A B A) もしくはその誘導体、メトトレキサートもしくはその誘導体、シクロスポリン A もしくはその誘導体、F K C s A もしくはその誘導体、トリメトプリム (T m p) (F K B P の合成リガンド (S L F)) もしくはその誘導体、またはこれらの任意の組合せから選択される架橋因子と会合

する、項目 1 1 7 または項目 1 1 8 に記載の非天然細胞。

(項目 1 2 0)

前記第 1 の多量体化ドメインおよび前記第 2 の多量体化ドメインが、F K B P および F R B、F K B P およびカルシニューリン、F K B P およびシクロフィリン、F K B P および細菌性 D H F R、カルシニューリンおよびシクロフィリン、P Y L 1 および A B I 1、もしくは G I B 1 および G A I、またはこれらの変異体から選択される対である、項目 1 1 7 から 1 1 9 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目 1 2 1)

前記第 1 の多量体化ドメインが、第 1 の F K B P ポリペプチドまたはその変異体を含み、前記第 2 の多量体化ドメインが、第 1 の F R B ポリペプチドまたはその変異体を含む、項目 1 1 7 から 1 2 0 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目 1 2 2)

前記第 1 の多量体化ドメインが、第 1 の F R B ポリペプチドまたはその変異体を含み、前記第 2 の多量体化ドメインが、第 1 の F K B P ポリペプチドまたはその変異体を含む、項目 1 1 7 から 1 2 0 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目 1 2 3)

前記架橋因子が、シロリムス、エベロリムス、ノボリムス、ピメクロリムス、リダホロリムス、タクロリムス、テムシロリムス、ウミロリムス、またはゾタロリムスである、項目 1 2 1 または項目 1 2 2 に記載の非天然細胞。

(項目 1 2 4)

共刺激因子、免疫調節因子、共刺激因子に対するアゴニスト、免疫調節因子に対するアゴニスト、またはこれらの任意の組合せをさらに過剰発現させる、項目 1 1 7 から 1 2 3 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目 1 2 5)

前記第 1 の融合タンパク質の前記結合性ドメイン、および前記第 2 の融合タンパク質の前記結合性ドメインの各々が、単鎖抗体の可変領域、受容体のエクストドメイン、またはリガンドからなる群より独立に選択される、項目 1 1 7 から 1 2 4 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目 1 2 6)

前記単鎖抗体の可変領域が、ドメイン抗体、s F v、s c F v、F (a b ')₂、または F a b である、項目 1 2 5 に記載の非天然細胞。

(項目 1 2 7)

前記第 1 の融合タンパク質の前記結合性ドメインが、前記第 1 の多量体化ドメインのアミノ末端側にある、項目 1 1 7 から 1 2 6 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目 1 2 8)

前記第 1 の融合タンパク質の前記結合性ドメインが、前記第 1 の多量体化ドメインのカルボキシ末端側にある、項目 1 1 7 から 1 2 6 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目 1 2 9)

前記第 2 の融合タンパク質の前記結合性ドメインが、前記第 2 の多量体化ドメインのアミノ末端側にある、項目 1 1 7 から 1 2 6 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目 1 3 0)

前記第 2 の融合タンパク質の前記結合性ドメインが、前記第 2 の多量体化ドメインのカルボキシ末端側にある、項目 1 1 7 から 1 2 6 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目 1 3 1)

前記第 1 の融合タンパク質をコードする前記第 1 の核酸分子が、前記結合性ドメインと前記第 1 の多量体化ドメインとの間に配置されたリンカーをコードする配列をさらに含む、項目 1 1 7 から 1 3 0 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目 1 3 2)

前記第 2 の融合タンパク質をコードする前記第 2 の核酸分子が、前記結合性ドメインと前記第 2 の多量体化ドメインとの間に配置されたリンカーをコードする配列をさらに含む

、項目 1 1 7 から 1 3 0 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目 1 3 3)

前記第 2 の核酸分子の前記結合性ドメインが、がん、炎症性疾患、自己免疫疾患、または移植片対宿主病と関連する抗原である標的に特異的である、項目 1 1 7 から 1 3 2 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目 1 3 4)

前記がんが、充実性悪性疾患または血液悪性疾患である、項目 1 3 3 に記載の非天然細胞。

(項目 1 3 5)

前記血液悪性疾患と関連する抗原標的が、CD 1 9、CD 2 0、CD 2 2、CD 3 3、または CD 3 7 である、項目 1 3 4 に記載の非天然細胞。

(項目 1 3 6)

前記第 2 の核酸分子の前記結合性ドメインが、 α -葉酸受容体、 $\alpha_v\beta_6$ インテグリン、BCMA、B7-H3、B7-H6、CAIX、CD 1 9、CD 2 0、CD 2 2、CD 3 0、CD 3 3、CD 3 7、CD 4 4、CD 4 4 v 6、CD 4 4 v 7 / 8、CD 7 0、CD 1 2 3、CD 1 3 8、CD 1 7 1、CEA、DLL4、EGP-2、EGP-40、CSPG4、EGFR、Erbb2 (HER2) を含む EGFR ファミリー、EGFRvIII、EPCAM、EphA2、EPCAM、FAP、FBP、胎児型アセチルコリン受容体、Fzd7、GD2、GD3、グリピカン3 (GPC3)、h5T4、IL-11R、IL13R-2、KDR、 $\alpha_5\beta_1$ 軽鎖、 $\alpha_5\beta_1$ 軽鎖、LeY、L1CAM、MAGE-A1、メソテリン、MHC 提示ペプチド、MUC1、MUC16、NCAM、NKG2D リガンド、Notch1、Notch2/3、NY-ESO-1、PRAME、PSCA、PSMA、サバイピン、TAG-72、TEM、TERT、VEGFR2、および ROR1 から選択される標的に特異的に結合する、項目 1 1 7 から 1 3 2 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目 1 3 7)

前記架橋因子が、ラパマイシンもしくはそのラパログ、クーママイシンもしくはその誘導体、ジベレリンもしくはその誘導体、ABA もしくはその誘導体、メトトレキサートもしくはその誘導体、シクロスポリン A もしくはその誘導体、FKCsA もしくはその誘導体、または Tmp-SLF もしくはその誘導体である、項目 1 1 7 から 1 3 6 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目 1 3 8)

前記第 1 の核酸が、CD 3 に特異的な scFv の結合性ドメイン、および FRB-T2098L の第 1 の多量体化ドメインを含む第 1 の融合タンパク質をコードし；前記第 2 の核酸が、CD 1 9 に特異的な scFv の結合性ドメイン、および FKBP12 の第 2 の多量体化ドメインを含む第 2 の融合タンパク質をコードし；ポリペプチド複合体の形成を促進する前記架橋因子が、ラパログの AP21967 である、項目 1 1 7 から 1 3 7 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目 1 3 9)

前記第 1 の核酸が、CD 3 に特異的な scFv の結合性ドメイン、および FRB-T2098L の第 1 の多量体化ドメインを含む第 1 の融合タンパク質をコードし；前記第 2 の核酸が、BCMA に特異的な scFv の結合性ドメイン、および FKBP12 の第 2 の多量体化ドメインを含む第 2 の融合タンパク質をコードし；ポリペプチド複合体の形成を促進する前記架橋因子が、ラパログの AP21967 である、項目 1 1 7 から 1 3 7 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目 1 4 0)

過剰増殖性疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、または移植片対宿主病を処置するための方法であって、項目 1 1 7 から 1 3 9 のいずれか一項に記載の非天然細胞を投与するステップと、架橋因子を投与するステップであって、前記架橋因子がポリペプチド複合体の形成を促進し、前記架橋因子が、第 1 の融合タンパク質の多量体化ドメインおよび第 2 の融

合タンパク質の多量体化ドメインと会合し、これらの間に配置される、ステップとを含み；前記第2の融合ポリペプチドの結合性ドメインが、過剰増殖性疾患細胞の細胞表面標的に特異的に結合して免疫調節応答を促進し、これにより前記過剰増殖性疾患を処置する、方法。

(項目141)

過剰増殖性疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、または移植片対宿主病を処置するための方法であって、前記方法は、以下：

(a) T細胞の受容体に結合する結合性ドメイン、および第1の多量体化ドメインを含む第1の融合タンパク質；ならびに過剰増殖性疾患細胞、炎症性疾患細胞、自己免疫疾患細胞、または移植片対宿主病細胞の細胞表面標的に結合する結合性ドメイン、および第2の多量体化ドメインを含む第2の融合タンパク質を投与するステップと；

(b) ポリペプチド複合体の形成を促進する架橋因子を投与するステップであって、前記架橋因子は、前記第1の融合タンパク質の前記多量体化ドメインおよび前記第2の融合タンパク質の前記多量体化ドメインと会合し、これらの間に配置される、ステップとを含み、

これにより前記過剰増殖性疾患、前記炎症性疾患、前記自己免疫疾患、または前記移植片対宿主病を処置する、方法。

(項目142)

融合ポリペプチドヘテロ複合体であって、以下：

(a) T細胞の受容体に結合する結合性ドメインおよび第1の多量体化ドメインを含む第1の融合タンパク質と；

(b) 標的細胞の細胞表面標的に結合する結合性ドメインを含む第2の融合タンパク質と；

(c) 架橋因子とを含み、

前記第1の融合タンパク質と前記第2の融合タンパク質と前記架橋因子とが会合してポリペプチドヘテロ複合体を形成し、前記架橋因子が、前記第1の融合タンパク質の前記多量体化ドメインおよび前記第2の融合タンパク質の前記多量体化ドメインと会合し、これらの間に配置される、

融合ポリペプチドヘテロ複合体。

(項目143)

前記第1の多量体化ドメインと前記第2の多量体化ドメインとが、同じであるかまたは異なる、項目142に記載の融合ポリペプチドヘテロ複合体。

(項目144)

前記第1の融合タンパク質の前記多量体化ドメインおよび前記第2の融合タンパク質の前記多量体化ドメインが、ラパマイシンもしくはそのラパログ、クーママイシンもしくはその誘導体、ジベレリンもしくはその誘導体、アブシシン酸 (ABA) もしくはその誘導体、メトトレキサートもしくはその誘導体、シクロスポリンAもしくはその誘導体、FKCsAもしくはその誘導体、トリメトプリム (Tm p) (FKBPの合成リガンド (SLF)) もしくはその誘導体、またはこれらの任意の組合せから選択される架橋因子と会合する、項目142または項目143に記載の融合ポリペプチドヘテロ複合体。

(項目145)

前記第1の多量体化ドメインおよび前記第2の多量体化ドメインが、FKBPおよびFRB、FKBPおよびカルシニューリン、FKBPおよびシクロフィリン、FKBPおよび細菌性DHFR、カルシニューリンおよびシクロフィリン、PYL1およびABI1、もしくはGIB1およびGAI、またはこれらの変異体から選択される対である、項目142から144のいずれか一項に記載の融合ポリペプチドヘテロ複合体。

(項目146)

前記第1の多量体化ドメインが、第1のFKBPポリペプチドまたはその変異体を含み、前記第2の多量体化ドメインが、第1のFRBポリペプチドまたはその変異体を含む、

項目 1 4 2 から 1 4 5 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチドヘテロ複合体。

(項目 1 4 7)

前記第 1 の多量体化ドメインが、第 1 の F R B ポリペプチドまたはその変異体を含み、前記第 2 の多量体化ドメインが、第 1 の F K B P ポリペプチドまたはその変異体を含む、項目 1 4 2 から 1 4 5 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチドヘテロ複合体。

(項目 1 4 8)

前記架橋因子が、シロリムス、エベロリムス、ノボリムス、ピメクロリムス、リダホロリムス、タクロリムス、テムシロリムス、ウミロリムス、またはゾタロリムスである、項目 1 4 6 または項目 1 4 7 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチドヘテロ複合体。

(項目 1 4 9)

前記第 1 の融合タンパク質の前記結合性ドメイン、および前記第 2 の融合タンパク質の前記結合性ドメインの各々が、単鎖抗体の可変領域、受容体のエクストドメイン、またはリガンドからなる群より独立に選択される、項目 1 4 2 から 1 4 8 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチドヘテロ複合体。

(項目 1 5 0)

前記単鎖抗体の可変領域が、ドメイン抗体、s F v、s c F v、F (a b ')₂、または F a b である、項目 1 4 9 に記載の融合ポリペプチドヘテロ複合体。

(項目 1 5 1)

前記第 2 の融合ポリペプチドの前記結合性ドメインが、_v - 葉酸受容体、₆ インテグリン、B C M A、B 7 - H 3、B 7 - H 6、C A I X、C D 1 9、C D 2 0、C D 2 2、C D 3 0、C D 3 3、C D 3 7、C D 4 4、C D 4 4 v 6、C D 4 4 v 7 / 8、C D 7 0、C D 1 2 3、C D 1 3 8、C D 1 7 1、C E A、D L L 4、E G P - 2、E G P - 4 0、C S P G 4、E G F R、E r b B 2 (H E R 2) を含む E G F R ファミリー、E G F R v I I I、E P C A M、E p h A 2、E p C A M、F A P、F B P、胎児型アセチルコリン受容体、F z d 7、G D 2、G D 3、グリピカン 3 (G P C 3)、h 5 T 4、I L - 1 1 R、I L 1 3 R - 2、K D R、_{軽鎖}、_{軽鎖}、L e Y、L 1 C A M、M A G E - A 1、メソテリン、M H C 提示ペプチド、M U C 1、M U C 1 6、N C A M、N K G 2 D リガンド、N o t c h 1、N o t c h 2 / 3、N Y - E S O - 1、P R A M E、P S C A、P S M A、サバイピン、T A G - 7 2、T E M、T E R T、V E G F R 2、および R O R 1 から選択される標的に特異的に結合する、項目 1 4 2 から 1 5 0 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチドヘテロ複合体。

(項目 1 5 2)

前記第 1 の融合タンパク質が、C D 3 に特異的な s c F v の結合性ドメイン、および F R B T 2 0 9 8 L の第 1 の多量体化ドメインを含み；前記第 2 の融合タンパク質が、C D 1 9 に特異的な s c F v の結合性ドメイン、および F K B P 1 2 の第 2 の多量体化ドメインを含み；前記架橋因子が、ラパログの A P 2 1 9 6 7 である、項目 1 4 1 から 1 5 0 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチドヘテロ複合体。

(項目 1 5 3)

前記第 1 の融合タンパク質が、C D 3 に特異的な s c F v の結合性ドメイン、および F R B T 2 0 9 8 L の第 1 の多量体化ドメインを含み；前記第 2 の融合タンパク質が、B C M A に特異的な s c F v の結合性ドメイン、および F K B P 1 2 の第 2 の多量体化ドメインを含み；前記架橋因子が、ラパログの A P 2 1 9 6 7 である、項目 1 4 1 から 1 5 0 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチドヘテロ複合体。

(項目 1 5 4)

項目 1 1 7 から 1 5 3 のいずれか一項に記載の融合タンパク質のうちの任意の 1 種または複数をコードする核酸分子。

(項目 1 5 5)

ゲノム遺伝子座と相同な 5 ' 側ポリヌクレオチド配列と 3 ' 側ポリヌクレオチド配列との間に配置された、項目 1 5 4 に記載の核酸分子。

(項目 1 5 6)

項目 1 5 4 または項目 1 5 5 に記載の核酸を含有する発現ベクター。

(項目 1 5 7)

第 1 の融合タンパク質および第 2 の融合タンパク質を、ポリシストロニックのメッセージまたは 2 A ペプチドで隔てられた単一のタンパク質としてコードする、項目 1 5 6 に記載の発現ベクター。

(項目 1 5 8)

前記ポリシストロニックのメッセージが、前記融合タンパク質をコードするヌクレオチド配列の間に、内部リボソーム侵入部位 (I R E S) を含む、項目 1 5 7 に記載の発現ベクター。