

【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 3 部門第 2 区分

【発行日】令和 3 年 7 月 26 日 (2021.7.26)

【公表番号】特表 2020-520367 (P2020-520367A)

【公表日】令和 2 年 7 月 9 日 (2020.7.9)

【年通号数】公開・登録公報 2020-027

【出願番号】特願 2019-563540 (P2019-563540)

【国際特許分類】

A 6 1 K 38/17 (2006.01)

A 6 1 K 35/17 (2015.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/663 (2006.01)

A 6 1 K 31/675 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 47/68 (2017.01)

C 1 2 Q 1/02 (2006.01)

C 0 7 K 14/725 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

C 1 2 Q 1/68 (2018.01)

C 1 2 N 15/12 (2006.01)

C 1 2 Q 1/6827 (2018.01)

C 1 2 Q 1/6858 (2018.01)

C 1 2 Q 1/6869 (2018.01)

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

C 1 2 N 5/0783 (2010.01)

C 1 2 N 5/09 (2010.01)

C 0 7 K 14/57 (2006.01)

C 0 7 K 14/525 (2006.01)

C 1 2 N 9/16 (2006.01)

C 1 2 N 7/01 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 38/17 Z N A

A 6 1 K 35/17 Z

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 31/663

A 6 1 K 31/675

A 6 1 K 39/395 C

A 6 1 K 39/395 L

A 6 1 K 47/68

C 1 2 Q 1/02

C 0 7 K 14/725

C 1 2 N 5/10

C 1 2 Q 1/68

C 1 2 N 15/12

C 1 2 Q	1/6827	Z
C 1 2 Q	1/6858	Z
C 1 2 Q	1/6869	Z
C 0 7 K	16/28	
C 1 2 N	5/0783	
C 1 2 N	5/09	
C 0 7 K	14/57	
C 0 7 K	14/525	
C 1 2 N	9/16	B
C 1 2 N	7/01	

## 【手続補正書】

【提出日】令和3年5月13日(2021.5.13)

## 【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】

標的細胞上の C D 2 7 7 の J 配置に選択的に結合するポリペプチド構築物を含む医薬組成物であって、該ポリペプチド構築物が細胞において発現される、医薬組成物。

【請求項 2】

C D 2 7 7 が二量体として存在する、請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 3】

ポリペプチド構築物が C D 2 7 7 の J 配置に、該 J 配置にはない C D 2 7 7 分子と比較して高い選択性で結合する、請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 4】

標的細胞が癌細胞である、請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 5】

癌細胞が白血病細胞または固形癌からの癌細胞である、請求項 4 記載の医薬組成物。

【請求項 6】

対象における癌の治療における使用のための請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記癌が白血病または固形癌である、請求項 6 記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 8】

前記対象が C D 2 7 7 陽性の癌細胞を有する、請求項 6 記載の使用のための医薬組成物

。

【請求項 9】

癌細胞における R h o B G T P アーゼの活性を増強する物質、および、癌細胞におけるリン酸化抗原の活性を増強する物質の剤形を投与することを更に含む、請求項 6 記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 10】

R h o B G T P アーゼの活性を増強する物質が、R h o B G T P アーゼに間接的または直接的に結合することにより機能し、および/またはリン酸化抗原の活性を増強する物質が、リン酸化抗原に間接的または直接的に結合することにより機能する、請求項 9 記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 11】

癌細胞上の C D 2 7 7 の J 配置に選択的に結合する物質を含む医薬組成物の有効量を対

象に投与することを含み、前記対象はC D 2 7 7陽性の癌細胞を有する、請求項6記載の使用のための医薬組成物。

【請求項12】

J配置の形成が、少なくとも、R h o BとC D 2 7 7との相互作用および/またはC D 2 7 7の区画化を要する、請求項11記載の使用のための医薬組成物。

【請求項13】

J配置の形成が、R h o BとC D 2 7 7との相互作用の後、細胞内リン酸化抗原とC D 2 7 7との相互作用を要する、請求項11記載の使用のための医薬組成物。

【請求項14】

a)患者の標的細胞を、R h o Bの活性に関連したヌクレオチド配列多型を有するものとして特定し、および

b)ヌクレオチド配列多型を有するものとしての標的細胞の前記特定に基づいて陽性治療応答を示す対象を予測すること、または、

c)患者からC D 2 7 7を発現する標的細胞を取得し、

d)標的細胞で発現するC D 2 7 7のJ配置を同定し、および

e)C D 2 7 7のJ配置の前記同定に基づいて、陽性治療応答を示す対象を予測すること

のうち、a)およびb)、またはc)、d)およびe)

を含む、C D 2 7 7を認識しうるポリペプチド構築物での治療、または該ポリペプチド構築物を発現する操作された細胞での治療に対する、対象における陽性治療応答を予測する方法。

【請求項15】

前記ポリペプチド構築物がC D 2 7 7のJ配置を認識する、請求項14記載の方法。

【請求項16】

前記標的細胞の1つまたは複数が癌細胞である、請求項14記載の方法。

【請求項17】

R h o Bの活性が、ヌクレオチド配列多型を欠く対象におけるR h o B活性と比較して高い活性である、請求項14記載の方法。

【請求項18】

ヌクレオチド配列多型を欠くものとして第2の対象の標的細胞を特定することに基づいて、第2の対象における治療応答不良を予測する工程を更に含む、請求項14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】0310

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0310】

最後に、シナプスにおける低アフィニティC T E - C 1 3 T C Rのリクルートメントの増強がP A M処理によるC D 2 7 7クラスティングの変化の結果であったのかどうかを理解するために、約20nmの分解能をもたらす局在化ベース超分解能イメージング技術である直接確率的光学再構築顕微鏡法(d S T O R M)を行った。B T N 3 A分子をA F 6 4 7 - C D 2 7 7抗体で標識し、H E K 2 9 3 F T細胞の基底膜において超分解能イメージングを取得した。イメージを定量化するために、密度ベース空間クラスティングアプリケーション(D B S C A N)を用いた。D B S C A Nは、それらの相対的局所空間密度に基づいて、局在化をクラスターに分類する。個々のクラスターを特定し、種々の条件にわたるクラスターの分布を比較した。P A Mでの処理は局在化クラスターのサイズ、密度または数を劇的には変化させなかった(図17C、図17D、図17Eおよび図17F)。G e t i s - GまたはH i e r a r c h a lクラスター分析法を用いた場合、結果は類似していた。30、40または50nmのイプシロンまでの隣接クラスター点の間の最大

距離の選択は、類似した B T N 3 A ナノクラスタリング結果を与えた。

本発明は一態様において、下記を提供する。

[項目 1]

標的細胞上の C D 2 7 7 の J 配置に選択的に結合するポリペプチド構築物を含む医薬組成物であって、該ポリペプチド構築物が細胞において発現される、医薬組成物。

[項目 2]

ポリペプチド構築物が C D 2 7 7 の J 配置に、該 J 配置にはない C D 2 7 7 分子と比較して高い選択性で結合する、項目 1 記載の医薬組成物。

[項目 3]

標的細胞が癌細胞である、項目 1 記載の医薬組成物。

[項目 4]

標的細胞が白血病細胞である、項目 1 記載の医薬組成物。

[項目 5]

ポリペプチド構築物が - T C R ポリペプチド配列または - T C R ポリペプチド配列の少なくとも 1 つを含む、項目 1 記載の医薬組成物。

[項目 6]

ポリペプチド構築物が - T C R ポリペプチド配列または - T C R ポリペプチド配列の少なくとも 1 つの変異体または断片を含む、項目 1 記載の医薬組成物。

[項目 7]

- T C R ポリペプチド配列が 9 - T C R ポリペプチド配列またはその断片である、項目 5 記載の医薬組成物。

[項目 8]

- T C R ポリペプチド配列が 2 - T C R ポリペプチド配列またはその断片である、項目 5 記載の医薬組成物。

[項目 9]

C D 2 7 7 が二量体として存在する、項目 1 記載の医薬組成物。

[項目 10]

癌細胞上の C D 2 7 7 に選択的に結合するポリペプチド構築物を含む医薬組成物の有効量を対象に投与することを含む、対象における癌の治療方法であって、該 C D 2 7 7 分子が J 配置で存在し、該ポリペプチド構築物が、所望により、細胞において発現されてもよい、治療方法。

[項目 11]

C D 2 7 7 が J 配置にある場合の癌細胞上の C D 2 7 7 に選択的に結合するポリペプチド構築物を含む医薬組成物の有効量または該ポリペプチド構築物を発現する操作された細胞の有効量を対象に投与することを含む、癌細胞の除去を要する対象において癌細胞を除去する方法。

[項目 12]

ポリペプチド構築物が C D 2 7 7 の J 配置を、該 J 配置にはない C D 2 7 7 分子と比較して高い選択性で認識する、項目 10 または 11 記載の方法。

[項目 13]

該 J 配置の形成が、少なくとも、R h o B と C D 2 7 7 との相互作用および / または C D 2 7 7 の区画化を要する、項目 10 または 11 記載の方法。

[項目 14]

該 J 配置の形成が、R h o B と C D 2 7 7 との相互作用の後、細胞内リン酸化抗原と C D 2 7 7 との相互作用を要する、項目 13 記載の方法。

[項目 15]

ポリペプチド構築物が - T C R ポリペプチド配列または - T C R ポリペプチド配列の少なくとも 1 つを含む、項目 10 または 11 記載の方法。

[項目 16]

ポリペプチド構築物が - T C R ポリペプチド配列または - T C R ポリペプチド配列

の少なくとも1つの変異体または断片を含む、項目10または11記載の方法。

[項目17]

癌細胞の細胞膜へのRhoB GTPアーゼの移行を増強する物質を投与することを含む、項目10または11記載の方法。

[項目18]

该方法が、RhoB GTPアーゼを調節する物質を投与することを含み、該物質がGTPアーゼ活性化タンパク質(GAP)、グアニンヌクレオチド交換因子(GEF)およびグアニンヌクレオチド解離インヒビター(GDI)の少なくとも1つを標的化する、項目10または11記載の方法。

[項目19]

RhoB GTPアーゼの発現または活性と相関する突然変異に関して対象の遺伝子型を決定することを更に含む、項目10または11記載の方法。

[項目20]

该方法が、GTPアーゼ活性化タンパク質(GAP)、グアニンヌクレオチド交換因子(GEF)およびグアニンヌクレオチド解離インヒビター(GDI)から選択されるタンパク質をコードする遺伝子から選択される遺伝子の遺伝子型を決定することを更に含み、該タンパク質がRhoB GTPアーゼを調節する、項目10または11記載の方法。[

項目21]

a) 少量の追加的(本有的)な共受容体を発現する免疫細胞を準備し、

b) 9-T細胞受容体鎖をコードする核酸配列および2-T細胞受容体鎖をコードする核酸配列を準備し、ここで、9-T細胞受容体鎖および2-T細胞受容体鎖は、CD277がJ配置にある場合のCD277に選択的に結合し、

c) 工程b)の核酸配列をT細胞内に導入して、工程b)の9-T細胞受容体鎖と工程b)の2-T細胞受容体鎖とを含む9-2T細胞受容体を含有する操作された細胞を得ること

を含む、細胞を操作する方法。

[項目22]

a) T細胞受容体を発現する細胞を標的細胞と接触させ、

b) T細胞受容体を発現する細胞の免疫活性化のレベルを検出し、

c) i) 免疫活性化が閾値レベル未満である場合には、遺伝的もしくはエピジェネティック変異を有するもの、または

ii) 免疫活性化が閾値レベルを超えている場合には、遺伝的もしくはエピジェネティック変異を有さないもの

の1つとして、標的細胞を特定し、

d) 免疫活性化が閾値レベル未満である場合には、標的細胞遺伝子型を対照遺伝子型と比較して、遺伝的またはエピジェネティック変異を特定すること

を含む、T細胞受容体認識の欠如をもたらす遺伝的またはエピジェネティック変異に関して標的細胞をスクリーニングする方法。

[項目23]

標的細胞が癌細胞である、項目22記載の方法。

[項目24]

T細胞受容体がV9V2 T細胞受容体である、項目22記載の方法。

[項目25]

免疫活性化のレベルの検出が、T細胞受容体を発現する細胞による少なくとも1つのサイトカインの産生を定量することを含む、項目22記載の方法。

[項目26]

サイトカインがインターフェロン-およびTNFの少なくとも1つである、項目22記載の方法。

[項目27]

遺伝的またはエピジェネティック変異が一塩基多型である、項目22記載の方法。

[項目 2 8]

標的細胞の接合性が、前記の遺伝的もしくはエピジェネティック変異を有すること、または前記の遺伝的もしくはエピジェネティック変異を有さないことと相関する、項目 2 2 記載の方法。

[項目 2 9]

遺伝的またはエピジェネティック変異の近位の遺伝子を特定する工程を更に含む、項目 2 2 記載の方法。

[項目 3 0]

遺伝子が遺伝的またはエピジェネティック変異から約 3 0 0 , 0 0 0 塩基対以内に位置する、項目 2 9 記載の方法。

[項目 3 1]

遺伝子の発現を調節し、T細胞受容体発現細胞の免疫活性化の量に対する調節の効果を評価する工程を更に含む、項目 2 9 記載の方法。

[項目 3 2]

該調節が、遺伝子をロックアウトすることを含む、項目 2 8 記載の方法。

[項目 3 3]

T細胞受容体発現細胞が T細胞または T細胞の少なくとも1つである、項目 2 2 記載の方法。

[項目 3 4]

対照遺伝子型が対照細胞の遺伝子型であり、ここで、対照細胞は、T細胞受容体発現細胞と接触すると、T細胞受容体発現細胞の免疫活性化を引き起こす、項目 2 2 記載の方法。

[項目 3 5]

T細胞受容体発現細胞の免疫活性化がサイトカインの産生における少なくとも2倍の増加または類似した機能的読取り情報により特徴づけられる、項目 2 2 記載の方法。

[項目 3 6]

T細胞受容体発現細胞の免疫活性化がサイトカインの産生における少なくとも10倍の増加または類似した機能的読取り情報により特徴づけられる、項目 2 2 記載の方法。

[項目 3 7]

T細胞受容体発現細胞の免疫活性化がサイトカインの産生における少なくとも100倍の増加または類似した機能的読取り情報により特徴づけられる、項目 2 2 記載の方法。[

項目 3 8]

該接触が、T細胞受容体発現細胞および対照細胞を同じ容器に加えることを含む、項目 2 2 記載の方法。

[項目 3 9]

該接触が、T細胞受容体発現細胞および対照細胞を同じ容器に加えることを含む、項目 2 2 記載の方法。

[項目 4 0]

標的細胞がB細胞白血病細胞系である、項目 2 2 記載の方法。

[項目 4 1]

標的細胞がエプスタインバーウイルス形質転換細胞である、項目 2 2 記載の方法。

[項目 4 2]

遺伝的突然変異が、R h o G T Pアーゼを調節するタンパク質をコードする遺伝子に位置する、項目 2 2 記載の方法。

[項目 4 3]

タンパク質がG T Pアーゼ活性化タンパク質またはグアニンヌクレオチド交換因子である、項目 4 2 記載の方法。

[項目 4 4]

遺伝的突然変異がC D 2 7 7とR h o B G T Pアーゼとの相互作用の低減または抑制をもたらす、項目 2 2 記載の方法。

[項目 4 5]

a) タンパク質をコードする遺伝子における突然変異に関して対象をスクリーニングし、ここで、該タンパク質は対象の標的細胞において R h o G T P アーゼを翻訳後に調節し、

b) 該突然変異が C D 2 7 7 における J 配置の形成を低減も抑制もしない場合には、V 9 V 2 T C R + T 細胞媒介療法で対象を治療すること

を含む方法。

[項目 4 6]

標的細胞が癌細胞である、項目 4 5 記載の方法。

[項目 4 7]

標的細胞が白血病細胞である、項目 4 5 記載の方法。

[項目 4 8]

タンパク質が G T P アーゼ活性化タンパク質またはグアニンヌクレオチド交換因子である、項目 4 5 記載の方法。

[項目 4 9]

スクリーニングが、遺伝子またはその一部の遺伝子型を決定することを含む、項目 4 5 記載の方法。

[項目 5 0]

スクリーニングが、核酸増幅、配列決定およびオリゴヌクレオチドプローブハイブリダイゼーションから選択される方法を含む、項目 4 5 記載の方法。

[項目 5 1]

a) 対象の癌細胞における R h o B G T P アーゼの活性を増強する物質を対象に投与すること、および

b) V 9 V 2 T 細胞受容体を発現する T 細胞を投与すること  
を含む、癌細胞の除去を要する対象において癌細胞を除去する方法。

[項目 5 2]

該物質が癌細胞の細胞膜への R h o B G T P アーゼの移行を増強する、項目 5 1 記載の方法。

[項目 5 3]

該物質が癌細胞の細胞膜に R h o B G T P アーゼを維持する、項目 5 1 記載の方法。

[項目 5 4]

該物質が癌細胞の核からの R h o B G T P アーゼの移行を増強する、項目 5 1 記載の方法。

[項目 5 5]

該物質が、R h o B G T P アーゼをコードする遺伝子または転写産物の発現を増強する、項目 5 1 記載の方法。

[項目 5 6]

該物質が R h o B G T P アーゼの安定性を増強する、項目 5 1 記載の方法。

[項目 5 7]

該物質が R h o B G T P アーゼと C D 2 7 7 との相互作用を増強する、項目 5 1 記載の方法。

[項目 5 8]

該物質が R h o B G T P アーゼを活性化する、項目 5 1 記載の方法。

[項目 5 9]

該物質が R h o B G T P アーゼと G T P との相互作用を増強する、項目 5 1 記載の方法。

[項目 6 0]

該物質が R h o B G T P アーゼと G D P との相互作用を低減する、項目 5 1 記載の方法。

[項目 6 1]

該物質が癌細胞における G T P の量を増加させる、項目 5 1 記載の方法。

[項目 6 2]

該物質が癌細胞における G T P の利用可能性を増加させる、項目 5 1 記載の方法。

[項目 6 3]

癌細胞上の細胞表面分子に結合する部分に該物質を結合させ、それにより、該物質を癌細胞に標的化する、項目 5 1 記載の方法。

[項目 6 4]

該部分が小分子化合物を含む、項目 6 3 記載の方法。

[項目 6 5]

該部分がペプチドを含む、項目 6 3 記載の方法。

[項目 6 6]

該部分が抗体または抗原結合性フラグメントを含む、項目 6 3 記載の方法。

[項目 6 7]

該物質が癌細胞における細胞内リン酸化抗原の量を増加させる、項目 5 1 記載の方法。

[項目 6 8]

癌細胞における細胞内リン酸化抗原の量を増加させる追加的物質を投与することを含む、項目 5 1 記載の方法。

[項目 6 9]

該追加的物質はメバロン酸経路インヒビターである、項目 6 8 記載の方法。

[項目 7 0]

メバロン酸経路インヒビターがアミノビスホスホネートである、項目 6 9 記載の方法。

[項目 7 1]

アミノビスホスホネートがパミドロネートおよびゾレドロネートの少なくとも 1 つである、項目 7 0 記載の方法。

[項目 7 2]

対象が固形癌および白血病の少なくとも 1 つを有する、項目 7 1 記載の方法。

[項目 7 3]

白血病は急性骨髄性白血病である、項目 7 2 記載の方法。

[項目 7 4]

対象が、R h o B G T P アーゼの発現または活性の低下をもたらす遺伝子における突然変異を有する、項目 5 1 記載の方法。

[項目 7 5]

対象の癌細胞における R h o B G T P アーゼの活性を増強する物質を対象に投与することを含む、癌細胞の除去を要する対象において癌細胞を除去する方法。

[項目 7 6]

T 細胞を対象に投与することを含む、項目 7 5 記載の方法。

[項目 7 7]

T 細胞が V 9 V 2 T 細胞受容体を発現する、項目 7 6 記載の方法。

[項目 7 8]

T 細胞が、V 9 V 2 T 細胞受容体を発現するように操作されており、または遺伝的に修飾されている、項目 7 6 記載の方法。

[項目 7 9]

T 細胞が、V 9 V 2 T 細胞受容体を過剰発現するように操作されており、または遺伝的に修飾されている、項目 7 6 記載の方法。

[項目 8 0]

サイトカインの剤形を投与することを更に含む、項目 5 1 記載の方法。

[項目 8 1]

a ) 標的細胞における受容体の活性化を含む表現型を誘導する細胞を特定し、

b ) 該表現型を示す細胞の接合性を特定し、

c ) 該細胞に関する遺伝子型情報を得、ここで、該遺伝子型情報は、種々の細胞に関する



る複数の遺伝子座のそれぞれにおける遺伝子型を定め、

d) 特定された細胞接合性を、それらの細胞にわたる複数の遺伝子座の1つにおける遺伝子型と関連させて、活性化遺伝子座を特定すること  
を含む、標的細胞における受容体の活性化に関連した遺伝子座を特定するための方法。

[項目 8 2]

遺伝子型情報が複数の遺伝子座のそれぞれにおける一塩基多型を定める、項目 8 1 記載の方法。

[項目 8 3]

受容体が V 9 V 2 T 細胞受容体またはその断片である、項目 8 1 記載の方法。[  
項目 8 4]

標的細胞が癌細胞である、項目 8 1 記載の方法。

[項目 8 5]

標的細胞が白血病細胞である、項目 8 1 記載の方法。

[項目 8 6]

表現型が I F N の産生である、項目 8 1 記載の方法。

[項目 8 7]

遺伝子が前記の複数の遺伝子座の少なくとも1つの近位に位置する、項目 8 1 記載の方法。

[項目 8 8]

受容体の活性化が、細胞型の細胞上の C D 2 7 7 の J 配置に選択的に結合する標的細胞のポリペプチド構築物を伴う、項目 8 1 記載の方法。

[項目 8 9]

J 配置が活性化遺伝子座と関連している、項目 8 1 記載の方法。

[項目 9 0]

a) 対象からの標的細胞を得、

b) 該標的細胞を、外因性ポリペプチド構築物を発現する少なくとも1つの修飾エフェクター細胞と接触させ、

c) 該ポリペプチド構築物を発現する前記修飾エフェクター細胞の免疫活性化のレベルを検出し、

d) 該免疫活性化が閾値レベルを超えている場合、ヌクレオチド配列多型を有するものとして標的細胞を特定すること  
を含む方法。

[項目 9 1]

標的細胞の1以上が癌細胞である、項目 9 0 記載の方法。

[項目 9 2]

外因性ポリペプチド構築物が V 9 V 2 T 細胞受容体またはその断片を含む、項目 9 0 記載の方法。

[項目 9 3]

免疫活性化のレベルの前記検出が、外因性ポリペプチド構築物を発現する修飾エフェクター細胞による少なくとも1つのサイトカインの産生を定量することを含む、項目 9 0 記載の方法。

[項目 9 4]

サイトカインがインターフェロン - である、項目 9 3 記載の方法。

[項目 9 5]

ヌクレオチド配列多型が一塩基多型である、項目 9 0 記載の方法。

[項目 9 6]

ヌクレオチド配列多型の近位の遺伝子を特定する工程を更に含む、項目 9 0 記載の方法。

[項目 9 7]

遺伝子がヌクレオチド配列多型から約 3 0 0 , 0 0 0 塩基対以内に位置する、項目 9 0

記載の方法。

[項目 9 8]

外因性ポリペプチド構築物の有効量で対象を治療する工程を更に含む、項目 9 0 記載の方法。

[項目 9 9]

ポリペプチド構築物を発現する修飾エフェクター細胞が T 細胞である、項目 9 0 記載の方法。

[項目 1 0 0]

外因性ポリペプチド構築物を発現する少なくとも 1 つの修飾エフェクター細胞と標的細胞を接触させることが、該標的細胞の少なくとも 1 つの表面上の C D 2 7 7 分子を該外因性ポリペプチド構築物と接触させることを含む、項目 9 0 記載の方法。

[項目 1 0 1]

外因性ポリペプチド構築物が C D 2 7 7 分子の J 配置に選択的に結合する、項目 9 0 記載の方法。

[項目 1 0 2]

a) C D 2 7 7 を発現する標的細胞を対象から得、

b) C D 2 7 7 分子の J 配置に選択的に結合する外因性ポリペプチド構築物を発現する細胞と標的細胞を接触させ、

c) 該ポリペプチド構築物による C D 2 7 7 分子の J 配置の認識を検出することを含む方法。

[項目 1 0 3]

標的細胞の 1 以上が癌細胞である、項目 1 0 2 記載の方法。

[項目 1 0 4]

ポリペプチド構築物が V 9 V 2 T 細胞受容体またはその断片を含む、項目 1 0 2 記載の方法。

[項目 1 0 5]

C D 2 7 7 分子の J 配置の認識を検出することが、該ポリペプチド構築物を発現する細胞による少なくとも 1 つのサイトカインの産生を定量することを含む、項目 1 0 2 記載の方法。

[項目 1 0 6]

サイトカインがインターフェロン - である、項目 1 0 5 記載の方法。

[項目 1 0 7]

ポリペプチド構築物の有効量を対象に投与することを含む、項目 1 0 2 記載の方法。[項目 1 0 8]

ポリペプチド構築物を発現する細胞が T 細胞である、項目 1 0 2 記載の方法。

[項目 1 0 9]

a) 患者の標的細胞を、R h o B の活性に関連したヌクレオチド配列多型を有するものとして特定し、

b) ヌクレオチド配列多型を有するものとしての標的細胞の前記特定に基づいて陽性治療応答を示す対象を予測すること

を含む、C D 2 7 7 を認識しうるポリペプチド構築物または該ポリペプチド構築物を発現する操作された細胞での治療に対する対象における陽性治療応答を予測する方法。

[項目 1 1 0]

ポリペプチド構築物が C D 2 7 7 の J 配置を認識する、項目 1 0 9 記載の方法。

[項目 1 1 1]

ポリペプチド構築物を対象に投与することを更に含む、項目 1 0 9 記載の方法。

[項目 1 1 2]

標的細胞の 1 以上が癌細胞である、項目 1 0 9 記載の方法。

[項目 1 1 3]

ヌクレオチド配列多型が一塩基多型である、項目 1 0 9 記載の方法。

[項目 1 1 4]

R h o B の活性が、ヌクレオチド配列多型を欠く対象における R h o B 活性と比較して高い活性である、項目 1 0 9 記載の方法。

[項目 1 1 5]

ヌクレオチド配列多型を欠くものとして第 2 の対象の標的細胞を特定することに基づいて、第 2 の対象における治療応答不良を予測する工程を更に含む、項目 1 0 9 記載の方法。

[項目 1 1 6]

a ) C D 2 7 7 分子を発現する細胞の第 1 セットを第 1 対象から得、  
b ) i ) 第 2 対象から得られた標的細胞の第 2 セットと比較して高い R h o B 活性、および、

i i ) 高い R h o B 活性に関連したヌクレオチド配列多型の少なくとも 1 つを有するものとして、細胞の第 1 セットを特定し、

c ) 第 2 群の細胞上の C D 2 7 7 配置と比較して第 1 セットの細胞上の C D 2 7 7 配置に対する選択的アフィニティを有するポリペプチド構築物、または該ポリペプチド構築物を発現する操作された細胞を、第 1 対象に投与することを含む方法。

[項目 1 1 7]

第 1 群の細胞の 1 以上が癌細胞である、項目 1 1 6 記載の方法。

[項目 1 1 8]

第 1 群の細胞の 1 以上が白血病細胞である、項目 1 1 6 記載の方法。

[項目 1 1 9]

第 1 セットの細胞上の C D 2 7 7 配置が J 配置である、項目 1 1 6 記載の方法。

[項目 1 2 0]

ヌクレオチド配列多型が一塩基多型である、項目 1 1 6 記載の方法。

[項目 1 2 1]

a ) C D 2 7 7 分子を発現する標的細胞を対象から得、  
b ) 標的細胞において発現された C D 2 7 7 分子の J 配置を特定し、  
c ) C D 2 7 7 分子の J 配置の前記特定に基づいて、陽性治療応答を示す対象を予測すること

を含む、C S 2 7 7 分子を認識しうるポリペプチド構築物または該ポリペプチド構築物を発現する操作された細胞での治療に対する対象における陽性治療応答を予測する方法。

[項目 1 2 2]

ポリペプチド構築物を対象に投与する工程を更に含む、項目 1 2 1 記載の方法。

[項目 1 2 3]

第 2 対象の標的細胞の C D 2 7 7 分子を J 配置を欠くものとして特定することに基づいて、第 2 対象における治療応答不良を予測する工程を更に含む、項目 1 2 1 記載の方法。

[項目 1 2 4]

標的細胞の 1 以上が癌細胞である、項目 1 2 1 記載の方法。

[項目 1 2 5]

標的細胞における R h o B の活性に関連したヌクレオチド配列多型を特定する工程を更に含む、項目 1 2 1 記載の方法。

[項目 1 2 6]

R h o B の活性が、ヌクレオチド配列多型を欠く対象における R h o B 活性と比較して高い活性である、項目 1 2 5 記載の方法。

[項目 1 2 7]

ヌクレオチド配列多型が一塩基多型である、項目 1 2 5 または 1 2 6 記載の方法。

[項目 1 2 8]

該予測が C D 2 7 7 分子の J 配置の特定とヌクレオチド配列多型の特定との両方に基づく、項目 1 2 5 または 1 2 6 記載の方法。

[項目 1 2 9]

C D 2 7 7 陽性である癌細胞を有する対象における癌の治療方法であって、該癌細胞上の C D 2 7 7 の J 配置に選択的に結合する薬学的に許容される物質を含む医薬組成物の有効量を該対象に投与することを含む治療方法。

[項目 1 3 0]

薬学的に許容される物質が、該癌細胞上の C D 2 7 7 の J 配置に選択的に結合するポリペプチド構築物を含む、項目 1 2 9 記載の方法。

[項目 1 3 1]

ポリペプチド構築物が - T C R ポリペプチド配列または - T C R ポリペプチド配列の少なくとも 1 つを含む、項目 1 3 0 記載の方法。

[項目 1 3 2]

ポリペプチド構築物が - T C R ポリペプチド配列または - T C R ポリペプチド配列の少なくとも 1 つの変異体または断片を含む、項目 1 3 0 記載の方法。

[項目 1 3 3]

- T C R ポリペプチド配列が 9 - T C R ポリペプチド配列またはその断片である、項目 1 3 2 記載の方法。

[項目 1 3 4]

- T C R ポリペプチド配列が 2 - T C R ポリペプチド配列またはその断片である、項目 1 3 2 記載の方法。

[項目 1 3 5]

薬学的に許容される物質が、J 配置ではない C D 2 7 7 分子と比較して高い選択性で C D 2 7 7 の J 配置に結合する、項目 1 2 9 記載の方法。

[項目 1 3 6]

標的細胞が癌細胞である、項目 1 2 9 記載の方法。

[項目 1 3 7]

標的細胞が白血病細胞である、項目 1 2 9 記載の方法。

[項目 1 3 8]

C D 2 7 7 が二量体として存在する、項目 1 2 9 記載の方法。

[項目 1 3 9]

a . 癌細胞上の C D 2 7 7 に選択的に結合するポリペプチド構築物の剤形、または癌細胞上の C D 2 7 7 に選択的に結合するポリペプチド構築物を発現する細胞の剤形、および

b . i . 癌細胞における R h o B G T P アーゼの活性を増強する物質の剤形と、  
i i . 癌細胞におけるリン酸化抗原の活性を増強する物質の剤形との少なくとも 1

つ

を含む医薬組成物。

[項目 1 4 0]

医薬組成物が、R h o B G T P アーゼの活性を増強する物質の剤形と、リン酸化抗原の活性を増強する物質の剤形とを含む、項目 1 3 9 記載の医薬組成物。

[項目 1 4 1]

医薬組成物が、R h o B G T P アーゼの活性を増強する物質の剤形と、リン酸化抗原の活性を増強する物質の剤形とを含み、ここで、リン酸化抗原の活性を増強する物質が、R h o B G T P アーゼの活性を増強する物質の前、同時または後に投与される、項目 1 3 9 記載の医薬組成物。

[項目 1 4 2]

R h o B G T P アーゼの活性を増強する物質が癌細胞の細胞膜への R h o B G T P アーゼの移行を増強し、R h o B G T P アーゼを癌細胞の細胞膜に維持し、癌細胞の核からの R h o B G T P アーゼの移行を増強し、R h o B G T P アーゼをコードする遺伝子または転写産物の発現を増強し、R h o B G T P アーゼの安定性を増強し、R h o B G T P アーゼと C D 2 7 7 との相互作用を増強し、R h o B G T P アーゼを活性化し、R h o B G T P アーゼと G T P との相互作用を増強し、R h o B G T P アーゼと G D P との相互作用を低減し、癌細胞における G T P の量を増加させ、癌細胞における G

ＴＰの利用可能性を増加させ、あるいはそれらの任意の組合せをもたらす、項目１３９記載の医薬組成物。

[項目１４３]

ＣＤ２７７がＪ配置で存在する、項目１３９記載の医薬組成物。

[項目１４４]

ポリペプチド構築物が - ＴＣＲポリペプチド配列または - ＴＣＲポリペプチド配列の少なくとも１つを含む、項目１３９記載の医薬組成物。

[項目１４５]

ポリペプチド構築物が - ＴＣＲポリペプチド配列または - ＴＣＲポリペプチド配列の少なくとも１つの変異体または断片を含む、項目１３９記載の医薬組成物。

[項目１４６]

ポリペプチド構築物が - ＴＣＲポリペプチド配列または - ＴＣＲポリペプチド配列の少なくとも１つの変異体または断片を含み、 - ＴＣＲポリペプチド配列が ９ - ＴＣＲポリペプチド配列またはその断片である、項目１３９記載の医薬組成物。

[項目１４７]

ポリペプチド構築物が - ＴＣＲポリペプチド配列または - ＴＣＲポリペプチド配列の少なくとも１つの変異体または断片を含み、 - ＴＣＲポリペプチド配列が ２ - ＴＣＲポリペプチド配列またはその断片である、項目１３９記載の医薬組成物。

[項目１４８]

医薬組成物が、固形癌および白血病の少なくとも１つを含む対象に投与される、項目１３９記載の医薬組成物。

[項目１４９]

医薬組成物が、急性骨髄性白血病を含む対象に投与される、項目１３９記載の医薬組成物。

[項目１５０]

医薬組成物が対象に投与され、対象が、ＲｈｏＢ ＧＴＰアーゼの発現または活性と相関する遺伝子における突然変異を含む、項目１３９記載の医薬組成物。

[項目１５１]

医薬組成物が対象に投与され、対象が、ＲｈｏＢ ＧＴＰアーゼの発現または活性の低下と相関する遺伝子における突然変異を含む、項目１３９記載の医薬組成物。

[項目１５２]

医薬組成物が対象に投与され、対象が、ＣＤ２７７とＲｈｏＢ ＧＴＰアーゼとの相互作用の低減または抑制と相関する遺伝子における突然変異を含む、項目１３９記載の医薬組成物。

[項目１５３]

ＲｈｏＢ ＧＴＰアーゼの活性を増強する物質が、ＲｈｏＢ ＧＴＰアーゼに間接的または直接的に結合することにより機能する、項目１３９記載の医薬組成物。

[項目１５４]

リン酸化抗原の活性を増強する物質が、ＲｈｏＢ ＧＴＰアーゼに間接的または直接的に結合することにより機能する、項目１３９記載の医薬組成物。

[項目１５５]

ポリペプチド構築物の剤形は、表３または表４の配列に対して少なくとも６０％の同一性を含む配列を含む、項目１３９記載の医薬組成物。

[項目１５６]

リン酸化抗原の活性を増強する物質がメバロン酸経路インヒビターである、項目１３９記載の医薬組成物。

[項目１５７]

リン酸化抗原の活性を増強する物質がアミノビスホスホネートである、項目１３９記載の医薬組成物。

[項目１５８]

リン酸化抗原の活性を増強する物質が、パミドロネートおよびゾレドロネートの少なくとも1つである、項目139記載の医薬組成物。

[項目159]

R h o B G T Pアーゼの活性を増強する物質が癌細胞の細胞膜へのR h o B G T Pアーゼの移行を増強し、R h o B G T Pアーゼを癌細胞の細胞膜に維持し、癌細胞の核からのR h o B G T Pアーゼの移行を増強し、癌細胞におけるR h o B G T Pアーゼをコードする遺伝子または転写産物の発現を増強し、癌細胞におけるR h o B G T Pアーゼの安定性を増強し、癌細胞におけるR h o B G T PアーゼとC D 2 7 7との相互作用を増強し、癌細胞におけるR h o B G T Pアーゼを活性化し、癌細胞におけるR h o B G T PアーゼとG T Pとの相互作用を増強し、癌細胞におけるR h o B G T PアーゼとG D Pとの相互作用を低減し、癌細胞におけるG T Pの量を増加させ、癌細胞におけるG T Pの利用可能性を増加させ、あるいはそれらの任意の組合せをもたらす、項目139記載の医薬組成物。

[項目160]

治療を要する対象に項目139～159のいずれか1項記載の医薬組成物を投与することを含む治療方法。

[項目161]

対象が、C D 2 7 7とR h o B G T Pアーゼとの相互作用の低減または抑制と関連する遺伝子における突然変異を含む、項目160記載の治療方法。

[項目162]

対象が固形癌および白血病の少なくとも1つを含む、項目160記載の治療方法。

[項目163]

対象の癌細胞におけるR h o B G T Pアーゼの活性を増強する物質からなる群から選択される物質を含む医薬組成物、または癌細胞上のC D 2 7 7に選択的に結合するポリペプチド構築物を含む医薬組成物を、治療を要する対象に投与することを含む治療方法。

[項目164]

治療を要する対象の癌細胞におけるリン酸化抗原の活性を増強する物質を、治療を要する対象に投与することを更に含む、項目166記載の方法。

[項目165]

a . 癌細胞上のC D 2 7 7に選択的に結合するポリペプチド構築物の剤形または癌細胞上のC D 2 7 7に選択的に結合するポリペプチド構築物を発現する細胞の剤形、および

b . i . 癌細胞におけるR h o B G T Pアーゼの活性を増強する物質の剤形と、

i i . 癌細胞におけるリン酸化抗原の活性を増強する物質の剤形との少なくとも1つ

を、治療を要する対象に投与することを含む治療方法。

[項目166]

治療が、R h o B G T Pアーゼの活性を増強する物質の剤形と、リン酸化抗原の活性を増強する物質の剤形とを投与することを含む、項目165記載の方法。

[項目167]

R h o B G T Pアーゼの活性を増強する物質がメバロン酸経路インヒビターである、項目165記載の方法。

[項目168]

R h o B G T Pアーゼの活性を増強する物質が、アミノビスホスホネートであるメバロン酸経路インヒビターである、項目165記載の方法。

[項目169]

R h o B G T Pアーゼの活性を増強する物質が、パミドロネートおよびゾレドロネートの少なくとも1つであるメバロン酸経路インヒビターである、項目165記載の方法。

[項目170]

ポリペプチド構築物が - T C Rポリペプチド配列または - T C Rポリペプチド配列の少なくとも1つの変異体または断片を含む、項目165記載の方法。

[項目 1 7 1]

ポリペプチド構築物が - T C R ポリペプチド配列または - T C R ポリペプチド配列の少なくとも 1 つの変異体または断片を含み、 - T C R ポリペプチド配列が 9 - T C R ポリペプチド配列またはその断片である、項目 1 6 5 記載の方法。

[項目 1 7 2]

ポリペプチド構築物が - T C R ポリペプチド配列または - T C R ポリペプチド配列の少なくとも 1 つの変異体または断片を含み、 - T C R ポリペプチド配列が 2 - T C R ポリペプチド配列またはその断片である、項目 1 6 5 記載の方法。

[項目 1 7 3]

細胞が T 細胞である、項目 1 6 5 記載の方法。

[項目 1 7 4]

リン酸化抗原の活性を増強する物質が、リン酸化抗原に間接的または直接的に結合することにより機能する、項目 1 6 5 記載の方法。

[項目 1 7 5]

サイトカインを含む剤形を投与することを更に含む、項目 1 6 5 記載の方法。

[項目 1 7 6]

ポリペプチド構築物の剤形が、表 3 または表 4 の配列に対して少なくとも 6 0 % の同一性を含む配列を含む、項目 1 6 5 記載の方法。

[項目 1 7 7]

対象の癌細胞における R h o B G T P アーゼの活性を増強する物質を含む医薬組成物と、V 9 V 2 T 細胞受容体を発現する細胞を含む医薬組成物とを、治療を要する対象に投与することを含む治療方法であって、対象から単離された T 細胞が、該投与を受けていない同等の対象から単離された同等の T 細胞と比較して、小さなタンパク質を少なくとも 1 倍分泌する、治療方法。

[項目 1 7 8]

小さなタンパク質がサイトカインである、項目 1 7 7 記載の方法。

[項目 1 7 9]

小さなタンパク質がサイトカインであり、I F N である、項目 1 7 7 記載の方法。[

項目 1 8 0]

対象から単離された T 細胞が、該投与を受けていない同等の対象から単離された同等の T 細胞と比較して、小さなタンパク質を少なくとも 5 倍分泌する、項目 1 7 7 記載の方法。

[項目 1 8 1]

対象から単離された T 細胞が、該投与を受けていない同等の対象から単離された同等の T 細胞と比較して、小さなタンパク質を少なくとも 1 0 倍分泌する、項目 1 7 7 記載の方法。

[項目 1 8 2]

癌細胞における R h o B G T P アーゼの活性を増強する物質の剤形と、癌細胞におけるリン酸化抗原の活性を増強する物質の剤形とを、治療を要する対象に投与することを含む治療方法。

[項目 1 8 3]

R h o B G T P アーゼの活性を増強する物質がメバロン酸経路インヒビターである、項目 1 8 5 記載の方法。

[項目 1 8 4]

R h o B G T P アーゼの活性を増強する物質が、アミノビスホスホネートであるメバロン酸経路インヒビターである、項目 1 8 5 記載の方法。

[項目 1 8 5]

R h o B G T P アーゼの活性を増強する物質が、パミドロネートおよびゾレドロネートの少なくとも 1 つであるメバロン酸経路インヒビターである、項目 1 8 5 記載の方法。

[項目 1 8 6]

リン酸化抗原の活性を増強する物質が、リン酸化抗原に間接的または直接的に結合することにより機能する、項目 1 8 5 記載の方法。

[項目 1 8 7]

癌細胞上の C D 2 7 7 に選択的に結合するポリペプチド構築物の剤形、または癌細胞上の C D 2 7 7 に選択的に結合するポリペプチド構築物を発現する細胞の剤形を投与することを更に含む、項目 1 8 2 記載の方法。