

【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28年3月24日(2016.3.24)

【公開番号】特開2016-25858(P2016-25858A)

【公開日】平成28年2月12日(2016.2.12)

【年通号数】公開・登録公報2016-010

【出願番号】特願2015-157352(P2015-157352)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/09	(2006.01)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)
A 6 1 K	35/12	(2015.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 K	38/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/00	Z N A A
C 1 2 N	5/00	1 0 2
A 6 1 K	35/12	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 K	37/02	
A 6 1 P	43/00	1 0 5

【手続補正書】

【提出日】平成27年9月3日(2015.9.3)

【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】

遺伝子スイッチをコードするポリヌクレオチドを含む、1つまたは複数の免疫モジュレーターの機能を有する1つまたは複数のタンパク質を条件的に発現させるためのベクターであって、

該ポリヌクレオチドが、(1)プロモーターに機能的に連結された、リガンド依存性転写因子をコードする少なくとも1つの転写因子配列と、(2)該リガンド依存性転写因子によって活性化されるプロモーターに機能的に連結された、免疫モジュレーターの機能を有する1つまたは複数のタンパク質をコードするポリヌクレオチドとを含み、

1つまたは複数の免疫モジュレーターが、IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10R DNまたはそのサブユニット、IL-15、IL-18、IL-21、IL-23、IL-24、IL-27、GM-CSF、IFN- $\alpha$ 、IFN- $\beta$ 、IFN- $\gamma$ 、IFN- $\delta$ 、IL-15-R- $\beta$ 、CL3(MIP-1 $\alpha$ )、CCL5(RANTES)、CCL7(MCP3)、XCL1(リンホタクチン)、CXCL1(MGSA- $\alpha$ )、CCR7、CCL19(MIP-3 $\beta$ )、CXCL9(MIG)、CXCL10(IP-10)、CXCL12(SDF-1)、CCL21(6CKine)、OX40L、4-1BB $\beta$ 、CD40、CD70、GITRL、LIGHT、b-デフェンシン、HMGB1、Flt3L、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、d $\alpha$ FADD、BCG、TGF- $\beta$ 、PD-L1 RNAi、PD-L1アンチセンスオリゴヌクレオチド、TGFbRII DN、ICOS-LおよびS100から選

択される、ベクター。

【請求項 2】

アデノウイルスベクターである、請求項 1 記載のベクター。

【請求項 3】

IL - 12 の機能を有するタンパク質をコードするポリヌクレオチドをさらに含む、請求項 1 記載のベクター。

【請求項 4】

免疫モジュレーターの機能を有する 1 つまたは複数のタンパク質をコードするポリヌクレオチド、および IL - 12 の機能を有するタンパク質をコードするポリヌクレオチドが、遺伝子スイッチの調節性プロモーターの制御下にある、請求項 1 記載のベクター。

【請求項 5】

遺伝子スイッチがエクジソン受容体 (E c R) に基づく遺伝子スイッチである、請求項 1 記載のベクター。

【請求項 6】

遺伝子スイッチをコードするポリヌクレオチドが、第 1 のプロモーターの制御下にある第 1 の転写因子配列と第 2 のプロモーターの制御下にある第 2 の転写因子配列とを含み、該第 1 の転写因子配列によってコードされるタンパク質と該第 2 の転写因子配列によってコードされるタンパク質とが相互作用して、リガンド依存性転写因子として機能するタンパク質複合体を形成する、請求項 1 記載のベクター。

【請求項 7】

免疫モジュレーターの機能を有する 1 つまたは複数のタンパク質をコードするポリヌクレオチドが、ヒト免疫モジュレーターをコードする、請求項 1 記載のベクター。

【請求項 8】

IL - 12 の機能を有するタンパク質をコードするポリヌクレオチドが、ヒト IL - 12 をコードする、請求項 3 記載のベクター。

【請求項 9】

1 つまたは複数の免疫モジュレーターの機能を有する 1 つまたは複数のタンパク質を発現する免疫細胞または治療補助細胞 (T S C) の集団を生成する方法であって、請求項 1 に記載の組換えベクターによって免疫細胞を改变する段階を含む、方法。

【請求項 10】

ベクターが、IL - 12 の機能を有するタンパク質をコードするポリヌクレオチドをさらに含む、請求項 9 記載の方法。

【請求項 11】

遺伝子スイッチが E c R に基づく遺伝子スイッチである、請求項 9 記載の方法。

【請求項 12】

請求項 1 に記載の組換えベクターによって改变された、1 つまたは複数の免疫モジュレーターの機能を有する 1 つまたは複数のタンパク質を発現する免疫細胞または T S C の集団。

【請求項 13】

ベクターが、IL - 12 の機能を有するタンパク質をコードするポリヌクレオチドをさらに含む、請求項 12 記載の集団。

【請求項 14】

請求項 1 に記載のベクターを含む、インビトロで遺伝子操作された免疫細胞または T S C 。

【請求項 15】

ベクターが、IL - 12 の機能を有するタンパク質をコードするポリヌクレオチドをさらに含む、請求項 14 記載のインビトロで遺伝子操作された免疫細胞。

【請求項 16】

請求項 12 記載のインビトロで遺伝子操作された免疫細胞または T S C の集団を含む薬学的組成物。

**【請求項 17】**

(a) 免疫モジュレーターの機能を有する1つまたは複数のタンパク質および任意でIL-12の機能を有するタンパク質の発現を制御する遺伝子スイッチをコードするポリヌクレオチドを含むベクターを含むように遺伝子操作された免疫細胞と、(b) 遺伝子スイッチを活性化するリガンドとを含むキット。

**【請求項 18】**

遺伝子スイッチをコードするポリヌクレオチドが、1つのプロモーターの制御下にある第1の転写因子配列および第2の転写因子配列を含み、該第1の転写因子配列によってコードされるタンパク質と該第2の転写因子配列によってコードされるタンパク質とが相互作用して、リガンド依存性転写因子として機能するタンパク質複合体を形成する、請求項1記載のベクター。

**【請求項 19】**

哺乳類の癌を治療するための、請求項11に記載の免疫細胞若しくはTSC、または、請求項13に記載のインビトロで遺伝子操作された免疫細胞若しくはTSCの集団を含む薬学的組成物。

**【請求項 20】**

a. 免疫細胞若しくはTSC、または、インビトロで遺伝子操作された免疫細胞若しくはTSCを、腫瘍の微小環境に対して腫瘍内投与する段階；および

b. 哺乳動物に対して、1以上の活性化リガンドの治療的有効量を投与する段階、のための、請求項19に記載の薬学的組成物であって、

それにより、免疫モジュレーターの機能を有する1つまたは複数のタンパク質の発現を誘導して該腫瘍を治療し、

免疫モジュレーターが、IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10R DNまたはそのサブユニット、IL-15、IL-18、IL-21、IL-23、IL-24、IL-27、GM-CSF、IFN-、IFN-、IFN-1、INF-2、IL-15R、CCL3(MIP-1a)、CCL5(RANTES)、CCL7(MCP3)、XCL1(リンホタクチン)、CXCL1(MGSA-)、CCR7、CCL19(MIP-3b)、CXCL9(MIG)、CXCL10(IP-10)、CXCL12(SDF-1)、CCL21(6CKine)、OX40L、4-1BB L、CD40、CD70、GITRL、LIGHT、b-デフェンシン、HMGB1、Flt3L、IFN-、TNF-、d n FAD D、TGF-、PD-L1 RNAi、PD-L1アンチセンスオリゴヌクレオチド、TGFbRII DN、ICOS-LおよびS100から選択される、薬学的組成物。

**【請求項 21】**

免疫細胞若しくはTSC、インビトロで遺伝子操作された免疫細胞若しくはTSCが更に、IL-12の機能を有するタンパク質をコードするポリヌクレオチドを条件的に発現するように遺伝子操作された、請求項19に記載の薬学的組成物。

**【請求項 22】**

免疫モジュレーターの機能を有するタンパク質をコードするポリヌクレオチド、およびIL-12の機能を有するタンパク質をコードするポリヌクレオチドが、遺伝子スイッチの制御下にある、請求項21に記載の薬学的組成物。

**【請求項 23】**

遺伝子スイッチがエクジソン受容体(EcR)に基づく遺伝子スイッチである、請求項22に記載の薬学的組成物。

**【請求項 24】**

遺伝子スイッチをコードするポリヌクレオチドが、第1のプロモーターの制御下にある第1の転写因子配列と第2のプロモーターの制御下にある第2の転写因子配列とを含み、該第1の転写因子配列によってコードされるタンパク質と該第2の転写因子配列によってコードされるタンパク質とが相互作用して、リガンド依存性転写因子として機能するタンパク質複合体を形成する、請求項23に記載の薬学的組成物。

**【請求項 25】**

遺伝子スイッチをコードするポリヌクレオチドが、第1の転写因子配列とプロモーターの制御下にある第2の転写因子配列とを含み、該第1の転写因子配列によってコードされるタンパク質と該第2の転写因子配列によってコードされるタンパク質とが相互作用して、リガンド依存性転写因子として機能するタンパク質複合体を形成する、請求項23に記載の薬学的組成物。