

【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 4 年 7 月 12 日(2022.7.12)

【国際公開番号】WO2020/014366

【公表番号】特表 2021-530217(P2021-530217A)

【公表日】令和 3 年 11 月 11 日(2021.11.11)

【出願番号】特願 2021-500519(P2021-500519)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/62(2006.01)

10

C 1 2 N 15/13(2006.01)

C 1 2 N 15/86(2006.01)

C 1 2 N 15/867(2006.01)

C 1 2 N 15/24(2006.01)

C 1 2 N 15/33(2006.01)

C 1 2 N 5/10(2006.01)

C 0 7 K 19/00(2006.01)

C 0 7 K 16/18(2006.01)

A 6 1 K 35/17(2015.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

20

A 6 1 P 35/02(2006.01)

A 6 1 K 9/08(2006.01)

A 6 1 K 39/00(2006.01)

A 6 1 P 37/04(2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/62 Z Z N A

C 1 2 N 15/13

C 1 2 N 15/86 Z

C 1 2 N 15/867 Z

C 1 2 N 15/24

30

C 1 2 N 15/33

C 1 2 N 5/10

C 0 7 K 19/00

C 0 7 K 16/18

A 6 1 K 35/17 A

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 K 9/08

A 6 1 K 39/00 H

A 6 1 P 37/04

40

【手続補正書】

【提出日】令和 4 年 6 月 30 日(2022.6.30)

【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】

50

キメラ抗原受容体 (CAR) をコードする単離された核酸であって、CAR が、

(a) ROR - 1 抗原結合ドメイン；

(b) 膜貫通ドメイン；および

(c) 細胞内シグナル伝達ドメイン

を含む、単離された核酸。

【請求項 2】

CAR が、配列番号 3 ~ 14 および 75 ~ 82 のうちのいずれかのアミノ酸配列と少なくとも 90 % の同一性を有するポリペプチドを含む、請求項 1 に記載の単離された核酸。

【請求項 3】

ROR - 1 抗原結合ドメインが、配列番号 15 ~ 74 のうちのいずれかのアミノ酸配列と少なくとも 90 % の同一性を有するポリペプチドを含む、請求項 1 に記載の単離された核酸。

10

【請求項 4】

ROR - 1 抗原結合ドメインが、配列番号 15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、および 73 のうちのいずれかのアミノ酸配列と少なくとも 90 % の同一性を有するポリペプチドを含む、請求項 1 に記載の単離された核酸。

【請求項 5】

ROR - 1 抗原結合ドメインが、配列番号 16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、および 74 のうちのいずれかのアミノ酸配列と少なくとも 90 % の同一性を有するポリペプチドを含む、請求項 1 に記載の単離された核酸。

20

【請求項 6】

細胞内シグナル伝達ドメインが、共刺激シグナル伝達ドメインを含む、請求項 1 に記載の単離された核酸。

【請求項 7】

共刺激シグナル伝達ドメインが 4 - 1 BB を含む、請求項 6 に記載の単離された核酸。

【請求項 8】

共刺激シグナル伝達ドメインが、配列番号 89 と少なくとも 90 % の同一性を有するポリペプチドを含む、請求項 7 に記載の単離された核酸。

30

【請求項 9】

共刺激シグナル伝達ドメインが CD 28 を含む、請求項 6 に記載の単離された核酸。

【請求項 10】

共刺激シグナル伝達ドメインが、配列番号 90 と少なくとも 90 % の同一性を有するポリペプチドを含む、請求項 9 に記載の単離された核酸。

【請求項 11】

細胞内シグナル伝達ドメインが、CD 3 ゼータシグナル伝達ドメインを含む、請求項 1 に記載の単離された核酸。

40

【請求項 12】

CD 3 ゼータシグナル伝達ドメインが、配列番号 93 のアミノ酸配列と少なくとも 90 % の同一性を有するポリペプチドを含む、請求項 11 に記載の単離された核酸。

【請求項 13】

配列番号 94 ~ 108 のうちのいずれかのアミノ酸配列と少なくとも 90 % の同一性を有するポリペプチドをさらにコードする、請求項 1 に記載の単離された核酸。

【請求項 14】

細胞タグをさらにコードする、請求項 1 に記載の単離された核酸。

【請求項 15】

細胞タグが切断型上皮増殖因子受容体である、請求項 14 に記載の単離された核酸。

50

## 【請求項 16】

切断型上皮増殖因子受容体が、配列番号 109 のアミノ酸配列と少なくとも 90 % の同一性を有するポリペプチドを含む、請求項 15 に記載の単離された核酸。

## 【請求項 17】

配列番号 110 のアミノ酸配列と少なくとも 90 % の同一性を有するポリペプチドをコードする、請求項 15 に記載の単離された核酸。

## 【請求項 18】

スパーサーをさらにコードする、請求項 1 に記載の単離された核酸。

## 【請求項 19】

スパーサーが、配列番号 83 ~ 86 のうちのいずれかと少なくとも 90 % の同一性を有するポリペプチドを含む、請求項 18 に記載の単離された核酸。

10

## 【請求項 20】

膜貫通ドメインが、配列番号 87 または 88 と少なくとも 90 % の同一性を有するポリペプチドを含む、請求項 1 に記載の単離された核酸。

## 【請求項 21】

(a) 第 1 の核受容体リガンド結合ドメインへと融合させた DNA 結合ドメインを含む、第 1 の遺伝子スイッチポリペプチド；および (b) 第 2 の核受容体リガンド結合ドメインへと融合させたトランス活性化ドメインを含む、第 2 の遺伝子スイッチポリペプチドをさらにコードし、第 1 の遺伝子スイッチポリペプチドおよび第 2 の遺伝子スイッチポリペプチドが、リンカーにより接続されている、請求項 1 に記載の単離された核酸。

20

## 【請求項 22】

サイトカインをさらにコードする、請求項 1 に記載の単離された核酸。

## 【請求項 23】

サイトカインが、IL - 15 または IL - 12 である、請求項 22 に記載の単離された核酸。

## 【請求項 24】

IL - 15 と IL - 15 R を含む融合タンパク質をさらにコードする、請求項 1 に記載の単離された核酸。

## 【請求項 25】

融合タンパク質が、配列番号 113 と少なくとも 90 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 24 に記載の単離された核酸。

30

## 【請求項 26】

自己切断型トセア・アシグナ (Thosea asigna) ウイルス (T2A) ペプチドをさらにコードする、請求項 1 に記載の単離された核酸。

## 【請求項 27】

骨格および請求項 1 ~ 26 のいずれか一項に記載の核酸を含むベクター。

## 【請求項 28】

ベクターが、レンチウイルスベクター、レトロウイルスベクター、または非ウイルスベクターである、請求項 27 に記載のベクター。

## 【請求項 29】

骨格が、Sleeping Beauty トランスポゾン DNA プラスミドである、請求項 27 に記載のベクター。

40

## 【請求項 30】

請求項 1 ~ 26 のいずれか一項に記載の核酸を含む免疫エフェクター細胞。

## 【請求項 31】

請求項 27 に記載のベクターを含む免疫エフェクター細胞。

## 【請求項 32】

(1) 細胞タグ；(2) サイトカイン；ならびに(3) キメラ抗原受容体 (CAR) であって、(a) ROR - 1 抗原結合ドメイン；(b) 膜貫通ドメイン；および(c) 細胞内シグナル伝達ドメインを含む CAR を含む免疫エフェクター細胞。

50

## 【請求項 3 3】

サイトカインが I L - 1 5 を含む、請求項 3 2 に記載の免疫エフェクター細胞。

## 【請求項 3 4】

I L - 1 5 が膜結合型 I L - 1 5 を含む、請求項 3 3 に記載の免疫エフェクター細胞。

## 【請求項 3 5】

細胞タグが、切断型上皮増殖因子受容体を含む、請求項 3 2 に記載の免疫エフェクター細胞。

## 【請求項 3 6】

配列番号 1 0 9 または 1 1 0 のアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % の同一性を有するポリペプチドを含む、請求項 3 5 に記載の免疫エフェクター細胞。

10

## 【請求項 3 7】

細胞が、T 細胞、ナチュラルキラー ( N K ) 細胞、細胞傷害性 T リンパ球 ( C T L )、または調節性 T 細胞である、請求項 3 0 に記載の免疫エフェクター細胞。

## 【請求項 3 8】

C A R が、配列番号 3 ~ 1 4 および 7 5 ~ 8 2 のうちのいずれかのアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % の同一性を有するポリペプチドを含む、請求項 3 2 に記載の免疫エフェクター細胞。

## 【請求項 3 9】

C A R が、配列番号 1 5 ~ 7 4 のうちのいずれかのアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % の同一性を有するポリペプチドを含む、請求項 3 2 に記載の免疫エフェクター細胞。

20

## 【請求項 4 0】

( a ) 第 1 の核受容体リガンド結合ドメインへと融合させた D N A 結合ドメインを含む、第 1 の遺伝子スイッチポリペプチド；および ( b ) 第 2 の核受容体リガンド結合ドメインへと融合させたトランス活性化ドメインを含む、第 2 の遺伝子スイッチポリペプチドをさらに含み、第 1 の遺伝子スイッチポリペプチドおよび第 2 の遺伝子スイッチポリペプチドが、リンカーにより接続されている、請求項 3 0 に記載の免疫エフェクター細胞。

## 【請求項 4 1】

ヒト対象における、標的細胞集団または組織に対する T 細胞媒介性免疫応答を刺激するための、請求項 3 0 に記載の免疫エフェクター細胞を含む医薬組成物であって、免疫エフェクター細胞が、切断型上皮増殖因子受容体および C A R を含み、C A R が

30

( a ) R O R - 1 抗原結合ドメイン；

( b ) スペーサー；

( c ) 膜貫通ドメイン；

( d ) 4 - 1 B B もしくは C D 2 8、またはその両方を含む共刺激シグナル伝達ドメイン；および

( e ) C D 3 ゼータシグナル伝達ドメイン

を含む、医薬組成物。

## 【請求項 4 2】

R O R - 1 の過剰発現を特徴とする疾患を治療するための、請求項 3 0 に記載の免疫エフェクター細胞を含む医薬組成物。

40

## 【請求項 4 3】

疾患が、非ホジキンリンパ腫、急性リンパ性白血病 ( A L L )、慢性リンパ性白血病 ( C L L )、有毛細胞白血病 ( H C L )、多発性骨髄腫 ( M M )、急性骨髄性白血病 ( A M L )、または慢性骨髄性白血病 ( C M L ) である、請求項 4 2 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 4 4】

疾患が、肺がん、乳がん、膵臓がん、卵巣がん、前立腺がん、副腎がん、黒色腫、子宮がん、精巣がん、または膀胱がんである、請求項 4 2 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 4 5】

対象における R O R - 1 の過剰発現に関連する疾患を検出する方法であって、対象から得た細胞を、請求項 1 ~ 2 6 のいずれか一項に記載の核酸によりコードされる R O R - 1 抗

50

原結合ドメインと接触させる工程を含む、方法。

【請求項 46】

請求項 27 ~ 29 のいずれか一項に記載のベクターを含む、組成物。

【請求項 47】

請求項 27 ~ 29 のいずれか一項に記載のベクターを含む、キット。

【請求項 48】

請求項 30 に記載の免疫エフェクター細胞を含む、組成物。

【請求項 49】

請求項 27 に記載のベクターを含む、免疫エフェクター細胞において C A R を発現するためのシステム。

【請求項 50】

免疫エフェクター細胞を請求項 49 に記載のシステムと接触させる工程を含む、免疫エフェクター細胞において C A R を発現する方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0453

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0453】

本明細書では、本開示の好ましい実施形態を示し、それらについて記載してきたが、当業者には、このような実施形態が、例だけを目的として提示されていることが明らかであろう。今や、本開示から逸脱しない限りにおいて、当業者は、多数の変更、変化、および代用に想到するであろう。本明細書で記載される実施形態、またはこれらの実施形態、もしくはその中で記載される態様のうちの 1 または複数の組合せに対する、多様な代替物を、本開示の実施において利用しうることを理解されたい。以下の特許請求の範囲は、本開示の範囲を規定するものであり、これらの特許請求の範囲の範囲内にある方法および構造、ならびにそれらの均等物は、その対象となることが意図される。

本発明は以下の態様を含み得る。

[ 1 ]

キメラ抗原受容体 ( C A R ) をコードする単離された核酸であって、前記 C A R が、

( a ) R O R - 1 抗原結合ドメイン；

( b ) スペーサー；

( c ) 膜貫通ドメイン；

( d ) 4 - 1 B B もしくは C D 2 8、またはその両方を含む共刺激シグナル伝達ドメイン；および

( e ) C D 3 ゼータシグナル伝達ドメイン

を含む、単離された核酸。

[ 2 ]

前記 C A R が、

( a ) 配列番号 3 ~ 14 に示されるアミノ酸配列のうちの少なくとも 1 つとの、少なくとも 90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 % もしくは 100 % の同一性を有するポリペプチド；または

( b ) 配列番号 75 ~ 82 に示されるアミノ酸配列のうちの少なくとも 1 つとの、少なくとも 90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 % もしくは 100 % の同一性を有するポリペプチド

のうちの少なくとも 1 つを含む、請求項 1 に記載の単離された核酸。

[ 3 ]

前記 R O R - 1 抗原結合ドメインが、配列番号 15 ~ 74 に示されるアミノ酸配列のうちの少なくとも 1 つとの、少なくとも 90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、99 % または 100 % の同一性を有するポリペプチドを含む、請求項

10

20

30

40

50

1 に記載の単離された核酸。

[ 4 ]

前記 R O R - 1 抗原結合ドメインが、配列番号 1 5、1 7、1 9、2 1、2 3、2 5、2 7、2 9、3 1、3 3、3 5、3 7、3 9、4 1、4 3、4 5、4 7、4 9、5 1、5 3、5 5、5 7、5 9、6 1、6 3、6 5、6 7、6 9、7 1、および 7 3 に示されるアミノ酸配列のうちの少なくとも 1 つとの、少なくとも 9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 9 % または 1 0 0 % の同一性を有するポリペプチドを含む、請求項 1 に記載の単離された核酸。

[ 5 ]

前記 R O R - 1 抗原結合ドメインが、配列番号 1 6、1 8、2 0、2 2、2 4、2 6、2 8、3 0、3 2、3 4、3 6、3 8、4 0、4 2、4 4、4 6、4 8、5 0、5 2、5 4、5 6、5 8、6 0、6 2、6 4、6 6、6 8、7 0、7 2、および 7 4 に示されるアミノ酸配列のうちの少なくとも 1 つとの、少なくとも 9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 9 % または 1 0 0 % の同一性を有するポリペプチドを含む、請求項 1 に記載の単離された核酸。

10

[ 6 ]

前記共刺激シグナル伝達ドメインが 4 - 1 B B を含む、請求項 1 に記載の単離された核酸。

[ 7 ]

前記共刺激シグナル伝達ドメインが C D 2 8 を含む、請求項 1 に記載の単離された核酸。

20

[ 8 ]

前記 C D 3 ゼータシグナル伝達ドメインが、配列番号 9 3 のアミノ酸配列との、少なくとも 9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 % または 1 0 0 % の同一性を有するポリペプチドを含む、請求項 1 に記載の単離された核酸。

[ 9 ]

配列番号 9 4 ~ 1 0 8 のアミノ酸配列との、少なくとも 9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 % または 1 0 0 % の同一性を有するポリペプチドをさらに含む、請求項 1 に記載の単離された核酸。

[ 1 0 ]

細胞タグをさらに含む、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の単離された核酸。

30

[ 1 1 ]

前記細胞タグが切断型上皮増殖因子受容体である、請求項 1 0 に記載の単離された核酸。

[ 1 2 ]

前記切断型上皮増殖因子受容体が H E R 1 t であり、配列番号 1 0 9 のアミノ酸配列との、少なくとも 9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 % または 1 0 0 % の同一性を有するポリペプチドを含む、請求項 1 1 に記載の単離された核酸。

[ 1 3 ]

前記切断型上皮増殖因子受容体が H E R 1 t - 1 であり、配列番号 1 1 0 のアミノ酸配列との、少なくとも 9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 % または 1 0 0 % の同一性を有するポリペプチドを含む、請求項 1 1 に記載の単離された核酸。

40

[ 1 4 ]

異種遺伝子発現のリガンド誘導性制御のための遺伝子スイッチポリペプチドをコードするさらなるポリヌクレオチドをさらに含み、前記遺伝子スイッチポリペプチドが、( a ) 第 1 の核受容体リガンド結合ドメインへと融合させた D N A 結合ドメインを含む、第 1 の遺伝子スイッチポリペプチド；および ( b ) 第 2 の核受容体リガンド結合ドメインへと融合させたトランス活性化ドメインを含む、第 2 の遺伝子スイッチポリペプチドを含み、前記第 1 の遺伝子スイッチポリペプチドおよび前記第 2 の遺伝子スイッチポリペプチドが、

50

リンカーにより接続されている、請求項 1 に記載の単離された核酸。

[ 1 5 ]

骨格と、

( 1 ) 細胞タグ；

( 2 ) サイトカイン；ならびに

( 3 ) キメラ抗原受容体 ( C A R ) であって、

( a ) R O R - 1 抗原結合ドメイン；

( b ) スペーサー；

( c ) 膜貫通ドメイン；

( d ) 4 - 1 B B もしくは C D 2 8、またはその両方を含む共刺激シグナル伝達ドメイン；および

( e ) C D 3 ゼータシグナル伝達ドメイン

を含む C A R

をコードする核酸配列とを含むベクター。

[ 1 6 ]

前記ベクターが、レンチウイルスベクター、レトロウイルスベクター、または非ウイルスベクターである、請求項 1 5 に記載のベクター。

[ 1 7 ]

前記細胞タグが、切断型上皮増殖因子受容体である、請求項 1 5 に記載のベクター。

[ 1 8 ]

前記切断型上皮増殖因子受容体が、H E R 1 t、H E R 1 t - 1 またはその機能的変異体である、請求項 1 7 に記載のベクター。

[ 1 9 ]

前記サイトカインが I L - 1 5 である、請求項 1 5 に記載のベクター。

[ 2 0 ]

前記 I L - 1 5 が膜結合型 I L - 1 5 である、請求項 1 9 に記載のベクター。

[ 2 1 ]

自己切断型トセア・アシグナ ( *Thosea asigna* ) ウイルス ( T 2 A ) ペプチドをコードするヌクレオチド配列をさらに含む、請求項 1 5 ~ 2 0 のいずれか一項に記載のベクター。

[ 2 2 ]

前記骨格が、S l e e p i n g B e a u t y トランスポゾン D N A プラスミドである、請求項 1 5 ~ 2 1 のいずれか一項に記載のベクター。

[ 2 3 ]

前記 C A R が、

( a ) 配列番号 3 ~ 1 4 に示されるアミノ酸配列のうちの少なくとも 1 つとの、少なくとも 9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 % もしくは 1 0 0 % の同一性を有するポリペプチド；または

( b ) 配列番号 7 5 ~ 8 2 に示されるアミノ酸配列のうちの少なくとも 1 つとの、少なくとも 9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 % もしくは 1 0 0 % の同一性を有するポリペプチド

のうちの少なくとも 1 つを含む、請求項 1 5 に記載のベクター。

[ 2 4 ]

前記 R O R - 1 抗原結合ドメインが、配列番号 1 5 ~ 7 4 に示されるアミノ酸配列のうちの少なくとも 1 つとの、少なくとも 9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 9 % または 1 0 0 % の同一性を有するポリペプチドを含む、請求項 1 5 に記載のベクター。

[ 2 5 ]

前記 R O R - 1 抗原結合ドメインが、配列番号 1 5、1 7、1 9、2 1、2 3、2 5、2 7、2 9、3 1、3 3、3 5、3 7、3 9、4 1、4 3、4 5、4 7、4 9、5 1、5

10

20

30

40

50

3、55、57、59、61、63、65、67、69、71、および73に示されるアミノ酸配列のうちの少なくとも1つとの、少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、99%または100%の同一性を有するポリペプチドを含む、請求項15に記載のベクター。

[ 2 6 ]

前記ROR-1抗原結合ドメインが、配列番号16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、および74に示されるアミノ酸配列のうちの少なくとも1つとの、少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、99%または100%の同一性を有するポリペプチドを含む、請求項15に記載のベクター。

10

[ 2 7 ]

前記非ウイルスペクターが、Sleeping Beautyトランスポゾンである、請求項16に記載のベクター。

[ 2 8 ]

異種遺伝子発現のリガンド誘導性制御のための遺伝子スイッチポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含むさらなるベクターをさらに含み、前記遺伝子スイッチポリペプチドが、(a)第1の核受容体リガンド結合ドメインへと融合させたDNA結合ドメインを含む、第1の遺伝子スイッチポリペプチド；および(b)第2の核受容体リガンド結合ドメインへと融合させたトランス活性化ドメインを含む、第2の遺伝子スイッチポリペプチドを含み、前記第1の遺伝子スイッチポリペプチドおよび前記第2の遺伝子スイッチポリペプチドが、リンカーにより接続されている、請求項15に記載のベクター。

20

[ 2 9 ]

請求項1～14のいずれか一項に記載の単離された核酸を含む免疫エフェクター細胞。

[ 3 0 ]

請求項15～28のいずれか一項に記載のベクターを含む免疫エフェクター細胞。

[ 3 1 ]

(1)細胞タグ；(2)サイトカイン；ならびに(3)キメラ抗原受容体(CAR)であって、(a)ROR-1抗原結合ドメイン；(b)スパーサー；(c)膜貫通ドメイン；(d)4-1BBもしくはCD28、またはその両方を含む共刺激シグナル伝達ドメイン；および(e)CD3ゼータシグナル伝達ドメインを含むCARを含む免疫エフェクター細胞。

30

[ 3 2 ]

前記サイトカインがIL-15である、請求項31に記載の免疫エフェクター細胞。

[ 3 3 ]

前記IL-15が膜結合型IL-15である、請求項32に記載の免疫エフェクター細胞。

[ 3 4 ]

前記細胞タグが、切断型上皮増殖因子受容体である、請求項31に記載の免疫エフェクター細胞。

40

[ 3 5 ]

前記切断型上皮増殖因子受容体が、HER1t、HER1t-1またはその機能的変異体である、請求項34に記載の免疫エフェクター細胞。

[ 3 6 ]

前記細胞が、T細胞、ナチュラルキラー(NK)細胞、細胞傷害性Tリンパ球(CTL)、または調節性T細胞である、請求項31～35のいずれか一項に記載の免疫エフェクター細胞。

[ 3 7 ]

前記CARが、配列番号3～14または75～82に示されるアミノ酸配列を有するポリペプチドのうちの少なくとも1つを含む、請求項31に記載の免疫エフェクター細胞。

50

[ 3 8 ]

前記 C A R が、配列番号 1 5 ~ 7 4 に示されるアミノ酸配列を有するポリペプチドのうちの少なくとも 1 つを含む、請求項 3 1 に記載の免疫エフェクター細胞。

[ 3 9 ]

異種遺伝子発現のリガンド誘導性制御のための遺伝子スイッチポリペプチドをさらに含み、前記遺伝子スイッチポリペプチドが、( a ) 第 1 の核受容体リガンド結合ドメインへと融合させた D N A 結合ドメインを含む、第 1 の遺伝子スイッチポリペプチド；および ( b ) 第 2 の核受容体リガンド結合ドメインへと融合させたトランス活性化ドメインを含む、第 2 の遺伝子スイッチポリペプチドを含み、前記第 1 の遺伝子スイッチポリペプチドおよび前記第 2 の遺伝子スイッチポリペプチドが、リンカーにより接続されている、請求項 3 1 に記載の免疫エフェクター細胞。

10

[ 4 0 ]

C A R を発現するために遺伝子改変された有効量の細胞をヒト対象に投与することを含む、それを必要とするヒト対象における、標的細胞集団または組織に対する T 細胞媒介性免疫応答を刺激する方法であって、前記 C A R が

( a ) R O R - 1 抗原結合ドメイン；

( b ) スペーサー；

( c ) 膜貫通ドメイン；

( d ) 4 - 1 B B もしくは C D 2 8、またはその両方を含む共刺激シグナル伝達ドメイン；

20

( e ) C D 3 ゼータシグナル伝達ドメイン；および

( f ) 切断型上皮増殖因子受容体 ( H E R 1 t )

を含む、方法。

[ 4 1 ]

前記ヒトが、肺がん、乳がん、膵臓がん、卵巣がん、前立腺がん、副腎がん、黒色腫、子宮がん、精巣がん、または膀胱がんのうちの少なくとも 1 つと診断されている、請求項 4 0 に記載の方法。

[ 4 2 ]

前記ヒトが、非ホジキンリンパ腫、急性リンパ性白血病 ( A L L )、慢性リンパ性白血病 ( C L L )、有毛細胞白血病 ( H C L )、多発性骨髄腫 ( M M )、急性骨髄性白血病 ( A M L )、または慢性骨髄性白血病 ( C M L ) と診断されている、請求項 4 0 に記載の方法。

30

[ 4 3 ]

有効量の操作 T 細胞の 1 または複数の用量を対象に投与することを含む、それを必要とする対象におけるがんを治療する方法であって、前記操作 T 細胞が、R O R - 1 C A R および膜結合型 I L - 1 5 を含む、方法。

[ 4 4 ]

有効量の操作 T 細胞の第 1 の用量が、腹膜腔内または静脈内に投与される、請求項 4 3 に記載の方法。

[ 4 5 ]

40

前記がんが、非ホジキンリンパ腫、急性リンパ性白血病 ( A L L )、慢性リンパ性白血病 ( C L L )、有毛細胞白血病 ( H C L )、多発性骨髄腫 ( M M )、急性骨髄性白血病 ( A M L )、または慢性骨髄性白血病 ( C M L ) である、請求項 4 3 に記載の方法。

[ 4 6 ]

前記がんが、肺がん、乳がん、膵臓がん、卵巣がん、前立腺がん、副腎がん、黒色腫、子宮がん、精巣がん、または膀胱がんである、請求項 4 3 に記載の方法。

[ 4 7 ]

前記 R O R - 1 C A R が、配列番号 3 ~ 1 4、7 5 ~ 8 2、または 1 5 ~ 7 4 に示される配列のうちのいずれか 1 つによってコードされる、請求項 4 3 に記載の方法。

[ 4 8 ]

50

操作 T 細胞の前記有効量が、少なくとも  $10^2$  細胞 / kg、 $10^4$  細胞 / kg、または  $10^5$  細胞 / kg である、請求項 43 に記載の方法。

10

20

30

40

50