

【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5年9月11日(2023.9.11)

【国際公開番号】WO2021/046445

【公表番号】特表2022-546577(P2022-546577A)

【公表日】令和4年11月4日(2022.11.4)

【年通号数】公開公報(特許)2022-203

【出願番号】特願2022-514522(P2022-514522)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/62(2006.01)

C 0 7 K 19/00(2006.01)

C 1 2 N 15/63(2006.01)

C 1 2 N 5/10(2006.01)

C 1 2 P 21/02(2006.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 P 35/02(2006.01)

A 6 1 K 35/15(2015.01)

A 6 1 P 37/04(2006.01)

A 6 1 K 39/395(2006.01)

C 0 7 K 16/28(2006.01)

C 0 7 K 14/705(2006.01)

C 1 2 P 21/08(2006.01)

10

20

【F I】

C 1 2 N 15/62 Z

C 0 7 K 19/00 Z N A

C 1 2 N 15/63 Z

C 1 2 N 5/10

C 1 2 P 21/02 C

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 K 35/15 Z

A 6 1 P 37/04

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 39/395 U

C 0 7 K 16/28

C 0 7 K 14/705

C 1 2 P 21/08

30

40

【手続補正書】

【提出日】令和5年9月1日(2023.9.1)

【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】

アミノ末端からカルボキシル末端へと順序付けられた複数の領域：(i)重鎖リーダー

50

配列、(i i) 抗体重鎖可変領域、(i i i) 抗体重鎖定常領域、(i v) 必要に応じたヒンジ領域、(v) 膜貫通領域、(v i) 細胞内領域、(v i i) 自己切断配列、(v i i i) 軽鎖リーダー配列、(i x) 抗体軽鎖可変領域、および(x) 抗体軽鎖定常領域を含む前駆体ポリペプチドをコードする核酸であって、前記自己切断配列が、前記前駆体ポリペプチドの第 1 および第 2 のポリペプチド鎖への切断を可能にする、核酸。

【請求項 2】

アミノ末端からカルボキシル末端へと順序付けられた複数の領域：(i) 軽鎖リーダー配列、(i i) 抗体軽鎖可変領域、(i i i) 抗体軽鎖定常領域、(i v) 必要に応じたヒンジ領域、(v) 膜貫通領域、(v i) 細胞内領域、(v i i) 自己切断配列、(v i i i) 重鎖リーダー配列、(i x) 抗体重鎖可変領域、および(x) 抗体重鎖定常領域を含む前駆体ポリペプチドをコードする核酸であって、前記自己切断配列が、前記前駆体ポリペプチドの第 1 および第 2 のポリペプチド鎖への切断を可能にする、核酸。

10

【請求項 3】

前記第 1 および第 2 のポリペプチド鎖が、前記抗体重鎖定常領域および前記抗体軽鎖定常領域の間の少なくとも 1 つのジスルフィド結合を介して二量体化することができ、前記抗体重鎖可変領域および前記抗体軽鎖可変領域は、B C M A 抗原と結合する抗原結合ドメインを形成することができる、請求項 1 または 2 に記載の核酸。

【請求項 4】

前記抗体重鎖可変領域が配列番号 6 のアミノ酸配列を含み、前記抗体軽鎖可変領域が配列番号 8 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の核酸。

20

【請求項 5】

前記細胞内領域が配列番号 4 1 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の核酸。

【請求項 6】

前記細胞内領域が配列番号 4 7 のアミノ酸配列をさらに含む、請求項 5 に記載の核酸。

【請求項 7】

前記ヒンジ領域が配列番号 3 5 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の核酸。

【請求項 8】

前記膜貫通領域が配列番号 3 7 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の核酸。

30

【請求項 9】

前記第 1 のポリペプチドが配列番号 7 6 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の核酸。

【請求項 10】

前記第 2 のポリペプチドが配列番号 7 7 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の核酸。

【請求項 11】

前記前駆体ポリペプチドが配列番号 7 5 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載の核酸。

【請求項 12】

前記第 1 のポリペプチドが配列番号 7 9 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の核酸。

40

【請求項 13】

前記第 2 のポリペプチドが配列番号 8 0 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 8 または 1 2 のいずれか一項に記載の核酸。

【請求項 14】

前記前駆体ポリペプチドが配列番号 7 8 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載の核酸。

【請求項 15】

請求項 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の第 1 のポリペプチドをコードする第 1 の核酸および請求項 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の第 2 のポリペプチドをコードする第 2 の核酸

50

—

【請求項 16】

プロモーターに作動可能に連結された、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の核酸または請求項 15 に記載の第 1 および第 2 の核酸を含む発現ベクター。

【請求項 17】

プロモーターに作動可能に連結された請求項 15 に記載の第 1 の核酸を含む第 1 の発現ベクターおよびプロモーターに作動可能に連結された請求項 15 に記載の第 2 の核酸を含む第 2 の発現ベクター。

【請求項 18】

プロモーターに作動可能に連結された、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の核酸または請求項 15 に記載の第 1 および第 2 の核酸を有する宿主細胞または宿主細胞の集団であって、必要に応じて、前記核酸が、発現ベクター中に存在する、宿主細胞または宿主細胞の集団。

10

【請求項 19】

前記宿主細胞が、Tリンパ球（例えば、調節性T細胞、ガンマ-デルタT細胞または細胞傷害性T細胞）、NK（ナチュラルキラー）細胞、マクロファージ、樹状細胞、肥満細胞、好酸球、Bリンパ球もしくは単球であるか、または前記宿主細胞の集団が、Tリンパ球（例えば、調節性T細胞、ガンマ-デルタT細胞または細胞傷害性T細胞）、NK（ナチュラルキラー）細胞、マクロファージ、樹状細胞、肥満細胞、好酸球、Bリンパ球もしくは単球を含む、請求項 16 に記載の宿主細胞または宿主細胞の集団。

20

【請求項 20】

請求項 18 または 19 に記載の宿主細胞の集団および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 21】

被験体における腫瘍抗原の有害な発現もしくは過剰発現に関連する疾患、障害または状態を有する前記被験体を処置するための、請求項 18 もしくは 19 に記載の宿主細胞の集団を含む組成物または請求項 20 に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

前記疾患が、非ホジキンリンパ腫（NHL）、バーキットリンパ腫（BL）、慢性Bリンパ球性白血病（B-CLL）、急性BおよびTリンパ球性白血病（ALL）、T細胞リンパ腫（TCL）、急性骨髄性白血病（AML）、ヘアリー細胞白血病（HCL）、ホジキンリンパ腫（HL）、慢性骨髄性白血病（CML）および多発性骨髄腫（MM）からなる群より選択される血液がんである、請求項 21 に記載の組成物。

30

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0332

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0332】

さまざまなBCMA（bb2121または2C5）CARまたはDAR構築物を発現するトランスジェニックT細胞（ドナー1）のトランスフェクション効率は、互いに類似する（11日目での図5AおよびB）。BCMA-2C5 CAR（83x）を発現する細胞の細胞増殖レベルは、BCMA-bb2121 CAR（42x）のほぼ2倍であった。BCMA-2C5 DAR V3b（72x）を発現する細胞の細胞増殖レベルは、BCMA-2C5 DAR V2c（57x）およびV3a（56x）を発現する細胞と比較して、高かった（図5B）。BCMA bb2121 DARを発現するトランスジェニックT細胞のトランスフェクション効率は、10%未満であった（データは示さない）。

40

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

50

【補正対象項目名】 0 3 3 3

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 3 3 3 】

BCMA - 2 C 5 CARまたはDAR構築物を発現するトランスジェニックT細胞（ドナー2）のトランスフェクション効率は、変化し、ここで、BCMA - 2 C 5 CARを発現するT細胞は、BCMA - 2 C 5 V 2 a（27%）またはV 3 a（17%）を発現するT細胞と比較して、より高い効率（62%）を示した。BCMA - 2 C 5 CAR（72x）を発現する細胞の細胞増殖レベルは、BCMA - 2 C 5 DAR V 2 c（15x）またはV 3 a（49x）を発現する細胞と比較して、より高かった（図14）。

10

【手続補正4】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0 3 3 7

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 3 3 7 】

BCMA - 2 C 5 DAR V 2 a（ラインD）を発現するトランスジェニック細胞（ドナー2）は、BCMA - 2 C 5 DAR V 3 a（ラインC）またはCAR（ラインB）を発現する細胞と比較して、より高いレベルの細胞殺滅を示した（図12）。

【手続補正5】

20

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0 3 4 6

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 3 4 6 】

BCMA - 2 C 5 DAR V 2 cを発現するトランスジェニック細胞（ドナー1）は、RPMI 8 2 2 6またはU 2 6 6細胞と共培養された場合に、K 5 6 2細胞との共培養と比較して、より高い増殖レベルを示した（図10D）。BCMA - 2 C 5 DAR V 2 a（図10C）またはBCMA - 2 C 5 DAR V 3 a（図10E）またはBCMA - 2 C 5 DAR V 3 b（図10F）を発現するトランスジェニック細胞は、RPMI 8 2 2 6またはU 2 6 6細胞と共培養された場合に、K 5 6 2細胞との共培養と比較して、さらに高い増殖レベルを示した。

30

【手続補正6】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0 3 4 7

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 3 4 7 】

図10Bおよび10D~10Fからの共培養されたトランスジェニック細胞の細胞増殖における倍数変化を、図11の棒グラフに示す。BCMA bb 2 1 2 1 CARを発現するトランスジェニック細胞（ドナー1）は、RPMI 8 2 2 6細胞と共培養された場合に、BCMA - 2 C 5 DAR V 2 c、V 3 aおよびV 3 bを発現するトランスジェニック細胞と比較して、より高い細胞増殖の倍数変化を有する。BCMA - 2 C 5 DAR V 3 aを発現するトランスジェニック細胞は、U 2 6 6細胞と共培養された場合に、BCMA bb 2 1 2 1 CARまたはBCMA - 2 C 5 DAR V 2 cもしくはDAR V 3 bを発現するトランスジェニック細胞と比較して、より高い細胞増殖の倍数変化を有する。

40

【手続補正7】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0 3 4 8

50

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0348】

陰性対照細胞（TCR - マイナスおよびATC）は、K562、RPMI8226またはRaji細胞と共培養された場合に、わずかな増殖を示したか、または増殖を示さなかった（図16AおよびB）。BCMA - 2C5 CARを発現するトランスジェニック細胞（ドナー2）は、予想外にも、K562、RPMI8226またはRaji細胞と共培養された場合に、高レベルの増殖を示し（図16C）、非特異的応答を示した。BCMA - 2C5 DAR V2aを発現するトランスジェニック細胞は、Raji細胞と共培養された場合に、K562またはRPMI8226細胞との共培養と比較して、より高い増殖レベルを示した（図16D）。BCMA - 2C5 DAR V3aを発現するトランスジェニック細胞は、Raji細胞と共培養された場合に、K562またはRPMI8226細胞との共培養と比較して、より高い増殖レベルを示した（図16E）。

10

【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0349

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0349】

図16C～Eからの共培養されたトランスジェニック細胞の細胞増殖における倍数変化を、図17の棒グラフに示す。BCMA - 2C5 DAR V2aおよびV3aを発現するトランスジェニック細胞（ドナー2）は、Raji細胞と共培養された場合に、K562またはRPMI8226細胞と共培養された場合のBCMA - 2C5 DAR V2aおよびV3aを発現するトランスジェニック細胞と比較して、同様のより高い細胞増殖の倍数変化を有する。

20

【手続補正9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0372

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0372】

血液試料を、それぞれの動物から、用量の投与後1日目、およびその後は毎週、収集した。40uLの血液試料を、マウス尾静脈から得た。血液試料からの細胞を、染色し、CD45陽性細胞（図20B）およびBCMA DAR陽性細胞（図20C）のパーセントおよび総数について、フローサイトメトリーを介して分析した。

30

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目1)

アミノ末端からカルボキシル末端へと順序付けられた複数の領域：(i)重鎖リーダー配列、(ii)抗体重鎖可変領域、(iii)抗体重鎖定常領域、(iv)必要に応じたヒンジ領域、(v)膜貫通領域、(vi)細胞内領域、(vii)自己切断配列、(viii)軽鎖リーダー配列、(ix)抗体軽鎖可変領域、および(x)抗体軽鎖定常領域を含む前駆体ポリペプチドであって、前記自己切断配列が、前記前駆体ポリペプチドの第1および第2のポリペプチド鎖への切断を可能にする、前駆体ポリペプチド。

40

(項目2)

アミノ末端からカルボキシル末端へと順序付けられた複数の領域：(i)軽鎖リーダー配列、(ii)抗体軽鎖可変領域、(iii)抗体軽鎖定常領域、(iv)必要に応じたヒンジ領域、(v)膜貫通領域、(vi)細胞内領域、(vii)自己切断配列、(viii)重鎖リーダー配列、(ix)抗体重鎖可変領域、および(x)抗体重鎖定常領域を含む前駆体ポリペプチドであって、前記自己切断配列が、前記前駆体ポリペプチドの第1および第2のポリペプチド鎖への切断を可能にする、前駆体ポリペプチド。

50

(項目 3)

前記抗体重鎖可変領域が、配列番号 6、12、14、16、18、20、22、24、26 または 28 のアミノ酸配列を含む、項目 1 または 2 に記載の前駆体ポリペプチド。

(項目 4)

前記抗体重鎖定常領域が、

a) ヒト I g G、I g A、I g D、I g E もしくは I g M C H 1 ドメイン；

b) ヒト I g G 1、I g G 2、I g G 3 もしくは I g G 4 C H 1 ドメイン；

c) ヒト I g G 1 ドメイン；

d) 配列番号 7 もしくは 29 のアミノ酸配列と少なくとも 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列；または

e) 配列番号 7 もしくは 29 のアミノ酸配列

を含む、項目 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の前駆体ポリペプチド。

10

(項目 5)

前記抗体軽鎖可変領域が、配列番号 8、9、10、13、15、17、19、21、23、25、27 または 30 のアミノ酸配列を含む、項目 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の前駆体ポリペプチド。

(項目 6)

前記抗体軽鎖定常領域が、

a) ヒト I g カッパ定常ドメイン；

b) ヒト I g ラムダ定常ドメイン；

c) 配列番号 11 もしくは 31 のアミノ酸配列と少なくとも 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列；または

d) 配列番号 11 もしくは 31 のアミノ酸配列

を含む、項目 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の前駆体ポリペプチド。

20

(項目 7)

前記ヒンジ領域が、I g G、I g A、I g M、I g E および I g D からなる群より選択される抗体由来のヒンジ配列を含む、項目 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の前駆体ポリペプチド。

(項目 8)

前記ヒンジが、C D 8 および / または C D 2 8 ヒンジ領域を含む、項目 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の前駆体ポリペプチド。

30

(項目 9)

前記ヒンジ領域が、C P P C または S P P C アミノ酸配列を含む、項目 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の前駆体ポリペプチド。

(項目 10)

前記ヒンジ領域が、配列番号 34、35 または 36 のアミノ酸配列を含む、項目 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の前駆体ポリペプチド。

(項目 11)

前記膜貫通領域が、C D 8、C D 8、4 - 1 B B / C D 1 3 7、C D 2 8、C D 3 4、C D 4、F c R I、C D 1 6、O X 4 0 / C D 1 3 4、C D 3、C D 3、C D 3、C D 3、T C R、T C R、T C R、C D 3 2、C D 6 4、C D 6 4、C D 4 5、C D 5、C D 9、C D 2 2、C D 3 3、C D 3 7、C D 6 4、C D 8 0、C D 8 6、C D 1 3 7、C D 1 5 4、L F A - 1 T 細胞共受容体、C D 2 T 細胞共受容体 / 接着分子、C D 4 0、C D 4 0 L / C D 1 5 4、V E G F R 2、F A S および F G F R 2 B 由来の膜貫通配列を含む、項目 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の前駆体ポリペプチド。

40

(項目 12)

前記膜貫通領域が、配列番号 37、38、39 または 40 のアミノ酸配列を含む、項目 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の前駆体ポリペプチド。

(項目 13)

前記細胞内領域が、4 - 1 B B、I T A M 1、2 および 3 を有する C D 3 ゼータ、I

50

T A M 1を有するC D 3ゼータ、I T A M 3を有するC D 3ゼータ、C D 2 8、C D 2 7、O X 4 0、C D 3 0、C D 4 0、P D - 1、I C O S、リンパ球機能関連抗原 - 1 (L F A - 1)、C D 2、C D 7、L I G H T、N K G 2 C、B 7 - H 3、G I T R (T N F R S F 1 8)、D R 3 (T N F R S F 2 5)、T N F R 2ならびに/またはC D 2 2 6からなる群より選択される1つの細胞内配列を含むか、または前記群から選択される細胞内配列の任意の順序および任意の組合せの、2 ~ 5つの細胞内配列を含む、項目1 ~ 1 2のいずれか一項に記載の前駆体ポリペプチド。

(項目14)

前記細胞内領域が、

- i) 配列番号44のアミノ酸配列を含むI T A M 1、2および3を有するC D 3ゼータ、 10
- i i) 配列番号45のアミノ酸配列を含むC D 3ゼータI T A M 1、
- i i i) 配列番号46のアミノ酸配列を含むC D 3ゼータI T A M 2、または
- i v) 配列番号47のアミノ酸配列を含むI T A M 3を有するC D 3ゼータ
を含む、項目1 ~ 1 2のいずれか一項に記載の前駆体ポリペプチド。

(項目15)

前記細胞内領域が、

- i) 配列番号48もしくは50のアミノ酸配列を含む、C D 2 8由来ならびにI T A M 1、2および3を有するC D 3ゼータ由来の細胞内配列、または
- i i) 配列番号49のアミノ酸配列を含む、4 - 1 B B由来ならびにI T A M 1、2および3を有するC D 3ゼータ由来の細胞内配列、または 20
- i i i) 配列番号51もしくは88のアミノ酸配列を含む、C D 2 8由来、4 - 1 B B由来ならびにI T A M 1、2および3を有するC D 3ゼータ由来の細胞内配列、または
- i v) 配列番号52のアミノ酸配列を含む、4 - 1 B B由来およびI T A M 3を有するC D 3ゼータ由来の細胞内配列、または
- v) C D 2 8 (配列番号42) 由来およびI T A M 3を有するC D 3ゼータ (配列番号47) 由来の細胞内配列、または
- v i) 配列番号53もしくは89のアミノ酸配列を含む、C D 2 8由来、4 - 1 B B由来およびI T A M 3を有するC D 3ゼータ由来の細胞内配列
を含む、項目1 ~ 1 2のいずれか一項に記載の前駆体ポリペプチド。

(項目16)

配列番号63、66、69、72、75、78、81または84のアミノ酸配列を含む、項目1に記載の前駆体分子。

(項目17)

図4AおよびBに示される配向およびアミノ酸配列を含む、項目2に記載の前駆体分子。

(項目18)

前記自己切断配列が、T 2 A配列以外である、例えば、前記自己切断配列が、P 2 A、E 2 AまたはF 2 A配列である、先行する項目のいずれか一項に記載の前駆体分子。

(項目19)

a) アミノ末端からカルボキシル末端へと順序付けられた複数の領域：(i) 抗体重鎖可変領域、(i i) 抗体重鎖定常領域、(i i i) 必要に応じたヒンジ領域、(i v) 膜貫通領域、および(v) 細胞内領域を含む第1のポリペプチド鎖； 40

b) アミノ末端からカルボキシル末端へと順序付けられた複数の領域：(i) 抗体軽鎖可変領域、および(i i) 抗体軽鎖定常領域を含む第2のポリペプチド鎖
を含む二量体抗原受容体(D A R) 構築物であって、
前記抗体重鎖定常領域および前記抗体軽鎖定常領域が、前記二量体抗原受容体(D A R) の形成のための二量体化ドメインを形成し、
前記抗体重鎖可変領域および前記抗体軽鎖可変領域が、抗原結合ドメインを形成する、
二量体抗原受容体(D A R) 構築物。

(項目20)

a) アミノ末端からカルボキシル末端へと順序付けられた複数の領域：(i) 抗体軽鎖 50

可変領域、(i i) 抗体軽鎖定常領域、(i i i) 必要に応じたヒンジ領域、(i v) 膜貫通領域、および(v) 細胞内領域を含む第 1 のポリペプチド鎖；

b) アミノ末端からカルボキシル末端へと順序付けられた複数の領域：(i) 抗体重鎖可変領域、および(i i) 抗体重鎖定常領域を含む第 2 のポリペプチド鎖

を含む二量体抗原受容体(D A R) 構築物であって、

前記抗体重鎖定常領域および前記抗体軽鎖定常領域が、前記二量体抗原受容体(D A R) の形成のための二量体化ドメインを形成し、

前記抗体重鎖可変領域および前記抗体軽鎖可変領域が、抗原結合ドメインを形成する、二量体抗原受容体(D A R) 構築物。

(項目 2 1)

前記抗体重鎖定常領域および前記抗体軽鎖定常領域が、1 つまたは 2 つのジスルフィド結合を介して二量体化する、項目 1 8 または 1 9 に記載の二量体抗原受容体(D A R) 構築物。

(項目 2 2)

前記ヒンジ領域が、I g G、I g A、I g M、I g E および I g D からなる群より選択される抗体由来のヒンジ配列を含む、項目 1 8 ~ 2 0 のいずれか一項に記載の二量体抗原受容体構築物。

(項目 2 3)

前記ヒンジが、C D 8 および / または C D 2 8 ヒンジ領域を含む、項目 1 8 ~ 2 0 のいずれか一項に記載の二量体抗原受容体構築物。

(項目 2 4)

前記ヒンジ領域が、C P P C または S P P C アミノ酸配列を含む、項目 1 8 ~ 2 0 のいずれか一項に記載の二量体抗原受容体構築物。

(項目 2 5)

前記膜貫通領域が、C D 8、C D 8、4 - 1 B B / C D 1 3 7、C D 2 8、C D 3 4、C D 4、F c R I、C D 1 6、O X 4 0 / C D 1 3 4、C D 3、C D 3、C D 3、C D 3、T C R、T C R、T C R、C D 3 2、C D 6 4、C D 6 4、C D 4 5、C D 5、C D 9、C D 2 2、C D 3 3、C D 3 7、C D 6 4、C D 8 0、C D 8 6、C D 1 3 7、C D 1 5 4、L F A - 1 T 細胞共受容体、C D 2 T 細胞共受容体 / 接着分子、C D 4 0、C D 4 0 L / C D 1 5 4、V E G F R 2、F A S および F G F R 2 B 由来の膜貫通配列を含む、項目 1 8 ~ 2 3 のいずれか一項に記載の二量体抗原受容体構築物。

(項目 2 6)

前記細胞内領域が、4 - 1 B B、C D 3 ゼータ、C D 2 8、C D 2 7、O X 4 0、C D 3 0、C D 4 0、P D - 1、I C O S、リンパ球機能関連抗原 - 1 (L F A - 1)、C D 2、C D 7、L I G H T、N K G 2 C、B 7 - H 3、G I T R (T N F R S F 1 8)、D R 3 (T N F R S F 2 5)、T N F R 2 および / または C D 2 2 6 からなる群より選択される 1 つの細胞内配列を含むか、または前記群から選択される細胞内配列の任意の順序および任意の組合せの、2 ~ 5 つの細胞内配列を含む、項目 1 8 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の二量体抗原受容体構築物。

(項目 2 7)

前記抗原結合ドメインが、B M C A (B 細胞成熟抗原) タンパク質と結合する、項目 1 8 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の二量体抗原受容体(D A R) 構築物。

(項目 2 8)

前記 B M C A (B 細胞成熟抗原) タンパク質が、配列番号 1、2 または 3 のアミノ酸配列を含む、項目 2 7 に記載の二量体抗原受容体(D A R) 構築物。

(項目 2 9)

前記抗体重鎖可変領域が、配列番号 6、1 2、1 4、1 6、1 8、2 0、2 2、2 4、2 6 または 2 8 のアミノ酸配列を含む、項目 2 7 に記載の二量体抗原受容体(D A R) 構築物。

10

20

30

40

50

(項目 3 0)

前記抗体重鎖定常領域が、配列番号 7 または 29 のアミノ酸配列を含む、項目 27 に記載の二量体抗原受容体 (DAR) 構築物。

(項目 3 1)

前記抗体軽鎖可変領域が、配列番号 8、9、10、13、15、17、19、21、23、25、27 または 30 のアミノ酸配列を含む、項目 27 に記載の二量体抗原受容体 (DAR) 構築物。

(項目 3 2)

前記抗体軽鎖定常領域が、11 または 31 のアミノ酸配列を含む、項目 27 に記載の二量体抗原受容体 (DAR) 構築物。

10

(項目 3 3)

前記ヒンジ領域が、配列番号 34、35 または 36 のアミノ酸配列を含む、項目 27 に記載の二量体抗原受容体 (DAR) 構築物。

(項目 3 4)

前記膜貫通領域が、配列番号 37、38、39 または 40 のアミノ酸配列を含む、項目 27 に記載の二量体抗原受容体 (DAR) 構築物。

(項目 3 5)

前記細胞内領域が、

i) 配列番号 44 のアミノ酸配列を含む ITAM 1、2 および 3 を有する CD3 ゼータ、

ii) 配列番号 45 のアミノ酸配列を含む CD3 ゼータ ITAM 1、

iii) 配列番号 46 のアミノ酸配列を含む CD3 ゼータ ITAM 2、または

iv) 配列番号 47 のアミノ酸配列を含む ITAM 3 を有する CD3 ゼータ

を含む、項目 27 に記載の二量体抗原受容体。

20

(項目 3 6)

前記細胞内領域が、

i) 配列番号 48 もしくは 50 のアミノ酸配列を含む、CD28 由来ならびに ITAM 1、2 および 3 を有する CD3 ゼータ由来の細胞内配列、または

ii) 配列番号 49 のアミノ酸配列を含む、4-1BB 由来ならびに ITAM 1、2 および 3 を有する CD3 ゼータ由来の細胞内配列、または

iii) 配列番号 51 もしくは 88 のアミノ酸配列を含む、CD28 由来、4-1BB 由来ならびに ITAM 1、2 および 3 を有する CD3 ゼータ由来の細胞内配列、または

iv) 配列番号 52 のアミノ酸配列を含む、4-1BB 由来および ITAM 3 を有する CD3 ゼータ由来の細胞内配列、または

v) CD28 (配列番号 42) 由来および ITAM 3 を有する CD3 ゼータ (配列番号 47) 由来の細胞内配列、または

vi) 配列番号 53 もしくは 89 のアミノ酸配列を含む、CD28 由来、4-1BB 由来および ITAM 3 を有する CD3 ゼータ由来の細胞内配列

を含む、項目 27 に記載の二量体抗原受容体。

30

(項目 3 7)

前記第 1 のポリペプチド鎖が、配列番号 64、67、70、73、76、79、82 または 85 のアミノ酸配列を含む、項目 27 に記載の二量体抗原受容体 (DAR) 構築物。

40

(項目 3 8)

前記第 2 のポリペプチド鎖が、配列番号 65、68、71、74、77、80、83 または 86 のアミノ酸配列を含む、項目 27 に記載の二量体抗原受容体 (DAR) 構築物。

(項目 3 9)

前記自己切断配列の切断の際に、前記重鎖可変領域および前記軽鎖可変領域が、BMCA (B 細胞成熟抗原) タンパク質と結合する抗原結合ドメインを形成することができ、必要に応じて、前記 BMCA (B 細胞成熟抗原) タンパク質が、配列番号 1、2 または 3 のアミノ酸配列を含む、項目 1 ~ 18 のいずれか一項に記載の前駆体ポリペプチド。

(項目 4 0)

50

a) 前記第1のポリペプチド鎖が、アミノ末端からカルボキシル末端へと順序付けられた複数の領域：(i) 配列番号6、12、14、16、18、20、22、24、26または28のアミノ酸配列を含むBCMA抗体重鎖可変領域；(ii) 抗体重鎖定常領域；(iii) CD8およびCD28ヒンジ領域を含むヒンジ領域；(iv) CD28膜貫通領域；ならびに(v) CD28共刺激配列ならびにCD3ゼータITAM 1、2および3細胞内配列を含む細胞内領域を含み；そして

b) 前記第2のポリペプチド鎖が、アミノ末端からカルボキシル末端へと順序付けられた複数の領域：(i) 配列番号8、9、10、13、15、17、19、21、23、25、27または30のアミノ酸配列を含むBCMA抗体軽鎖可変領域；および(ii) 抗体軽鎖定常領域を含み、

前記抗体重鎖定常領域および前記抗体軽鎖定常領域が、二量体化ドメインを形成し、前記抗体重鎖可変領域および前記抗体軽鎖可変領域が、BCMAタンパク質と結合する抗原結合ドメインを形成し、

必要に応じて、前記二量体抗原受容体(DAR)構築物が、DAR V1構築物である、項目27に記載の二量体抗原受容体(DAR)構築物。

(項目41)

a) 前記第1のポリペプチド鎖が、アミノ末端からカルボキシル末端へと順序付けられた複数の領域：(i) 配列番号6、12、14、16、18、20、22、24、26または28のアミノ酸配列を含むBCMA抗体重鎖可変領域；(ii) 抗体重鎖定常領域；(iii) CD28ヒンジ領域を含むヒンジ領域；(iv) CD28膜貫通領域；ならびに(v) 4-1BB共刺激配列ならびにCD3ゼータITAM 1、2および3細胞内配列を含む細胞内領域を含み；そして

b) 前記第2のポリペプチド鎖が、アミノ末端からカルボキシル末端へと順序付けられた複数の領域：(i) 配列番号8、9、10、13、15、17、19、21、23、25、27または30のアミノ酸配列を含むBCMA抗体軽鎖可変領域；および(ii) 抗体軽鎖定常領域を含み、

前記抗体重鎖定常領域および前記抗体軽鎖定常領域が、二量体化ドメインを形成し、前記抗体重鎖可変領域および前記抗体軽鎖可変領域が、BCMAタンパク質と結合する抗原結合ドメインを形成し、

必要に応じて、前記二量体抗原受容体(DAR)構築物が、DAR V2a構築物である、項目27に記載の二量体抗原受容体(DAR)構築物。

(項目42)

a) 前記第1のポリペプチド鎖が、アミノ末端からカルボキシル末端へと順序付けられた複数の領域：(i) 配列番号6、12、14、16、18、20、22、24、26または28のアミノ酸配列を含むBCMA抗体重鎖可変領域；(ii) 抗体重鎖定常領域；(iii) ヒンジ領域；(iv) CD28膜貫通領域；ならびに(v) CD28共刺激配列およびCD3ゼータITAM 1、2ならびに3細胞内配列を含む細胞内領域を含み；そして

b) 前記第2のポリペプチド鎖が、アミノ末端からカルボキシル末端へと順序付けられた複数の領域：(i) 配列番号8、9、10、13、15、17、19、21、23、25、27または30のアミノ酸配列を含むBCMA抗体軽鎖可変領域；および(ii) 抗体軽鎖定常領域を含み、

前記抗体重鎖定常領域および前記抗体軽鎖定常領域が、二量体化ドメインを形成し、前記抗体重鎖可変領域および前記抗体軽鎖可変領域が、BCMAタンパク質と結合する抗原結合ドメインを形成し、

必要に応じて、前記二量体抗原受容体(DAR)構築物が、DAR V2b構築物である、項目27に記載の二量体抗原受容体(DAR)構築物。

(項目43)

a) 前記第1のポリペプチド鎖が、アミノ末端からカルボキシル末端へと順序付けられた複数の領域：(i) 配列番号6、12、14、16、18、20、22、24、26ま

10

20

30

40

50

たは 28 のアミノ酸配列を含む B C M A 抗体重鎖可変領域；(i i) 抗体重鎖定常領域；
 (i i i) C D 28 ヒンジ領域を含むヒンジ領域；(i v) C D 28 膜貫通領域；ならび
 に(v) 4 - 1 B B 共刺激配列、C D 28 共刺激配列ならびに C D 3 ゼータ I T A M 1
 および 3 細胞内配列を含む細胞内領域を含み；そして

b) 前記第 2 のポリペプチド鎖が、アミノ末端からカルボキシル末端へと順序付けられ
 た複数の領域；(i) 配列番号 8、9、10、13、15、17、19、21、23、25、27 または 30 のアミノ酸配列を含む B C M A 抗体軽鎖可変領域；および(i i) 抗
 体軽鎖定常領域を含み、

前記抗体重鎖定常領域および前記抗体軽鎖定常領域が、二量体化ドメインを形成し、
 前記抗体重鎖可変領域および前記抗体軽鎖可変領域が、B C M A タンパク質と結合する抗
 原結合ドメインを形成し、

必要に応じて、前記二量体抗原受容体(D A R)構築物が、D A R V 2 c 構築物である、
 項目 27 に記載の二量体抗原受容体(D A R)構築物。

(項目 44)

a) 前記第 1 のポリペプチド鎖が、アミノ末端からカルボキシル末端へと順序付けられ
 た複数の領域；(i) 配列番号 6、12、14、16、18、20、22、24、26 ま
 たは 28 からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む B C M A 抗体重鎖可変領域；(i
 i) 抗体重鎖定常領域；(i i i) C D 28 ヒンジ領域を含むヒンジ領域；(i v) C D
 28 膜貫通領域；ならびに(v) 4 - 1 B B 共刺激配列および C D 3 ゼータ I T A M 3
 細胞内配列を含む細胞内領域であって、必要に応じて、細胞内 C D 28 共刺激配列を含む
 細胞内配列を含み；そして

b) 前記第 2 のポリペプチド鎖が、アミノ末端からカルボキシル末端へと順序付けられ
 た複数の領域；(i) 配列番号 8、9、10、13、15、17、19、21、23、25、27 または 30 のアミノ酸配列を含む B C M A 抗体軽鎖可変領域；および(i i) 抗
 体軽鎖定常領域を含み、

前記抗体重鎖定常領域および前記抗体軽鎖定常領域が、二量体化ドメインを形成し、
 前記抗体重鎖可変領域および前記抗体軽鎖可変領域が、B C M A タンパク質と結合する抗
 原結合ドメインを形成し、

必要に応じて、前記二量体抗原受容体(D A R)構築物が、D A R V 3 構築物である、
 項目 27 に記載の二量体抗原受容体(D A R)構築物。

(項目 45)

a) 前記第 1 のポリペプチド鎖が、アミノ末端からカルボキシル末端へと順序付けられ
 た複数の領域；(i) 配列番号 6、12、14、16、18、20、22、24、26 ま
 たは 28 のアミノ酸配列を含む B C M A 抗体重鎖可変領域；(i i) 抗体重鎖定常領域；
 (i i i) C D 28 膜貫通領域；ならびに(i v) 4 - 1 B B 共刺激配列および C D 3 ゼ
 ータ I T A M 3 細胞内配列を含む細胞内領域を含み；そして

b) 前記第 2 のポリペプチド鎖が、アミノ末端からカルボキシル末端へと順序付けられ
 た複数の領域；(i) 配列番号 8、9、10、13、15、17、19、21、23、25、27 または 30 のアミノ酸配列を含む B C M A 抗体軽鎖可変領域；および(i i) 抗
 体軽鎖定常領域を含み、

前記抗体重鎖定常領域および前記抗体軽鎖定常領域が、二量体化ドメインを形成し、
 前記抗体重鎖可変領域および前記抗体軽鎖可変領域が、B C M A タンパク質と結合する抗
 原結合ドメインを形成し、

必要に応じて、前記二量体抗原受容体(D A R)構築物が、D A R V 4 構築物である、
 項目 27 に記載の二量体抗原受容体(D A R)構築物。

(項目 46)

a) 前記第 1 のポリペプチド鎖が、アミノ末端からカルボキシル末端へと順序付けられ
 た複数の領域；(i) 配列番号 6、12、14、16、18、20、22、24、26 ま
 たは 28 からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む B C M A 抗体重鎖可変領域；(i
 i) 抗体重鎖定常領域；(i i i) C D 28 ヒンジ領域を含むヒンジ領域；(i v) C D

10

20

30

40

50

28膜貫通領域；ならびに(v)CD28共刺激配列およびCD3ゼータITAM 3細胞内配列を含む細胞内領域であって、必要に応じて、細胞内CD28および4-1BB共刺激配列を含む細胞内配列を含み；そして

b)前記第2のポリペプチド鎖が、アミノ末端からカルボキシル末端へと順序付けられた複数の領域：(i)配列番号8、9、10、13、15、17、19、21、23、25、27または30のアミノ酸配列を含むBCMA抗体軽鎖可変領域；および(ii)抗体軽鎖定常領域を含み、

前記抗体重鎖定常領域および前記抗体軽鎖定常領域が、二量体化ドメインを形成し、前記抗体重鎖可変領域および前記抗体軽鎖可変領域が、BCMAタンパク質と結合する抗原結合ドメインを形成し、

必要に応じて、前記二量体抗原受容体(DAR)構築物が、DAR V3c構築物である、項目27に記載の二量体抗原受容体(DAR)構築物。

(項目47)

c)前記第1のポリペプチド鎖が、アミノ末端からカルボキシル末端へと順序付けられた複数の領域：(i)配列番号6、12、14、16、18、20、22、24、26または28のアミノ酸配列を含むBCMA抗体重鎖可変領域；(ii)抗体重鎖定常領域；(iii)CD28膜貫通領域；ならびに(iv)4-1BB共刺激配列およびCD3ゼータITAM 3細胞内配列を含む細胞内領域を含み；そして

d)前記第2のポリペプチド鎖が、アミノ末端からカルボキシル末端へと順序付けられた複数の領域：(i)配列番号8、9、10、13、15、17、19、21、23、25、27または30のアミノ酸配列を含むBCMA抗体軽鎖可変領域；および(ii)抗体軽鎖定常領域を含み、

前記抗体重鎖定常領域および前記抗体軽鎖定常領域が、二量体化ドメインを形成し、前記抗体重鎖可変領域および前記抗体軽鎖可変領域が、BCMAタンパク質と結合する抗原結合ドメインを形成し、

必要に応じて、前記二量体抗原受容体(DAR)構築物が、DAR V4構築物である、項目27に記載の二量体抗原受容体(DAR)構築物。

(項目48)

前記4-1BB共刺激配列ならびにCD3ゼータITAM 1、2および3細胞内配列を含む前記細胞内領域が、配列番号49のアミノ酸配列を含む、項目41に記載のDAR構築物。

(項目49)

前記CD28共刺激配列ならびにCD3ゼータITAM 1、2および3細胞内配列を含む前記細胞内領域が、配列番号50のアミノ酸配列を含む、項目42に記載のDAR構築物。

(項目50)

前記4-1BB共刺激配列、CD28共刺激配列ならびにCD3ゼータITAM 1、2および3細胞内配列を含む前記細胞内領域が、配列番号51または88のアミノ酸配列を含む、項目43に記載のDAR構築物。

(項目51)

前記4-1BB共刺激配列およびCD3ゼータITAM 3細胞内配列を含む前記細胞内領域が、配列番号52のアミノ酸配列を含むか、または4-1BB共刺激配列、CD28共刺激配列およびCD3ゼータITAM 3細胞内配列を含む前記細胞内領域が、配列番号53または89のアミノ酸配列を含む、項目44に記載のDAR構築物。

(項目52)

前記4-1BB共刺激配列およびCD3ゼータITAM 3細胞内配列を含む前記細胞内領域が、配列番号52のアミノ酸配列を含む、項目45に記載のDAR構築物。

(項目53)

前記CD28共刺激配列およびCD3ゼータITAM 3細胞内配列を含む前記細胞内領域が、配列番号87のアミノ酸配列を含む、項目46に記載のDAR構築物。

10

20

30

40

50

(項目 5 4)

前記 4 - 1 B B 共刺激配列および C D 3 ゼータ I T A M 3 細胞内配列を含む前記細胞内領域が、配列番号 5 2 のアミノ酸配列を含む、項目 4 7 に記載の D A R 構築物。

(項目 5 5)

前記 C D 8 および C D 2 8 ヒンジ領域が、配列番号 3 6 のアミノ酸配列を含む、項目 4 0 または 5 1 に記載の D A R 構築物。

(項目 5 6)

前記ヒンジ領域が、配列番号 3 5 のアミノ酸配列を含む C D 2 8 ヒンジ領域を含む、項目 4 1 ~ 4 4、4 6 ~ 4 9 または 5 4 のいずれか一項に記載の D A R 構築物。

(項目 5 7)

前記 C D 2 8 膜貫通領域が、配列番号 3 7 のアミノ酸配列を含む、項目 4 0、4 5 または 5 0 のいずれか一項に記載の D A R 構築物。

10

(項目 5 8)

前記重鎖定常領域が、

a) ヒト I g G、I g A、I g D、I g E もしくは I g M C H 1 ドメイン；

b) ヒト I g G 1、I g G 2、I g G 3 もしくは I g G 4 C H 1 ドメイン；

c) ヒト I g G 1 ドメイン；

d) 配列番号 7 もしくは 2 9 のアミノ酸配列と少なくとも 9 5 % の配列同一性を有するアミノ酸配列；または

e) 配列番号 7 もしくは 2 9 のアミノ酸配列

20

を含む、項目 4 0 ~ 5 5 のいずれか一項に記載の D A R 構築物。

(項目 5 9)

前記軽鎖定常領域が、

a) ヒト I g カッパ定常ドメイン；

b) ヒト I g ラムダ定常ドメイン；

c) 配列番号 1 1 もしくは 3 1 のアミノ酸配列と少なくとも 9 5 % の配列同一性を有するアミノ酸配列；または

d) 配列番号 1 1 もしくは 3 1 のアミノ酸配列

を含む、項目 4 0 ~ 5 6 のいずれか一項に記載の D A R 構築物。

(項目 6 0)

項目 1 ~ 1 8 のいずれか一項に記載の前駆体ポリペプチドをコードする核酸。

30

(項目 6 1)

プロモーターに作動可能に連結された項目 6 0 に記載の核酸を含む発現ベクター。

(項目 6 2)

プロモーターに作動可能に連結された項目 6 0 に記載の核酸を有する宿主細胞または宿主細胞の集団であって、必要に応じて、前記核酸が、発現ベクター中に存在する、宿主細胞または宿主細胞の集団。

(項目 6 3)

前記宿主細胞が、Tリンパ球（例えば、調節性T細胞、ガンマ-デルタT細胞または細胞傷害性T細胞）、NK（ナチュラルキラー）細胞、マクロファージ、樹状細胞、肥満細胞、好酸球、Bリンパ球もしくは単球であるか、または前記宿主細胞の集団が、Tリンパ球（例えば、調節性T細胞、ガンマ-デルタT細胞または細胞傷害性T細胞）、NK（ナチュラルキラー）細胞、マクロファージ、樹状細胞、肥満細胞、好酸球、Bリンパ球もしくは単球を含む、項目 6 2 に記載の宿主細胞または宿主細胞の集団。

40

(項目 6 4)

前記宿主細胞が、自己宿主細胞であるか、または前記集団が、自己宿主細胞を含む、項目 6 2 に記載の宿主細胞または宿主細胞の集団。

(項目 6 5)

前記宿主細胞が、同種異系宿主細胞であるか、または前記集団が、同種異系宿主細胞を含む、項目 6 2 に記載の宿主細胞または宿主細胞の集団。

50

(項目 6 6)

複数の二量体抗原受容体 (DAR) を発現する宿主細胞の集団を調製するための方法であって、項目 6 2 ~ 6 5 のいずれか一項に記載の宿主細胞の集団を、前記宿主細胞の集団によって複数の前駆体ポリペプチドを発現させるために好適な条件下、かつ前記宿主細胞の集団による前記複数の前駆体ポリペプチドの複数の二量体抗原受容体 (DAR) へのプロセッシングのために好適な条件下で培養することを含み、前記宿主細胞の集団による前記プロセッシングが、前記複数の前駆体ポリペプチドを複数の第 1 のポリペプチド鎖および複数の第 2 のポリペプチド鎖に切断すること、前記複数の第 1 のポリペプチド鎖および前記複数の第 2 のポリペプチド鎖を互いとアセンブルさせて、複数の二量体抗原受容体 (DAR) を形成すること、ならびに前記宿主細胞の集団の細胞膜に前記複数の二量体抗原受容体 (DAR) を繫留することを含む、方法。

10

(項目 6 7)

発現ベクターが、前記前駆体ポリペプチドをコードする核酸の前記宿主細胞または前記宿主細胞の集団への一過性の導入を指示する、項目 6 6 に記載の方法。

(項目 6 8)

発現ベクターが、前記前駆体ポリペプチドをコードする核酸の前記宿主細胞のゲノムへの安定な挿入を指示する、項目 6 6 に記載の方法。

(項目 6 9)

発現ベクターが、前記宿主細胞または前記宿主細胞の集団における前記前駆体ポリペプチドをコードする核酸の転写および / または翻訳を指示する、項目 6 6 に記載の方法。

20

(項目 7 0)

発現ベクターが、前記宿主細胞または前記宿主細胞の集団における前記前駆体ポリペプチドをコードする核酸の発現を指示し、発現が、前記前駆体ポリペプチドをコードする核酸の転写および / または翻訳を含む、項目 6 6 に記載の方法。

(項目 7 1)

項目 6 6 ~ 7 0 のいずれか一項に記載の方法によって調製される、宿主細胞の集団の細胞膜に繫留された複数の二量体抗原受容体 (DAR) を含む、宿主細胞の集団。

(項目 7 2)

項目 1 9 ~ 5 9 のいずれか一項に記載の複数の二量体抗原受容体 (DAR) 構築物を発現する宿主細胞の集団であって、前記 DAR 構築物が、宿主細胞の集団の細胞膜に繫留される、宿主細胞の集団。

30

(項目 7 3)

項目 7 1 または 7 2 に記載の宿主細胞の集団および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

(項目 7 4)

被験体における腫瘍抗原の有害な発現に関連する疾患、障害または状態を有する被験体を処置するための方法であって、前記被験体に、項目 7 1 もしくは 7 2 に記載の宿主細胞の集団、または項目 7 3 に記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。

(項目 7 5)

前記疾患が、非ホジキンリンパ腫 (NHL)、バーキットリンパ腫 (BL)、慢性 B リンパ球性白血病 (B-CLL)、急性 B および T リンパ球性白血病 (ALL)、T 細胞リンパ腫 (TCL)、急性骨髄性白血病 (AML)、ヘアリー細胞白血病 (HCL)、ホジキンリンパ腫 (HL)、慢性骨髄性白血病 (CML) および多発性骨髄腫 (MM) からなる群より選択される血液がんである、項目 7 4 に記載の方法。

40

(項目 7 6)

項目 1 9 ~ 5 9 のいずれか一項に記載の第 1 のポリペプチドをコードする第 1 の核酸。

(項目 7 7)

項目 1 9 ~ 5 9 のいずれか一項に記載の第 2 のポリペプチドをコードする第 2 の核酸。

(項目 7 8)

項目 1 9 ~ 5 9 のいずれか一項に記載の、第 1 のポリペプチドをコードする第 1 の核酸

50

および第 2 のポリペプチドをコードする第 2 の核酸。

(項目 7 9)

プロモーターに作動可能に連結された項目 7 8 に記載の第 1 の核酸を含む第 1 の発現ベクター、およびプロモーターに作動可能に連結された項目 7 8 に記載の第 2 の核酸を含む第 2 の発現ベクター。

(項目 8 0)

プロモーターに作動可能に連結された項目 7 8 に記載の第 1 の核酸および第 2 の核酸を含む発現ベクター。

(項目 8 1)

項目 7 9 に記載の第 1 の発現ベクターを有する、第 1 の宿主細胞または第 1 の宿主細胞の集団。

10

(項目 8 2)

項目 7 9 に記載の第 2 の発現ベクターを有する、第 2 の宿主細胞または第 2 の宿主細胞の集団。

(項目 8 3)

項目 7 9 に記載の第 1 の発現ベクターを有する、第 1 の宿主細胞または第 1 の宿主細胞の集団、および項目 7 9 に記載の第 2 の発現ベクターを有する、第 2 の宿主細胞または第 2 の宿主細胞の集団。

(項目 8 4)

項目 7 9 に記載の第 1 の発現ベクターおよび第 2 の発現ベクターを有する、宿主細胞または宿主細胞の集団。

20

(項目 8 5)

項目 8 0 に記載の発現ベクターを有する、宿主細胞または宿主細胞の集団。

(項目 8 6)

前記宿主細胞が、Tリンパ球（例えば、調節性T細胞、ガンマ-デルタT細胞または細胞傷害性T細胞）、NK（ナチュラルキラー）細胞、マクロファージ、樹状細胞、肥満細胞、好酸球、Bリンパ球もしくは単球であるか、または前記集団が、Tリンパ球（例えば、調節性T細胞、ガンマ-デルタT細胞または細胞傷害性T細胞）、NK（ナチュラルキラー）細胞、マクロファージ、樹状細胞、肥満細胞、好酸球、Bリンパ球もしくは単球を含む、項目 8 1 ~ 8 4 のいずれか一項に記載の宿主細胞または宿主細胞の集団。

30

(項目 8 7)

前記宿主細胞が、自己宿主細胞であるか、または前記集団が、自己宿主細胞を含む、項目 8 1 ~ 8 4 のいずれか一項に記載の宿主細胞または宿主細胞の集団。

(項目 8 8)

前記宿主細胞が、同種異系宿主細胞であるか、または前記集団が、同種異系宿主細胞を含む、項目 8 1 ~ 8 4 のいずれか一項に記載の宿主細胞または宿主細胞の集団。

(項目 8 9)

複数の二量体抗原受容体（DAR）を調製するための方法であって、項目 8 3 に記載の第 1 の宿主細胞の集団および第 2 の宿主細胞の集団を、複数の第 1 のポリペプチド鎖および複数の第 2 のポリペプチド鎖を発現させるために好適な条件下で培養することを含む、方法。

40

(項目 9 0)

複数の二量体抗原受容体（DAR）を調製するための方法であって、項目 8 4 に記載の宿主細胞の集団を、前記宿主細胞の集団によって複数の第 1 のポリペプチド鎖および複数の第 2 のポリペプチド鎖を発現させるために好適な条件下、かつ前記宿主細胞の集団によって複数の第 1 のポリペプチドおよび複数の第 2 のポリペプチドを複数の二量体抗原受容体（DAR）にプロセッシングするために好適な条件下で培養することを含み、前記宿主細胞の集団による前記プロセッシングが、前記複数の第 1 のポリペプチド鎖および前記複数の第 2 のポリペプチド鎖を互いとアセンブルさせて、複数の二量体抗原受容体（DAR）を形成すること、ならびに前記宿主細胞の集団の細胞膜に前記複数の二量体抗原受容体（D

50

A R) を繫留することを含む、方法。

(項目 9 1)

複数の二量体抗原受容体 (D A R) を調製するための方法であって、項目 8 5 に記載の宿主細胞の集団を、前記宿主細胞の集団によって複数の第 1 のポリペプチド鎖および複数の第 2 のポリペプチド鎖を発現させるために好適な条件下、かつ前記宿主細胞の集団によって複数の第 1 のポリペプチドおよび複数の第 2 のポリペプチドを複数の二量体抗原受容体 (D A R) にプロセッシングするために好適な条件下で培養することを含み、前記宿主細胞の集団による前記プロセッシングが、前記複数の第 1 のポリペプチド鎖および前記複数の第 2 のポリペプチド鎖を互いとアセンブルさせて、複数の二量体抗原受容体 (D A R) を形成すること、ならびに前記宿主細胞の集団の細胞膜に前記複数の二量体抗原受容体 (D A R) を繫留することを含む、方法。

10

(項目 9 2)

第 1 の発現ベクターが、前記第 1 のポリペプチド鎖をコードする核酸の前記第 1 の宿主細胞または前記第 1 の宿主細胞の集団への一過性の導入を指示し、第 2 の発現ベクターが、前記第 2 のポリペプチド鎖をコードする核酸の前記第 2 の宿主細胞または前記第 2 の宿主細胞の集団への一過性の導入を指示する、項目 8 9 に記載の方法。

(項目 9 3)

第 1 の発現ベクターが、前記第 1 のポリペプチド鎖をコードする核酸の前記第 1 の宿主細胞のゲノムへの安定な挿入を指示し、第 2 の発現ベクターが、前記第 2 のポリペプチド鎖をコードする核酸の前記第 2 の宿主細胞のゲノムへの安定な挿入を指示する、項目 8 9 に記載の方法。

20

(項目 9 4)

第 1 の発現ベクターが、前記第 1 の宿主細胞または前記第 1 の宿主細胞の集団における前記第 1 のポリペプチド鎖をコードする核酸の転写および / または翻訳を指示し、第 2 の発現ベクターが、前記第 2 の宿主細胞または前記第 2 の宿主細胞の集団における前記第 2 のポリペプチド鎖をコードする核酸の転写および / または翻訳を指示する、項目 8 9 に記載の方法。

(項目 9 5)

第 1 の発現ベクターが、前記第 1 のポリペプチド鎖をコードする核酸の前記宿主細胞または前記宿主細胞の集団への一過性の導入を指示し、第 2 の発現ベクターが、前記第 2 のポリペプチド鎖をコードする核酸の前記宿主細胞または前記宿主細胞の集団への一過性の導入を指示する、項目 9 0 に記載の方法。

30

(項目 9 6)

第 1 の発現ベクターが、前記第 1 のポリペプチド鎖をコードする核酸の前記宿主細胞のゲノムへの安定な挿入を指示し、第 2 の発現ベクターが、前記第 2 のポリペプチド鎖をコードする核酸の前記宿主細胞のゲノムへの安定な挿入を指示する、項目 9 0 に記載の方法。

(項目 9 7)

第 1 の発現ベクターが、前記宿主細胞または前記宿主細胞の集団における前記第 1 のポリペプチド鎖をコードする核酸の転写および / または翻訳を指示し、第 2 の発現ベクターが、前記宿主細胞または前記宿主細胞の集団における前記第 2 のポリペプチド鎖をコードする核酸の転写および / または翻訳を指示する、項目 9 0 に記載の方法。

40

(項目 9 8)

発現ベクターが、前記第 1 および第 2 のポリペプチド鎖をコードする核酸の前記宿主細胞または前記宿主細胞の集団への一過性の導入を指示する、項目 9 1 に記載の方法。

(項目 9 9)

発現ベクターが、前記第 1 および第 2 のポリペプチド鎖をコードする核酸の前記宿主細胞のゲノムへの安定な挿入を指示する、項目 9 1 に記載の方法。

(項目 1 0 0)

発現ベクターが、前記宿主細胞または前記宿主細胞の集団における前記第 1 および第 2

50

のポリペプチド鎖をコードする核酸の転写および/または翻訳を指示する、項目 9 1 に記載の方法。

(項目 1 0 1)

項目 9 0 ~ 1 0 0 のいずれか一項に記載の方法によって調製される、宿主細胞の集団の細胞膜に繫留された複数の二量体抗原受容体 (D A R) を含む、宿主細胞の集団。

(項目 1 0 2)

宿主細胞の集団の細胞膜に繫留された、項目 1 9 ~ 5 9 のいずれか一項に記載の複数の二量体抗原受容体 (D A R) 構築物を発現する宿主細胞の集団。

(項目 1 0 3)

項目 1 0 1 または 1 0 2 に記載の宿主細胞の集団および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

10

(項目 1 0 4)

被験体における腫瘍抗原の有害な発現もしくは過剰発現に関連する疾患、障害または状態を有する被験体を処置するための方法であって、前記被験体に、項目 1 0 1 もしくは 1 0 2 に記載の宿主細胞の集団、または項目 1 0 3 に記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。

(項目 1 0 5)

前記疾患が、非ホジキンリンパ腫 (N H L)、バーキットリンパ腫 (B L)、慢性 B リンパ球性白血病 (B - C L L)、急性 B および T リンパ球性白血病 (A L L)、T 細胞リンパ腫 (T C L)、急性骨髄性白血病 (A M L)、ヘアリー細胞白血病 (H C L)、ホジキンリンパ腫 (H L)、慢性骨髄性白血病 (C M L) および多発性骨髄腫 (M M) からなる群より選択される血液がんである、項目 1 0 4 に記載の方法。

20

30

40

50