(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2022-507830
(P2022-507830A)
(43)公表日　令和4年1月18日(2022.1.18)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*35/17 (2015.01)*	Ａ６１Ｋ	35/17	Ｚ	４Ｂ０６５
Ａ６１Ｐ	*35/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00		４Ｃ０８７
Ａ６１Ｐ	*35/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/02		
Ｃ１２Ｎ	*5/0783(2010.01)*	Ｃ１２Ｎ	5/0783	ＺＮＡ	
Ｃ１２Ｎ	*5/10 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	5/10		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全130頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2021-527959(P2021-527959)
(86)(22)出願日　令和1年11月20日(2019.11.20)
(85)翻訳文提出日　令和3年6月11日(2021.6.11)
(86)国際出願番号　PCT/US2019/062417
(87)国際公開番号　WO2020/106843
(87)国際公開日　令和2年5月28日(2020.5.28)
(31)優先権主張番号　62/769,987
(32)優先日　平成30年11月20日(2018.11.20)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/774,595
(32)優先日　平成30年12月3日(2018.12.3)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/795,810
最終頁に続く

(71)出願人　521082374
イノベイティブ セルラー セラピューティクス ホールディングス，エルティディ
ＩＮＮＯＶＡＴＩＶＥ ＣＥＬＬＵＬＡＲ ＴＨＥＲＡＰＥＵＴＩＣＳ ＨＯＬＤＩＮＧＳ，ＬＴＤ．
英国領ケイマン諸島，ケーワイ１－１１０４，グランド ケイマン，ピー．オー．ボックス ２５４７，ライン ツリー ベイ アベニュー ２３，スィート ＃５－２０４
Ｓｕｉｔｅ ＃５－２０４，２３ Ｌｉｎｅ Ｔｒｅｅ Ｂａｙ Ａｖｅｎｕｅ，Ｐ．Ｏ．Ｂｏｘ ２５４７，Ｇｒａｎｄ Ｃａｙｍａｎ，ＫＹ１－１１０４，Ｃａｙ
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　治療薬を発現する改変細胞とその使用

(57)【要約】
癌を治療するためのＣＡＲ Ｔ細胞療法の有効性を高めるＴ細胞応答を増強するための組成物および方法が記載されている。実施形態は、第１の核酸および第２の核酸を含む単離核酸を含む改変細胞を含み、前記第１の核酸がキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）をコードし、前記第２の核酸が、ＩＦＮ－γ、ＩＬ－２、ＩＬ－６、ＩＬ－７、ＩＬ－１５、ＩＬ－１７、およびＩＬ－２３のうちの少なくとも１つを含む治療薬をコードする。前記改変細胞は、前記治療薬を発現および分泌する。

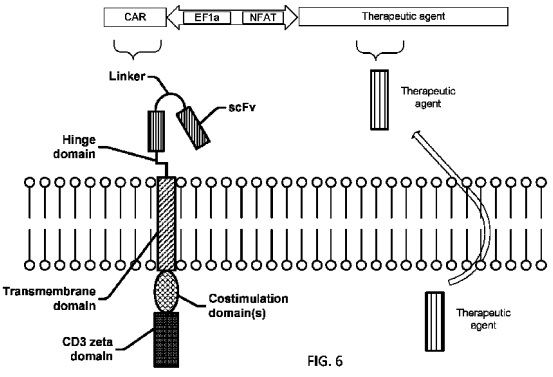


FIG. 6

【特許請求の範囲】
【請求項１】
改変Ｔ細胞を含む医薬組成物であって、
前記改変Ｔ細胞が抗原結合分子を含み、前記改変Ｔ細胞における１以上のタンパク質の発現および／または機能が増加または増強され、前記１以上のタンパク質が、ＩＬ－６、ＩＦＮγ、またはそれらの組み合わせを含む、医薬組成物。
【請求項２】
前記改変Ｔ細胞が、前記改変Ｔ細胞の活性化、低酸素、またはそれらの組み合わせに応答して、前記１以上のタンパク質を発現および分泌する、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項３】
ＩＬ－６がヒトＩＬ－６であり、ＩＦＮγがヒトＩＦＮγである、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項４】
前記改変Ｔ細胞が、前記１以上のタンパク質をコードする外因性ポリヌクレオチドを含む、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項５】
前記外因性ポリヌクレオチドが、組換えＤＮＡ構築物、ｍＲＮＡ、またはウイルスベクターで前記改変Ｔ細胞に存在する、請求項４に記載の医薬組成物。
【請求項６】
前記外因性ポリヌクレオチドが、配列番号２８７をコードするポリヌクレオチドと、配列番号３２８をコードするポリヌクレオチドとを含む、請求項４に記載の医薬組成物。
【請求項７】
前記外因性ポリヌクレオチドが、改変細胞におけるＩＬ－６、ＩＦＮγ、またはそれらの組み合わせの発現および／または分泌を調節する転写モジュレーターへの結合部位を含むプロモーターを含む、請求項４に記載の医薬組成物。
【請求項８】
前記転写モジュレーターが、Ｈｉｆ１ａ、ＮＦＡＴ、ＦＯＸＰ３、またはＮＦｋＢを含む、請求項７に記載の医薬組成物。
【請求項９】
前記抗原結合分子および前記１以上のタンパク質がポリタンパク質の形態で産生され、前記ポリタンパク質が切断されて別個の前記抗原結合分子および前記１以上のタンパク質を生成し、かつ前記抗原結合分子と前記１以上のタンパク質の間に切断性部分が存在する、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項１０】
ＩＬ－１２を発現するように操作された改変Ｔ細胞を含む、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項１１】
前記改変Ｔ細胞が、前記改変Ｔ細胞の活性化、低酸素、またはそれらの組み合わせに応答して、ＩＬ－１２を発現および分泌する、請求項１０に記載の医薬組成物。
【請求項１２】
固形腫瘍抗原に結合するキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）を発現するように操作された改変Ｔ細胞を含む、請求項１０に記載の医薬組成物。
【請求項１３】
前記抗原結合分子が、細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、および細胞内ドメインを含むＣＡＲである、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項１４】
前記ＣＡＲが、ＴＳＨＲ、ＣＤ１９、ＣＤ１２３、ＣＤ２２、ＣＤ３０、ＣＤ１７１、ＣＳ－１、ＣＬＬ－１、ＣＤ３３、ＥＧＦＲｖＩＩＩ、ＧＤ２、ＧＤ３、ＢＣＭＡ、ＴｎＡｇ、ＰＳＭＡ、ＲＯＲ１、ＦＬＴ３、ＦＡＰ、ＴＡＧ７２、ＣＤ３８、ＣＤ４４ｖ６、ＣＥＡ、ＥＰＣＡＭ、Ｂ７Ｈ３、ＫＩＴ、ＩＬ－１３Ｒａ２、メソテリン、ＩＬ－１１Ｒ

ａ、ＰＳＣＡ、ＰＲＳＳ２１、ＶＥＧＦＲ２、ＬｅｗｉｓＹ、ＣＤ２４、ＰＤＧＦＲ－ベータ、ＳＳＥＡ－４、ＣＤ２０、葉酸受容体α、ＥＲＢＢ２（Ｈｅｒ２／ｎｅｕ）、ＭＵＣ１、ＥＧＦＲ、ＮＣＡＭ、プロスターゼ、ＰＡＰ、ＥＬＦ２Ｍ、エフリンＢ２、ＩＧＦ－Ｉ受容体、ＣＡＩＸ、ＬＭＰ２、ｇｐ１００、ｂｃｒ－ａｂｌ、チロシナーゼ、ＥｐｈＡ２、フコシルＧＭ１、ｓＬｅ、ＧＭ３、ＴＧＳ５、ＨＭＷＭＡＡ、ｏ－アセチル－ＧＤ２、葉酸受容体ベータ、ＴＥＭ１／ＣＤ２４８、ＴＥＭ７Ｒ、ＣＬＤＮ６、ＧＰＲＣ５Ｄ、ＣＸＯＲＦ６１、ＣＤ９７、ＣＤ１７９ａ、ＡＬＫ、ポリシアル酸、ＰＬＡＣ１、ＧｌｏｂｏＨ、ＮＹ－ＢＲ－１、ＵＰＫ２、ＨＡＶＣＲ１、ＡＤＲＢ３、ＰＡＮＸ３、ＧＰＲ２０、ＬＹ６Ｋ、ＯＲ５１Ｅ２、ＴＡＲＰ、ＷＴ１、ＮＹ－ＥＳＯ－１、ＬＡＧＥ－１ａ、ＭＡＧＥ－Ａ１、レグマイン、ＨＰＶ　Ｅ６、Ｅ７、ＭＡＧＥ　Ａ１、ＥＴＶ６－ＡＭＬ、精子タンパク質１７、ＸＡＧＥ１、Ｔｉｅ　２、ＭＡＤ－ＣＴ－１、ＭＡＤ－ＣＴ－２、Ｆｏｓ関連抗原１、ｐ５３、ｐ５３変異体、プロスタイン、サバイビンおよびテロメラーゼ、ＰＣＴＡ－１／ガレクチン８、ＭｅｌａｎＡ／ＭＡＲＴ１、Ｒａｓ変異体、ｈＴＥＲＴ、肉腫の転座切断点、ＭＬ－ＩＡＰ、ＥＲＧ（ＴＭＰＲＳＳ２　ＥＴＳ融合遺伝子）、ＮＡ１７、ＰＡＸ３、アンドロゲン受容体、サイクリンＢ１、ＭＹＣＮ、ＲｈｏＣ、ＴＲＰ－２、ＣＹＰ１Ｂ１、ＢＯＲＩＳ、ＳＡＲＴ３、ＰＡＸ５、ＯＹ－ＴＥＳ１、ＬＣＫ、ＡＫＡＰ－４、ＳＳＸ２、ＲＡＧＥ－１、ヒトテロメラーゼ逆転写酵素、ＲＵ１、ＲＵ２、腸内カルボキシルエステラーゼ、ｍｕｔ　ｈｓｐ７０－２、ＣＤ７９ａ、ＣＤ７９ｂ、ＣＤ７２、ＬＡＩＲ１、ＦＣＡＲ、ＬＩＬＲＡ２、ＣＤ３００ＬＦ、ＣＬＥＣ１２Ａ、ＢＳＴ２、ＥＭＲ２、ＬＹ７５、ＧＰＣ３、ＦＣＲＬ５、またはＩＧＬＬ１に結合する、請求項１３に記載の医薬組成物。

【請求項１５】

前記細胞内ドメインが、ＣＤ２７、ＣＤ２８、４－１ＢＢ（ＣＤ１３７）、ＯＸ４０、ＣＤ３０、ＣＤ４０、ＰＤ－１、ＩＣＯＳ、リンパ球機能関連抗原－１（ＬＦＡ－１）、ＣＤ２、ＣＤ７、ＬＩＧＨＴ、ＮＫＧ２Ｃ、Ｂ７－Ｈ３、ＣＤ８３に特異的に結合するリガンド、ＣＤＳ、ＩＣＡＭ－１、ＧＩＴＲ、ＢＡＦＦＲ、ＨＶＥＭ（ＬＩＧＨＴＲ）、ＳＬＡＭＦ７、ＮＫｐ８０（ＫＬＲＦ１）、ＣＤ１６０、ＣＤ１９、ＣＤ４、ＣＤ８α、ＣＤ８ベータ、ＩＬ２Ｒベータ、ＩＬ２Ｒ　ガンマ、ＩＬ７Ｒ　α、ＩＴＧＡ４、ＶＬＡ１、ＣＤ４９ａ、ＩＴＧＡ４、ＩＡ４、ＣＤ４９Ｄ、ＩＴＧＡ６、ＶＬＡ－６、ＣＤ４９ｆ、ＩＴＧＡＤ、ＣＤ１１ｄ、ＩＴＧＡＥ、ＣＤ１０３、ＩＴＧＡＬ、ＣＤ１１ａ、ＬＦＡ－１、ＩＴＧＡＭ、ＣＤ１１ｂ、ＩＴＧＡＸ、ＣＤ１１ｃ、ＩＴＧＢ１、ＣＤ２９、ＩＴＧＢ２、ＣＤ１８、ＬＦＡ－１、ＩＴＧＢ７、ＴＮＦＲ２、ＴＲＡＮＣＥ／ＲＡＮＫＬ、ＤＮＡＭ１（ＣＤ２２６）、ＳＬＡＭＦ４（ＣＤ２４４、２Ｂ４）、ＣＤ８４、ＣＤ９６（Ｔａｃｔｉｌｅ）、ＣＥＡＣＡＭ１、ＣＲＴＡＭ、Ｌｙ９（ＣＤ２２９）、ＣＤ１６０（ＢＹ５５）、ＰＳＧＬ１、ＣＤ１００（ＳＥＭＡ４Ｄ）、ＣＤ６９、ＳＬＡＭＦ６（ＮＴＢ－Ａ、Ｌｙ１０８）、ＳＬＡＭ（ＳＬＡＭＦ１、ＣＤ１５０、ＩＰＯ－３）、ＢＬＡＭＥ（ＳＬＡＭＦ８）、ＳＥＬＰＬＧ（ＣＤ１６２）、ＬＴＢＲ、ＬＡＴ、ＧＡＤＳ、ＳＬＰ－７６、ＰＡＧ／Ｃｂｐ、ＮＫｐ４４、ＮＫｐ３０、ＮＫｐ４６、およびＮＫＧ２Ｄからなる群から選択される共刺激分子の細胞内ドメインを含む共刺激ドメインを含む、請求項１３に記載の医薬組成物。

【請求項１６】

前記ＣＡＲが、ＣＤ１９、ＣＤ２２、ＣＤ２０、ＢＣＭＡ、ＣＤ５、ＣＤ７、ＣＤ２、ＣＤ１６、ＣＤ５６、ＣＤ３０、ＣＤ１４、ＣＤ６８、ＣＤ１１ｂ、ＣＤ１８、ＣＤ１６９、ＣＤ１ｃ、ＣＤ３３、ＣＤ３８、ＣＤ１３８、およびＣＤ１３からなる群から選択されるＢ細胞抗原に結合する、請求項１３に記載の医薬組成物。

【請求項１７】

固形腫瘍抗原に結合する第１のＣＡＲ　Ｔ細胞集団と、Ｂ細胞抗原に結合する第２のＣＡＲ　Ｔ細胞集団とを含む医薬組成物であって、前記第２のＣＡＲ細胞集団の１以上のサイトカインの発現が増強され、前記１以上のサイトカインが、ＩＬ－６、ＩＬ－１２、またはＩＦＮγのうちの少なくとも１つを含む、医薬組成物。

【請求項１８】
前記改変Ｔ細胞が、配列番号５３２または５３３を含む、請求項１－１７のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項１９】
Ｔ細胞応答を誘導し、Ｔ細胞療法を増強し、Ｔ細胞増殖をインビボで増強し、および／またはそれを必要とする被検体におけるＭ２マクロファージを減少させる方法であって、請求項１－１８に記載の医薬組成物の有効量を被検体に投与することを含み、前記１つ以上のタンパク質が、ＩＬ－６、ＩＬ－１２、ＩＦＮ－γ、またはそれらの組み合わせを含む、方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、２０１９年６月１９日に出願された米国特許出願第１６／４４５，９６５号、２０１９年５月１６日に出願された米国仮出願第６２／８４８，９６１号、２０１９年５月１０日に出願された米国仮出願第６２／８４６，５６３号、２０１９年４月３日に出願された米国仮出願第６２／８２８，７７０号、２０１９年１月２３日に出願された米国仮出願第６２／７９５，８１０号、２０１８年１２月３日に出願された米国仮出願第６２／７７４，５９５号、および２０１８年１１月２０日に出願された米国仮出願第６２／７６９，９８７号の優先権の利益を主張し、そのすべての内容は参照により本明細書に組み込まれる。本出願はまた、２０１９年９月１９日に出願された米国仮出願第６２／９０２，７６６号、および２０１９年８月２１日に出願された米国仮出願第６２／８８９，９２６号の優先権の利益を主張し、そのすべての内容は参照により本明細書に組み込まれる。
【０００２】
配列表の情報
２０１９年１１月１３日頃に作成された、ファイルサイズが約１．３２　ＭＢの「Ｓｅｑｕｅｎｃｅ　Ｌｉｓｔｉｎｇ＿ＳＴ２５．ｔｘｔ」と題するコンピューターで読み取り可能なテキストファイルには、本出願の配列表が含まれており、そのすべての内容は参照により本明細書に組み込まれる。
【０００３】
本開示は、治療薬を分泌するキメラ抗原受容体細胞に関連する組成物および方法、ならびに癌を含む疾患の治療におけるその使用に関する。
【背景技術】
【０００４】
癌は、体の他の部位に侵入または転移する可能性のある異常な細胞増殖を指す。人間には、１００種類を超える癌がある。一例は、乳房の上皮組織で発生する乳癌である。乳癌細胞が正常細胞の特性を失うため、乳癌細胞間のつながりが失われる。癌細胞が剥離すると、血液および／またはリンパ系を介して全身に広がり、生命を脅かす。現在、乳癌は、女性の心身の健康に対する一般的な脅威の１つになっている。免疫療法、例えば、ＣＡＲＴ細胞療法は、癌の治療に効果的であることが証明されているが、固形腫瘍を伴う癌などの特定の癌に対してより効果的にするため、その免疫療法を改善する必要がある。
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００５】
【課題を解決するための手段】
【０００６】
本開示は、Ｔ細胞応答を増強するための組成物および方法を記載する。本開示はまた、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）をコードする核酸と、ＩＦＮ－γ、ＩＬ－２、ＩＬ－６、ＩＬ－７、ＩＬ－１５、ＩＬ－１７、ＩＬ－１２、およびＩＬ－２３のうちの少なくとも１つを含む治療薬をコードする追加核酸とを含む単離核酸を含む細胞を記載する。細胞は、条

件付きで治療薬を発現および分泌し得る。
【０００７】
本発明の概要は、主張された主題の主な特徴または必要な特徴を特定することを意図しておらず、主張された主題の範囲を制限するために使用されることも意図していない。
【図面の簡単な説明】
【０００８】
図面と組み合わせて具体的な実施形態について説明する。異なる図面で使用される同じ参照番号は、類似または同一の項目を示す。
【０００９】
【図１】例示的な融合タンパク質の概略図を示す。
【図２】例示的な融合タンパク質の概略図を示す。
【図３】例示的な融合タンパク質の概略図を示す。
【図４】例示的な融合タンパク質の概略図を示す。
【図５】例示的なＣＡＲ分子および融合タンパク質の概略図を示す。
【図６】例示的なＣＡＲ分子、および改変細胞によって発現されるタンパク質の概略図を示す。
【図７】例示的なＣＡＲ分子、および改変細胞によって発現される１つ以上のタンパク質の概略図を示す。
【図８】例示的なＣＡＲ分子、および改変細胞によって発現される１つ以上のタンパク質の概略図を示す。
【図９】例示的なＣＡＲ分子、および改変細胞によって発現される１つ以上のタンパク質（薬剤１および薬剤２）の概略図を示す。
【図１０】例示的なＣＡＲ分子、および改変細胞によって発現される１つ以上のタンパク質の概略図を示す。
【図１１】Ｂ－ＡＬＬ（Ｂ細胞急性リンパ芽球性白血病）を治療するためのＣＤ１９ＣＡＲ　Ｔ細胞の注入に応答して放出されるサイトカインを示す。
【図１２】Ｂ－ＡＬＬ（Ｂ細胞急性リンパ芽球性白血病）を治療するためのＣＤ１９ＣＡＲ　Ｔ細胞の注入に応答して放出されるサイトカインを示す。
【図１３】Ｂ－ＡＬＬ（Ｂ細胞急性リンパ芽球性白血病）を治療するためのＣＤ１９ＣＡＲ　Ｔ細胞の注入に応答して放出されるサイトカインを示す。
【図１４】マクロファージ表現型の変化を表すフローサイトメトリーアッセイの結果を示す。
【図１５】マクロファージ表現型の変化を表すフローサイトメトリーアッセイの結果を示す。
【図１６】マクロファージがＩＦＮ－γおよび／またはＩＬ－６を発現する様々なＣＡＲＴ細胞と共培養された後のマクロファージ表現型の変化を表すサイトメトリーアッセイの結果を示す。
【図１７】改変細胞によって発現されるＣＡＲおよび治療薬の様々な構築物の概略図を示す。
【図１８】図１７に示す様々なタンパク質を発現するＴ細胞のフローサイトメトリーアッセイの結果を示す。
【図１９】ＣＤ３／ＣＤ２８ダイナビーズの活性化に応答した改変細胞によるＩＬ－６の放出を示す。
【図２０】Ｎａｌｍ６細胞との共培養に応答した改変細胞によるＩＬ－６の放出を示す。
【図２１】ＣＤ３／ＣＤ２８ダイナビーズの活性化に応答した改変細胞によるＩＦＮγの放出を示す。
【図２２】Ｎａｌｍ６　細胞との共培養に応答した改変細胞によるＩＦＮγ（ＩＦＮｇ）の放出を示す。
【図２３】様々なＣＡＲ　Ｔ細胞の殺傷アッセイの結果を示す。
【図２４】改変細胞での特定のタンパク質の発現、およびＮａｌｍ６細胞との共培養に応

答した改変細胞によるＩＦＮγの放出を示す。
【図２５】改変細胞での特定のタンパク質の発現、およびＮａｌｍ６細胞との共培養に応答した改変細胞によるＩＦＮγの放出を示す。
【図２６】改変細胞での特定のタンパク質の発現、およびＣＤ３／ＣＤ２８ダイナビーズの活性化に応答した改変細胞によるＩＬ－１２とＩＦＮγの放出を示す。
【図２７】改変細胞での特定のタンパク質の発現、およびＣＤ３／ＣＤ２８ダイナビーズの活性化に応答した改変細胞によるＩＬ－１２とＩＦＮγの放出を示す。
【図２８】改変細胞での特定のタンパク質の発現、およびＣＤ３／ＣＤ２８ダイナビーズの活性化に応答した改変細胞によるＩＬ－６とＩＦＮγの放出を示す。
【図２９】改変細胞での特定のタンパク質の発現、およびＣＤ３／ＣＤ２８ダイナビーズの活性化に応答した改変細胞によるＩＬ－６とＩＦＮγの放出を示す。
【図３０】様々なＣＡＲ　Ｔ細胞での嫌気性アッセイの結果を示す。
【図３１】ＴＳＨＲ－ＣＡＲＴシステムにおける低酸素に応答して放出されるサイトカインを示す。
【図３２】ＣＡＲ　Ｔ細胞におけるＩＬ－１２発現の誘導に応答して放出されるサイトカインを示す。
【図３３】ＣＡＲ　Ｔ細胞におけるＩＬ－１２発現の誘導に応答して放出されるサイトカインを示す。
【図３４】ＧＵＣＹ２Ｃ－ＣＡＲＴシステムにおける低酸素に応答して放出されるサイトカインを示す。
【図３５】ＣＡＲ Ｔ細胞におけるＩＬ－１２発現の誘導に応答したＩＦＮγ放出を示す。
【図３６】ＡＣＰＰ－ＣＡＲＴシステムにおけるＴ細胞の活性化によって誘導されたＩＬ－６、ＴＮＦα、ＩＦＮγ、およびＧＺＭＢの放出を示す。
【図３７】ＡＣＰＰ－ＣＡＲＴシステムにおける低酸素に応答して改変細胞によって放出されるサイトカインを示す。
【図３８】ＡＣＰＰ－ＣＡＲＴシステムにおける低酸素に応答して改変細胞によって放出されるサイトカインを示す。
【図３９】ＣＡＲ　Ｔ細胞が抗原の有無にかかわらず２４時間培養された後、ＩＬ－６およびＩＦＮγが異なる条件で様々な種類のＣＡＲ　Ｔ細胞によって放出されることを示すサイトカイン放出アッセイの結果を示す。
【図４０】患者００５におけるＣＡＲ　Ｔ細胞注入に応答して放出されるサイトカインのレベルおよび他のパラメータを示す。
【図４１】患者００５におけるＣＡＲ　Ｔ細胞注入に応答して放出されるサイトカインのレベルおよび他のパラメータを示す。
【図４２】患者００５におけるＣＡＲ　Ｔ細胞注入に応答して放出されるサイトカインのレベルおよび他のパラメータを示す。
【図４３】患者００５におけるＣＡＲ　Ｔ細胞注入に応答して放出されるサイトカインのレベルおよび他のパラメータを示す。
【図４４】患者００４におけるＣＡＲ　Ｔ細胞注入に応答した様々なパラメータを示す。
【図４５】患者００４におけるＣＡＲ　Ｔ細胞注入に応答した様々なパラメータを示す。
【図４６】患者００６へのＣＡＲ Ｔ細胞注入に応答して放出されるサイトカインを示す。
【図４７】患者００６へのＣＡＲ Ｔ細胞注入に応答して放出されるサイトカインを示す。
【図４８】ＰＥＴ／ＣＴ画像による患者００５のＣＡＲ　Ｔ細胞注入前後の腫瘍変化を示す。
【図４９】ＣＴ画像による患者００６のＣＡＲ　Ｔ細胞注入前後の腫瘍変化を示す。
【図５０】患者００４、００５、および００６の間で放出されたサイトカインの比較を示す。
【図５１】患者００４、００５、および００６の間で放出されたサイトカインの比較を示す。
【図５２】各群におけるＴ細胞の増殖を示す。

【図５３】ＰＥＴ／ＣＴ画像による患者００７のＣＡＲ　Ｔ細胞注入前後の腫瘍変化を示す。
【図５４】患者００７へのＣＡＲ　Ｔ細胞の注入に応答して放出されたサイトカインを示す。
【図５５】例示的な改変細胞の概略図を示す。
【図５６】改変細胞の例示的な集団の概略図を示す。
【発明を実施するための形態】
【００１０】
別途定義されない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語および科学用語は、本開示が属する技術分野の当業者によって一般的に理解しているものと同じ意味である。本開示の実施または試験において本明細書に記載のものと同様または同等の任意の方法および材料を使用することができるが、好ましい方法および材料も記載されている。本開示の目的のために、以下の用語は次のように定義される。
【００１１】
冠詞「１つ（ａ／ａｎ）」は、１以上は（すなわち、少なくとも１つ）の文法的対象を指すために本明細書で使用される。例として、「ある要素」は１つの要素または１つ以上の要素を意味する。
【００１２】
「約」とは、参照数量、レベル、値、数、頻度、パーセンテージ、寸法、サイズ、量、重量または長さに対する数量、レベル、値、数、頻度、パーセンテージ、寸法、サイズ、量、重量または長さの変化が２０％、１５％、１０％、９％、８％、７％、６％、５％、４％、３％、２％または１％に及ぶことを意味する。
【００１３】
本明細書で使用される「活性化」という用語は、検出可能な細胞の増殖を誘導するのに十分に刺激されている細胞の状態を指す。活性化はまた、誘導されたサイトカイン産生および検出可能なエフェクター機能と関連し得る。「活性化されたＴ細胞」という用語は、特に、細胞分裂しているＴ細胞を指す。
【００１４】
「抗体」という用語は最も広く使用されており、望ましい生物学的活性または機能を有するモノクローナル抗体（全長モノクローナル抗体を含む）、ポリクローナル抗体、多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体）、および抗体フラグメントを指す。本開示における抗体は、例えば、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、Ｆｖ、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ）２とフラグメント、並びに一本鎖抗体とヒト化抗体（Ｈａｒｌｏｗら，　１９９９，　書名：抗体の使用：Ａ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｍａｎｕａｌ、Ｃｏｌｄ　Ｓｐｒｉｎｇ　Ｈａｒｂｏｒ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｐｒｅｓｓ，　ＮＹ；Ｈａｒｌｏｗら，　１９８９，　書名：抗体：Ａ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｍａｎｕａｌ，　Ｃｏｌｄ　Ｓｐｒｉｎｇ　Ｈａｒｂｏｒ，　Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ；Ｈｏｕｓｔｏｎら，　１９８８，　Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　８５：５８７９－５８８３；Ｂｉｒｄら，　１９８８，　Ｓｃｉｅｎｃｅ　２４２：４２３－４２６）を含む様々な形態で存在し得る。
【００１５】
「抗体フラグメント」という用語は、全長抗体の一部、例えば、抗体の抗原結合領域または可変領域を指す。抗体フラグメントの他の例として、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２とＦｖフラグメント、ダイアボディ、線形抗体、一本鎖抗体分子、および抗体フラグメントから形成された多重特異性抗体を含む。
【００１６】
「Ｆｖ」という用語は、完全な抗原認識および抗原結合部位を含む最小の抗体フラグメントを指す。このフラグメントは、緊密で、非共有結合性会合による１つの重鎖可変領域ドメインと１つの軽鎖可変領域ドメインの二量体からなる。これらの２つのドメインを折り畳むことにより、６つの超可変ループ（Ｈ鎖からの３つのループとＬ鎖からの３つのルー

プ）が生じ、抗原結合に使用されるアミノ酸残基を提供し、抗体に抗原結合特異性を付与する。しかしながら、単一の可変ドメイン（または抗原に特異的な３つの相補性決定領域（ＣＤＲ）のみを含むＦｖの半分）であっても、その親和性が結合部位全体（二量体）よりも低いが、抗原を認識して結合する能力がある。

【００１７】

本明細書で使用される「抗体重鎖」は、天然に存在するコンフォメーションですべての抗体分子に存在する２種類のポリペプチド鎖のうちの大きい方を指す。本明細書で使用される「抗体軽鎖」は、天然に存在するコンフォメーションですべての抗体分子に存在する２種類のポリペプチド鎖のうちの小さい方を指し、κおよびλ軽鎖は、２つの主要な抗体軽鎖アイソタイプを指す。

【００１８】

「合成抗体」という用語は、例えば、バクテリオファージによって発現される抗体などの、組換えＤＮＡ技術を使用して生成される抗体を指す。前記用語はまた、抗体をコードするＤＮＡ分子の合成、および抗体を得るためまたは抗体をコードするアミノ酸を得るためのＤＮＡ分子の発現によって生成された抗体を含む。合成ＤＮＡは、当技術分野で利用可能でよく知られている技術を使用して得られる。

【００１９】

「抗原」という用語は、抗体産生、または特異的免疫機能を持つ細胞の活性化、またはその両方を含み得る、免疫応答を誘発する分子を指す。抗原は、すべてのタンパク質やペプチドを含む任意の高分子、または組換えやゲノムＤＮＡに由来する分子を含む。例えば、ＤＮＡは、免疫応答を誘発するタンパク質またはペプチドをコードするヌクレオチド配列または一部のヌクレオチド配列を含むため、本明細書で使用される用語「抗原」をコードする。抗原は、遺伝子の全長ヌクレオチド配列によってのみコードされる必要はない。抗原は、組織サンプル、腫瘍サンプル、細胞または生体液を含む生体サンプルから生成、合成、または誘導することができる。

【００２０】

本明細書で使用される、「抗腫瘍作用」という用語は、腫瘍体積の減少、腫瘍細胞数の減少、転移数の減少、腫瘍細胞増殖の減少、腫瘍細胞生存数の減少、腫瘍細胞を有する被検体の平均余命の増加または癌性病態に関連する様々な生理学的症状の改善に関連する生物学的作用を指す。「抗腫瘍作用」は、そもそも腫瘍の発生を予防する際のペプチド、ポリヌクレオチド、細胞および抗体の能力によって明らかにすることができる。

【００２１】

「自己抗原」という用語は、免疫系によって外来であると誤認される内因性抗原を指す。自己抗原には、細胞表面受容体を含む、細胞タンパク質、リンタンパク質、細胞表面タンパク質、細胞脂質、核酸、糖タンパク質が含まれる。

【００２２】

「自己」という用語は、後に同じ被検体に再導入される、被検体に由来する材料を説明するために使用される。

【００２３】

「同種異系」という用語は、同じ種の異なる被検体に由来する移植片を説明するために使用される。一例として、ドナー被検体は、関連または非関連またはレシピエント被験体であり得るが、ドナー被検体はレシピエント被験体と同様の免疫系マーカーを有する。

【００２４】

「異種」という用語は、異なる種に由来する被検体の移植片を説明するために使用される。一例として、ドナー被検体はレシピエント被験体とは異なる種に由来し、ドナー被検体とレシピエント被験体は遺伝的および免疫学的に不適合である場合がある。

【００２５】

「癌」という用語は、異常な細胞の急速で制御されない成長を特徴とする疾患を指すために使用される。癌細胞は、局所的に転移し、または血流とリンパ系を介して体の他の部位に転移する可能性がある。様々な癌の例としては、乳癌、前立腺癌、卵巣癌、子宮頸癌、

皮膚癌、膵臓癌、結腸直腸癌、腎臓癌、肝臓癌、脳癌、リンパ腫、白血病、肺癌などが含まれる。

【００２６】

明細書全体において、文脈によって別段の解釈が必要でない限り、「備える（ｃｏｍｐｒｉｓｅ）」、「含む（ｉｎｃｌｕｄｅｓ）」および「含む（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」という言葉は、前記ステップや要素或いはステップや要素の群を含むことを示唆するが、他のステップや要素或いはステップや要素の群を除外しないものと理解される。

【００２７】

「・・・からなる」という語句は、「・・・からなる」という語句の後のあらゆるものを含み、かつそれに限定されることを意味する。したがって、「・・・からなる」という語句は、リストされた要素が必要または必須であり、他の要素が存在し得ないことを示す。

【００２８】

「基本的には・・・からなる」という語句は、語句の後にリストされた任意の要素を含み、かつ本開示においてリストされた要素に対して指定された活動または動作を妨害しない、または寄与する他の要素を含み得ることを意味する。したがって、「基本的には・・・からなる」という語句は、リストされた要素が必要または必須であるが、他の要素は選択可能であり、リストされた要素の活動または動作に影響するかどうかに応じて、存在し得る場合と存在し得ない場合があることを示す。

【００２９】

「相補的」および「相補性」という用語は、塩基対の法則によって関連するポリヌクレオチド（すなわち、ヌクレオチド配列）を指す。例えば、配列「Ａ－Ｇ－Ｔ」は配列「Ｔ－Ｃ－Ａ」と相補的である。相補性は、核酸の一部の塩基のみが塩基対の法則に従って一致する「部分的な」相補性であってもよく、核酸間に存在する「完全な」または「全体的な」相補性であってもよい。核酸鎖間の相補性の程度は、核酸鎖間のハイブリダイゼーションの効率と強度に大きな影響を与える。

【００３０】

「対応する（ｃｏｒｒｅｓｐｏｎｄｓ　ｔｏ）」または「対応する（ｃｏｒｒｅｓｐｏｎｄｉｎｇ　ｔｏ）」という用語は、（ａ）参照ポリヌクレオチド配列の全部または一部と実質的に同一または相補的であるか、ペプチドまたはタンパク質におけるアミノ酸配列と同一のアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列を有するポリヌクレオチド、または（ｂ）参照ペプチドまたはタンパク質におけるアミノ酸配列と実質的に同一のアミノ酸配列を有するペプチドまたはポリペプチド、を指す。

【００３１】

「共刺激リガンド」という用語は、抗原提示細胞（例えば、ＡＰＣ、樹状細胞、Ｂ細胞など）上の分子を指し、それがＴ細胞上の同族の共刺激分子に特異的に結合し、それによって、例えば、ＴＣＲ／ＣＤ３複合体とペプチドが担持されたＭＨＣ分子との結合によって提供される一次シグナルほかに、増殖、活性化、分化および他の細胞応答のうちの少なくとも１つを含むＴ細胞応答を媒介するシグナルを提供する。共刺激リガンドは、Ｂ７－１（ＣＤ８０）、Ｂ７－２（ＣＤ８６）、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－Ｌ２、４－１ＢＢＬ、ＯＸ４０Ｌ、誘導性共刺激リガンド（ＩＣＯＳ－Ｌ）、細胞間接着分子（ＩＣＡＭ）、ＣＤ３０Ｌ、ＣＤ４０、ＣＤ７０、ＣＤ８３、ＨＬＡ－Ｇ、ＭＩＣＡ、ＭＩＣＢ、ＨＶＥＭ、リンホトキシンベータ受容体、３／ＴＲ６、ＩＬＴ３、ＩＬＴ４、ＨＶＥＭ、ＣＤ７のリガンド、Ｔｏｌｌリガンド受容体に結合するアゴニストまたは抗体およびＢ７－Ｈ３と特異的に結合するリガンドを含むことができる。共刺激リガンドは、特に、ＣＤ２７、ＣＤ２８、４－１ＢＢ、ＯＸ４０、ＣＤ３０、ＣＤ４０、ＰＤ－１、ＩＣＯＳ、リンパ球機能関連抗原－１（ＬＦＡ－１）、ＣＤ２、ＣＤ７、ＬＩＧＨＴ、ＮＫＧ２Ｃ、Ｂ７－Ｈ３およびＣＤ８３と特異的に結合するリガンドなど、Ｔ細胞に存在する共刺激分子と特異的に結合するアゴニストまたは抗体、をさらに含む。

【００３２】

「共刺激分子」という用語は、共刺激リガンドに特異的に結合し、それによって増殖など

のＴ細胞による共刺激応答を媒介する、Ｔ細胞上の同族結合パートナーを指す。共刺激分子は、ＭＨＣクラスＩ分子、ＢＴＬＡおよびＴｏｌｌ様受容体を含む。

【００３３】

「共刺激シグナル」という用語は、ＴＣＲ／ＣＤ３ライゲーションなどの一次シグナルと組み合わせて、Ｔ細胞の増殖および／または主要分子のアップレギュレーションまたはダウンレギュレーションを引き起こすシグナルを指す。「疾患」および「病状」という用語は、互換的に使用されることもあり、特定の疾患または病状の病原性物質が分からない（したがって、病因がまだ解明されていない）可能性があるため、疾患としてまだ周知されておらず、臨床医によって多かれ少なかれ特定の症状が特定されている望ましくない状態または症候群としてのみ認識されているという点で、異なることもある。「疾患」とは、被検体の健康状態が恒常性を維持できない状態であり、疾患が改善されなければ、被検体の健康が悪化し続ける状態である。対照的に、被検体の「病症」とは、動物が恒常性を維持できる健康状態であるが、その動物の健康状態が、病症がない場合よりも好ましくない状態である。無治療のまま放置しても、病症があるからといって、動物の健康状態がさらに低下するとは限らない。

【００３４】

「有効」という用語は、望ましい、期待された、または意図された結果を達成するのに十分であることを指す。例えば、治療設定における「有効量」は、治療上または予防上の有益性をもたらすのに十分な化合物の量であり得る。

【００３５】

「コード化」という用語は、決定されたヌクレオチドの配列（すなわち、ｒＲＮＡ、ｔＲＮＡおよびｍＲＮＡ）、または決定されたアミノ酸配列およびその結果として生じる生物学的特性のいずれかを有する生物学的プロセスにおいて、他のポリマーおよび高分子の合成のためのテンプレートとして機能するための、遺伝子、ｃＤＮＡまたはｍＲＮＡなどのポリヌクレオチドにおける特定ヌクレオチド配列の固有特性を指す。したがって、遺伝子に対応するｍＲＮＡの転写および翻訳が、細胞または他の生物学的系においてタンパク質を産生する場合に、前記遺伝子は前記タンパク質をコードする。（「Ｕ」で「Ｔ」が置換されている場合を除き）ｍＲＮＡ配列と同一であり、そのヌクレオチド配列が通常は配列表に記載されているコード化鎖と、遺伝子またはｃＤＮＡ転写のテンプレートとして使用される非コード化鎖は、いずれも、前記遺伝子またはｃＤＮＡのタンパク質または他の産物コード化と称呼することができる。

【００３６】

「外因性」という用語は、野生型の細胞または生体に天然に存在しないが、通常は分子生物学的技術によって細胞内に導入される分子を指す。外因性ポリヌクレオチドの例には、ベクター、プラスミドおよび／または所望のタンパク質をコードする人工核酸構築物が含まれる。ポリヌクレオチドおよびタンパク質に関して、「内因性」または「自然的」という用語は、所与の野生型の細胞または生体内に見られる天然に存在するポリヌクレオチドまたはアミノ酸配列を指す。また、分子生物学的技術によって、第１の生体から単離して第２の生体に転移された特定のポリヌクレオチド配列は、通常は第２の生体に対して「外因性」のポリヌクレオチドまたはアミノ酸配列と見なされる。特定の実施形態では、ポリヌクレオチド配列は、分子生物学的技術によって、そのようなポリヌクレオチド配列をすでに含んでいる微生物に「導入」することができ、例えば、本来なら天然に存在するポリヌクレオチド配列の１つ以上の他のコピーを作成して、コードされたポリペプチドの過剰発現を促進する。

【００３７】

「発現または過剰発現」という用語は、特定のヌクレオチド配列の、例えばそのプロモーターによって駆動される前駆体または成熟タンパク質への転写および／または翻訳を指す。「過剰発現」は、形質転換された生体または細胞における遺伝子産物の収量が、正常または形質転換されていない生体または細胞における収量を超えることを意味する。本明細書で定義されるように、「発現」という用語は、発現または過剰発現を指す。

【００３８】
「発現ベクター」という用語は、発現されるヌクレオチド配列に動作可能に連結された発現制御（調節）配列を含む組換えポリヌクレオチドを含むベクターを指す。発現ベクターは、発現のための十分なシス作用要素を含み、発現のための他の要素は、宿主細胞によって提供され、またはインビトロ発現系において提供され得る。発現ベクターは、当技術分野で知られている、組換えポリヌクレオチドを組み込んだすべてのもの、例えば、（例えば、裸の、またはリポソームに含まれている）コスミド、プラスミドおよびウイルス（例えば、レンチウイルス、レトロウイルス、アデノウイルスおよびアデノ随伴ウイルス）を含む。
【００３９】
「相同」という用語は、２つの比較される配列の１つの位置が同じ塩基またはアミノ酸モノマーサブユニットによって占められている場合、２つのポリペプチド間または２つのポリヌクレオチド間の配列類似性または配列同一性を意味し、例えば、２つのＤＮＡ分子のそれぞれの位置がアデニンによって占められている場合、分子は前記位置で相同である。２つの配列間の相同性の割合は、２つの配列が共有している一致する、または相同な位置の数を、比較された位置の数で割った値×１００の関数である。例えば、２つの配列における１０個の位置のうち６個の位置が一致し、または相同であれば、２つの配列は６０％の相同性を有する。例えば、ＤＮＡ配列ＡＴＴＧＣＣとＴＡＴＧＧＣは５０％の相同性を有する。最大の相同性を与えるために、２つの配列が整列されたときに比較が行われる。
【００４０】
「免疫グロブリン」または「Ｉｇ」という用語は、抗体として機能するタンパク質のクラスを指す。このようなタンパク質に含まれる抗体は、ＩｇＡ、ＩｇＧ、ＩｇＭ、ＩｇＤおよびＩｇＥの５つである。ＩｇＡは、唾液、涙、母乳、消化管分泌物、呼吸器や生殖器の粘液分泌物などの体内分泌物に存在する一次抗体である。ＩｇＧは、最も一般的な循環抗体である。ＩｇＭは、ほとんどの被検体における一次免疫応答で産生される主な免疫グロブリンである。それは、凝集、補体固定および他の抗体応答において最も効率的な免疫グロブリンであり、細菌やウイルスからの防御に重要な役割を果たしている。ＩｇＤは、既知の抗体機能を有しないが、抗原受容体として機能し得る免疫グロブリンである。ＩｇＥは、アレルゲンへの暴露時に、肥満細胞および好塩基球からのメディエーターの放出を引き起こすことにより、即時型の過敏症を媒介する免疫グロブリンである。
【００４１】
「単離」という用語は、基本的または実質的には、通常、その自然状態でそれに付随する成分を含まない物質を指す。前記物質は、細胞、またはタンパク質や核酸などの高分子であり得る。例えば、本明細書で使用される「単離ポリヌクレオチド」は、天然に存在する状態でそれに隣接する配列から精製されたポリヌクレオチド、例えば、フラグメントに通常隣接する配列から除去されたＤＮＡフラグメントを指す。あるいは、本明細書で使用される「単離ペプチド」または「単離ポリペプチド」などは、ペプチドまたはポリペプチド分子を、その自然な細胞環境から、および細胞の他の成分との会合から、インビトロで単離および／または精製したペプチドを指す。
【００４２】
「実質的に精製された」という用語は、通常、その自然状態でそれに会合する成分を基本的に含まない物質を指す。例えば、実質的に精製された細胞は、その天然に存在する状態または自然状態で通常関連している他の細胞種類から単離された細胞を指す。特定の場合には、実質的に精製された細胞集団は均質な細胞集団を指す。それ以外の場合には、この用語は単に、天然状態でそれと自然に会合している細胞から単離された細胞を指す。実施形態では、細胞はインビトロで培養される。実施形態では、細胞はインビトロで培養されない。
【００４３】
本開示の文脈では、一般的に存在する核酸塩基に以下の略語が使用される。「Ａ」はアデノシン、「Ｃ」はシトシン、「Ｇ」はグアノシン、「Ｔ」はチミジン、「Ｕ」はウリジン

を指す。
【００４４】
特に指定のない限り、「アミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列」は、互いに縮退バージョンであり、かつ同じアミノ酸配列をコードするすべてのヌクレオチド配列を含む。タンパク質またはＲＮＡをコードするヌクレオチド配列という語句は、さらに、タンパク質をコードするヌクレオチド配列がある形態で１つ以上のイントロンを含んでもよい程度でイントロン（１つ以上）を含み得る。
【００４５】
「レンチウイルス」という用語は、レトロウイルス科の１属を指す。レンチウイルスは、レトロウイルスの中でも独特であり、非分裂細胞に感染することができ、また、大量の遺伝子情報を宿主細胞のＤＮＡに送り込むことができるため、遺伝子送達ベクターとしては最も効率的な方法の１つである。さらに、レンチウイルスを用いることで、遺伝情報を宿主染色体に組み込むことができ、安定して形質導入された遺伝情報が得られる。ＨＩＶ、ＳＩＶおよびＦＩＶはすべてレンチウイルスの例である。レンチウイルスに由来するベクターは、有意なレベルの遺伝子導入をインビボで達成する手段を提供する。
【００４６】
「調節」という用語は、治療をしない、または化合物を使用しない場合の被検体における応答レベルと比較して、および／またはそれ以外は同一であるが未治療の被検体における応答レベルと比較して、被検体における応答レベルの検出可能な増加または減少を媒介することを指す。前記用語は、天然のシグナルや応答を干渉し、および／または影響を与え、それによって被検体、好ましくはヒトにおいて有益な治療応答を媒介することを包含する。
【００４７】
核酸は、別のポリヌクレオチドと機能的な関係に置かれたときに、「動作可能に連結されている」。例えば、プレ配列または分泌リーダーのＤＮＡは、ポリペプチドの分泌に関与するプレタンパク質として発現している場合には、ポリペプチドのＤＮＡに動作可能に連結されており、プロモーターまたはエンハンサーは、配列の転写に影響を与える場合には、コード配列に動作可能に連結されており、または、リボソーム結合部位は、翻訳を容易にするように配置されている場合には、コード化配列に動作可能に連結されている。
【００４８】
「転写制御下」という用語は、ＲＮＡポリメラーゼによる転写の開始およびポリヌクレオチドの発現を制御（調節）するために、プロモーターがポリヌクレオチドに動作可能に連結され、且つポリヌクレオチドに対して正しい位置および配向にあることを指す。
【００４９】
「過剰発現された」腫瘍抗原または腫瘍抗原の「過剰発現」という用語は、特定の組織または臓器からの正常な細胞における発現レベルに対する、患者の前記組織または臓器の固形腫瘍などの疾患領域からの細胞における腫瘍抗原の異常な発現レベルを示すことを意図する。腫瘍抗原の過剰発現を特徴とする固形腫瘍または血液悪性腫瘍を有する患者は、当技術分野で知られている標準的なアッセイによって確定することができる。
【００５０】
治療される可能性のある癌には、血管新生されていない、またはまだ実質的に血管新生されていない腫瘍、および血管新生された腫瘍が含まれ得る。癌には、非固形腫瘍（例えば、白血病、リンパ腫、および多発性骨髄腫などの血液腫瘍）、または固形腫瘍が含まれ得る。本開示のＣＡＲで治療される癌の種類には、癌腫、芽細胞腫および肉腫、ならびに特定の白血病またはリンパ系悪性腫瘍、良性および悪性腫瘍、ならびに肉腫、癌腫や黒色腫などの悪性腫瘍が含まれるが、これらに限定されるものではない。成人腫瘍／癌および小児腫瘍／癌も含まれる。
【００５１】
血液癌は、血液または骨髄の癌である。血液癌（または血行性癌）癌の例としては、急性白血病（急性リンパ球性白血病、急性骨髄球性白血病、急性骨髄性白血病、骨髄芽球性、

前骨髄球性、骨髄単球性、単球性の白血病や赤白血病など）、慢性白血病（慢性骨髄球性（顆粒球性）白血病、慢性骨髄性白血病や慢性リンパ性白血病など）、真性多血症、リンパ腫、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫（低悪性度型および高悪性度型）、多発性骨髄腫、ウォルデンストロームマクログロブリン血症、重鎖病、骨髄異形成症候群、ヘアリー細胞白血病および骨髄異形成症を含む白血病が含まれる。

【００５２】

固形腫瘍は、通常、嚢胞や液状の領域を含まない異常な組織の塊である。固形腫瘍には、良性のものと悪性のものがある。様々な種類の固形腫瘍は、それらを形成する細胞の種類に応じて命名される（肉腫、癌腫やリンパ腫など）。肉腫や癌腫などの固形腫瘍の例として、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨肉腫および他の肉腫、滑膜腫、中皮腫、ユーイング腫瘍、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、結腸癌、リンパ系悪性腫瘍、膵臓癌、乳癌、肺癌、卵巣癌、前立腺癌、肝細胞癌、扁平上皮癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、甲状腺髄様癌、甲状腺乳頭癌、褐色細胞腫皮脂腺癌、乳頭癌、乳頭腺癌、髄様癌、気管支癌、腎細胞癌、肝臓癌、胆管癌、絨毛癌、ウィルムス腫瘍、子宮頸癌、精巣腫瘍、セミノーマ、膀胱癌、黒色腫およびＣＮＳ（中枢神経系）腫瘍（神経膠腫（脳幹神経膠腫や混合神経膠腫など）、膠芽腫（多形性膠芽腫とも称される）、星細胞腫、ＣＮＳリンパ腫、胚細胞腫、髄芽腫、神経鞘腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、松果体腫、血管芽細胞腫、聴神経腫、乏突起神経膠腫、髄膜腫、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫や脳転移など）が含まれる。

【００５３】

固形腫瘍抗原は、固形腫瘍で発現される抗原である。実施形態では、固形腫瘍抗原はまた、健康な組織において低レベルで発現される。固形腫瘍抗原およびその関連する疾患腫瘍の例を表１に記載する。

【００５４】

【表１】

表　1

固形腫瘍抗原	疾患腫瘍
ＰＲＬＲ	乳癌
ＣＬＣＡ１	結腸直腸癌
ＭＵＣ１２	結腸直腸癌
ＧＵＣＹ２Ｃ	結腸直腸癌
ＧＰＲ３５	結腸直腸癌
ＣＲ１Ｌ	胃癌
ＭＵＣ１７	胃癌
ＴＭＰＲＳＳ１１Ｂ	食道癌
ＭＵＣ２１	食道癌
ＴＭＰＲＳＳ１１Ｅ	食道癌
ＣＤ２０７	膀胱癌
ＳＬＣ３０Ａ８	膵臓癌
ＣＦＣ１	膵臓癌
ＳＬＣ１２Ａ３	子宮頸癌
ＳＳＴＲ１	子宮頸腫瘍
ＧＰＲ２７	卵巣腫瘍
ＦＺＤ１０	卵巣腫瘍
ＴＳＨＲ	甲状腺腫瘍
ＳＩＧＬＥＣ１５	尿路上皮癌
ＳＬＣ６Ａ３	腎臓癌
ＫＩＳＳ１Ｒ	腎臓癌
ＱＲＦＰＲ	腎臓癌：
ＧＰＲ１１９	膵臓癌
ＣＬＤＮ６	子宮内膜癌／尿路上皮癌
ＵＰＫ２	尿路上皮癌（膀胱癌を含む）
ＡＤＡＭ１２	乳癌、膵臓癌など
ＳＬＣ４５Ａ３	前立腺癌
ＡＣＰＰ	前立腺癌
ＭＵＣ２１	食道癌
ＭＵＣ１６	卵巣癌
ＭＳ４Ａ１２	結腸直腸癌
ＡＬＰＰ	子宮内膜癌
ＣＥＡ	結腸直腸腫瘍
ＥｐｈＡ２	神経膠腫
ＦＡＰ	中皮腫
ＧＰＣ３	肺扁平上皮癌
ＩＬ１３－Ｒα２	神経膠腫
メソテリン	転移性癌
ＰＳＭＡ	前立腺癌
ＲＯＲ１	乳・肺癌腫
ＶＥＧＦＲ－ＩＩ	転移性癌
ＧＤ２	神経芽細胞腫
ＦＲ－α	卵巣癌腫
ＥｒｂＢ２	癌腫
ＥｐＣＡＭ	癌腫
ＥＧＦＲｖＩＩＩ	神経膠腫-膠芽腫
ＥＧＦＲ	神経膠腫-ＮＳＣＬ癌
ｔＭＵＣ１	胆管癌腫、膵臓癌、乳癌
Ｂ７－Ｈ３	ユーイング肉腫（骨腫瘍）、横紋筋肉腫、腎芽細胞腫、神経芽細胞腫および髄芽細胞腫（脳腫瘍）

【００５５】
組成物の「非経口投与」という用語は、例えば、皮下（ｓ．ｃ．）、静脈内（ｉ．ｖ．）、筋肉内（ｉ．ｍ．）、胸骨内注射または注入技術を含む。
【００５６】
「患者」、「被検体」や「個体」などの用語は、本明細書で互換的に使用可能であり、かつ、本明細書に記載される方法に適合する任意のヒトまたは動物を指す。特定の非限定的な実施形態では、患者、被検体または個体は、ヒトまたは動物である。実施形態では、「被検体」という用語は、免疫応答が誘発され得る生体（例えば、哺乳動物）を含むことが意図される。被検体の例には、ヒト、およびイヌ、ネコ、マウス、ラットおよびそれらの遺伝子組み換え種などの動物が含まれる。
【００５７】
治療を必要とする被検体または治療が必要な被検体には、治療を必要とする疾患、病状または病症を有する被検体が含まれる。治療が必要な被検体には、疾患、病状または病症の予防のために治療が必要な被検体も含まれる。実施形態では、疾患、病状、または病症は癌である。
【００５８】
「ポリヌクレオチド」または「核酸」という用語は、ｍＲＮＡ、ＲＮＡ、ｃＲＮＡ、ｒＲＮＡ、ｃＤＮＡまたはＤＮＡを指す。前記用語は、通常、リボヌクレオチドもしくはデオキシヌクレオチド、またはいずれかの種類のヌクレオチドの改変された形態の、長さが少なくとも１０塩基のヌクレオチドの重合体形態を指す。前記用語は、一本鎖や二本鎖形態を含む核酸のすべての形態を含む。
【００５９】
「ポリヌクレオチド変異体」および「変異体」などの用語は、参照ポリヌクレオチド配列と実質的な配列同一性を示すポリヌクレオチド、または以下に定義される厳密な条件で参照配列にハイブリダイズするポリヌクレオチドを指す。これらの用語は、さらに少なくとも１つのヌクレオチドの付加、欠失または置換によって参照ポリヌクレオチドと区別されるポリヌクレオチドを含む。したがって、「ポリヌクレオチド変異体」および「変異体」という用語は、１つ以上のヌクレオチドが付加または欠失されたか、異なるヌクレオチドに置換されたポリヌクレオチドを含む。この点に関して、当技術分野でよく理解されるように、参照ポリヌクレオチド対して、突然変異、付加、欠失および置換を含む特定の変異を生じさせることができ、それにより、変異されたポリヌクレオチドは参照ポリヌクレオチドの生物学的機能または活性を保持するか、参照ポリヌクレオチドに対して活性が増加する（すなわち、最適化される）。ポリヌクレオチド変異体は、例えば、本明細書に記載される参照ポリヌクレオチド配列と少なくとも５０％（および少なくとも５１％～少なくとも９９％およびその間のすべての整数パーセンテージ、例えば、９０％、９５％または９８％）の配列同一性を有するポリヌクレオチドを含む。「ポリヌクレオチド変異体」および「変異体」という用語は、天然に存在する対立遺伝子変異体およびオルソログをも含む。
【００６０】
「ポリペプチド」、「ポリペプチドフラグメント」、「ペプチド」および「タンパク質」という用語は、本明細書では同じ意味で用いられ、アミノ酸残基のポリマーならびにその変異体および合成類似体を指す。したがって、これらの用語は、１つ以上のアミノ酸残基が合成の天然に存在しないアミノ酸であるアミノ酸ポリマー、例えば、対応する天然に存在するアミノ酸の化学類似体、および天然に存在するアミノ酸ポリマーに適用される。特定の態様において、ポリペプチドは、通常、様々な化学反応を触媒する（すなわち、その速度を上げる）酵素ポリペプチドまたは「酵素」を含み得る。
【００６１】
「ポリペプチド変異体」という用語は、少なくとも１つのアミノ酸残基の付加、欠失または置換によって参照ポリペプチド配列と区別されるポリペプチドを指す。特定の実施形態では、ポリペプチド変異体は、同類または非同類的であり得る１つ以上の置換によって参

照ポリペプチドと区別される。特定の実施形態では、ポリペプチド変異体は同類置換した変異体を含み、この点において、いくつかのアミノ酸は、ポリペプチド活性の性質を変えることなく、ほぼ同類の特性を有する他のアミノ酸に変更され得ることは、当技術分野でよく理解されている。ポリペプチド変異体はまた、１つ以上のアミノ酸が付加または欠失されたか、異なるアミノ酸残基によって置換されたポリペプチドを含む。

【００６２】

「プロモーター」という用語は、細胞の合成機構が認識され、または合成機構の導入によって、ポリヌクレオチド配列の特定の転写を開始するために必要なＤＮＡ配列を指す。「発現制御（調節）配列」という用語は、特定の宿主生物において動作可能に連結されたコード化配列を発現させるために必要なＤＮＡ配列を指す。原核生物に適した制御（調節）配列は、例えば、プロモーター、任意選択的なオペレーター配列およびリボソーム結合部位を含む。真核細胞はプロモーター、ポリアデニル化シグナルおよびエンハンサーを利用することが知られている。

【００６３】

「結合（ｂｉｎｄ）」、「結合（ｂｉｎｄｓ）」または「・・・と相互作用する」という用語は、サンプルまたは生体中の第２の分子を認識して付着するが、サンプル中の他の構造的に無関係な分子を基本的に認識または付着しない分子を指す。本明細書で抗体に関して使用される「特異的に結合する」という用語は、特異的な抗原を認識するが、サンプル中の他の分子を基本的に認識または結合しない抗体を指す。例えば、１つの種からの抗原と特異的に結合する抗体は、１つ以上の種からのその抗原にも結合し得る。しかし、このような種間の反応性は、それ自体が抗体の特異的な分類を変えるものではない。別の例では、抗原と特異的に結合する抗体は、抗原の異なる対立遺伝子形態にも結合し得る。しかしながら、このような交差反応性は、それ自体が抗体の特異的な分類を変えるものではない。特定の場合には、「特異的結合（ｓｐｅｃｉｆｉｃ　ｂｉｎｄｉｎｇ）」または「特異的に結合する（ｓｐｅｃｉｆｉｃａｌｌｙ　ｂｉｎｄｉｎｇ）」という用語は、抗体、タンパク質またはペプチドと第２の化学種との相互作用に関して使用することができ、その相互作用が化学種上の特定の構造（例えば、抗原決定基またはエピトープ）の存在に依存することを意味する；例えば、抗体は、任意のタンパク質ではなく、特定のタンパク質構造を認識して結合する。抗体がエピトープ「Ａ」に特異的である場合、標識「Ａ」および抗体を含む反応において、エピトープＡ（または遊離の非標識Ａ）を含む分子が存在すると、抗体に結合する標識Ａの量が減少する。

【００６４】

「統計的に有意」とは、その結果が偶然に発生する可能性が低いことを意味する。統計的有意性は、当技術分野で知られている任意の方法で決定することができる。一般的に使用される有意性の尺度は、帰無仮説が真であった場合に観測された事象が発生する頻度や確率を表すｐ値を含む。得られたｐ値が有意レベルよりも小さい場合、帰無仮説は棄却される。単純な場合に、有意レベルはｐ値が０．５以下と定義される。「減少した」または「低下した」または「より少ない」量は、通常、「統計的に有意な」または生理学的に有意な量であり、本明細書に記載の量またはレベルの約１．１、１．２、１．３、１．４、１．５、１．６、１．７、１．８、１．９、２、２．５、３、３．５、４、４．５、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、３０、４０または５０倍以上（例えば、１００、５００、１０００倍）（１以上のすべての整数および小数点、例えば１．５、１．６、１．７、１．８などを含む）の減少を含む。

【００６５】

「刺激」という用語は、刺激分子（例えば、ＴＣＲ／ＣＤ３複合体）がその同族リガンドと結合することにより、ＴＣＲ／ＣＤ３複合体を介したシグナル伝達などのシグナル伝達イベントを媒介することで誘導される一次応答を指す。刺激は、特定の分子の発現の変化、例えば、ＴＧＦ－βの低減および／または細胞骨格構造の再編成を媒介することができる。

【００６６】

「刺激分子」という用語は、抗原提示細胞上に存在する同族刺激リガンドと特異的に結合するＴ細胞上の分子を指す。例えば、刺激分子に由来する機能的シグナル伝達ドメインとしては、Ｔ細胞受容体複合体と関連するゼータ鎖が挙げられる。刺激分子には、シグナル伝達を担うドメインが含まれる。

【００６７】

「刺激リガンド」という用語は、抗原提示細胞（例えば、ＡＰＣ、樹状細胞、Ｂ細胞など）上に存在する場合、Ｔ細胞などの細胞上の同族結合パートナー（本明細書では「刺激分子」と称する）に特異的に結合でき、それによって、活性化、免疫応答の開始、増殖など、Ｔ細胞による一次応答を媒介するリガンドを指す。刺激リガンドは当技術分野で周知であり、特に、ペプチドを搭載したＭＨＣ　クラスＩ分子、抗ＣＤ３抗体、スーパーアゴニスト抗－ＣＤ２８抗体、およびスーパーアゴニスト抗－ＣＤ２抗体を包含する。

【００６８】

「治療的」という用語は、治療および／または予防を指す。治療効果は、病状の抑制、寛解、根絶または病状の緩和によって得られる。

【００６９】

「治療上有効な量」という用語は、研究者、獣医、医師または他の臨床医が求めている組織、系または被検体の生物学的または医学的応答を誘発する本発明の化合物の量を指す。「治療上有効な量」という用語は、化合物を投与することにより、治療される病症または疾患の１つ以上の徴候または症状の進行を防止するか、またはある程度軽減するのに十分な量を含意する。治療上有効な量は、化合物、疾患とその重症度、ならびに治療される被検体の年齢、体重などの要因によって異なる。

【００７０】

「疾患を治療する」という用語は、被検体が経験する疾患または病症の少なくとも１つの徴候または症状の頻度または重症度を減少させることを指す。

【００７１】

「トランスフェクトされた」または「形質転換された」または「形質導入された」という用語は、外因性核酸が宿主細胞に転移または導入されたプロセスを指す。「トランスフェクトされた」または「形質転換された」または「形質導入された」細胞は、外因性核酸でトランスフェクト、形質転換または形質導入された細胞である。前記細胞は、一次被験細胞およびその子孫を含む。

【００７２】

「ベクター」という用語は、単離核酸を構成するポリヌクレオチドで、単離核酸を細胞の内部に送達するために使用できるものを指す。線状ポリヌクレオチド、イオン性または両親媒性の化合物に関連するポリヌクレオチド、プラスミドおよびウイルスを含む、数多くのベクターが当技術分野で知られている。したがって、「ベクター」という用語は、自律的に複製するプラスミドやウイルスを含む。前記用語はまた、細胞への核酸の転移を促進する非プラスミドおよび非ウイルス化合物、例えば、ポリリジン化合物、リポソームなどを含む。ウイルスベクターの例としては、アデノウイルスベクター、アデノ随伴ウイルスベクター、レトロウイルスベクターなどが含まれる。例えば、レンチウイルスは複合型レトロウイルスであり、一般的なレトロウイルス遺伝子ｇａｇ、ｐｏｌおよびｅｎｖに加えて、制御機能または構成機能を持つ他の遺伝子をさらに含む。レンチウイルスベクターは当技術分野で周知である。レンチウイルスのいくつかの例には、ヒト免疫不全ウイルス：ＨＩＶ－１、ＨＩＶ－２およびサル免疫不全ウイルス：ＳＩＶが含まれる。レンチウイルスベクターは、ＨＩＶ病原性遺伝子を多重に減衰させて産生されており、例えば、ｅｎｖ、ｖｉｆ、ｖｐｒ、ｖｐｕやｎｅｆといった遺伝子を削除することで、生物学的に安全なベクターを産生することができる。

【００７３】

範囲：本開示全体を通して、本開示の様々な態様を範囲形式で提示することができる。理解されるように、範囲形式の説明は、単に利便性と簡潔性のためのものであり、本開示の範囲を融通性なく制限するものとして解釈されるべきではない。したがって、範囲の説明

は、その範囲内の個々の数値だけでなく、可能なすべてのサブ範囲を具体的に開示しているものと考えるべきである。例えば、１から６までのような範囲の説明は、１から３まで、１から４まで、１から５まで、２から４まで、２から６まで、３から６までのサブ範囲と、その範囲内の個々の数字、例えば１、２、２．７、３、４、５、５．３、６が具体的に開示されていると考えるべきである。これは、範囲の広さに関係なく適用される。

【００７４】

「キメラ抗原受容体」（ＣＡＲ）分子とは、少なくとも細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、細胞質ドメインまたは細胞内ドメインを含む組換えポリペプチドのことであ。実施形態では、ＣＡＲのドメインは同じポリペプチド鎖、例えば、キメラ融合タンパク質上にある。実施形態では、ドメインは異なるポリペプチド鎖上にあり、例えば、ドメインは連続していない。

【００７５】

ＣＡＲ分子の細胞外ドメインには、抗原結合ドメインが含まれる。実施形態では、抗原結合ドメインは、Ｂ細胞の表面にある抗原、例えば、細胞表面分子またはマーカーに結合する。実施形態では、Ｂ細胞の細胞表面分子が、ＣＤ１９、ＣＤ２２、ＣＤ２０、ＢＣＭＡ、ＣＤ５、ＣＤ７、ＣＤ２、ＣＤ１６、ＣＤ５６、ＣＤ３０、ＣＤ１４、ＣＤ６８、ＣＤ１１ｂ、ＣＤ１８、ＣＤ１６９、ＣＤ１ｃ、ＣＤ３３、ＣＤ３８、ＣＤ１３８、またはＣＤ１３を含む。実施形態では、Ｂ細胞の細胞表面分子が、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ２２、またはＢＣＭＡを含む。特定の実施形態では、Ｂ細胞の細胞表面分子がＣＤ１９である。

【００７６】

実施形態では、抗原結合ドメインは、腫瘍の表面にある抗原、例えば、腫瘍抗原または腫瘍マーカーに結合する。腫瘍抗原とは、腫瘍細胞が産生するタンパク質で、免疫応答、特にＴ細胞を介した免疫応答を誘発する。腫瘍抗原は当技術分野ではよく知られており、例えば、腫瘍関連ＭＵＣ１（ｔＭＵＣ１）、神経膠腫関連抗原、癌胎児性抗原（ＣＥＡ）、β－ヒト絨毛性ゴナドトロピン、アルファフェトプロテイン（ＡＦＰ）、レクチン反応性ＡＦＰ、サイログロブリン、ＲＡＧＥ－１、ＭＮ－ＣＡ　ＩＸ、ヒトテロメラーゼ逆転写酵素、ＲＵ１、ＲＵ２（ＡＳ）、腸内カルボキシルエステラーゼ、ｍｕｔ　ｈｓｐ７０－２、Ｍ－ＣＳＦ、プロスターゼ、前立腺特異的抗原（ＰＳＡ）、ＰＡＰ、ＮＹ－ＥＳＯ－１、ＬＡＧＥ－１ａ、ｐ５３、プロスタイン、ＰＳＭＡ、Ｈｅｒ２／ｎｅｕ、サバイビン、テロメラーゼ、前立腺癌腫瘍抗原－１（ＰＣＴＡ－１）、ＭＡＧＥ、ＥＬＦ２Ｍ、好中球エラスターゼ、エフリンＢ２、ＣＤ２２、インスリン成長因子（ＩＧＦ）－Ｉ、ＩＧＦ－ＩＩ、ＩＧＦ－Ｉ受容体およびメソテリンを含む。例えば、腫瘍抗原がＣＤ１９の場合、そのＣＡＲをＣＤ１９ＣＡＲと称し、ＣＤ１９ＣＡＲを含むＴ細胞をＣＡＲＴ１９細胞またはＣＤ１９ＣＡＲ　Ｔ細胞と称することができる。

【００７７】

実施形態では、ＣＡＲの細胞外抗原結合ドメインは、少なくとも１つのｓｃＦｖ、または少なくとも１つの単一ドメイン抗体を含む。一例として、１つのＣＡＲには２つのｓｃＦｖｓが存在し得る。ｓｃＦｖは、柔軟なリンカーによって連結された標的抗原特異的モノクローナル抗体の軽鎖可変（ＶＬ）領域および重鎖可変（ＶＨ）領域を含む。一本鎖可変領域フラグメントは、短い連結ペプチドを用いて軽鎖および／または重鎖可変領域を連結することによって形成することができる（Ｂｉｒｄら，Ｓｃｉｅｎｃｅ　２４２：４２３－４２６，　１９８８）。連結ペプチドの例としては、アミノ酸配列（ＧＧＧＧＳ）３（配列番号２７８）を有するＧＳリンカーがあり、一方の可変領域のカルボキシ末端と他方の可変領域のアミノ末端の間を約３．５ｎｍ架橋している。他の配列のリンカーが設計され、使用されている（Ｂｉｒｄら，１９８８，上記）。一般的に、リンカーは、短くて柔軟性のあるポリペプチドで、約２０個以下のアミノ酸残基で構成されていることが好ましい。一本鎖変異体は、組換えまたは合成によって産生することができる。ｓｃＦｖの合成産生には、自動合成機を使用することができる。ｓｃＦｖの組換え生産には、ｓｃＦｖをコードするポリヌクレオチドを含む適切なプラスミドを、酵母、植物、昆虫、哺乳類細胞

などの真核生物、または大腸菌などの原核生物のいずれかの適切な宿主細胞に導入することができる。目的のｓｃＦｖをコードするポリヌクレオチドは、ポリヌクレオチドのライゲーションなどの慣習的な操作で作ることができる。得られたｓｃＦｖは、当技術分野で知られている標準的なタンパク質精製技術を用いて単離することができる。

【００７８】

実施形態では、本明細書に記載されるＣＡＲ分子は、目的の抗原に結合するための１つ以上のＣＤＲ、例えば、ＣＤ１９またはｔＭＵＣ１に結合するための１つ以上のＣＤＲを含む。

【００７９】

本明細書に記載されるＣＡＲ分子の細胞質ドメインは、１つ以上の共刺激ドメインおよび１つ以上のシグナル伝達ドメインを含む。共刺激およびシグナル伝達ドメインは、抗原結合に応答して、シグナルを伝達し、Ｔ細胞などの分子を活性化する機能を持つ。１つ以上の共刺激ドメインは、刺激分子および／または共刺激分子に由来し、シグナル伝達ドメインは、ＣＤ３ゼータドメインなどの一次シグナル伝達ドメインに由来する。実施形態では、シグナル伝達ドメインは、共刺激分子に由来する１つ以上の機能的なシグナル伝達ドメインをさらに含む。実施形態では、共刺激分子は、抗原に対する細胞応答の活性化に必要な細胞表面分子（抗原受容体またはそのリガンド以外）である。

【００８０】

実施形態では、共刺激ドメインは、ＣＤ２７、ＣＤ２８、４－１ＢＢ、ＯＸ４０、ＣＤ３０、ＣＤ４０、ＰＤ－１、ＩＣＯＳ、リンパ球機能関連抗原－１（ＬＦＡ－１）、ＣＤ２、ＣＤ７、ＬＩＧＨＴ、ＮＫＧ２Ｃ、Ｂ７－Ｈ３、ＣＤ８３に特異的に結合するリガンドの細胞内ドメイン、またはそれらの任意の組み合わせを含む。実施形態では、シグナル伝達ドメインは、Ｔ細胞受容体に由来するＣＤ３ゼータドメインを含む。

【００８１】

実施形態では、ＣＡＲの細胞質ドメインは、１つ以上の刺激ドメインのみを含み、シグナル伝達ドメインを含まない。

【００８２】

ＣＡＲ分子には、膜貫通ドメインも含まれる。ＣＡＲ分子に膜貫通ドメインを組み込むことで、ＣＡＲ分子を安定させることができる。実施形態では、ＣＡＲ分子の膜貫通ドメインは、ＣＤ２８または４－１ＢＢ分子の膜貫通ドメインである。

【００８３】

ＣＡＲの細胞外ドメインと膜貫通ドメインの間には、スペーサードメインが組み込まれる場合がある。本明細書では、「スペーサードメイン」という用語は、一般的に、ポリペプチド鎖上の細胞外ドメインまたは細胞質ドメインのいずれかに、膜貫通ドメインを連結する機能を持つオリゴまたはポリペプチドを意味する。スペーサードメインは、最大３００個のアミノ酸、好ましくは１０～１００個のアミノ酸、最も好ましくは２５～５０個のアミノ酸を含み得る。

【００８４】

ＣＡＲ　Ｔを用いた免疫療法は、多くの患者に癌を治療する希望をもたらしているが、ＣＡＲ　Ｔ療法はサイトカインストーム（またはサイトカイン放出症候群（ＣＲＳ））を引き起こす可能性がある。サイトカインストームとは、ヒトにＣＡＲ　Ｔを注入した後、インビボでのＴリンパ球が活性化して急速に増殖し、ＴＮＦ－α、ＩＦＮ－γ、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－６、ＩＬ－８、ＩＬ－１０などのサイトカインが過剰に放出されることを指す。これらのサイトカインは様々な免疫反応を媒介し、高熱、低血圧、筋肉痛、凝固障害、呼吸困難、末梢臓器障害などの臨床症状を引き起こし、ヒトの組織や臓器に深刻かつ永続的な損傷や障害を引き起こす可能性がある。しかし、リンパ球の活性化と急速な増殖は、免疫療法の効果と密接に関係しており、サイトカインがリンパ球の活性化と増殖に関与していると考えられる。本明細書に記載の実施形態は、被検体の免疫応答を高めつつ、管理可能な状態にするために、１つ以上のサイトカインを条件付きで発現および／または分泌するようにリンパ球を操作することができるという発見に関するものである。実施

形態では、１つ以上のサイトカインの発現および／または分泌は、リンパ球が認識する抗原の存在、酸素のレベル（例えば、低酸素）、ｐＨ値のレベル、薬物（例えば、ｒｔＴＡ－ＴＲＥ系の場合はドキシサイクリン）の存在、免疫応答における転写因子の存在、および他の免疫関連条件など、１つ以上の条件によって制御され得る。

【００８５】

＜ＣＡＲ分子（１つ以上）と治療薬（１つ以上）＞

本開示は、ＣＡＲをコードする（第１の）核酸と、１つ以上の治療薬をコードする追加の（第２の）核酸とを含む単離核酸を記載する。実施形態では、第１の核酸と第２の核酸は、別個の単離核酸上にある。実施形態では、第１の核酸および第２の核酸は、同じ単離核酸上にある。実施形態では、１つ以上の治療薬は、少なくとも１つのサイトカイン、またはその誘導体を含む。ケモカイン、インターフェロン（ＩＦＮ）、インターロイキン（ＩＬ）、リンパカイン、および腫瘍壊死因子（ＴＮＦ）など、様々な種類のサイトカインが発見されている。

【００８６】

実施形態では、１つ以上の治療薬は、ＩＦＮ－γ、ＩＬ－２、ＩＬ－６、ＩＬ－７、ＩＬ－１５、ＩＬ－１７、ＩＬ－２３、またはそれらの誘導体のうちの少なくとも１つを含む。実施形態では、治療薬は、Ｅｏｍｅｓ、ＴＲＡＦ６、ＩＬ１２、ＩＬ２、ＩＬ１８、ＩＬ２３、ＡＱＰ９、Ｒｕｎｘ３、ＡＭＰＫ、ＢＣＬ－２、またはそれらの組み合わせである。

【００８７】

本開示はさらに、第１のＣＡＲをコードする第１の核酸と、１つ以上の治療薬をコードする第２の核酸とを含む単離核酸を記載する。さらに、本開示は、第２の（または追加の）ＣＡＲをコードする第３の核酸を含む単離核酸を記載する。実施形態では、別個の単離核酸は、第２のＣＡＲをコードする核酸を含む。実施形態では、第１の核酸と第２の核酸は、別個の単離核酸上にある。

【００８８】

実施形態では、ポリヌクレオチドは改変細胞のゲノムに組み込まれ、かつ改変細胞の子孫もポリヌクレオチドを発現し、その結果、安定的にトランスフェクトされた改変細胞が得られる。実施形態では、改変細胞はＣＡＲをコードするポリヌクレオチドを発現し得るが、ポリヌクレオチドは改変細胞のゲノムに組み込まれないため、改変細胞は一過性にトランスフェクトされたポリヌクレオチドを有限期間、例えば数日間発現し、その後、ポリヌクレオチドは細胞分裂または他の細胞処理によって失われる。一例として、ポリヌクレオチドは、組換えＤＮＡ構築物、ｍＲＮＡ、またはウイルスベクターで改変細胞に存在し、および／または、ポリヌクレオチドは、改変細胞のゲノムに組み込まれないｍＲＮＡである。

【００８９】

実施形態は、本明細書に記載されるポリヌクレオチドの方法または使用に関する。本方法または使用は、ポリヌクレオチドの転写を付与する発現制御要素に動作可能に連結されているポリヌクレオチドを含むベクターゲノムを含むウイルス粒子（例えば、ＡＡＶ、レンチウイルスまたはそれらの変異体）を提供することと、ポリヌクレオチドが被検体で発現するような量のウイルス粒子を被検体に投与することと、を含む。実施形態では、ＡＡＶ調製物は、ＡＡＶベクター粒子、空キャプシド、および宿主細胞の不純物を含み、それにより、ＡＡＶ空キャプシドを実質的に含まないＡＡＶ製品を提供する。ウイルス粒子の投与および調製のより詳細な情報は、米国特許出願第９８４０７１９号およびＭｉｌａｎｉら，Ｓｃｉ．Ｔｒａｎｓｌ．Ｍｅｄ．１１，　ｅａａｖ７３２５（２０１９）２０１９年５月２２日、に記載されており、これらは参照により本明細書に組み込まれる。

【００９０】

実施形態では、バイオリアクターは、約０．５×１０^{6}ｃｅｌｌｓ／ｍＬの細胞密度で接種することができ、生存率は９５％を超える。細胞密度が約１．０×１０^{6}ｃｅｌｌｓ／ｍＬに達したら、ＰＥＩとＤＮＡの比率が２：１のポリエチレンイミン（ＰＥＩ）／ＤＮ

Ａ複合体（ポリプレックス）を用いて細胞をトランスフェクトし得る。採取時に、バイオリアクター内の細胞培養物からのＡＡＶは、ＴｒｉｔｏｎＸ－１００法を用いて放出され得る。すべての溶液をバイオリアクターに直接加え、ライセートを４０００×ｇで２０分間遠心分離することができる。上清は、さらなる処理のために?８０℃で保存できる。ＡＡＶはさらに精製し得る。例えば、１ｍＬの１５％濃度のイオジキサノール、５ｍＬの２５％濃度のイオジキサノール、７ｍＬの４０％濃度のイオジキサノール、５ｍＬの５４％濃度のイオジキサノールをそれぞれ用いた一連のステップグラジエントの上に重ねることでＡＡＶサンプル（１２．３ｍＬ）を精製し得る。また、１５％濃度のイオジキサノールには、他の細胞タンパク質や負電荷を帯びた核成分とＡＡＶが凝集するのを防ぐために、１　ＭのＮａＣｌが含まれる。遠心分離の終了後、Ｓｏｒｖａｌ超遠心分離機のＳｏｒｖａｌｓ　Ｔ－８６５ローターを用いて３８５，０００×ｇで１時間４５分の超遠心分離を開始する前に、４０／５４とマークした界面の２ｍｍ下から５ｍＬを取り出すことができる。その後、ウイルスベクターを定量化することができる。例えば、ベクターＡＡＶの感染性は、すべての場合において、レポーター遺伝子としてＧＦＰを用いた遺伝子導入アッセイ（ＧＴＡ）によって決定することができる。サンプルを希釈してから細胞に添加するＡＡＶ感染性アッセイでは、単一のウイルスだけが細胞内に入ってＧＦＰを発現させることを確保するために、ＧＦＰ陽性細胞を２-２０％の範囲にする。ＧＦＰ－陽性細胞は、懸濁液中のＨＥＫ２９３細胞を用いてＦＡＣＳで定量化することができる。そして、前記ＡＡＶを被検体に投与することができる。例えば、ＡＡＶを０．９％の滅菌ＮａＣｌ生理食塩水（０．２５％のヒト血清アルブミン［ＨＳＡ］を添加）で希釈して患者に輸液し、最終的な輸液量は患者の体重から３ｍＬ／ｋｇと算出することができる。

【００９１】

実施形態では、第１のＣＡＲは固形腫瘍に結合する抗原結合ドメインを含み、第２の（または追加の）ＣＡＲは白血球（ＷＢＣ）に結合する抗原結合ドメインを含む。

【００９２】

本開示はさらに、本明細書に記載される単離核酸を含むベクターを記載する。実施形態では、単一のベクターは、第１のＣＡＲ、治療薬、および第２のＣＡＲまたはＴＣＲをコードする単離核酸を含む。実施形態では、第１のベクターは、第１のＣＡＲをコードする第１の核酸、および１つ以上の治療薬をコードする核酸を含み、第２のベクターは、第２のＣＡＲまたはＴＣＲをコードする核酸を含む。実施形態では、ベクターは、少なくとも２つの抗原結合ドメインおよび１つ以上の治療薬を含む二重特異性ＣＡＲをコードする単離核酸を含む。

【００９３】

実施形態では、本開示は、ポリヌクレオチドおよび追加のポリヌクレオチドを含む単離ポリヌクレオチドを記載しており、前記ポリヌクレオチドは、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）をコードし、前記追加のポリヌクレオチドは、ＩＬ－２、ＩＬ－６、ＩＬ－７、ＩＬ－１５、ＩＬ－１７、およびＩＬ－２３のうちの少なくとも１つであるか、またはそれらを含む治療薬をコードする。実施形態では、治療薬は、Ｅｏｍｅｓ、ＴＲＡＦ６、ＩＬ１２、ＩＬ２、ＩＬ１８、ＩＬ２３、ＡＱＰ９、Ｒｕｎｘ３、ＡＭＰＫ、またはＢＣＬ－２であるか、またはそれらを含む。

【００９４】

実施形態では、本開示は、改変Ｔ細胞を用いて腫瘍を有する被検体を治療するための医薬組成物であって、前記医薬組成物が、キメラ抗原受容体をコードする第１のポリヌクレオチド（ＣＡＲ）と、ＩＬ－６、ＩＦＮ－γ、またはそれらの組み合わせを含む治療薬をコードする第２のポリヌクレオチドと、を含む改変Ｔ細胞を含む医薬組成物を開示する。実施形態では、腫瘍は固形腫瘍である。実施形態では、腫瘍は液性腫瘍（例えば、ＮＨＬ）である。実施形態は、Ｔ細胞応答を誘発または誘導し、Ｔ細胞療法を増強し、インビボＴ細胞増殖を増強し、および／またはそれを必要とする被検体におけるＭ２マクロファージを減少させる方法に関し、前記方法は、医薬組成物の有効量を被検体に投与することを含む。本明細書に記載される方法は、癌と診断された被検体の治療に有効である。実施形態

では、被検体は固形腫瘍診断されている。

【００９５】

実施形態は、ＩＬ－６、ＩＦＮγおよびＩＬ－１２などの特定のサイトカインに関連し、前記サイトカインは、腫瘍（例えば、固形および／または液性腫瘍）を治療するためのＴ細胞において発現または過剰発現されるように選択される。これらのサイトカインは、少なくとも、殺傷機能、腫瘍細胞への抑制機能を直接的または間接的に弱めたり、および／またはＴ細胞療法に深刻な副作用を与えたりするものではない。あるいは、これらのサイトカインの中には、殺傷機能、腫瘍細胞への抑制機能に直接的または間接的に影響を与えるもの、および／またはＴ細胞療法に深刻な副作用を与えるものもあり得る。しかしながら、これらの影響は管理可能であり、例えば、Ｔ細胞療法の有益性に鑑み、患者を相当なリスクにさらすことはない。例えば、これらの選択されたサイトカインは、Ｔ細胞応答を増強することができる。興味深いことに、ＩＬ－６は、サイトカイン放出症候群（ＣＲＳ）の主要な原因であるため、Ｔ細胞療法を低下させる、あるいは少なくとも悪影響を及ぼすサイトカインであると考えられていた。しかしながら、本明細書で提供される実施例では、ＩＬ－６の増加が、ＣＡＲ　Ｔ細胞療法を用いた再発／難治性（Ｒ／Ｒ）急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）の治療効果と一致することが示されている。驚くべきことに、本明細書で提供される実施例では、ＩＬ－６を発現および分泌するＣＡＲ　Ｔ細胞の注入が、固形腫瘍の治療に伴う重度のＣＲＳを引き起こさないことが実証されている。すべてのサイトカインが、腫瘍細胞を殺す、および／または腫瘍の成長を抑制するというＴ細胞の機能を損失することなく、Ｔ細胞によって発現および分泌されるわけではない。特定のサイトカインの腫瘍促進効果が報告されている。例えば、ＴＡＭｓによって産生されるＩＬ－１０は、ＡＰＣの機能を抑制することで抗腫瘍応答を鈍らせ、続いて細胞毒性などのＴ細胞エフェクター機能を阻害することができる（Ｍａｎｎｉｎｏ，Ｍ．Ｈ．，Ｚｈｕ，Ｚ．，Ｘｉａｏ，Ｈ．，Ｂａｉ，Ｑ．，Ｗａｋｅｆｉｅｌｄ，Ｍ．Ｒ．，およびＦａｎｇ，Ｙ．（２０１５）。マウス腫瘍モデルの研究では、ＩＬ－１０シグナル伝達が同時に阻害されない限り、ＩＬ－１０は腫瘍浸潤性ＤＣの成熟およびＴｈ１細胞を刺激するＩＬ－１２の産生を抑制できることが示されている（Ｖｉｃａｒｉ，Ａ．Ｐ．，Ｃｈｉｏｄｏｎｉ，Ｃ．，Ｖａｕｒｅ，Ｃ．，Ａｉｔ－ＹａｈｉａＳ．，Ｄｅｒｃａｍｐ，Ｃ．，Ｍａｔｓｏｓ，Ｆ．，Ｒｅｙｎａｒｄ，Ｏ．，Ｔａｖｅｒｎｅ，Ｃ．，Ｍｅｒｌｅ，Ｐ．，Ｃｏｌｏｍｂｏ，Ｍ．Ｐら，（２００２）。ＣｐＧ免疫刺激オリゴヌクレオチドと抗インターロイキン１０受容体抗体による腫瘍誘発性樹状細胞麻痺の回復。Ｊ．Ｅｘｐ．Ｍｅｄ．１９６，５４１-５４９．）。別の例として、研究により、ＴＧＦ－βがＴ細胞増殖を強力に抑制できることが示されている（Ｋｅｈｒｌ　ＪＨ，Ｗａｋｅｆｉｅｌｄ　ＬＭ，Ｒｏｂｅｒｔｓ　ＡＢ，　Ｊａｋｏｗｌｅｗ　Ｓ，　Ａｌｖａｒｅｚ－Ｍｏｎ　Ｍら，１９８６．ヒトＴリンパ球によるトランスフォーミング成長因子β（ＴＧＦ－β）の産生と、Ｔ細胞の成長抑制におけるその潜在的役割。Ｊ．Ｅｘｐ．Ｍｅｄ．１６３：１０３７－５０）。ＩＬ－２産生の抑制、ｃ－ｍｙｃのダウンレギュレーション、およびサイクリン依存性キナーゼ阻害剤のアップレギュレーションなど、いくつかのメカニズムがＴＧＦ－βを介したＴ細胞増殖の抑制を駆動する（Ｌｉ　ＭＯ，Ｗａｎ　ＹＹ，Ｓａｎｊａｂｉ　Ｓ，Ｒｏｂｅｒｔｓｏｎ　ＡＫ，　Ｆｌａｖｅｌｌ　ＲＡ．２００６．トランスフォーミング成長因子－βによる免疫応答の制御。Ａｎｎｕ．Ｒｅｖ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２４：９９－１４６）。また、ＴＧＦ－βは、活性化後のＴ細胞増殖を抑えるために細胞死を促進するという重要な役割を担っている場合もある（Ｍａｒｋ　ＡＴｒａｖｉｓおよびＤｅａｎ　Ｓｈｅｐｐａｒｄ、免疫におけるＴＧＦ－βの活性化と機能，　Ａｎｎｕ．Ｒｅｖ．　Ｉｍｍｕｎｏｌ．２０１４．３２：５１－８２）。ケモカインは、正常な白血球の遊走を指示するサイトカインの大きなファミリーである。また、白血球の発生や多くの疾患の発症にも関与していると言われている。また、いくつかのケモカインの濃度勾配は、結節内Ｔ細胞の遊走に重要な役割を果たしている。これらのケモカインを発現または過剰発現させると、Ｔ細胞の遊走が妨害されるため、固形腫瘍に対するＣＡＲ　Ｔ細胞療法が弱くなる。Ｔ細胞が適切に移動しないと、腫瘍細胞に到達できない可能性がある。例えば、ケモカインＣ

ＣＬ２１を過剰発現させると、Ｔ細胞の移動が妨害されることが報告されている（Ｃｈｒｉｓｔｏｐｈｅｒｓｏｎ　ＫＷおよびＣａｍｐｂｅｌｌ　ＪＪ，　ｒｏｍａｓ　ＲＡ，ＣＣケモカインＣＣＬ２１のトランスジェニック過剰発現はＴ細胞遊走を妨害する，Ｂｌｏｏｄ．２００１年１２月１５日；９８（１３）：３５６２－８）。実施形態では、改変細胞で過剰発現また発現されたサイトカインは、ＩＬ－１０、ＴＧＦ－β、およびＣＣＬ２１のうちの少なくとも１つを含まない。特定のサイトカインをＴ細胞で過剰発現または発現させることで、腫瘍を治療するＣＡＲ　Ｔ療法を増強することができる。しかしながら、一部のサイトカイン（例えば、ＩＬ－６）は、血液腫瘍を治療するためにＴ細胞で過剰発現または発現させることができない。ＣＡＲ　ＴによるＡＬＬやＮＨＬなどの血液腫瘍の治療では、ＩＬ－６が重度のＣＲＳを引き起こす主な原因であることはよく知られている。これに対し、ＣＡＲ　Ｔ細胞による固形腫瘍の治療では、重度のＣＲＳがほとんど発生しなかったという研究結果があるため、ＩＬ－６をＴ細胞で過剰発現または発現させて固形腫瘍を治療することができる。実施形態では、Ｔ細胞によるＩＬ－６の発現および分泌は、ＣＲＳおよびＩＬ－６に関連する他の症候群を回避するために、Ｔ細胞の状態に関連し得る。例えば、ＩＬ－６は、Ｔ細胞が活性化されると、Ｔ細胞によって発現および分泌され得る。実施形態では、ＣＡＲ　Ｔ細胞によるＩＬ－６の発現および分泌は、ＣＡＲ　Ｔ細胞が自分の抗原を認識して結合しない限り、ＩＬ－６を発現も分泌もしないように、ＮＦＡＴなどの転写モジュレーターによって制御され得る。実施形態では、改変細胞は、本開示に記載の方法を用いて、抗腫瘍活性を低下させるサイトカイン（例えば、ＩＬ－１０、ＴＧＦ－β、およびＣＣＬ２１）の活性を妨害する薬剤を発現および／または分泌し得る。実施形態では、改変細胞は、例えば、改変細胞の活性化および／または酸素のレベル（例えば、低酸素）に応答して、ＩＬ－１０および／またはＩＬ－１０の受容体もしくはＩＬ－１０の可溶性受容体を標的とするｓｃＦｖを発現および／または分泌し得る。実施形態では、改変細胞集団は、サイトカインと薬剤の様々な組み合わせを発現する改変細胞を含み得る。例えば、改変細胞集団は、ＩＬ－６およびＩＦＮγをコードするポリヌクレオチドを含む改変細胞、ＩＬ－１２および薬剤をコードするポリヌクレオチドを含む改変細胞、および／または薬剤をコードするポリヌクレオチドを含む改変細胞を含み得る。実施形態では、改変細胞は、１つ以上の抗原結合分子（例えば、ＣＡＲおよびＴＣＲ）を発現し得る。実施形態では、薬剤は、改変細胞においてタンパク質を過剰発現および／または分泌するための、タンパク質（例えば、本明細書に記載されるＰＤ－１のドミナントネガティブ形態および融合タンパク質）をコードするポリヌクレオチドであり得る。実施形態では、ポリヌクレオチドは、ポリヌクレオチドは、改変細胞における標的遺伝子の機能および／または発現を低下させるようなゲノム編集ツール（例えば、ＺＦＮ、ＴＡＬＥＮ、Ｃａｓ９）をコードすることができる。実施形態では、改変細胞は、チェックポイント阻害剤（例えば、ＰＤ－１）のドミナントネガティブ形態を発現し得る。例えば、ＩＬ－６はＴ細胞によるＰＤ－１の発現を増加させることができ、また、ＩＬ－６も発現している改変細胞がＰＤ－１のドミナントネガティブ形態を発現することで、改変細胞の抗腫瘍活性を向上させることができると報告されている。

【００９６】

固形腫瘍組織には、腫瘍細胞や一部の免疫細胞など、多種類の細胞が存在することが報告されている。その中で、Ｍ２マクロファージなどのマクロファージは、固形腫瘍組織における免疫細胞の主要な細胞である。固形腫瘍のＭ２型マクロファージは、腫瘍組織内でサイトカインを持続的に分泌し、腫瘍細胞に栄養を与えている。実施形態は、癌を有する被検体に対する免疫療法（例えば、ＣＡＲ、ＴＣＲ、および／またはＴＩＬ）を増強するために、Ｍ２マクロファージの数を減少させる組成物および方法に関する。実施形態では、細胞（例えば、Ｔ細胞またはＮＫ細胞）は、１つ以上の分子を発現するように改変されていない細胞によって発現されるものよりも高いレベルで、１つ以上の分子を発現するように改変され得、これにより、改変細胞の送達は、腫瘍微小環境におけるＭ２マクロファージの数を減少させることができる。例えば、１つ以上の分子は、ＩＦＮ－γまたはその誘導体を含み、ＩＦＮ－γの発現はＮＦＡＴによって制御される。

【００９７】
実施形態では、改変Ｔ細胞は、治療薬を発現および分泌する。実施形態では、治療薬は、ＩＬ－６およびＩＦＮ－γを含む。実施形態では、改変細胞は、ＮＦＡＴ、ＩＦＮ－γ、ＩＲＥＳ／２ａ、およびＩＬ－６を順にコードする核酸を含む。実施形態では、改変Ｔ細胞は、配列番号２８７および３２８をコードするポリヌクレオチドを含む。実施形態では、改変Ｔ細胞は、配列番号２８６および４６９を含むポリヌクレオチドと、配列番号３２８をコードするポリヌクレオチドとを含む。

【００９８】
実施形態では、ＩＦＮ－γは、野生型ＩＦＮ－γ、およびＩＦＮ－γポリペプチドの特定のアミノ酸が除去され、かつ除去されたアミノ酸以外の特定のアミノ酸が他のアミノ酸で置換されたＩＦＮ－γの誘導体を含み得る。誘導体は、野生型と比較して高いＩＦＮ－γ活性および／または安定性を示すことができる。誘導体のいくつかの例は、米国特許出願第ＵＳ４８９８９３１号、米国特許公開第：ＵＳ２００３０９２１３０号、およびＵＳ２００６２５１６１９号に含まれており、そのすべての内容は参照により本明細書に組み込まれる。

【００９９】
実施形態では、１つ以上の治療薬は、ＩＦＮ－α、ＩＦＮ－ν、ＩＦＮ－ω、ＩＦＮ－ε、ＩＦＮ－κ、ＩＦＮ－τ、ＩＦＮ－δ、ＩＦＮ－ζ、ＩＦＮ－β、ＩＲＦ８、ｂａｔｆ３　Ｅ２－２、ＩＲＦ４、および／またはＮｏｔｃｈ２　ＫＬＦ４である。ＩＦＮ－αタンパク質は、主に形質細胞様樹状細胞（ｐＤＣｓ）で産生される。それらは主にウイルス感染に対する自然免疫に関与している。それらの合成を担う遺伝子には、ＩＦＮ－α１、ＩＦＮ－α２、ＩＦＮ－α４、ＩＦＮ－α５、ＩＦＮ－α６、ＩＦＮ－α７、ＩＦＮ－α８、ＩＦＮ－α１０、ＩＦＮ－α１３、ＩＦＮ－α１４、ＩＦＮ－α１６、ＩＦＮ－α１７、およびＩＦＮ－α２１と呼ばれる１３種類の亜種がある。これらの遺伝子は、９番染色体上にまとまって存在している。ＩＦＮ－αはまた、有毛細胞白血病の治療薬として合成して産生される。製品の国際一般名（ＩＮＮ）は、インターフェロンアルファである。組換え型はインターフェロンアルファ－１である。ペグ化された種類のＩＦＮは、ペグ化されたインターフェロンアルファ－２ａ、およびペグ化されたインターフェロンアルファ－２ｂである。ＩＦＮ－βタンパク質は、線維芽細胞によって大量に産生される。それらは、主に自然免疫応答に関与する抗ウイルス活性を持っている。ＩＦＮ－β１（ＩＦＮＢ１）とＩＦＮ－β３（ＩＦＮＢ３）の２種類のＩＦＮ－βが記載されている（ＩＦＮ－β２と称される遺伝子は、実際にＩＬ－６である）。ＩＦＮ－β１は、再発率を低下させるため、多発性硬化症の治療薬として使用される。ＩＦＮ－β１は、進行性で非再発性の多発性硬化症を有する患者に対して適切な治療法ではない。現時点では、ＩＦＮ－ε、－κ、－τ、－δ、－ζ、ＩＦＮ－ε、－κ、－τ、および－ζは、ヒトでは単一のアイソフォーム、すなわちＩＦＮ－κであると考えられる。反芻動物は、ＩＦＮ－ωの変異体であるＩＦＮ－τをコードする。これまでのところ、ＩＦＮ－ζはマウスにのみ見られるが、構造上のホモログであるＩＦＮ－δは、霊長類やげっ歯類以外の胎生哺乳類の多様な配列に見られる。すべてではないが、ほとんどの胎生哺乳類は、機能的なＩＦＮ－εおよびＩＦＮ－κ遺伝子をコードしている。ＩＦＮ－ωは、現在までに報告されている機能的な形態は１つだけであるが（ＩＦＮ－ω１）、いくつかの偽遺伝子：ヒトにおけるＩＦＮ－ωＰ２、ＩＦＮ－ωＰ４、ＩＦＮ－ωＰ５、ＩＦＮ－ωＰ９、ＩＦＮ－ωＰ１５、ＩＦＮ－ωＰ１８、およびＩＦＮ－ωＰ１９がある。霊長類以外の胎生哺乳類の多くは、複数のＩＦＮ－ω亜種を発現している。ＩＦＮ－νは、Ｉ型ＩＦＮの亜種で、最近、ヒトでは偽遺伝子と記述されたが、飼いネコのゲノムでは機能する可能性がある。非ネコ科胎生哺乳類の他のすべてのゲノムでは、ＩＦＮ－νは偽遺伝子であり、いくつかの種では偽遺伝子がよく保存されているが、他の種ではひどく切断されたり、検出できなかったりする。さらに、ネコのゲノムでは、ＩＦＮ－νプロモーターが有害に変異している。ＩＦＮ－ν遺伝子ファミリーは、哺乳類の多様化以前に役に立たなくなっているであろう。哺乳類のＩ型ＩＦＮ遺伝子座の端に存在することで、消滅から守られ、発見されたのかもしれない。

【０１００】
実施形態では、１つ以上の治療薬の発現は、誘導性発現系によって制御され得る。誘導性発現系は、遺伝子の時間的および空間的に制御された活性化および／または発現を可能にする。例えば、テトラサイクリン制御転写活性化は、抗生物質であるテトラサイクリンまたはその誘導体（例えば、ドキシサイクリン）の存在下で、転写を可逆的にオンまたはオフにする、遺伝子発現の誘導方法である。例えば、誘導性自殺遺伝子発現系では、自殺遺伝子の時間的および空間的に制御された活性化および／または発現が可能であり、これにより細胞はアポトーシスにより自死する。
【０１０１】
実施形態では、改変細胞は、逆テトラサイクリントランスアクチベーター（ｒｔＴＡ）をコードする核酸配列を含む。実施形態では、１つ以上の治療薬の発現は、１つ以上の治療薬がテトラサイクリンの存在下で発現されるように、ｒｔＴＡによって制御される。実施形態では、細胞培地中のテトラサイクリンの濃度は、約２μｇ／ｍｌ以上である。実施形態では、テトラサイクリンは、テトラサイクリン、デメクロサイクリン、メクロサイクリン、ドキシサイクリン、ライメクロサイクリン、メタサイクリン、ミノサイクリン、オキシテトラサイクリン、ロリットテトラサイクリン、およびクロルテトラサイクリンからなる群から選択される。実施形態では、テトラサイクリンはドキシサイクリンである。
【０１０２】
実施形態では、誘導性自殺系は、ＨＳＶ－ＴＫ系または誘導性カスパーゼ－９系である。実施形態では、改変細胞は、自殺遺伝子をコードする核酸配列を含み、これにより、自殺遺伝子の発現を許可する態様で改変細胞がヌクレオシド類似体の存在下にある場合に、ヌクレオシド類似体を改変細胞に対して細胞毒性にする。実施形態では、自殺遺伝子は、単純ヘルペスウイルスのチミジンキナーゼ、水痘帯状疱疹ウイルスのチミジンキナーゼ、および細菌のシトシンデアミナーゼからなる群から選択される。実施形態では、自殺遺伝子は、単純ヘルペスウイルスのチミジンキナーゼである。実施形態では、ヌクレオシド類似体は、ガンシクロビル、アシクロビル、ブシクロビル、ファムシクロビル、ペンシクロビル、バルシクロビル、トリフルオロチミジン、１－［２－デオキシ、２－フルオロ、ベータ－Ｄ－アラビノフラノシル］－５－ヨードウラシル、ａｒａ－Ａ、ａｒａＴ　１－ベータ－Ｄ－アラビノフラノキシルチミン、５－エチル－２’－デオキシウリジン、５－ヨード－５’－アミノ－２，５’－ジデオキシウリジン、イドクスウリジン、ＡＺＴ、ＡＩＵ、ジデオキシシチジン、およびＡｒａＣからなる群から選択される。実施形態では、ヌクレオシド類似体はガンシクロビルである。
【０１０３】
実施形態では、ＣＡＲは、細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、および細胞内ドメインを含み、細胞外ドメインは抗原に結合する。実施形態では、ＣＡＲは、ｔＭＵＣ１、ＰＲＬＲ、ＣＬＣＡ１、ＭＵＣ１２、ＧＵＣＹ２Ｃ、ＧＰＲ３５、ＣＲ１Ｌ、ＭＵＣ１７、ＴＭＰＲＳＳ１１Ｂ、ＭＵＣ２１、ＴＭＰＲＳＳ１１Ｅ、ＣＤ２０７、ＳＬＣ３０Ａ８、ＣＦＣ１、ＳＬＣ１２Ａ３、ＳＳＴＲ１、ＧＰＲ２７、ＦＺＤ１０、ＴＳＨＲ、ＳＩＧＬＥＣ１５、ＳＬＣ６Ａ３、ＫＩＳＳ１Ｒ、ＱＲＦＰＲ、ＧＰＲ１１９、ＣＬＤＮ６、ＵＰＫ２、ＡＤＡＭ１２、ＳＬＣ４５Ａ３、ＡＣＰＰ、ＭＵＣ２１、ＭＵＣ１６、ＭＳ４Ａ１２、ＡＬＰＰ、ＣＥＡ、ＥｐｈＡ２、ＦＡＰ、ＧＰＣ３、ＩＬ１３－Ｒα２、メソテリン、ＰＳＭＡ、ＲＯＲ１、ＶＥＧＦＲ－ＩＩ、ＧＤ２、ＦＲ－α、ＥｒｂＢ２、ＥｐＣＡＭ、ＥＧＦＲｖＩＩＩ、ＰＳＣＡ、またはＥＧＦＲに結合する。実施形態では、細胞内ドメインは、ＣＤ２７、ＣＤ２８、４－１ＢＢ、ＯＸ４０、ＣＤ３０、ＣＤ４０、ＰＤ－１、ＩＣＯＳ、リンパ球機能関連抗原－１（ＬＦＡ－１）、ＣＤ２、ＣＤ７、ＬＩＧＨＴ、ＮＫＧ２Ｃ、Ｂ７－Ｈ３、およびそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される共刺激分子の細胞内ドメインを含む共刺激ドメインを含む。実施形態では、抗原は、上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）、上皮成長因子受容体の変異体ＩＩＩ（ＥＧＦＲｖＩＩＩ）、ヒト上皮成長因子受容体２（ＨＥＲ２）、メソテリン（ＭＳＬＮ）、前立腺特異的膜抗原（ＰＳＭＡ）、癌胎児性抗原（ＣＥＡ）、ジシアロガングリオシド２（ＧＤ２）、インターロイキ

ン－１３Ｒａ２（ＩＬ１３Ｒα２）、グリピカン－３（ＧＰＣ３）、炭酸脱水酵素ＩＸ（ＣＡＩＸ）、Ｌ１細胞接着分子（Ｌ１－ＣＡＭ）、癌抗原１２５（ＣＡ１２５）、分化クラスター１３３（ＣＤ１３３）、線維芽細胞活性化タンパク質（ＦＡＰ）、癌／精巣抗原１Ｂ（ＣＴＡＧ１Ｂ）、ムチン１（ＭＵＣ１）、葉酸受容体－α（ＦＲ－α）、ＣＤ１９、ＦＺＤ１０、ＴＳＨＲ、ＰＲＬＲ、ＭＵＣ１７、ＧＵＣＹ２Ｃ、ＣＤ２０７、ＣＤ３、ＣＤ５、Ｂ細胞成熟抗原（ＢＣＭＡ）、またはＣＤ４である。

【０１０４】

実施形態では、治療薬は、組換えＤＮＡ構築物、ｍＲＮＡ、またはウイルスベクターで改変Ｔ細胞に存在する。実施形態では、改変Ｔ細胞は、改変細胞における治療薬の発現および／または分泌を調節する転写モジュレーターへの結合部位を含むプロモーターを含むポリヌクレオチドを含む。実施形態では、転写モジュレーターは、Ｈｉｆ１ａ、ＮＦＡＴ、ＦＯＸＰ３、またはＮＦｋＢであるか、またはそれらを含む。実施形態では、プロモーターは、転写モジュレーターに応答する。実施形態では、プロモーターは、プロモーターが治療薬の発現および／または分泌を駆動するように、治療薬をコードするポリヌクレオチドに動作可能に連結される。実施形態では、プロモーターは、配列番号３２３－３２５のうちの少なくとも１つを含む。

【０１０５】

実施形態では、ＣＡＲおよび治療薬は、ポリタンパク質の形態で産生され、前記ポリタンパク質が切断されて別個のＣＡＲおよび治療薬分子を生成し、ＣＡＲと治療薬との間に切断性部分があり、切断性部分は、Ｐ２ＡまたはＴ２Ａを含む２Ａペプチドを含む。

【０１０６】

実施形態では、改変Ｔ細胞は、追加の（第２の）ＣＡＲを含み、ＣＡＲは固形腫瘍抗原に結合し、および追加のＣＡＲは白血球の抗原に結合する。実施形態では、固形腫瘍抗原は、ｔＭＵＣ１、ＰＲＬＲ、ＣＬＣＡ１、ＭＵＣ１２、ＧＵＣＹ２Ｃ、ＧＰＲ３５、ＣＲ１Ｌ、ＭＵＣ１７、ＴＭＰＲＳＳ１１Ｂ、ＭＵＣ２１、ＴＭＰＲＳＳ１１Ｅ、ＣＤ２０７、ＳＬＣ３０Ａ８、ＣＦＣ１、ＳＬＣ１２Ａ３、ＳＳＴＲ１、ＧＰＲ２７、ＦＺＤ１０、ＴＳＨＲ、ＳＩＧＬＥＣ１５、ＳＬＣ６Ａ３、ＫＩＳＳ１Ｒ、ＱＲＦＰＲ、ＧＰＲ１１９、ＣＬＤＮ６、ＵＰＫ２、ＡＤＡＭ１２、ＳＬＣ４５Ａ３、ＡＣＰＰ、ＭＵＣ２１、ＭＵＣ１６、ＭＳ４Ａ１２、ＡＬＰＰ、ＣＥＡ、ＥｐｈＡ２、ＦＡＰ、ＧＰＣ３、ＩＬ１３－Ｒα２、メソテリン、ＰＳＭＡ、ＲＯＲ１、ＶＥＧＦＲ－ＩＩ、ＧＤ２、ＦＲ－α、ＥｒｂＢ２、ＥｐＣＡＭ、ＥＧＦＲｖＩＩＩ、ＰＳＣＡ、またはＥＧＦＲであり、白血球の抗原は、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ２２、またはＢＣＭＡである。実施形態では、改変細胞がＰＤ－１のドミナントネガティブ形態を含む。

【０１０７】

実施形態は、ポリヌクレオチドと追加のポリヌクレオチドを含む単離核酸に関し、前記核酸はキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）をコードし、前記追加の核酸は、ＴＮＦＲＳＦスーパーファミリーに属する受容体活性化抗体またはその膜結合型、ＴＮＦＲＳＦスーパーファミリーに属するリガンドまたはその膜結合型、ケモカインまたはその膜結合型、ケモカインに対する抗体、またはケモカインの受容体またはその膜結合型に対する抗体、および表２－４の配列に対応するＤ２８ファミリーのリガンドのうちの少なくとも１つを含む治療薬をコードする。例えば、ＴＮＦＲＳＦスーパーファミリーに属する受容体は、腫瘍壊死因子受容体１、腫瘍壊死因子受容体２、リンホトキシンベータ受容体、リンホトキシンベータ受容体、ＣＤ４０、Ｆａｓ受容体、デコイ受容体３、ＣＤ２７、ＣＤ３０、４－１ＢＢ、細胞死受容体４、細胞死受容体５、デコイ受容体１、デコイ受容体２、ＲＡＮＫ、オステオプロテジェリン、ＴＷＥＡＫ受容体、ＴＡＣＩ、ＢＡＦＦ受容体、ヘルペスウイルス侵入メディエーター、神経成長因子受容体、Ｂ細胞成熟抗原、グルココルチコイド誘導性ＴＮＦＲ関連、ＴＲＯＹ、細胞死受容体６、細胞死受容体３、エクトディスプラシンＡ２受容体などを含む。

【０１０８】

実施形態では、治療薬は、抗体試薬（例えば、一本鎖抗体（例えば、ｓｃＦｖ）、単一ド

メイン抗体（例えば、ラクダ抗体）、または二重特異性抗体試薬（例えば、二重特異性Ｔ細胞エンゲージヤー（ＢｉＴＥ））を含む。実施形態では、治療薬はサイトカインを含む。サイトカインの例は、ＩＬ－１Ｐ、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－６、ＩＬ－８、ＩＬ－１０、ＩＬ－１２、ＩＬ－１３、ＩＬ－１５、ＩＬ－１７、ＩＬ－１Ｒａ、ＩＬ－２Ｒ、ＩＦＮ－γ、ＩＦＮ－ｙ、ＭＩＰ－ｌｎ、ＭＩＰ－ＩＰ、ＭＣＰ－１、ＴＮＦα、ＧＭ－ＣＳＦ、ＧＣＳＦ、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＲ因子、ＶＥＧＦ、ＲＡＮＴＥＳ、ＥＯＴＡＸＩＮ、ＥＧＦ、ＨＧＦ、ＦＧＦ－Ｐ、ＣＤ４０、ＣＤ４０Ｌ、フェリチン、およびそれらの任意の組み合わせを含む。実施形態では、サイトカインは、ＩＦＮ－γ、ＩＬ－１５、ＩＬ－４、ＩＬ－１０、ＴＮＦα、ＩＬ－８、ＩＬ－５、ＩＬ－６、ＧＭ－ＣＳＦ、およびＭＩＰ－ｌαなどの炎症性サイトカインを含む。例えば、ＩＦＮ－γは、悪性骨粗鬆症患者を治療するためにＦＤＡにから承認されている（例えば、Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｐｅｄｉａｔｒｉｃｓ １２１（１）：１１９－２４，１９９２年８月）。

【０１０９】

本開示は、核酸および追加の核酸を含むＣＡＲ細胞集団を記載しており、ＣＡＲ細胞は、リンパ球、白血球、または末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）を含む。実施形態では、ＣＡＲおよび治療薬は、ポリタンパク質の形態で産生され、前記ポリタンパク質が切断されて別個のＣＡＲおよび治療薬分子を生成する。実施形態では、ポリタンパク質は、ＣＡＲと治療薬との間に切断性部分を含み、切断性部分は、Ｐ２ＡまたはＴ２Ａを含む２Ａペプチドを含む。実施形態では、ＣＡＲと治療薬が、それぞれ構成的に発現される。実施形態では、ＣＡＲ細胞は、ＣＡＲと異なる抗原に結合する追加のＣＡＲをコードする第３のポリヌクレオチド、または固形腫瘍抗原に結合する追加のＣＡＲを含み、かつＣＡＲは白血球の抗原に結合する。実施形態では、治療薬またはその変異体は、組換えまたは合成のいずれかで産生され得る。治療薬の合成には、自動合成機を使用することができる。治療薬の組換え生産には、治療薬をコードするポリヌクレオチドを含む適切なプラスミドを、酵母、植物、昆虫、哺乳類細胞などの真核細胞、または大腸菌などの原核細胞のいずれかの適切な宿主細胞に導入することができる。目的の治療薬をコードするポリヌクレオチドは、ポリヌクレオチドのライゲーションなどの慣習的な操作で作ることができる。得られた治療薬は、当技術分野で知られている標準的なタンパク質精製技術を用いて単離することができる。

【０１１０】

本開示は、ＣＡＲ細胞集団を含む医薬組成物を記載する。実施形態は、それを必要とする被検体においてＴ細胞応答を誘導または増強し、および／または被検体の腫瘍を治療する方法に関し、前記方法は、組成物の有効量を被検体に投与することを含む。

【０１１１】

本開示は、１つ以上のＣＡＲを含む改変細胞を記載し、前記細胞は、ＩＬ－２、ＩＬ－６、ＩＬ－７、ＩＬ－１５、ＩＬ－１７、およびＩＬ－２３のうちの少なくとも１つを含む１つ以上の治療薬を発現または分泌するように操作される。実施形態では、細胞は、改変細胞の膜に結合する治療薬を発現するように操作される。

【０１１２】

改変Ｔ細胞は、幹細胞に由来することができる。幹細胞は、成体幹細胞、胚性幹細胞、より具体的には、非ヒト幹細胞、臍帯血幹細胞、前駆細胞、骨髄幹細胞、人工多能性幹細胞、全能性幹細胞または造血幹細胞であり得る。改変細胞はまた、樹状細胞、ＮＫ細胞、Ｂ細胞、または炎症性Ｔリンパ球、細胞傷害性Ｔリンパ球、調節性Ｔリンパ球またはヘルパーＴリンパ球からなる群から選択されるＴ細胞であり得る。別の実施形態では、改変細胞は、ＣＤ４＋Ｔリンパ球およびＣＤ８＋Ｔリンパ球からなる群に由来することができる。本発明の細胞の増殖および遺伝子改変に先立って、細胞の供給源は、様々な非限定的な方法によって被検体から得ることができる。Ｔ細胞は、末梢血単核細胞、骨髄、リンパ節組織、臍帯血、胸腺組織、感染部位からの組織、腹水、胸水、脾臓組織および腫瘍を含む多くの非限定的な供給源から得ることができる。実施形態では、利用可能で、かつ当業者に

知られている任意の数のＴ細胞株を使用することができる。実施形態では、改変細胞は、健康なドナー、癌と診断された患者、または感染症と診断された患者に由来することができる。実施形態では、改変細胞は、異なる表現型特性を示す細胞の混合集団の一部である。

【０１１３】

「幹細胞」という用語は、自己複製能力と他の種類の細胞に分化する能力を持つ、特定の種類の細胞のいずれかを指す。例えば、幹細胞は、２つの娘幹細胞（インビトロで胚性幹細胞と培養した場合に発生）、または１つの幹細胞および分化した細胞（血液細胞を生成できる造血幹細胞で発生）を生成する。　幹細胞は、その由来および／または他の種類の細胞に分化する能力の程度に応じて、異なるカテゴリーに分類される。例えば、幹細胞は、胚性幹（ＥＳ）細胞（すなわち、多能性幹細胞）、体性幹細胞、人工多能性幹細胞、およびその他の任意の種類の幹細胞を含み得る。

【０１１４】

多能性胚性幹細胞は、胚盤胞の内部の細胞塊に存在し、生来の高い分化能力を有し得る。例えば、多能性胚性幹細胞は、体内であらゆる種類の細胞を形成する可能性がある。インビトロで長期間成長した場合、ＥＳ細胞は多能性を維持し、子孫細胞は多系統に分化する可能性がある。

【０１１５】

体性幹細胞は、（胎児からの）胎児幹細胞および（骨髄などの様々な組織に存在する）成体幹細胞を含む。これらの細胞は、多能性ＥＳ細胞よりも分化能力が低いと見なされ、中で胎児幹細胞の能力が成体幹細胞の能力よりも高い。それらは明らかに限られた種類の細胞にしか分化せず、多能性があると見なされてきた。「組織特異的」な幹細胞は、通常、１種類の細胞しか生まない。例えば、胚性幹細胞は、血液幹細胞（例えば、造血幹細胞（ＨＳＣ））に分化し、さらに様々な血液細胞（例えば、赤血球、血小板、白血球）に分化し得る。

【０１１６】

人工多能性幹細胞（すなわち、ｉＰＳ細胞またはｉＰＳＣ）は、特定の遺伝子の発現を誘導することにより、非多能性細胞（例えば、成人の体細胞）から人工的に誘導された多能性幹細胞の１種類を含み得る。人工多能性幹細胞は、特定の幹細胞遺伝子やタンパク質の発現、クロマチンメチル化パターン、倍加時間、胚様体形成、奇形腫形成、生存可能なキメラ形成、力価や分化能など、多くの点で、胚性幹細胞（ＥＳ細胞）などの天然に存在する多能性幹細胞と類似している。人工多能性細胞は、成人の胃、肝臓、皮膚細胞および血液細胞から産生することができる。

【０１１７】

本開示は、Ｔ細胞応答を誘発または増強し、癌を治療し、または癌治療を増強する方法を記載し、前記方法は、１つ以上のＣＡＲを含むＴ細胞の組成物の有効量を投与することを含み、前記細胞は、ＩＬ－２、ＩＬ－６、ＩＬ－７、ＩＬ－１２、ＩＬ－１５、ＩＬ－１７、およびＩＬ－２３のうちの少なくとも１つであるか、またはそれらを含む治療薬を発現および分泌するように操作され、前記Ｔ細胞応答は、治療薬を発現または分泌しないＴ細胞の投与と比較して増強される。実施形態では、Ｔ細胞の組成物は、１つ以上のＣＡＲおよびを含み得、ＩＬ－６およびＩＦＮγを発現および分泌するように操作され得る。他の実施形態では、Ｔ細胞は、ＩＬ－１２を発現および分泌するように操作され得る。他の実施形態では、Ｔ細胞は、ＩＬ－１５を発現および分泌するように操作され得る。ＩＬ－１５を０．３ｍｃｇ／ｋｇ／日で投与した患者では、循環ＩＬ－６およびＩＦＮγの濃度が最大５０倍増加することが報告されている。

【０１１８】

本開示は、Ｔ細胞応答を誘発または増強し、癌を治療し、または癌治療を増強する方法を記載し、前記方法は、ＣＡＲを含むＴ細胞集団を含む組成物の有効量を投与することと、ＩＦＮγ、ＩＬ－２、ＩＬ－６、ＩＬ－７、ＩＬ－１２、ＩＬ－１５、ＩＬ－１７、およびＩＬ－２３のうちの少なくとも１つを含む治療薬の有効量を投与することと、を含み、

前記Ｔ細胞応答は治療薬を投与せずにＣＡＲ　Ｔ細胞を投与した場合と比較して増強される。実施形態では、治療薬は、単離されたサイトカイン、合成されたサイトカイン、天然のサイトカイン、または組換えサイトカインであり得る。治療薬は、組換えＩＦＮγ、ＩＬ－２、ＩＬ－６、ＩＬ－７、ＩＬ－１２、ＩＬ－１５、ＩＬ－１７、および／またはＩＬ－２３を含む。実施形態では、組換えサイトカインは、組換えヒトサイトカインである。実施形態では、投与は、静脈内注射または皮下注射によって実施され得る。実施形態では、治療薬の有効量を投与することは、体重１キログラム当たり約０．５－５０ｕｇの範囲の量のＩＬ－６を静脈内送達することを含む。実施形態では、治療薬がＩＬ－６またはＩＬ－７である。組換えＩＬ－１５は、所定の期間または日数をかけて、３ｍｃｇ／ｋｇ／日および１ｍｃｇ／ｋｇ／日で、毎日のボーラス注入として投与することができる。組換えＩＦＮγは、所定の期間にわたって、週に５日間、毎日２００万単位の用量で投与することができる。実施形態では、治療薬の有効量を投与することは、被検体の血液中のＩＬ－６および／またはＩＦＮ－γなどのサイトカインの濃度が５－１０００倍（例えば、５０倍）増加するように、治療薬の有効量を投与することを含む。ＩＬ－６、ＩＬ－１５、および／またはＩＦＮγの投与方法は、Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｉｎｔｅｒｆｅｒｏｎ＆Ｃｙｔｏｋｉｎｅ　Ｒｅｓｅａｒｃｈの米国特許出願第　ＵＳ５１７８８５６Ａ号および癌治療におけるサイトカイン、第００巻、第００号、２０１８に記載されており、そのすべての内容は参照により本明細書に組み込まれる。実施形態では、組換えＩＬ－１２は、開始用量として３０ｎｇ／ｋｇが投与され、そしてＣＡＲ　Ｔ細胞の注入後に週に２回、５００ｎｇ／ｋｇまで増加させることができる。ＩＬ－１２の投与方法は、Ｌｅｕｋ　Ｒｅｓ．２００９　Ｎｏｖｅｍｂｅｒ；　３３（１１）：１４８５-１４８９に記載されており、これは参照により本明細書に組み込まれる。実施形態では、治療薬は、ＣＡＲ　Ｔ細胞の注入後、０日、１日、２日、３日、４日、５日、６日、７日、８日、９日、１０日、１１日、１２日、１３日、１４日、１５日、１６日、１７日、１８日、１９日、２０日、２１日、２２日、２３日、２４日、２５日、２６日、２７日、２８日、２９日、または３０日目から被検体に投与することができる。実施形態では、治療薬は、ＣＡＲ　Ｔ細胞の注入後、０日から７日の間に被検体に投与することができる。組換えサイトカインの例の配列は、表２に記載されている。

【０１１９】

実施形態では、本明細書に記載されるＴ細胞集団を含む組成物は、１つ以上のＣＡＲ分子を含み得る。ＣＡＲ分子は、異なる抗原結合ドメインを有することができる。実施形態では、組成物におけるＴ細胞集団は、異なるＣＡＲ分子を含むＴ細胞を含む。実施形態では、単一のＴ細胞は、単一のＣＡＲ分子または少なくとも２つの異なるＣＡＲ分子を含むことができる。実施形態では、単一のＴ細胞は、少なくとも２つの異なる抗原結合ドメインを有する単一のＣＡＲ、例えば、二重特異性ＣＡＲを含むことができる。実施形態では、Ｔ細胞集団は、１つ以上のＣＡＲ分子および／または１つ以上の抗原結合部位を含むＣＡＲ分子を含む異なるＴ細胞の混合物を含む。

【０１２０】

実施形態では、前記方法は、被検体の組織または血液における治療薬の濃度を監視することと、被検体の濃度および／または他のパラメータが所望の状態でない場合に、治療薬または治療薬の受容体のアンタゴニスト（例えば、抗体）を投与することと、をさらに含む。例えば、パラメータは、体温のレベル、ＣＲＳのレベル、および神経毒性のレベルを含み得る。

【０１２１】

実施形態では、治療薬の発現および／または分泌は、誘導性発現系によって制御され得る。実施形態では、誘導性発現系は、治療薬の発現を増加または活性化させるｒｔＴＡ－ＴＲＥ系、またはその組み合わせである。実施形態では、誘導性発現系はｒｔＴＡ－ＴＲＥ系である。例えば、テトラサイクリン制御転写活性化は、抗生物質であるテトラサイクリンまたはその誘導体（例えば、ドキシサイクリン）の存在下で、転写を可逆的にオンまたはオフにする、遺伝子発現の誘導方法である。実施形態では、治療薬の発現および／また

は分泌が、誘導性発現系によって制御され、および／または改変細胞が、誘導性自殺系をコードするポリヌクレオチドを含み得る。例えば、誘導性自殺系は、ＨＳＶ－ＴＫ系、ｅＥＧＦＲ系、または誘導性カスパーゼ－９系である。

【０１２２】

実施形態では、Ｔ細胞は、ＷＢＣの抗原に結合する追加の（第２の）ＣＡＲを含み、第１のＣＡＲは、固形腫瘍の抗原に結合する。実施形態では、固形腫瘍抗原は、ｔＭＵＣ１、ＰＲＬＲ、ＣＬＣＡ１、ＭＵＣ１２、ＧＵＣＹ２Ｃ、ＧＰＲ３５、ＣＲ１Ｌ、ＭＵＣ１７、ＴＭＰＲＳＳ１１Ｂ、ＭＵＣ２１、ＴＭＰＲＳＳ１１Ｅ、ＣＤ２０７、ＳＬＣ３０Ａ８、ＣＦＣ１、ＳＬＣ１２Ａ３、ＳＳＴＲ１、ＧＰＲ２７、ＦＺＤ１０、ＴＳＨＲ、ＳＩＧＬＥＣ１５、ＳＬＣ６Ａ３、ＫＩＳＳ１Ｒ、ＱＲＦＰＲ、ＧＰＲ１１９、ＣＬＤＮ６、ＵＰＫ２、ＡＤＡＭ１２、ＳＬＣ４５Ａ３、ＡＣＰＰ、ＭＵＣ２１、ＭＵＣ１６、ＭＳ４Ａ１２、ＡＬＰＰ、ＣＥＡ、ＥｐｈＡ２、ＦＡＰ、ＧＰＣ３、ＩＬ１３－Ｒα２、メソテリン、ＰＳＭＡ、ＲＯＲ１、ＶＥＧＦＲ－ＩＩ、 ＧＤ２、ＦＲ－α、ＥｒｂＢ２、ＥｐＣＡＭ、ＥＧＦＲｖＩＩＩ、ＰＳＣＡ、またはＥＧＦＲであり、Ｂ細胞抗原は、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ２２、またはＢＣＭＡである。

【０１２３】

実施形態では、ＣＡＲは、細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、および細胞内ドメインを含み、細胞外ドメインは抗原に結合する。

【０１２４】

実施形態では、細胞内ドメインが、ＣＤ２７、ＣＤ２８、４－１ＢＢ、ＯＸ４０、ＣＤ３０、ＣＤ４０、ＰＤ－１、ＩＣＯＳ、リンパ球機能関連抗原－１（ＬＦＡ－１）、ＣＤ２、ＣＤ７、ＬＩＧＨＴ、ＮＫＧ２Ｃ、Ｂ７－Ｈ３、およびそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される共刺激分子の細胞内ドメインを含む共刺激ドメインを含む。

【０１２５】

実施形態では、抗原は、上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）、上皮成長因子受容体の変異体ＩＩＩ（ＥＧＦＲｖＩＩＩ）、ヒト上皮成長因子受容体２（ＨＥＲ２）、メソテリン（ＭＳＬＮ）、前立腺特異的膜抗原（ＰＳＭＡ）、癌胎児性抗原（ＣＥＡ）、ジシアロガングリオシド２（ＧＤ２）、インターロイキン－１３Ｒａ２（ＩＬ１３Ｒα２）、グリピカン－３（ＧＰＣ３）、炭酸脱水酵素ＩＸ（ＣＡＩＸ）、Ｌ１細胞接着分子（Ｌ１－ＣＡＭ）、癌抗原１２５（ＣＡ１２５）、分化クラスター１３３（ＣＤ１３３）、線維芽細胞活性化タンパク質（ＦＡＰ）、癌／精巣抗原１Ｂ（ＣＴＡＧ１Ｂ）、ムチン１（ＭＵＣ１）、葉酸受容体－α（ＦＲ－α）、ＣＤ１９、ＦＺＤ１０、ＴＳＨＲ、ＰＲＬＲ、ＭＵＣ１７、ＧＵＣＹ２Ｃ、ＣＤ２０７、ＣＤ３、ＣＤ５、Ｂ細胞成熟抗原（ＢＣＭＡ）、またはＣＤ４である。

【０１２６】

実施形態では、改変細胞またはＴ細胞は、細胞のＰＤ－１／ＰＤＬ１シグナル伝達経路を妨害するためのドミナントネガティブ（ｄｎ）ＰＤ－１変異体を含む。例えば、改変細胞またはＴ細胞は、ＰＤ－１変異体のドミナントネガティブ形態をコードするポリヌクレオチドを含む。実施形態では、ポリヌクレオチドは、細胞におけるＰＤ－１変異体の発現を調節する転写モジュレーター（例えば、転写因子）の結合部位を含むプロモーターをさらに含み得る。ポリヌクレオチドの例は、表２－４に記載さている。これらの構築物は、順方向または逆方向のいずれかでベクター（例えば、レンチウイルスベクター）に配置することができる。実施形態では、転写モジュレーターの例は、Ｈｉｆ１ａ、ＮＦＡＴ、ＦＯＸＰ３、ＮＦｋＢ、および表２－４中の他のモジュレーターである。

【０１２７】

実施形態では、治療薬が、組換えＤＮＡ構築物、ｍＲＮＡ、またはウイルスベクターで改変細胞に存在する。実施形態では、改変細胞は、治療薬をコードする治療薬ｍＲＮＡを含み、前記ｍＲＮＡは、改変細胞のゲノムに組み込まれない。実施形態では、治療薬ｍＲＮＡは、治療薬の発現および／または分泌が一過性となるように、改変細胞に導入（例えば、エレクトロポレーション）されてもよい。合成ｍＲＮＡを注入することで、一過性の遺

伝子発現を実現することができる。例えば、ｍＲＮＡによって提供される治療薬は一過性であるため、治療薬の放出は、特に、ＩＦＮ－γ、ＩＬ－４、ＩＬ－１０、ＴＮＦα、ＩＬ－８、ＩＬ－５、ＩＬ－６、ＧＭ－ＣＳＦやＭＩＰ－ｌαなどの炎症性サイトカインに対して制御可能である。

【０１２８】

実施形態では、治療薬は、表２に記載されている少なくとも１つを含むか、またはそれ自体である。実施形態では、治療薬は、表２に記載されている配列を含むか、またはその配列を有する。

【０１２９】

実施形態では、改変細胞は、本明細書に記載される単離核酸を含むポリヌクレオチドを含み、単離核酸は、細胞における治療薬の発現を調節する転写モジュレーター（例えば、転写因子）の結合部位を含むプロモーターを含む。単離ポリヌクレオチドの例は、表２－４に記載されている。これらの構築物は、順方向または逆方向のいずれかでベクター（例えば、レンチウイルスベクター）に配置し得る。実施形態では、転写モジュレーターは、Ｈｉｆ１ａ、ＮＦＡＴ、ＦＯＸＰ３、および／またはＮＦｋＢを含む。実施形態では、プロモーターは、転写モジュレーターに応答する。実施形態では、プロモーターは、プロモーターが細胞における治療薬の発現を促進するように、治療薬をコードするポリヌクレオチドに動作可能に連結される。実施形態では、治療薬は、所望の状態で治療薬の発現を誘導するために、特定のプロモーターにライゲートされる。プロモーターは、転写因子の結合部位を含む特定の制御領域と、最小のプロモーターとの２つの部分に分かれている。実施形態では、プロモーターおよび結合部位は、表２－４に記載される配列を含む。ＮＦＡＴの詳細についてはＷＯ２０１８００６８８２に記載されており、参照により本明細書に組み込まれる。実施形態では、転写モジュレーターは、Ｓｔａｔ５応答要素（ＩＬ２、ＩＬ３、ＩＬ７、ＩＬ１５などのサイトカインによって活性化され、それに関連する転写因子がＳＴＡＴ５）、Ｓｔａｔ３応答要素（ＩＬ６などのサイトカインによって活性化され、転写因子がＳＴＡＴ３）、インターフェロン刺激応答要素（ＩＦＮ－αによって活性化され、転写因子がＳＴＡＴ１およびＳＴＡＴ２）、ＡＰ１応答要素（ＡＰＫ／ＪＮＫ経路によって活性化され、転写因子がＡＰ１）、ＳＭＡＤ結合要素（ＴＧＦ－βによって活性化され、転写因子がＳＭＡＤ３およびＳＭＡＤ４）、血清応答要素（ＭＡＰ／ＥＲＫ経路によって活性化され、転写因子がＥｌｋ１／ＳＲＦ）、血清応答因子応答要素（ＲｈｏＡ経路によって活性化され、転写因子がＳＲＦ）、サイクリックＡＭＰ応答要素（ｃＡＭＰ／ＰＫＡ経路によって活性化され、転写因子がＣＲＥＢ）、またはＴＣＦ－ＬＥＦ応答要素（Ｗｎｔ経路によって活性化され、転写因子がＴＣＦ－ＬＥＦ）を含むことができる。

【０１３０】

実施形態は、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）をコードする（第１の）核酸と、治療薬をコードする追加の（第２の）ポリヌクレオチドとを含む単離ポリヌクレオチドに関する。例えば、治療薬は、ＩＬ－６もしくはＩＦＮ－γ、またはそれらの組み合わせを含む。例えば、治療薬は、ＩＬ－１５またはＩＬ－１２、またはそれらの組み合わせを含む。実施形態は、単離核酸を含むＣＡＲ細胞集団に関し、ＣＡＲ細胞は、リンパ球、白血球、またはＰＢＭＣを含む。実施形態では、ＣＡＲ細胞集団は、ポリタンパク質の形態で産生されたＣＡＲおよび治療薬を含み、前記ポリタンパク質が切断されて別個のＣＡＲおよび治療薬分子を生成する。実施形態では、ポリタンパク質が、ＣＡＲと治療薬の間の切断性部分を含み、切断性部分が、Ｐ２ＡまたはＴ２Ａを含む２Ａペプチドを含む。実施形態では、ＣＡＲと治療薬が、それぞれ構成的に発現される。実施形態では、ＣＡＲ細胞は、第１のＣＡＲと異なる抗原に結合する第２のＣＡＲをコードする第３のポリヌクレオチドを含む。実施形態では、第２のＣＡＲは、固形腫瘍抗原に結合し、第１のＣＡＲは、白血球の抗原に結合する。

【０１３１】

実施形態は、１つ以上のＣＡＲ分子を含む細胞集団（ＣＡＲ細胞）と、１つ以上の治療薬とを含む医薬組成物に関する。実施形態はまた、それを必要とする被検体においてＴ細胞

応答を誘導または誘発する方法に関し、前記方法は、本明細書に記載の医薬組成物の有効量を被検体に投与することを含む。実施形態では、ＣＡＲ細胞または改変細胞は、Ｔ細胞、ＮＫ細胞、マクロファージ、または樹状細胞である。実施形態では、ＣＡＲ細胞または改変細胞は、Ｔ細胞である。

【０１３２】

実施形態では、追加の（第２の）核酸は、ＩＬ６をコードするものと、ＩＦＮ－γをコードするものとの２つの核酸を含み、２つの核酸は、ＩＲＥＳ要素、または２Ａペプチドをコードする別の核酸によって接続される。実施形態では、追加の（第２の）核酸は、配列番号２８７または３２８、またはそれらの組み合わせのポリヌクレオチドを含む。実施形態では、追加の（第２の）核酸の発現は、治療薬が標的抗原の結合に応答して発現されるように、条件付き発現系によって制御される。実施形態では、追加のポリヌクレオチドの発現は、ＳｙｎＮｏｔｃｈポリペプチドによって制御される。

【０１３３】

実施形態は、本明細書に記載の小タンパク質（例えば、サイトカイン）に関連するＦＣ融合タンパク質に関する。実施形態では、治療薬は、ＦＣ融合タンパク質を含み得る。例えば、ＩＬ１５、ＩＦＮ－γやＩＬ６などのサイトカインは、１つ以上の免疫グロビンＦｃドメインに連結され得る。実施形態では、Ｆｃドメインは、独立して折り畳まれ、インビトロおよびインビボの両方で小タンパク質の溶解性および安定性を向上させることができる。実施形態では、Ｆｃ領域があることで、製造中のプロテインＧ／Ａアフィニティークロマトグラフィーによる費用対効果の高い精製が容易になる。実施形態では、ＦＣ融合タンパク質は、複数の小タンパク質を含む明確に定義された複合体に重合するように改変され得る。実施形態では、融合タンパク質は、癌および／または他の疾患を有する被検体を治療するために使用される改変細胞（例えば、ＣＡＲ　Ｔ細胞）によって発現および分泌され得る。実施形態では、融合タンパク質の投与は、融合タンパク質を発現および分泌するＣＡＲ　Ｔ細胞の治療と組み合わせ得る。例えば、Ｔ細胞応答を増強する、および／または、癌または他の疾患を有する被検体を治療する方法は、小タンパク質（例えば、ＩＦＮ－γ）に関連する融合タンパク質を被検体に投与することと、ＣＡＲを含み、かつ小タンパク質に関連する融合タンパク質を発現および分泌するＴ細胞集団の有効量の組成物を被検体に投与することと、を含む。実施形態では、融合タンパク質の投与は、ＣＡＲ　Ｔ治療の初期段階（例えば、ＣＡＲ　Ｔ細胞を注入した後の１日、２日、３日、４日、５日、または６日間）において、ＣＡＲ　Ｔ細胞の増殖を増強し得る。例えば、融合タンパク質は、ＣＡＲ　Ｔ細胞を注入した後の１日、２日、３日、４日、５日、または６日間において被検体に投与し得る。実施形態では、前記方法は、小タンパク質（例えば、ＩＦＮ－γ）に関連する融合タンパク質を被検体に投与することと、ＣＡＲを含み、かつ小タンパク質に関連する融合タンパク質を発現または分泌しないＴ細胞集団の有効量の組成物を被検体に投与することと、を含む。例えば、融合タンパク質は、所定の期間内に被検体投与し得る。ＦＣ融合タンパク質についての詳細は、Ｊ　Ｉｍｍｕｎｏｌ　２００４；１７２：２９２５－２９３４およびＥＭＢＯ　Ｍｏｌ　Ｍｅｄ．２０１２　Ｏｃｔ；４（１０）：１０１５－１０２８に記載されており、これらは参照により組み込まれる。治療薬（例えば、サイトカイン）の投与についての詳細は、Ｊ　Ｉｎｔｅｒｆｅｒｏｎ　Ｃｙｔｏｋｉｎｅ　Ｒｅｓ．２０１９　Ｊａｎ；３９（１）：６－２１に記載されており、これらは参照により組み込まれる。

【０１３４】

実施形態は、１つ以上のＣＡＲを含む改変細胞に関し、細胞は、１つ以上の治療薬を発現および分泌するように操作される。例えば、治療薬は、ＩＬ－６もしくはＩＦＮ－γ、またはそれらの組み合わせを含む。実施形態は、Ｔ細胞応答を誘導または増強し、癌を治療し、または癌治療を増強する方法に関し、前記方法は、１つ以上のＣＡＲを含むＴ細胞の医薬組成物の有効量を投与することを含み、細胞は１つ以上の治療薬を発現および分泌するように操作される。例えば、治療薬は、ＩＬ－６もしくはＩＦＮ－γ、またはそれらの組み合わせを含む。実施形態では、治療薬は、ＩＬ－６またはＩＦＮ－γに関連する小タ

ンパク質である。例えば、被検体にＩＬ－１５を投与すると、ＩＬ－６およびＩＦＮ－γの濃度を最大５０倍まで増加させることができる。実施形態は、Ｔ細胞応答を誘発または増強し、癌を治療し、または癌治療を増強する方法に関し、前記方法は、ＣＡＲを含むＴ細胞集団の有効量の組成物を投与することと、治療薬の有効量を投与することと、を含む。例えば、治療薬は、ＩＬ－６もしくはＩＦＮ－γ、またはそれらの組み合わせを含む。実施形態では、ＣＡＲ細胞、改変細胞、細胞は、Ｔ細胞、ＮＫ細胞、マクロファージまたは樹状細胞である。例えば、ＣＡＲ細胞、改変細胞、細胞はＴ細胞である。実施形態は、Ｔ細胞応答を増強し、および／または、癌または他の疾患を有する被検体を治療する方法に関し、前記方法は、治療薬（例えば、組換えまたは天然のＩＦＮ－γ）を被検体に投与することと、ＣＡＲを含み、かつ１つ以上の治療薬を発現および分泌するＴ細胞集団を含む組成物の有効量を被検体に投与することと、を含み得る。実施形態では、治療薬は、ＣＡＲ　Ｔ治療の初期段階（例えば、ＣＡＲ　Ｔ細胞を注入した後の１日、２日、３日、４日、５日、または６日間）において、ＣＡＲ　Ｔ細胞の増殖を増強し得る。例えば、治療薬は、ＣＡＲ　Ｔ細胞を注入した後の１日、２日、３日、４日、５日、または６日間において被検体に投与され得る。実施形態では、前記方法は、治療薬を被検体に投与することと、ＣＡＲを含み、かつ治療薬を発現または分泌しないＴ細胞集団の有効量の組成物を被検体に投与することと、を含み得る。例えば、治療薬は、所定の期間内に被検体に投与され得る。実施形態では、治療薬は、治療薬の生物学的および／または薬理学的特性が増強され得るように改変され得る。例えば、ハイブリッドＦＣ融合技術は、治療薬の有効成分の溶解性および／または安定性のために実施し得る。

【０１３５】

実施形態では、治療薬は、単離されたヒトサイトカイン、合成されたヒトサイトカイン、天然のヒトサイトカイン、または組換えヒトサイトカインであり得る。例えば、組換えヒトＩＬ－１５は、３ｍｃｇ／ｋｇ／日および１ｍｃｇ／ｋｇ／日で所定の日数の間、毎日のボーラス注入として投与され得る。組換えヒトＩＦＮ－γは、所定の期間にわたって、週に５日間、毎日２００万単位の用量で投与され得る。実施形態では、治療薬の有効量を投与することは、被検体の血液中のＩＬ－６および／またはＩＦＮ－γの濃度が５－１０００倍（例えば、５０倍）増加するように、治療薬の有効量を投与することを含む。例えば、治療薬はＩＬ－１５を含む。

【０１３６】

実施形態では、治療薬を発現または分泌しないＴ細胞を投与した場合と比較してＴ細胞応答が増強され、または、治療薬を投与せずにＣＡＲ　Ｔ細胞を投与した場合と比較してＴ細胞応答が増強される。

【０１３７】

実施形態では、治療薬の発現および／または分泌は、誘導性発現系によって制御され、および／または、改変細胞は、誘導性自殺系をコードするポリヌクレオチドを含む。実施形態では、誘導性発現系はｒｔＴＡ－ＴＲＥ系である。実施形態では、誘導性自殺系は、ＨＳＶ－ＴＫ系または誘導性カスパーゼ－９系である。

【０１３８】

実施形態では、改変Ｔ細胞は、改変Ｔ細胞の活性化に応答して、１つ以上の治療薬を発現および／または分泌する。このような条件付きの発現および／または分泌は、様々な方法で実施し得る。改変細胞における１つ以上の治療薬の発現および／または分泌は、転写モジュレーター（例えば、ＮＦＡＴ）によって調節され得る。ＴＲＵＣＫ（普遍的なサイトカインを殺すためにリダイレクトされたＴ細胞）、ＣＡＲリダイレクトされたＴ細胞は、これらのＴ細胞が活性化されると、１つ以上の治療薬を発現および／または分泌するために使用され得る。改変細胞における１つ以上の治療薬の発現および／または分泌はまた、ＳｙｎＮｏｔｃｈポリペプチドによって制御され得る。

【０１３９】

実施形態では、ＩＬ６の濃度値の範囲は、被検体の血液中で６０－５０００ｐｇ／ｍｌ、２００－５０００ｐｇ／ｍｌ、または２０００－５０００ｐｇ／ｍｌである。実施形態で

は、ＩＦＮ－γの濃度値の範囲が、被検体の血液中で２０－５０００ｐｇ／ｍｌ、２００－５０００ｐｇ／ｍｌ、または５００－５０００ｐｇ／ｍｌである。実施形態では、治療薬の有効量を投与することは、体重１キログラム当たり約０．５－５０ｕｇの範囲の量のＩＬ－６を静脈内送達することを含む。ＩＦＮ－γの臨床使用に関するより詳細な情報は、Ｃａｎｃｅｒ　Ｍｅｄ．２０１８，７：４５０９-４５１６に記載されており、これは参照により組み込まれる。

【０１４０】

実施形態では、被検体の血液中のＩＬ－６および／またはＩＦＮ－γの濃度が５－１０００倍（例えば、５０倍）増加するように、改変細胞が治療薬を発現する。例えば、治療薬はＩＬ－１５を含む。ＩＬ１５をトランスジェニックに発現させると、抗ＩＬ１３Ｒα２ＣＡＲ　Ｔ細胞の抗神経膠腫活性が向上するが、ＩＬ１３Ｒα２の発現がダウンレギュレートされたようなロスバリアントが生じることが報告されている。その結果、神経膠腫は、抗ＩＬ１３Ｒα２　ＣＡＲ　Ｔ細胞の初期反応後に再発した。実施形態では、改変細胞は、抗ＣＤ１９　ＣＡＲおよびＩＬ－１５を発現するように操作された第１群の改変細胞と、固形腫瘍抗原に結合するＣＡＲを発現するように操作された第２群の改変細胞とを含む。改変細胞を含む医薬組成物は、被検体の固形腫瘍を治療するために被検体に投与され得る。この場合、抗ＣＡ１９　ＣＡＲ細胞（例えば、Ｔ細胞）は、少なくとも治療の初期段階で、抗固形腫瘍抗原ＣＡＲ細胞（例えば、Ｔ細胞）の活性化／増殖を増強するために使用される。ＣＤ１９抗原の低減は、抗固形腫瘍抗原ＣＡＲ細胞を用いた固形腫瘍の治療に最小限の影響を与えるか、またはほとんど影響を与えない。したがって、ＩＬ－１５の発現と、様々な改変細胞を含む医薬組成物との組み合わせは、ＩＬ－１５を発現するＣＡＲ　Ｔ細胞を用いた従来の治療と比較して、免疫療法を改善し得る。実施形態では、抗ＣＡ１９　ＣＡＲによるＩＬ－１５の発現は、本開示に記載された様々な方法で制御することができる。

【０１４１】

実施形態では、改変細胞またはＴ細胞は、ＷＢＣの抗原に結合する追加の（第２の）ＣＡＲを含み、ＣＡＲは、固形腫瘍の抗原に結合する。実施形態では、固形腫瘍抗原は、ｔＭＵＣ１、ＰＲＬＲ、ＣＬＣＡ１、ＭＵＣ１２、ＧＵＣＹ２Ｃ、ＧＰＲ３５、ＣＲ１Ｌ、ＭＵＣ１７、ＴＭＰＲＳＳ１１Ｂ、ＭＵＣ２１、ＴＭＰＲＳＳ１１Ｅ、ＣＤ２０７、ＳＬＣ３０Ａ８、ＣＦＣ１、ＳＬＣ１２Ａ３、ＳＳＴＲ１、ＧＰＲ２７、ＦＺＤ１０、ＴＳＨＲ、ＳＩＧＬＥＣ１５、ＳＬＣ６Ａ３、ＫＩＳＳ１Ｒ、ＱＲＦＰＲ、ＧＰＲ１１９、ＣＬＤＮ６、ＵＰＫ２、ＡＤＡＭ１２、ＳＬＣ４５Ａ３、ＡＣＰＰ、ＭＵＣ２１、ＭＵＣ１６、ＭＳ４Ａ１２、ＡＬＰＰ、ＣＥＡ、ＥｐｈＡ２、ＦＡＰ、ＧＰＣ３、ＩＬ１３－Ｒα２、メソテリン、ＰＳＭＡ、ＲＯＲ１、ＶＥＧＦＲ－ＩＩ、　ＧＤ２、ＦＲ－α、ＥｒｂＢ２、ＥｐＣＡＭ、ＥＧＦＲｖＩＩＩ、ＰＳＣＡ、またはＥＧＦＲであり、Ｂ細胞抗原は、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ２２、またはＢＣＭＡである。

【０１４２】

実施形態では、改変細胞またはＴ細胞は、ＰＤ－１のドミナントネガティブ形態を含む。実施形態では、改変細胞またはＴ細胞は、機能的なＰＤ－１細胞内ドメインを欠く改変ＰＤ－１を含む。

【０１４３】

実施形態では、ＣＡＲは、細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、および細胞内ドメインを含み、細胞外ドメインは抗原に結合する。実施形態では、細胞内ドメインは、ＣＤ２７、ＣＤ２８、４－１ＢＢ、ＯＸ４０、ＣＤ３０、ＣＤ４０、ＰＤ－１、ＩＣＯＳ、リンパ球機能関連抗原－１（ＬＦＡ－１）、ＣＤ２、ＣＤ７、ＬＩＧＨＴ、ＮＫＧ２Ｃ、Ｂ７－Ｈ３、およびそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される共刺激分子の細胞内ドメインを含む共刺激ドメインを含む。実施形態では、抗原は、上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）、上皮成長因子受容体の変異体ＩＩＩ（ＥＧＦＲｖＩＩＩ）、ヒト上皮成長因子受容体２（ＨＥＲ２）、メソテリン（ＭＳＬＮ）、前立腺特異的膜抗原（ＰＳＭＡ）、癌胎児性抗原（ＣＥＡ）、ジシアロガングリオシド２（ＧＤ２）、インターロイキン－１３Ｒａ２

（ＩＬ１３Ｒα２）、グリピカン－３（ＧＰＣ３）、炭酸脱水酵素ＩＸ（ＣＡＩＸ）、Ｌ１細胞接着分子（Ｌ１－ＣＡＭ）、癌抗原１２５（ＣＡ１２５）、分化クラスター１３３（ＣＤ１３３）、線維芽細胞活性化タンパク質（ＦＡＰ）、癌／精巣抗原１Ｂ（ＣＴＡＧ１Ｂ）、ムチン１（ＭＵＣ１）、葉酸受容体－α（ＦＲ－α）、ＣＤ１９、ＦＺＤ１０、ＴＳＨＲ、ＰＲＬＲ、ＭＵＣ１７、ＧＵＣＹ２Ｃ、ＣＤ２０７、ＣＤ３、ＣＤ５、Ｂ細胞成熟抗原（ＢＣＭＡ）、またはＣＤ４である。

【０１４４】

実施形態では、治療薬が、組換えＤＮＡ構築物、ｍＲＮＡ、またはウイルスベクターで改変細胞に存在する。実施形態では、改変細胞は、治療薬をコードする治療薬ｍＲＮＡを含み、前記ｍＲＮＡは、改変細胞のゲノムに組み込まれない。実施形態では、改変細胞は、細胞における治療薬の発現および／または分泌を調節する転写モジュレーターへの結合部位を含むプロモーターを含むポリヌクレオチドを含む。実施形態では、転写モジュレーターは、Ｈｉｆ１ａ、ＮＦＡＴ、ＦＯＸＰ３、および／またはＮＦｋＢを含む。実施形態では、プロモーターは、転写モジュレーターに応答する。実施形態では、プロモーターは、プロモーターが細胞における治療薬の発現および／または分泌を駆動するように、治療薬をコードするポリヌクレオチドに動作可能に連結される。実施形態では、プロモーターは、配列番号３２３－３２５のうちの少なくとも１つを含む。

【０１４５】

実施形態では、ＣＡＲ細胞、改変細胞、細胞は、Ｔ細胞、ＮＫ細胞、マクロファージ、または樹状細胞である。例えば、ＣＡＲ細胞、改変細胞、細胞は、Ｔ細胞である。

【０１４６】

実施形態では、本明細書に記載された細胞集団は、自己ＣＡＲ　Ｔ細胞療法に使用される。実施形態では、ＣＡＲ　Ｔ細胞療法は、同種異系のＣＡＲ　Ｔ細胞療法、ＴＣＲ　Ｔ細胞療法、およびＮＫ細胞療法である。

【０１４７】

＜ＣＡＲ分子＞

本明細書に記載されている実施形態に加えて、本開示は、少なくとも２つの異なる抗原結合ドメインをコードする単離核酸を記載する。実施形態では、ＷＢＣの表面上の抗原に結合する第１の抗原結合ドメインが存在し、かつ、ＷＢＣの表面上の抗原と異なる腫瘍上の抗原に結合する第２の抗原結合ドメインが存在する。第１の抗原結合ドメインは、導入された細胞を増殖するように機能するが、第２の抗原結合ドメインは、標的抗原に結合すると、標的腫瘍抗原を含む腫瘍細胞の成長を阻害するか、またはを殺すように機能する。実施形態では、本明細書に記載の単離核酸は、同じ核酸分子上の第１および第２の抗原結合ドメインの両方をコードする。実施形態では、２つの抗原結合ドメインは、２つの別個の核酸分子によってコードされる。例えば、第１の核酸は、第１の抗原結合ドメインをコードし、第２の核酸は、第２の抗原結合ドメインをコードする。

【０１４８】

実施形態では、本開示は、結合分子の第１の抗原結合ドメイン、および結合分子の第２の抗原結合ドメインをコードする核酸を記載し、第１の抗原結合ドメインは、ＷＢＣの細胞表面分子に結合し、第２の抗原結合ドメインは、ＷＢＣの細胞表面分子と異なる抗原に結合する。実施形態では、第２の結合ドメインは、Ｂ細胞　マーカーに結合しない。実施形態では、第２の結合ドメインは、配列番号２６４または２６５のアミノ酸配列を含むＳｃＦｖを含む。例えば、第２の抗原結合ドメインは、配列番号２７１－２７７のアミノ酸配列のうちの少なくとも１つを有するＣＡＲ上に存在する。

【０１４９】

実施形態では、第１および第２の抗原結合ドメインは、第１のＣＡＲおよび第２のＣＡＲのような２つの異なる結合分子（第１および第２の結合分子）上に存在し得る。一例として、第１のＣＡＲは、Ｂ細胞の表面上のマーカーに結合する細胞外結合ドメインを含み、第２のＣＡＲは、腫瘍細胞の標的抗原に結合する細胞外結合ドメインを含む。実施形態では、第１のＣＡＲおよび第２のＣＡＲは、異なる核酸によってコードされる。実施形態で

は、第１のＣＡＲおよび第２のＣＡＲは、２つの異なる結合分子であるが、単一の核酸によってコードされる。

【０１５０】

実施形態では、２つの異なる抗原結合ドメインは、同じ結合分子、例えば二重特異性ＣＡＲ上に存在し、単一の核酸によってコードすることができる。実施形態では、二重特異性ＣＡＲは、リンカーによって連結された２つの異なるｓｃＦｖ分子を有してもよい。

【０１５１】

実施形態では、２つの異なる抗原結合ドメインは、ＣＡＲおよびＴ細胞受容体（ＴＣＲ）の上に存在し、別個の核酸によってコードすることができる。ＴＣＲの結合ドメインは、腫瘍の細胞上の特定の腫瘍抗原または腫瘍マーカーを標的とすることができる。実施形態では、ＴＣＲ結合ドメインは、特定の腫瘍抗原を標的とするＴＣＲアルファ結合ドメインまたはＴＣＲベータ結合ドメインである。実施形態では、ＴＣＲは、ＴＣＲγとＴＣＲδ鎖、またはＴＣＲαとＴＣＲβ鎖を含む。本開示はさらに、本明細書に記載される単離核酸を含むベクターを記載する。実施形態では、単一のベクターは、第１のＣＡＲおよび第２のＣＡＲまたはＴＣＲをコードする単離核酸を含む。実施形態では、第１のベクターは、第１のＣＡＲをコードする第１の核酸を含み、第２のベクターは、第２のＣＡＲまたはＴＣＲをコードする核酸を含む。実施形態では、ベクターは、少なくとも２つの抗原結合ドメインを含む二重特異性ＣＡＲを含む。

【０１５２】

さらに、本開示は、本明細書に記載された単離核酸またはベクターを含む細胞を記載する。細胞は、本明細書に記載された単離核酸またはベクターが導入され、少なくとも２つ以上の結合ドメインを発現する。実施形態では、細胞は、２つ以上の異なる結合ドメイン、第１の抗原結合ドメイン、および第２の抗原結合ドメインを含み、第１の抗原結合ドメインは、ＷＢＣの細胞表面分子に結合し、第２の抗原結合ドメインは、ＷＢＣの細胞表面分子と異なる抗原に結合する。さらに、本開示は、本明細書に記載された細胞集団を含む組成物を記載する。実施形態では、細胞は、リンパ球などの末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）である。実施形態では、リンパ球は、Ｔ細胞、ＮＫ細胞、または樹状細胞である。

【０１５３】

本開示はまた、本明細書に記載された細胞を培養する方法を記載する。本明細書に記載の方法は、ＷＢＣの細胞表面分子に結合する第１の抗原結合ドメイン、およびＷＢＣの細胞表面分子と異なる抗原に結合する第２の抗原結合ドメインを含む細胞を取得することと、ＷＢＣの細胞表面分子に由来する薬剤、または第２の抗原結合ドメインが結合する抗原に由来する薬剤の存在下で細胞を培養することと、を含む。実施形態では、薬剤は、ＷＢＣの細胞表面分子の細胞外ドメインである。

【０１５４】

本開示は、インビトロ細胞調製のための方法を記載し、前記方法は、細胞を提供することと、ＷＢＣの細胞表面分子に結合する第１の抗原結合ドメイン、およびＷＢＣの細胞表面分子と異なる抗原に結合する第２の抗原結合ドメインをコードする１つ以上の核酸を細胞に導入することと、ＷＢＣの細胞表面分子に由来する薬剤、または第２の抗原結合ドメインが結合する抗原に由来する薬剤の存在下で細胞を培養することと、を含む。

【０１５５】

本開示は、癌を有する被検体におけるＴ細胞増殖を増強するために、調製された細胞を使用することを記載する。実施形態では、前記方法は、複数の核酸をＴ細胞に導入することと、複数の核酸は、固形腫瘍抗原に結合するキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）をコードし、かつＢ細胞抗原に結合するＣＡＲをコードし、Ｔ細胞の少なくとも一部は、固形腫瘍抗原に結合するＣＡＲ、およびＢ細胞抗原に結合するＣＡＲを含む；Ｔ細胞の有効量を被検体に投与することと、を含む。前記被検体におけるＴ細胞増殖が、１つのＣＡＲのみをコードする複数の核酸を含むＴ細胞を投与された被検体と比較して、増強されるか、またはＴ細胞の数が増加する。

【０１５６】

加えて、本開示は、被検体におけるリンパ球（Ｔ細胞）の反応を導入および／または増強する方法を記載する。本明細書に記載の実施形態は、リンパ球を増殖するメカニズムと、ＣＡＲ上の抗原の腫瘍細胞への結合に関するメカニズムとを含む。実施形態では、第１のメカニズムは、被検体におけるリンパ球の増殖に関与するシグナルに関連する分子を含み、追加のメカニズムは、被検体における腫瘍細胞に結合し、その成長を阻害し、または殺すことに向けられたシグナルに関連する分子を含む。例えば、第１のメカニズムは、血球や血漿などの血液、または非必須組織に関連する抗原に結合するＣＡＲを含み、追加のメカニズムは、腫瘍細胞に関連する抗原を標的とするＣＡＲまたはＴＣＲを含む。非必須組織の例としては、乳腺、結腸、胃腺、卵巣、ＷＢＣなどの血液成分、甲状腺が含まれる。実施形態では、第１のメカニズムは、分子の第１の結合ドメインを含み、追加のメカニズムは、分子の第２のドメインを含む。実施形態では、第１のメカニズムおよび追加のメカニズムは、同じ分子または別個の分子によって実行される。特定の実施形態では、メカニズムは、腫瘍細胞に関連する抗原を発現する細胞を含み、追加のメカニズムは、抗原結合ドメインを有するリンパ球を含む。

【０１５７】

本明細書に記載の方法では、増殖分子および機能分子を含むリンパ球を使用する。実施形態では、増殖分子は、被検体におけるリンパ球を増殖し、および／または、機能分子は、被検体における腫瘍細胞の成長を阻害するか、または殺す。実施形態では、増殖分子および機能分子は、単一のＣＡＲ分子、例えば、二重特異性ＣＡＲ分子上に存在する。実施形態では、増殖分子および機能分子は、別個の分子、例えば、ＣＡＲおよびＴＣＲまたは２つの異なるＣＡＲ上に存在する。増殖分子は、血液（例えば、血球や血漿）または非必須組織に関連する抗原に結合するＣＡＲを含み得、機能分子は、腫瘍細胞に関連する抗原を標的とするＣＡＲまたはＴＣＲを含み得る。

【０１５８】

被検体におけるリンパ球またはＴ細胞応答とは、ヘルパー、キラー、制御などのＴ細胞に関連する細胞媒介性の免疫を意味する。例えば、Ｔ細胞応答は、免疫プロセスにおいて他のＷＢＣを補助したり、ウイルス感染細胞および腫瘍細胞を識別して破壊したりするなどの活動を含み得る。被検体におけるＴ細胞応答は、Ｔ細胞が殺すウイルス感染細胞および／または腫瘍細胞の数、ウイルス感染細胞および／または腫瘍細胞との共培養においてＴ細胞が放出するサイトカインの量、被検体におけるＴ細胞の増殖レベル、Ｔ細胞の表現型の変化（例えば、記憶Ｔ細胞への変化）、被検体におけるＴ細胞の寿命または寿命のレベルなど、様々な指標を介して測定することができる。

【０１５９】

実施形態では、Ｔ細胞応答を増強する方法は、それを必要とする被検体、例えば、腫瘍と診断された被検体を治療することを含む。腫瘍という用語は、血液などの流体の集合体や、固体塊である場合がある塊を指す。腫瘍は、悪性（癌性）または良性の場合がある。血液癌の例としては、慢性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、および多発性骨髄腫がある。

【０１６０】

固形腫瘍は通常、嚢胞や液状領域を含まない。悪性固形腫瘍の主な種類には、肉腫と癌腫がある。肉腫は、血管、骨、脂肪組織、靭帯リンパ管、神経、軟骨、筋肉、靭帯、または腱に存在する間葉系細胞と呼ばれる軟部組織細胞に発生する腫瘍であり、癌腫は、皮膚や粘膜に存在する上皮細胞に形成される腫瘍である。最も一般的な肉腫としては、軟部組織や骨細胞が関与する未分化多形性肉腫、血管や消化管、子宮を覆う平滑筋細胞が関与する平滑筋肉腫、骨細胞が関与する骨肉腫、および脂肪細胞が関与する脂肪肉腫が含まれる。肉腫の例としては、ユーイング肉腫、横紋筋肉腫、軟骨肉腫、中皮腫、線維肉腫、および神経膠腫が含まれる。

【０１６１】

代表的な５つの癌腫としては、副乳房や前立腺など体液や粘液を生成する臓器に発生する副腎癌、皮膚癌など皮膚の最外層の細胞に発生する基底細胞癌、皮膚の基底細胞に発生す

る扁平上皮癌、および膀胱、腎臓、尿管などの尿路の移行細胞に発生する移行細胞癌が含まれる。癌腫の例としては、甲状腺癌、乳癌、前立腺癌、肺癌、腸癌、皮膚癌、膵臓癌、肝臓癌、腎臓癌、膀胱癌、胆管癌が含まれる。

【０１６２】

本明細書に記載の方法は、癌と診断された被検体を治療するために使用することができる。癌には、血液の癌、または肉腫や癌などの固形腫瘍がある。治療方法は、第１の抗原結合ドメインおよび第２の抗原結合ドメインを含むＴ細胞の有効量を被検体に投与してＴ細胞応答を提供することを含み、第１の抗原結合ドメインはＷＢＣの細胞表面分子に結合し、第２の抗原結合ドメインはＷＢＣの細胞表面分子と異なる抗原に結合する。実施形態では、被検体におけるＴ細胞応答を増強することは、インビボで第１の抗原結合ドメインおよび第２の抗原結合ドメインを発現するＴ細胞の増殖を選択的に増強することを含む。

【０１６３】

実施形態では、被検体におけるＴ細胞応答を増強するためのＴ細胞は、被検体に、２つの異なる結合ドメインを含む二重特異性ＣＡＲを含むＴ細胞を投与すること、または第１のＣＡＲおよび第２のＣＡＲを含むＴ細胞を投与することを含み、第１のＣＡＲおよび第２のＣＡＲは、それぞれ異なる抗原結合ドメインを含む。

【０１６４】

実施形態では、被検体におけるＴ細胞応答を増強するための方法は、ＣＡＲ分子およびＴＣＲ分子を含むＴ細胞を投与することを含む。ＣＡＲ分子は、白血球の表面マーカーを標的または結合し、ＴＣＲ分子は、腫瘍細胞の表面または内部に発現している腫瘍のマーカーまたは抗原に結合する。

【０１６５】

本開示は、抗原結合ドメインを発現する細胞をインビボで増殖する方法を記載する。前記方法は、第１の抗原結合ドメインおよび第２の抗原結合ドメインを含むＴ細胞の有効量を、それを必要とする被検体に投与することを含み、第１の抗原結合ドメインは、ＷＢＣの細胞表面分子に結合し、第２の抗原結合ドメインは、ＷＢＣの細胞表面分子と異なる抗原に結合する。前記方法は、Ｔ細胞、ＮＫ細胞、樹状細胞の数を増幅または増加することに寄与する。

【０１６６】

実施形態では、第１の抗原結合ドメインは、第１のキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）上に存在し、第２の抗原結合ドメインは、第２のＣＡＲまたはＴＣＲ上に存在する。例えば、第１のＣＡＲおよび第２のＣＡＲまたはＴＣＲは、細胞外抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン、および細胞質ドメインを含む。第１のＣＡＲの細胞質ドメインは、細胞応答を活性化するためのシグナルを伝達するための共刺激ドメインおよびＣｄ３ゼータドメインを含む。実施形態では、第１のＣＡＲの細胞質ドメインは、第１のＣＡＲの活性化または刺激が、ＷＢＣの殺傷機能を導入および／または活性化することなく、リンパ球などのＷＢＣを増殖するように、ＣＤ３ゼータドメインがない場合に、１つ以上の共刺激ドメインを含む。実施形態では、リンパ球はＴ細胞である。

【０１６７】

実施形態では、第１のおよび第２の抗原結合ドメインは、同じＣＡＲ（第１のＣＡＲ）、例えば、細胞外抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン、および細胞質ドメインを有する二重特異性ＣＡＲ上に存在する。細胞外抗原結合ドメインは、少なくとも２つのｓｃＦｖｓを含み、ｓｃＦｖｓのうちの少なくとも１つは、ＷＢＣの細胞表面分子に結合するための第１の抗原結合ドメインとして機能する。

【０１６８】

実施形態では、ＷＢＣの細胞表面分子と異なる抗原は、ＣＤ１９、ＣＤ２２、ＣＤ２０、ＢＣＭＡ、ＣＤ５、ＣＤ７、ＣＤ２、ＣＤ１６、ＣＤ５６、ＣＤ３０、ＣＤ１４、ＣＤ６８、ＣＤ１１ｂ、ＣＤ１８、ＣＤ１６９、ＣＤ１ｃ、ＣＤ３３、ＣＤ３８、ＣＤ１３８、ＣＤ１３、Ｂ７、ＣＡＩＸ、ＣＤ１２３、ＣＤ１３３、ＣＤ１７１、ＣＤ１７１／Ｌ１－ＣＡＭ、ＣＥＡ、クローディン１８．２、ｃＭｅｔ、ＣＳ１、ＣＳＰＧ４、Ｄｅｃｔｉｎ

１、ＥＧＦＲ、ＥＧＦＲ ｖＩＩＩ、ＥｐｈＡ２、ＥＲＢＢ受容体、ＥｒｂＢ Ｔ４、ＥＲＢＢ２、ＦＡＰ、葉酸受容体１、ＦＩＴＣ、葉酸受容体１、ＦＳＨ、ＧＤ２、ＧＰＣ３、ＨＡ－１ Ｈ／ＨＬＡ－Ａ２、ＨＥＲ２、ＩＬ－１１Ｒａ、ＩＬ１３受容体ａ２、ＩＬ１３Ｒ、ＩＬ１３Ｒα２（ゼタカイン）、カッパ、白血病、ＬｅｗｉｓＹ、メソテリン、ＭＵＣ１、ＮＫＧ２Ｄ、ＮＹ－ＥＳＯ－１、ＰＳＭＡ、ＲＯＲ－１、ＴＲＡＩＬ－受容体１、またはＶＥＧＦＲ２である。

【０１６９】

実施形態では、ＭＵＣ１は、ヒトＭＵＣ１の腫瘍排他的エピトープであり、第１のＣＡＲおよび第２のＣＡＲまたはＴＣＲは、別個のポリペプチドとして発現される。実施形態では、ＭＵＣ１は、ヒトＭＵＣ１（ｔＭＵＣ１）の腫瘍形態である。

【０１７０】

実施形態では、第１のＣＡＲは、ＣＤ３ゼータドメインなどのシグナル伝達ドメインを有さない共刺激ドメインを含み、ＭＵＣ１ ＣＡＲ（第２のＣＡＲ）は、ＭＵＣ１結合ドメイン、膜貫通ドメイン、共刺激ドメイン、およびＣＤ３ゼータドメインを含む。

【０１７１】

本明細書では、「ＭＵＣ１」という用語は、以下のように定義される分子を意味する。ＭＵＣ１は、上皮性ムチンファミリーの分子の１つである。ＭＵＣ１は、膜貫通型ムチン糖タンパク質であり、通常、主要な臓器のすべての腺上皮細胞に発現される。正常細胞では、ＭＵＣ１は、頂端表面にのみ発現し、炭水化物によって隔離されたコアタンパク質で高度にグリコシル化される。細胞が悪性の表現型に変化すると、ＭＵＣ１の発現は数倍に増加し、その発現はもはや頂端表面に限定されるものではなく、細胞表面全体および細胞質内に見られるようになる。さらに、腫瘍関連ＭＵＣ１は、正常組織で発現しているＭＵＣ１に比べて、ペプチドコアの露出度が高く、グリコシル化に異常が見られる。異常なグリコシル化の詳細についてはほとんど知られていない。

【０１７２】

ＭＵＣ１は、多くの上皮性癌に広く発現しており、異常にグリコシル化されているため、非悪性細胞で発現するものとは構造的および抗原的に異なる（例えば、Ｂａｒｒａｔｔ－Ｂｏｙｅｓ，１９９６；Ｐｒｉｃｅら，１９９８；Ｐｅｔｅｒｓｏｎら，１９９１を参照）。ＭＵＣ１の優性形態は、多数の２０アミノ酸タンデムリピートを有する免疫原性の高い外ムチン様ドメイン、膜貫通領域、および細胞質尾部を含む高分子量分子である（Ｑｕｉｎら，２０００；ＭｃＧｕｃｋｅｎら，１９９５；Ｄｏｎｇら，１９９７）。

【０１７３】

乳房や膵臓を含むほとんどの上皮性腺癌では、ＭＵＣ１が過剰発現し、異常にグリコシル化される。乳房や膵臓の腺癌は、ＭＵＣ１を過剰発現するだけでなく、ＭＵＣ１を血中に排出している。高いＭＵＣ１血清レベルは、進行性疾患に関連している。ＭＵＣ１は、抗原内で発現するエピトープが複雑で不均一であるため、将来のバイオマーカーとして利用されている。癌性組織で合成されたＭＵＣ１（例えば、腫瘍関連ＭＵＣ１）は通常、異常なオリゴ糖プロファイルを示し、シアリル－Ｌｅａ（ＣＡ１９－９試験で測定）、シアリル－Ｌｅｘ、およびシアリル－Ｔｎ（ＴＡＧ－７２）などのネオマーカー、Ｔｎなどのクリプティックエピトープの発現を引き起こす。

【０１７４】

ＭＵＣ１に対する治療用の抗体がいくつか開発されている。ペムツモマブ（ＨＭＦＧ１としても知られる）は、放射性同位元素であるイットリウム－９０を卵巣癌の腫瘍内に送達するためのキャリアとして、第ＩＩＩ相臨床試験が行われている（Ｓｃｏｔｔら， ２０１２に掲載）。ＣＡ１５－３（ＨＭＦＧ１抗体でもある）、ＣＡ２７－２９、およびＣＡ１９－９は、いずれもＭＵＣ１に対する抗体で、癌患者の循環ＭＵＣ１レベルを評価するために用いられる。しかしながら、これらの抗体は、正常な腫瘍上皮と形質転換された腫瘍上皮で発現するＭＵＣ１を効果的に区別できないため、治療薬またはバイオマーカーとしての有用性が限られている。言い換えれば、これらの抗体はいずれも腫瘍特異的ＭＵＣ１エピトープを標的としているとは思われない。

【０１７５】
腫瘍特異的形態のＭＵＣ１（ｔＭＵＣ）に高い特異性を持つ新しい抗体は、ＴＡＢ－００４と称され、米国特許出願第８，５１８，４０５号に記載されている（Ｃｕｒｒｙら，２０１３も参照）。ペムツモマブ（ＨＭＦＧ１）は、抗原としてヒトの乳脂肪球を使用して開発されたが（Ｐａｒｈａｍら，　１９８８）、ＴＡＢ－００４は、ＭＵＣ１の変化した形態を発現している腫瘍を使用して開発された（Ｔｉｎｄｅｒら，　２００８）。ＴＡＢ－００４は、ＭＵＣ１のタンデムリピート配列内の変化したグリコシル化エピトープを認識する。この領域は、ｔＭＵＣでの抗原検出に使用され得るが、通常のＭＵＣ１ではグリコシル化の分岐が大きいため、抗原の検出が妨害される（Ｇｅｎｄｌｅｒ，　２００１；Ｍｕｋｈｅｒｊｅｅら，　２００３ｂ；Ｈｏｌｌｉｎｇｓｗｏｒｔｈ＆Ｓｗａｎｓｏｎ，　２００４；Ｋｕｆｅ，　２００９）。重要なことに、ＴＡＢ－００４は、他のＭＵＣ１抗体が認識するエピトープとは異なり、重鎖および軽鎖の固有の相補性決定領域（ＣＤＲ）を有する。抗体は、３ｎｇ／ｍｌ（２０ｐＭ）の高い結合親和性で標的抗原に結合し、かつ無関係な抗原に結合しない（Ｃｕｒｒｙら，　２０１３）。したがって、ＴＡＢ－００４は、ＭＵＣ１の正常および腫瘍形態を区別するが、ＨＭＦＧ１（ペムツモマブ）は区別しない（米国特許出願第８，５１８，４０５号を参照）。
【０１７６】
実施形態では、ＷＢＣは、顆粒球、単球、および／またはリンパ球である。実施形態では、ＷＢＣはＢ細胞である。
【０１７７】
実施形態では、第１のＣＡＲは、第１の抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン、共刺激ドメイン、およびＣＤ３ゼータドメインを含み、および／または第２のＣＡＲは、第２の抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン、共刺激ドメイン、およびＣＤ３ゼータドメインを含む。
【０１７８】
実施形態では、抗原結合ドメインは、ＦａｂまたはｓｃＦｖである。実施形態では、第１のＣＡＲは、配列番号５、６、および５３－５８のうちの１つのアミノ酸配列を含み、第２のＣＡＲは、配列番号５－１７、２９、３３、３７、７１、および７２のうちの１つのアミノ酸配列、または配列番号４１、４５、６３、６７、および６８のうちの１つのポリヌクレオチドによってコードされるアミノ酸配列を含む。実施形態では、第１のＣＡＲをコードするポリヌクレオチドは、配列番号５９または６０のポリヌクレオチドを含み、第２のＣＡＲをコードするポリヌクレオチドは、配列番号６１のポリヌクレオチドを含む。実施形態では、単離核酸は、配列番号６２－６９のポリヌクレオチドのうちの１つを含む。実施形態では、第１のＣＡＲおよび第２のＣＡＲは、別個のポリペプチドとして発現される。
【０１７９】
実施形態では、第１の抗原結合ドメインはＣＡＲ上に存在し、第２の抗原結合ドメインはＴ細胞受容体（ＴＣＲ）上に存在する。実施形態では、ＴＣＲは改変ＴＣＲである。実施形態では、ＴＣＲは、患者において自然発生した腫瘍特異的Ｔ細胞に由来する。実施形態では、ＴＣＲは腫瘍抗原に結合する。実施形態では、腫瘍抗原は、ＣＥＡ、ｇｐ１００、ＭＡＲＴ－１、ｐ５３、ＭＡＧＥ－Ａ３、またはＮＹ－ＥＳＯ－１を含む。
【０１８０】
実施形態では、標的抗原に対して高い親和性でＴＣＲを発現するＴ細胞クローンは、単離され得る。腫瘍浸潤リンパ球（ＴＩＬ）またはＰＢＭＣは、定義されたＨＬＡ対立遺伝子の背景で提示された場合に優性Ｔ細胞反応を引き起こすことが知られているエピトープを表すペプチドでパルスされた抗原提示細胞（ＡＰＣ）の存在下で培養することができる。次に、ＭＨＣ－ペプチドテトラマー染色および／また低滴定濃度の同族ペプチド抗原でパルスされた標的細胞を認識および溶解する能力に基づいて、高親和性クローンを選択することができる。クローンが選択された後、ＴＣＲα鎖とＴＣＲβ鎖、またはＴＣＲγ鎖とＴＣＲδ鎖は、分子クローニングによって同定および単離される。例えば、ＴＣＲα鎖およびＴＣＲβ鎖の場合、ＴＣＲαおよびＴＣＲβの遺伝子配列を使用して、ヒトＴ細胞に

おける両方のＴＣＲ鎖の安定した高レベルの発現を理想的に促進する発現構築物を生成する。次に、形質導入媒体、例えば、ガンマレトロウイルスまたはレンチウイルスを生成して、その機能性（抗原特異性および機能親和性）について試験を行い、かつ臨床用ベクターを多く製造するために使用することができる。最終製品のアリコートを使用して、被検体への注入前に増殖される標的Ｔ細胞集団（通常、患者のＰＢＭＣから精製）に形質導入することができる。

【０１８１】

腫瘍反応性ＴＣＲをコードする遺伝子を得るために、様々な方法を実施し得る。詳細は、Ｋｅｒｓｈａｗら．，Ｃｌｉｎ Ｔｒａｎｓｌ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ．２０１４ Ｍａｙ；３（５）：ｅ１６に記載されている。実施形態では、特異的ＴＣＲは、患者において自然発生した腫瘍特異的Ｔ細胞に由来することができる。このカテゴリーに含まれる抗原は、メラノサイト分化抗原ＭＡＲＴ－１およびｇｐ１００、さらにＭＡＧＥ抗原およびＮＹ－ＥＳＯ－１を含み、それらはより広範な癌で発現している。ウイルスタンパク質が形質転換細胞によって発現される限り、ウイルス関連悪性腫瘍に特異的なＴＣＲも単離することができる。このカテゴリーの悪性腫瘍には、肝炎ウイルスおよび乳頭腫ウイルスに関連する肝臓癌および子宮頸癌、ならびにエプスタインバーウイルス関連の悪性腫瘍が含まれる。実施形態では、ＴＣＲの標的抗原は、ＣＥＡ（例えば、結腸直腸癌）、ｇｐ１００、ＭＡＲＴ－１、ｐ５３（例えば、黒色腫）、ＭＡＧＥ－Ａ３（例えば、黒色腫、食道および滑膜肉腫）、ＮＹ－ＥＳＯ－１（例えば、黒色腫、肉腫および多発性骨髄腫）を含み得る。

【０１８２】

実施形態では、腫瘍浸潤リンパ球（ＴＩＬ）の調製および輸血は、以下のように実施され得る。例えば、外科手術や生検からの腫瘍組織は、無菌状態で採取され、アイスボックスの細胞培養室に輸送することができる。壊死組織や脂肪組織を取り除くことができる。腫瘍組織は、１－３立方ミリメートル程度の小片に切り分けられる。コラゲナーゼ、ヒアルロニダーゼ、およびＤＮＡ酵素を加えて、４℃で一晩で分解できる。０．２ｕｍフィルターでろ過し、細胞をリンパ球分離液で、１５００ｒｐｍで５分間分離および回収することができ、ＰＨＡ、２－メルカプトエタノール、およびＣＤ３ モノクローナル抗体を含む培地で細胞を増殖し、活性化および増殖を誘導するために少量のＩＬ－２（１０－２０ＩＵ／ｍｌ）を添加することができる。成長状況に応じて、３７℃、５％ＣＯ２の条件で７－１４日間、細胞密度を注意深く検出し、０．５－２×１０^{6}／ｍｌの範囲に維持することができる。ＴＩＬ陽性細胞は、相同癌細胞を殺す能力を持っており、共培養によってスクリーニングすることができる。高用量のＩＬ２（５０００－６０００ ＩＵ／ｍｌ）を含む無血清培地で、１×１０^{11}以上のＴＩＬが得られるまで陽性細胞を増殖させることができる。ＴＩＬを投与するために、まず連続フロー遠心分離で生理食塩水に採取し、次に血小板投与セットでろ過して、５％アルブミンおよび４５０ ０００ＩＵのＩＬ－２を含む２００－３００ｍＬの体積にすることができる。ＴＩＬは、中心静脈カテーテルを介して、３０－６０分かけて患者に注入してもよい。実施形態では、ＴＩＬは、２～４個の別々のバッグに分けて注入してもよく、注入は、数時間間隔で行ってもよい。

【０１８３】

実施形態では、第１のＣＡＲの結合ドメインは、ＣＤ１９に結合し、第２のＣＡＲの結合ドメインは、腫瘍関連ＭＵＣ１に結合する。実施形態では、第２のＣＡＲの結合ドメインは、（ｉ）ＳＥＱ ＩＤ：７６または８５のアミノ酸配列を含む重鎖相補的決定領域１と、ＳＥＱ ＩＤ：７７または８６のアミノ酸配列を含む重鎖相補的決定領域２と、ＳＥＱ ＩＤ：７８または８７のアミノ酸配列を含む重鎖相補的決定領域３と、（ｉｉ）ＳＥＱ ＩＤ：７３または８２のアミノ酸配列を含む軽鎖相補的決定領域１と、ＴＲＰ－ＡＬＡ－ＳＥＲ（ＷＡＳ）またはＳＥＱ ＩＤ：８３のアミノ酸配列を含む軽鎖相補的決定領域２と、ＳＥＱ ＩＤ：７５または８４のアミノ酸配列を含む軽鎖相補的決定領域３と、を含む。

【０１８４】

実施形態では、第２のＣＡＲの結合ドメインは、（ｉ）配列番号７６のアミノ酸配列を含む重鎖相補的決定領域１と、配列番号７７のアミノ酸配列を含む重鎖相補的決定領域２と、配列番号７８のアミノ酸配列を含む重鎖相補的決定領域３と、（ｉｉ）配列番号７３のアミノ酸配列を含む軽鎖相補的決定領域１と、ＴＲＰ－ＡＬＡ－ＳＥＲ（ＷＡＳ）のアミノ酸配列を含む軽鎖相補的決定領域２と、配列番号７５のアミノ酸配列を含む軽鎖相補的決定領域３と、を含む。

【０１８５】

実施形態では、第２のＣＡＲの結合ドメインは、（ｉ）ＳＥＱ　ＩＤ：８５のアミノ酸配列を含む重鎖相補的決定領域１と、ＳＥＱ　ＩＤ：８６のアミノ酸配列を含む重鎖相補的決定領域２と、ＳＥＱ　ＩＤ：８７のアミノ酸配列を含む重鎖相補的決定領域３と、（ｉｉ）ＳＥＱ　ＩＤ：８２のアミノ酸配列を含む軽鎖相補的決定領域１と、ＳＥＱ　ＩＤ：８３のアミノ酸配列を含む軽鎖相補的決定領域２と、ＳＥＱ　ＩＤ：８４のアミノ酸配列を含む軽鎖相補的決定領域３と、を含む。実施形態では、第１のＣＡＲの結合ドメインは、ＳＥＱ　ＩＤ：５または６のアミノ酸配列を含む。実施形態では、第２のＣＡＲの結合ドメインは、７０－７２および７９－８１のアミノ酸配列のうちの１つを含む。

【０１８６】

実施形態では、第１のＣＡＲは、第１の抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン、共刺激ドメイン、およびＣＤ３ゼータドメインを含み、および／または第２のＣＡＲは、第２の抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン、共刺激ドメイン、およびＣＤ３ゼータドメインを含む。

【０１８７】

実施形態では、第１のＣＡＲおよび第２のＣＡＲは、別個のポリペプチドとして発現される。

【０１８８】

実施形態では、第２のＣＡＲの細胞質ドメインまたは膜貫通ドメインは、第２のＣＡＲが、ＣＤ１９を発現している細胞を損傷することなく、ＣＤ１９を発現している細胞を介して改変Ｔ細胞を活性化できるように改変される。

【０１８９】

本明細書に記載の実施形態は、第１の抗原結合ドメイン、第２の抗原結合ドメイン、細胞質ドメイン、および膜貫通ドメインを含む二重特異性キメラ抗原受容体に関し、第１の抗原結合ドメインが第１の抗原を認識し、第２の抗原結合ドメインが第２の抗原を認識し、第１の抗原が第２の抗原と異なる。

【０１９０】

実施形態では、第１の抗原および第２の抗原は、同じ細胞上に発現しない。実施形態では、第１の抗原は、血液成分の抗原であり、第２の抗原は、固形腫瘍の抗原である。

【０１９１】

血球とは、赤血球（ＲＢＣ）、白血球（ＷＢＣ）、血小板、または他の血球を指す。例えば、ＲＢＣは、循環系の血流を介して体組織に酸素（Ｏ２）を送達する血球である。血小板は、止血に関与する細胞であり、血栓の形成に繋がっている。ＷＢＣは、感染症および異物から体を守るための免疫系の細胞である。ＷＢＣには様々な種類と亜種があり、それぞれが異なる役割を担っている。例えば、顆粒球、単球、およびリンパ球は、白血球の３つの主要な種類である。顆粒球には、好中球、好酸球、好塩基球の３種類がある。

【０１９２】

ＷＢＣの細胞表面分子は、ＷＢＣの表面に発現される分子を指す。例えば、リンパ球の細胞表面分子は、ＣＤ１９、ＣＤ２２、ＣＤ２０、ＢＣＭＡ、ＣＤ５、ＣＤ７、ＣＤ２、ＣＤ１６、ＣＤ５６、およびＣＤ３０を含み得る。Ｂ細胞の細胞表面分子は、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ２２、ＢＣＭＡを含み得る。単球の細胞表面分子は、ＣＤ１４、ＣＤ６８、ＣＤ１１ｂ、ＣＤ１８、ＣＤ１６９、およびＣＤ１ｃを含み得る。顆粒球の細胞表面分子は、ＣＤ３３、ＣＤ３８、ＣＤ１３８、およびＣＤ１３を含み得る。

【０１９３】

実施形態では、第１の抗原はＣＤ１９であり、第２の抗原は腫瘍関連ＭＵＣ１である。実

施形態では、第１の抗原結合ドメインは、ＳＥＱ　ＩＤ：５および６のアミノ酸配列のうちの１つを含む。実施形態では、第２の抗原結合ドメインは、ＳＥＱ　ＩＤ：７０－７２および７９－８１のアミノ酸配列のうちの１つを含む。

【０１９４】

実施形態では、本開示は、被検におけるＴ細胞応答を増強する方法、または被検体の腫瘍を治療する方法を記載しており、前記方法は、ＣＡＲ　Ｔ細胞がＣＤ１９を発現する細胞を介して被検体の血液中に増殖するようなＴ細胞応答を提供するために、増殖Ｔ細胞の有効量を被検体に投与することを含む。

【０１９５】

実施形態では、腫瘍関連ＭＵＣ１は、腫瘍細胞に発現されるが、対応する非悪性細胞には発現されない。実施形態では、腫瘍関連ＭＵＣ１に対するｓｃＦｖは、ｏ－グリコシル化されたＧＳＴＡモチーフ（配列番号８８）と直接相互作用する。

【０１９６】

本明細書に記載の実施形態は、二重特異性ＣＡＲを含む細胞、および二重特異性ＣＡＲをコードする単離核酸に関する。

【０１９７】

実施形態では、本開示は、インビボでの細胞増殖方法を記載する。実施形態では、前記方法は、Ｔ細胞応答を提供するために、ＣＡＲを含むＴ細胞の有効量を被検体に投与することと、ＣＡＲの細胞外ドメインが認識する可溶性薬剤を発現する提示細胞（例えば、Ｔ細胞）の有効量を投与することと、を含み得る。実施形態では、前記方法は、被検体におけるＴ細胞応答を増強するために実現され得る。前記方法は、Ｔ細胞応答を提供するために、ＣＡＲを含むＴ細胞の有効量を被検体に投与することと、被検体におけるＴ細胞応答を増強するために、ＣＡＲの細胞外ドメインが認識する可溶性薬剤を発現する提示細胞の有効量を投与することと、を含み得る。特定の実施形態では、提示細胞は、Ｔ細胞、樹状細胞、および／または抗原提示細胞である。特定の実施形態では、被検体におけるＴ細胞応答を増強することは、ＣＡＲを含むＴ細胞の増殖を選択的に増強することを含み得る。実施形態では、前記方法は、ＣＡＲ　Ｔ細胞を用いて被検体の病状の治療を強化するために使用され得る。前記方法は、薬剤を発現する細胞集団を投与すること、またはワクチンとして製剤化された薬剤を投与することを含み得る。これらの例では、ＣＡＲ　Ｔ細胞は、ＣＡＲをコードする核酸を含み、ＣＡＲの細胞外ドメインが薬剤を認識する。実施形態では、前記方法は、疾患を有する被検体におけるＣＡＲ　Ｔ細胞の増殖を増強するために実施され得る。前記方法は、ＣＡＲを含むＣＡＲ　Ｔ細胞を調製することと、ＣＡＲ　Ｔ細胞の有効量を被検体に投与することと、ＣＡＲの細胞外ドメインが認識する薬剤をコードする核酸を細胞に導入することと、（薬剤をコードする核酸が導入された）細胞の有効量を被検体に投与することと、を含み得る。実施形態では、Ｔ細胞の増殖またはＴ細胞の数の増加は、Ｔ細胞のゲノムＤＮＡにおけるＣＡＲ分子のコピー数の増加に基づいて測定され得る。実施形態では、Ｔ細胞の増殖またはＴ細胞の数の増加は、Ｔ細胞に発現する分子に関するフローサイトメトリー分析に基づいて測定され得る。

【０１９８】

本明細書に記載の実施形態は、第１のＣＡＲおよび第２のＣＡＲを含む単離Ｔ細胞に関し、第１のＣＡＲの抗原結合ドメインは、ＣＤ１９、ＣＤ３３、ＣＤ１４、およびＢＣＭＡなどの抗原に結合し、第２のＣＡＲの抗原結合ドメインは、腫瘍関連ＭＵＣに結合する。実施形態では、腫瘍関連ＭＵＣは、ＭＵＣ１またはＭＵＣ２である。本明細書に記載の実施形態は、単離Ｔ細胞集団を含む組成物、および被検体におけるＴ細胞応答を増強する方法、または被検体の腫瘍を治療する方法に関し、前記方法は、単離Ｔ細胞の有効量を投与することを含む。

【０１９９】

実施形態では、第１のＣＡＲは、配列番号２０７のアミノ酸配列を含み、第２のＣＡＲは、配列番号２０２のアミノ酸配列を含む。実施形態では、第１のＣＡＲは、配列番号２０３、２０７、２１６、または２１９のアミノ酸配列を含み、第２のＣＡＲは、配列番号２

０２または２０５のアミノ酸配列を含む。実施形態では、第２のＣＡＲの抗原結合ドメインは、配列番号７０のアミノ酸配列を含む。実施形態では、第２のＣＡＲの抗原結合ドメインは、配列番号５または６のアミノ酸配列を含む。実施形態では、単離Ｔ細胞は、配列番号２０１、２０４、２０６、２０８、２１５、２１７、２１８、または２２０のポリヌクレオチドを含む。実施形態では、第１のＣＡＲおよび第２のＣＡＲはそれぞれ、抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン、および細胞質ドメインを含む。

【０２００】

実施形態では、細胞質ドメインは、共刺激ドメインおよびＣＤ３ゼータドメインを含む。

【０２０１】

実施形態では、単離Ｔ細胞は、プログラム死１（ＰＤ－１）の受容体のドミナントネガティブ変異体、細胞傷害性Ｔリンパ球抗原－４（ＣＴＬＡ－４）、Ｂリンパ球およびＴリンパ球アッテネーター（ＢＴＬＡ）、Ｔ細胞免疫グロブリンムチン－３（ＴＩＭ－３）、リンパ球活性化タンパク質３（ＬＡＧ－３）、ＩｇおよびＩＴＩＭドメインを有するＴ細胞免疫受容体（ＴＩＧＩＴ）、白血球関連免疫グロブリン様受容体１（ＬＡＩＲｌ）、ナチュラルキラー細胞受容体２Ｂ４（２Ｂ４）、またはＣＤ１６０を含む。実施形態では、単離Ｔ細胞は、対応する野生型のＴ細胞と比較して、ＴＣＲの量が減少している。ドミナントネガティブ変異では、野生型対立遺伝子に対して拮抗する遺伝子産物が変化している。これらの変異は、通常、分子機能（多くの場合、不活性）の変化をもたらし、優性または半優性の表現型を特徴とする。

【０２０２】

本開示は、医薬組成物を記載する。前記医薬組成物は、本明細書に記載のＣＡＲ分子、ＴＣＲ分子、改変ＣＡＲ　Ｔ細胞、ＣＡＲまたはＴＣＲを含む改変細胞、改変細胞、核酸、およびベクターのうちの１つ以上を含む。医薬組成物は、治療（または予防）すべき疾患に適した方法で投与される。用量や頻度は、患者の状態や疾患の種類、重症度などに応じて決定されるが、適切な用量は臨床試験によって決定され得る。

【０２０３】

「免疫学的有効量」、「抗腫瘍有効量」、「腫瘍抑制有効量」、または「治療量」が指示される場合、投与される本開示の組成物の正確な量は、患者（被検体）の年齢、体重、腫瘍の大きさ、感染または転移の程度、および病状の個人差を考慮して、医師が決定できる。本明細書に記載のＴ細胞を含む医薬組成物は、１０４ ～１０９細胞／ｋｇ体重、好ましくは１０５ ～１０６ 細胞／ｋｇ体重（前記範囲のすべての整数値を含む）の用量で投与し得ると言える。Ｔ細胞組成物は、Ｔ細胞組成物はまた、これらの用量で複数回投与され得る。細胞は、免疫療法において一般的に知られている注入技術を使用して投与することができる（例えば、Ｒｏｓｅｎｂｅｒｇら．，Ｎｅｗ　Ｅｎｇ．Ｊ．ｏｆ　Ｍｅｄ．３１９：１６７６，１９８８を参照）。当業者は、患者の疾患徴候をモニタリングし、それに応じて治療方法を調整することにより、特定の患者に対する最適な用量および治療レジームを容易に決定することができる。特定の実施形態では、被検体に活性化のＴ細胞を投与してから、血液を採取し（またはアフェレーシスを実施する）、活性化および増殖されたＴ細胞を収集し、かつ、これらの活性化および増殖されたＴ細胞を患者に再注入することが望しい場合がある。このプロセスは、数週間ごとに複数回実施することができる。特定の実施形態では、１０ｃｃ～４００ｃｃの採血からＴ細胞を活性化することができる。特定の実施形態では、２０ｃｃ、３０ｃｃ、４０ｃｃ、５０ｃｃ、６０ｃｃ、７０ｃｃ、８０ｃｃ、９０ｃｃまたは１００ｃｃの採血からＴ細胞を活性化することができる。理論に縛られることなく、このような複数回の採血／複数回の再注入の手段を採用すれば、特定のＴ細胞集団を選択することができる。

【０２０４】

本明細書に記載の医薬組成物の投与は、エアロゾル吸入、注射、摂取、注入、インプラントまたは移植を含む、任意の便利な方法で行われ得る。本明細書に記載の組成物は、皮下、皮内、腫瘍内、結節内、髄内、筋肉内、静脈内（ｉ．ｖ．）注射または腹腔内投与で患者に投与することができる。実施形態では、本明細書に記載のＴ細胞組成物は、皮内また

は皮下注射によって被検体に投与される。実施形態では、本開示のＴ細胞組成物は、静脈内注射によって投与される。Ｔ細胞の組成物は、腫瘍、リンパ節または感染部位に直接注入され得る。実施形態では、本明細書に記載の方法、またはＴ細胞を治療レベルまで増殖する当技術分野で知られている他の方法を用いて活性化および増殖された細胞は、任意の数の関連する治療方法と組み合わせて（例えば、治療の前に、同時に、または後に）患者に投与され、前記治療方法は、抗ウイルス剤、シドホビル、インターロイキン－２、シタラビン（ＡＲＡ－Ｃとしても知られる）による治療、またはＭＳ患者に対するナタリズマブ治療、または乾癬患者に対するエファリズマブ治療、またはＰＭＬ患者に対する他の治療などを含むが、これらに限定されない。さらなる実施形態では、本明細書に記載のＴ細胞は、化学療法、放射線、免疫抑制剤（例えば、シクロスポリン、アザチオプリン、メトトレキサート、マイコフェノレートおよびＦＫ５０６）、抗体、または他の免疫消失薬（例えば、ＣＡＭ　ＰＡＴＨ）、抗ＣＤ３抗体または他の抗体療法、サイトキシン、フルダリビン、シクロスポリン、ＦＫ５０６、ラパマイシン、ミコフェノール酸、ステロイド、ＦＲ９０１２２８、サイトカイン、および照射と組み合わせて使用することができる。これらの薬物は、カルシウム依存性ホスファターゼであるカルシニューリン（シクロスポリンおよびＦＫ５０６）を阻害するか、または成長因子誘導シグナルの伝達に重要なｐ７０Ｓ６キナーゼ（ラパマイシン）を阻害する。（Ｌｉｕら．，Ｃｅｌｌ　６６：８０７－８１５，１９９１；Ｈｅｎｄｅｒｓｏｎら．，Ｉｍｍｕｎ　７３：３１６－３２１，１９９１；Ｂｉｅｒｅｒら．，Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｉｍｍｕｎ　５：７６３－７７３，１９９３；Ｉｓｏｎｉｅｍｉ（上記））。実施形態では、本明細書に記載の細胞組成物は、骨髄移植、フルダラビンなどの化学治療薬のいずれかを使用したＴ細胞切除療法、外部ビーム放射線療法（ＸＲＴ）、シクロホスファミド、またはＯＫＴ３やＣＡＭＰＡＴＨなどの抗体のいずれかと組み合わせて（例えば、前に、同時に、または後に）患者に投与される。実施形態では、本明細書に記載の細胞組成物は、Ｂ細胞切除療法に続いて投与される。例えば、ＣＤ２０と反応する薬剤は、例えば、リツキサンを患者に投与され得る。実施形態では、被検体は、高用量化学療法による標準的な治療の後に、末梢血幹細胞移植を受けることができる。特定の実施形態では、移植の後に、被検体は、本開示の増殖された免疫細胞の注入を受ける。実施形態では、増殖された細胞は、手術の前または後に投与される。

【０２０５】

実施形態では、ＣｐＧオリゴヌクレオチド（例えば、クラスＢ　ＣｐＧオリゴヌクレオチド）は、マクロファージの活性化を導入することにより、本明細書に記載の医薬品（例えば、ＣＡＲ　Ｔ細胞）の抗腫瘍作用を増強するために、被検体に全身的かつ繰り返し投与され得る。例えば、ＣＡＲ　Ｔ細胞およびＣｐＧオリゴヌクレオチドの投与を組み合わせて、固形腫瘍を有する被検体を治療することができる。ＣｐＧオリゴヌクレオチドの投与に関する情報は、Ｎａｔ　Ｉｍｍｕｎｏｌ．２０１９　Ｍａｒ；２０（３）：２６５－２７５で参照することができ、そのすべての内容は参照により本明細書に組み込まれる。

【０２０６】

それを必要とする被検体に投与する上記治療薬の用量は、治療される病状の正確な性質、および治療を受ける人によって異なる。ヒトへの投与量のスケーリングは、様々な要因に応じて、医師が当技術分野で周知される慣行に従って実行することができる。

【０２０７】

工学処理または改変されたＴ細胞を用いた癌治療の方法の追加情報は、米国特許出願第ＵＳ８，９０６，６８２に記載されており、参照によりそのすべての内容が組み込まれる。

【０２０８】

本明細書に記載の実施形態は、改変細胞を調製するためのインビトロ法に関する。前記方法は、被検体からサンプルを取得することを含み得る。例えば、サンプルは、Ｔ細胞またはＴ細胞前駆細胞を含み得る。前記方法は、少なくともＣＡＲをコードするＤＮＡで細胞のサンプルをトランスフェクトすることと、ＣＡＲを発現するＴ細胞の増殖を選択的に強化する培地でＣＡＲ細胞集団をエクスビボで培養することと、をさらに含み得る。

【０２０９】

実施形態では、サンプルは、凍結保存されたサンプルである。実施形態では、細胞のサンプルは、臍帯血から得られるものであり、または被検体からの末梢血サンプルである。実施形態では、細胞のサンプルは、細胞サンプルは、アフェレシスまたは静脈穿刺によって得られる。実施形態では、細胞のサンプルは、Ｔ細胞の亜集団である。

【０２１０】

いくつかの実施形態は、少なくとも２つのサイトカインを含む１つ以上の治療薬をコードするポリヌクレオチド、１つ以上の治療薬をコードするポリヌクレオチドを含む改変細胞（例えば、図５５および５６中の改変細胞）、および／またはインビトロおよび／またはインビボでＴ細胞応答（例えば、増殖および／または活性化）を増強する方法に関し、前記方法は、１つ以上の治療薬をコードするポリヌクレオチドを導入して改変細胞を得ることと、改変細胞を培養して改変細胞集団を得ることと、抗原を含む細胞を改変細胞集団と接触させることと、を含み、改変細胞は、対応する野生型細胞、またはポリヌクレオチドを含まない改変細胞と比較して、Ｔ細胞応答を増強する。いくつかの実施形態は、改変細胞集団に関する。

【０２１１】

実施形態では、１つ以上の治療薬が、ＩＬ６、ＩＬ１２、またはＩＦＮγのうちの少なくとも２つを含む。実施形態では、１つ以上の治療薬が、少なくともＩＬ１２およびＩＦＮγを含む。実施形態では、１つ以上の治療薬が、ＩＬ１２、ＩＬ６、ＩＦＮγ、ＩＦＮβ、ＴＮＦα、またはＮｅｏ－２／１５のうちの少なくとも２つを含む。実施形態では、改変細胞が、ＩＬ１２およびＩＦＮγをコードするポリヌクレオチドを含む。実施形態では、改変細胞が、ＴＮＦαをコードするポリヌクレオチドを含む。例えば、ＴＮＦαをコードするポリヌクレオチドが、ＨＩＦ　ＶＨＬ結合ドメイン（すなわち、ＶＨＬドメイン）に連結される。例えば、ＶＨＬ相互作用ドメインは、ＴＮＦ－αをコードするポリヌクレオチドに連結され得る。そのため、ポリヌクレオチドがリンパ球に導入されると、ＴＮＦ－αは、低酸素環境（例えば、腫瘍環境）で安定して発現され得る。これにより、臨床実験における患者の末梢血中のＴＮＦ－α濃度が高くなることが避けられる。実施形態では、リンパ球はさらに、ＣＡＲを条件付きで発現し得る。例えば、Ｈｉｆ１ａのＶＨＬ相互作用ドメインを、ＣＡＲをコードするポリヌクレオチドに連結することで、ＣＡＲの発現を低酸素で誘導することができる。

【０２１２】

実施形態では、改変細胞集団は、機能性成分細胞および結合性成分細胞の２種類を含む。機能構成細胞は、腫瘍細胞を阻害することができる。実施形態では、機能性成分細胞は、腫瘍抗原（例えば、固形腫瘍抗原）に結合する結合分子を含む。例えば、結合分子は、固形腫瘍に結合するＣＡＲまたはＴＣＲを含む。実施形態では、結合性成分細胞は、白血球抗原を標的とするＣＡＲを含む。実施形態では、結合性成分細胞は、ＨＩＦ　ＶＨＬ結合ドメインに連結されたＩＬ－１２をコードするポリヌクレオチドを含む改変細胞、および／または、２Ａで連結されたＩＬ－６およびＩＦＮγをコードするポリヌクレオチドを含む改変細胞、を含む。改変細胞集団の例は、図５５または５６に示される。

【０２１３】

実施形態では、１つ以上の治療薬が、酸素感受性ポリペプチドドメインに関連する少なくとも１つのサイトカインを含む。実施形態では、酸素感受性ポリペプチドドメインがＨＩＦ　ＶＨＬ結合ドメインを含む。実施形態では、酸素感受性ポリペプチドドメインが、配列番号４５７であるか、またはこれを含む。実施形態では、ポリヌクレオチドが、サイトカイン、ＥＡリンカー、および配列番号４５７をコードする。実施形態では、ポリヌクレオチドが、配列番号４７０－４８９および４９１－４９５のうちの少なくとも１つをコードし、または、改変細胞が、配列番号４７０－４８９および４９１－４９５のうちの少なくとも１つを含む。

【０２１４】

実施形態では、ポリヌクレオチドが、細胞における治療薬の発現および／または分泌を調節する転写モジュレーターへの結合部位を含むプロモーターを含む。実施形態では、転写

モジュレーターは、Ｈｉｆ１ａ、ＮＦＡＴ、ＦＯＸＰ３、および／またはＮＦｋＢであるか、またはそれらを含む。

【０２１５】

実施形態では、ポリヌクレオチドは、結合分子（例えば、ＣＡＲまたはＴＣＲ）をコードする。実施形態では、改変細胞は、結合分子（例えば、ＣＡＲまたはＴＣＲ）を含む。

【０２１６】

実施形態では、ポリヌクレオチドが、組換えＤＮＡ構築物、ｍＲＮＡ、またはウイルスベクターで改変細胞に存在する。実施形態では、ポリヌクレオチドは、改変細胞のゲノムに組み込まれないｍＲＮＡである。

【０２１７】

実施形態では、ポリヌクレオチドは、少なくとも２つのサイトカインの間に配置された、切断可能なペプチド（例えば、２ＡまたはＩＲＥＳ）をコードする配列を含む。

【０２１８】

いくつかの実施形態は、癌を有する被検体を治療するための組成物に関し、前記組成物は、第１の細胞集団および第２の細胞集団を含み、第１の細胞集団は、固形腫瘍抗原に結合する結合分子をコードするポリヌクレオチドを含み、第２の細胞集団は、本明細書に記載のポリヌクレオチドを含む。実施形態では、ポリヌクレオチドは、ＣＤ１９に結合するＣＡＲをコードする配列、ＩＬ－６をコードする配列、およびＩＦＮγをコードする配列を含む。実施形態では、ポリヌクレオチドは、ＣＤ１９に結合するＣＡＲをコードする配列、ＩＬ－１２をコードする配列、およびＩＦＮγをコードする配列を含む。実施形態では、結合分子は、ＣＡＲまたはＴＣＲである。実施形態では、第１の細胞集団が、ＨＩＦ ＶＨＬ結合ドメインに連結されたＴＮＦαをコードするポリヌクレオチドを含む。

【０２１９】

実施形態は、癌を有する被検体を治療するための組成物に関し、第１の細胞集団および第２の細胞集団を含み、第１の細胞集団は、白血球抗原に結合する結合分子をコードするポリヌクレオチドを含み、第２の細胞集団は、本明細書に記載のポリヌクレオチドを含む。実施形態では、ポリヌクレオチドは、固形腫瘍抗原に結合する結合分子をコードする配列、ＩＬ－６をコードする配列、およびＩＦＮγをコードする配列を含む。実施形態では、ポリヌクレオチドは、固形腫瘍抗原に結合する結合分子をコードする配列、ＩＬ－１２をコードする配列、およびＩＦＮγをコードする配列を含み、結合分子はＣＡＲまたはＴＣＲである。実施形態では、第１の細胞集団が、ＨＩＦ ＶＨＬ結合ドメインに連結されたＴＮＦαをコードするポリヌクレオチドを含む。

【０２２０】

いくつかの実施形態は、Ｔ細胞応答を誘発または誘導し、Ｔ細胞応答を増強し、癌を有する被検体を治療し、またはその治療を増強する方法に関し、前記方法は、癌を有する被検体に、本明細書に記載の組成物の有効量を投与することを含む。

【０２２１】

【表２】

表２

名称	配列番号	名称	配列番号	名称	配列番号
ＳＰ	１	ＵＰＫ２	１０１	ＭＵＣ１－５Ｅ５－Ａ－ＩＲＥＳ－ＣＤ１９－Ａの構築物	２０１
ヒンジ＆膜貫通ドメイン	２	ＡＤＡＭ１２	１０２	ＭＵＣ１－５Ｅ５－Ａ－ＩＲＥＳ－ＣＤ１９－ＡのＣＡＲ１	２０２
共刺激ドメイン	３	ＳＬＣ４５Ａ３	１０３	ＭＵＣ１－５Ｅ５－Ａ－ＩＲＥＳ－ＣＤ１９－ＡのＣＡＲ２	２０３
ＣＤ３－ゼータ	４	ＡＣＰＰ	１０４	ＭＵＣ１－５Ｅ５－Ｂ－ＩＲＥＳ－ＣＤ１９－Ａの構築物	２０４
ｓｃＦＶヒト化ＣＤ１９	５	ＭＵＣ２１	１０５	ＭＵＣ１－５Ｅ５－Ｂ－ＩＲＥＳ－ＣＤ１９－ＡのＣＡＲ１	２０５
ｓｃＦＶ　ＣＤ１９	６	ＭＵＣ１６	１０６	ＭＵＣ１－５Ｅ５－Ｂ－ＩＲＥＳ－ＣＤ１９－ＡのＣＡＲ２	２０３
ｓｃＦｖ　ＦＺＤ１０	７	ＭＳ４Ａ１２	１０７	ＭＵＣ１－５Ｅ５－Ａ－ＩＲＥＳ－ＣＤ１９－Ｂの構築物	２０６
ｓｃＦｖ　ＴＳＨＲ	８	ＡＬＰＰ	１０８	ＭＵＣ１－５Ｅ５－Ａ－ＩＲＥＳ－ＣＤ１９－ＢのＣＡＲ１	２０２
ｓｃＦｖ　ＰＲＬＲ	９	ＳＬＣ２Ａ１４	１０９	ＭＵＣ１－５Ｅ５－Ａ－ＩＲＥＳ－ＣＤ１９－ＢのＣＡＲ２	２０７
ｓｃＦｖ　ＭＵＣ１７	１０	ＧＳ１－２５９Ｈ１３．２	１１０	ＭＵＣ１－５Ｅ５－Ｂ－ＩＲＥＳ－ＣＤ１９－Ｂの構築物	２０８
ｓｃＦｖ　ＧＵＣＹ２Ｃ	１１	ＥＲＶＦＲＤ－１	１１１	ＭＵＣ１－５Ｅ５－Ｂ－ＩＲＥＳ－ＣＤ１９－ＢのＣＡＲ１	２０５
ｓｃＦｖ　ＣＤ２０７	１２	ＡＤＧＲＧ２	１１２	ＭＵＣ１－５Ｅ５－Ｂ－ＩＲＥＳ－ＣＤ１９－ＢのＣＡＲ２	２０７
プロラクチン（リガンド）	１３	ＥＣＥＬ１	１１３	ＭＵＣ１－２－Ａ－ＩＲＥＳ－ＣＤ１９－Ａの構築物	２０９
ｓｃＦｖ　ＣＤ３	１４	ＣＨＲＮＡ２	１１４	ＭＵＣ１－２－Ａ－ＩＲＥＳ－ＣＤ１９－ＡのＣＡＲ１	２１０
ｓｃＦｖ　ＣＤ４	１５	ＧＰ２	１１５	ＭＵＣ１－２－Ａ－ＩＲＥＳ－ＣＤ１９－ＡのＣＡＲ２	２０３
ｓｃＦｖ　ＣＤ４－２	１６	ＰＳＧ９	１１６	ＭＵＣ１－２－Ｂ－ＩＲＥＳ－ＣＤ１９－Ａの構築物	２１１
ｓｃＦｖ　ＣＤ５	１７	ＳＩＧＬＥＣ１５	１１７	ＭＵＣ１－２－Ｂ－ＩＲＥＳ－ＣＤ１９－ＡのＣＡＲ１	２１２
ＣＤ１９抗原	１８	ＳＬＣ６Ａ３	１１８	ＭＵＣ１－２－Ｂ－ＩＲＥＳ－ＣＤ１９－ＡのＣＡＲ２	２０３
ＦＺＤ１０抗原	１９	ＫＩＳＳ１Ｒ	１１９	ＭＵＣ１－２－Ａ－ＩＲＥＳ－ＣＤ１９－Ｂの構築物	２１３
ＴＳＨＲ抗原	２０	ＱＲＦＰＲ	１２０	ＭＵＣ１－２－Ａ－ＩＲＥＳ－ＣＤ１９－ＢのＣＡＲ１	２１０
ＰＲＬＲ抗原	２１	ＧＰＲ１１９	１２１	ＭＵＣ１－２－Ａ－ＩＲＥＳ－ＣＤ１９－ＢのＣＡＲ２	２０７

ＭＵＣ１７抗原	２２	ＣＬＤＮ６	１２２	ＭＵＣ１－２－Ｂ－ＩＲＥＳ－ＣＤ１９－Ｂの構築物	２１４
ＧＵＣＹ２Ｃ抗原	２３	ＳＰ－２	１２３	ＭＵＣ１－２－Ｂ－ＩＲＥＳ－ＣＤ１９－ＢのＣＡＲ１	２１２
ＣＤ２０７抗原	２４	リンカー－２	１２４	ＭＵＣ１－２－Ｂ－ＩＲＥＳ－ＣＤ１９－ＢのＣＡＲ２	２０７
ＣＤ３抗原	２５	ヒンジ－２	１２５	ＭＵＣ１－５Ｅ５－Ａ－ＩＲＥＳ－ｈＣＤ１９－Ａの構築物	２１５
ＣＤ４抗原	２６	ＴＭ－２	１２６	ＭＵＣ１－５Ｅ５－Ａ－ＩＲＥＳ－ｈＣＤ１９－ＡのＣＡＲ１	２０２
ＣＤ５抗原	２７	４－１ＢＢ－２	１２７	ＭＵＣ１－５Ｅ５－Ａ－ＩＲＥＳ－ｈＣＤ１９－ＡのＣＡＲ２	２１６
ＣＡＲ　ＣＤ１９核酸	２８	ＣＤ３ゼーター－２	１２８	ＭＵＣ１－５Ｅ５－Ｂ－ＩＲＥＳ－ｈＣＤ１９－Ａの構築物	２１７
ヒンジ＆ＴＭドメインＢ	２９	ＣＬＤＮ６－ＣＡＲ－１	１２９	ＭＵＣ１－５Ｅ５－Ｂ－ＩＲＥＳ－ｈＣＤ１９－ＡのＣＡＲ１	２０５
ヒンジ＆ＴＭドメインＡ	３０	ＳｃＦｖ　ＣＬＤＮ６－ＣＡＲ－１	１３０	ＭＵＣ１－５Ｅ５－Ｂ－ＩＲＥＳ－ｈＣＤ１９－ＡのＣＡＲ２	２１６
ヒンジ＆ＴＭドメインＤ	３１	ＳｃＦｖ　ＶＬ　ＣＬＤＮ６－ＣＡＲ－１	１３１	ＭＵＣ１－５Ｅ５－Ａ－ＩＲＥＳ－ｈＣＤ１９－Ｂの構築物	２１８
ヒンジ＆ＴＭドメインＣ	３２	ＳｃＦｖ　ＶＨ　ＣＬＤＮ６－ＣＡＲ－１	１３２	ＭＵＣ１－５Ｅ５－Ａ－ＩＲＥＳ－ｈＣＤ１９－ＢのＣＡＲ１	２０２
ヒンジドメインＤ	３３	ＣＬＤＮ６－ＣＡＲ－２	１３３	ＭＵＣ１－５Ｅ５－Ａ－ＩＲＥＳ－ｈＣＤ１９－ＢのＣＡＲ２	２１９
ヒンジドメインＣ	３４	ＳｃＦｖ　ＣＬＤＮ６－ＣＡＲ－２	１３４	ＭＵＣ１－５Ｅ５－Ｂ－ＩＲＥＳ－ｈＣＤ１９－Ｂの構築物	２２０
ヒンジドメインＢ	３５	ＳｃＦｖ　ＶＬ　ＣＬＤＮ６－ＣＡＲ－２	１３５	ＭＵＣ１－５Ｅ５－Ｂ－ＩＲＥＳ－ｈＣＤ１９－ＢのＣＡＲ１	２０５
ヒンジドメインＡ	３６	ＳｃＦｖ　ＶＨ　ＣＬＤＮ６－ＣＡＲ－２	１３６	ＭＵＣ１－５Ｅ５－Ｂ－ＩＲＥＳ－ｈＣＤ１９－ＢのＣＡＲ２	２１９
ＴＭドメインＤ	３７	ＣＬＤＮ６－ＣＡＲ－３	１３７	ＭＵＣ１－２－Ａ－ＩＲＥＳ－ｈＣＤ１９－Ａの構築物	２２１
ＴＭドメインＡ	３８	ｓｃＦｖ　ＣＬＤＮ６－ＣＡＲ－３	１３８	ＭＵＣ１－２－Ａ－ＩＲＥＳ－ｈＣＤ１９－ＡのＣＡＲ１	２１０
ＣＤ１９細胞外ドメイン	３９	ｓｃＦｖ　ＶＬ　ＣＬＤＮ６－ＣＡＲ－３	１３９	ＭＵＣ１－２－Ａ－ＩＲＥＳ－ｈＣＤ１９－ＡのＣＡＲ２	２１６
ＴＭドメインＣまたはＢ	４０	ｓｃＦｖ　ＶＨ　ＣＬＤＮ６－ＣＡＲ－３	１４０	ＭＵＣ１－２－Ｂ－ＩＲＥＳ－ｈＣＤ１９－Ａの構築物	２２２
ＷＴＣＤ３ゼータ	４１	ＣＬＤＮ６－ＣＡＲ－４	１４１	ＭＵＣ１－２－Ｂ－ＩＲＥＳ－ｈＣＤ１９－ＡのＣＡＲ２、ＣＡＲ１	２１２
ＷＴＣＤ３ゼーターＢＣＭＡＣＡＲ全長	４２	ｓｃＦｖ　ＣＬＤＮ６－ＣＡＲ－４	１４２	ＭＵＣ１－２－Ｂ－ＩＲＥＳ－ｈＣＤ１９－Ａの構築物	２１６
ＢＣＭＡ	４３	ｓｃＦｖ　ＶＬ　ＣＬＤＮ６－ＣＡＲ－４	１４３	ＭＵＣ１－２－Ａ－ＩＲＥＳ－ｈＣＤ１９－Ｂの構築物	２２３
ＢＣＭＡ　ＣＡＲベクター	４４	ｓｃＦｖ　ＶＨ　ＣＬＤＮ６－ＣＡＲ－４	１４４	ＭＵＣ１－２－Ａ－ＩＲＥＳ－ｈＣＤ１９－ＢのＣＡＲ１	２１０
ＢＣＭＡ　ＣＡＲベクター	４５	ＳＩＧＬＥＣ－１５－ＣＡＲ－１	１４５	ＭＵＣ１－２－Ａ－ＩＲＥＳ－ｈＣＤ１９－ＢのＣＡＲ２	２１９

ＶＬ抗ＣＤ５	４６	ｓｃＦｖ　ＳＩＧＬＥＣ－１５－ＣＡＲ－１	１４６	ＭＵＣ１－２－Ｂ－ＩＲＥＳ－ｈＣＤ１９－Ｂの構築物	２２４
ＶＨ抗ＣＤ５	４７	ｓｃＦｖ　ＶＬ　ＳＩＧＬＥＣ－１５－ＣＡＲ－１	１４７	ＭＵＣ１－２－Ｂ－ＩＲＥＳ－ｈＣＤ１９－ＢのＣＡＲ１	２１２
ＶＬ抗ＣＤ４	４８	ｓｃＦｖ　ＶＨ　ＳＩＧＬＥＣ－１５－ＣＡＲ－１	１４８	ＭＵＣ１－２－Ｂ－ＩＲＥＳ－ｈＣＤ１９－ＢのＣＡＲ２	２１９
ＶＨ抗ＣＤ４	４９	ＶＬ１　ＶＨ１　ＳＩＧＬＥＣ－１５－ＣＡＲ－２	１４９	ＭＵＣ１－５Ｅ５－Ａ－ＩＲＥＳ－ＣＤ２２－Ａの構築物	２２５
ＶＬ抗ＣＤ３	５０	ＶＬ１　ＶＨ２　ＳＩＧＬＥＣ－１５－ＣＡＲ－３	１５０	ＭＵＣ１－５Ｅ５－Ａ－ＩＲＥＳ－ＣＤ２２－ＡのＣＡＲ１	２０２
ＶＨ抗ＣＤ３	５１	ＶＬ１　ＶＨ３　ＳＩＧＬＥＣ－１５－ＣＡＲ－４	１５１	ＭＵＣ１－５Ｅ５－Ａ－ＩＲＥＳ－ＣＤ２２－ＡのＣＡＲ２	２２６
ＴＳＨＲ細胞外ドメイン	５２	ＶＬ１　ＶＨ　４　ＳＩＧＬＥＣ－１５－ＣＡＲ－５	５２	ＭＵＣ１－５Ｅ５－Ｂ－ＩＲＥＳ－ＣＤ２２－Ａの構築物	２２７
ＢＣＭＡ　ｓｃＦｖのＶＨ領域	５３	ＶＬ２　ＶＨ　１　ＳＩＧＬＥＣ－１５－ＣＡＲ－６	１５３	ＭＵＣ１－５Ｅ５－Ａ－ＩＲＥＳ－ＣＤ２２－ＡのＣＡＲ１	２０５
ＢＣＭＡ　ｓｃＦｖのＶＬ領域	５４	ＶＬ２　ＶＨ２　ＳＩＧＬＥＣ－１５－ＣＡＲ－７	１５４	ＭＵＣ１－５Ｅ５－Ａ－ＩＲＥＳ－ＣＤ２２－ＡのＣＡＲ２	２２６
ＣＤ１４　ｓｃＦｖのＶＨ領域	５５	ＶＬ２　ＶＨ３　ＳＩＧＬＥＣ－１５－ＣＡＲ－８	１５５	ＭＵＣ１－５Ｅ５－Ａ－ＩＲＥＳ－ＣＤ２２－Ｂの構築物	２２８
ＣＤ１４　ｓｃＦｖのＶＬ領域	５６	ＶＬ２　ＶＨ４　ＳＩＧＬＥＣ－１５－ＣＡＲ－９	１５６	ＭＵＣ１－５Ｅ５－Ａ－ＩＲＥＳ－ＣＤ２２－Ｂ　ＣＡＲ１	２０２
ＣＤ３３　ｓｃＦｖのＶＨ領域	５７	ＶＬ１　ＳＩＧＬＥＣ－１５－ＣＡＲ	１５７	ＭＵＣ１－５Ｅ５－Ａ－ＩＲＥＳ－ＣＤ２２－Ｂ　ＣＡＲ２	２２９
ＣＤ３３　ｓｃＦｖのＶＬ領域	５８	ＶＬ２　ＳＩＧＬＥＣ－１５－ＣＡＲ	１５８	ＭＵＣ１－５Ｅ５－Ｂ－ＩＲＥＳ－ＣＤ２２－Ｂ	２３０
ＣＤ２２ＣＡＲ	５９	ＶＨ１　ＳＩＧＬＥＣ－１５－ＣＡＲ	１５９	ＭＵＣ１－５Ｅ５－Ｂ－ＩＲＥＳ－ＣＤ２２－ＢのＣＡＲ１	２０５
ＢＣＭＡＣＡＲ	６０	ＶＨ２　ＳＩＧＬＥＣ－１５－ＣＡＲ	１６０	ＭＵＣ１－５Ｅ５－Ｂ－ＩＲＥＳ－ＣＤ２２－ＢのＣＡＲ２	２２９
ＭＵＣ１ＣＡＲ	６１	ＶＨ３　ＳＩＧＬＥＣ－１５－ＣＡＲ	１６１	ＭＵＣ１－２－Ａ－ＩＲＥＳ－ＣＤ２２－Ａの構築物	２３１
ｍ１９ＣＡＲ－ＩＲＥＳ－ＭＵＣ１ＣＡＲ	６２	ＶＨ４　ＳＩＧＬＥＣ－１５－ＣＡＲ	１６２	ＭＵＣ１－２－Ａ－ＩＲＥＳ－ＣＤ２２－ＡのＣＡＲ１	２１０
ｈＣＤ１９ＣＡＲ－ＩＲＥＳ－ＭＵＣ１ＣＡＲ	６３	ＭＵＣ１６－ＣＡＲ－１	１６３	ＭＵＣ１－２－Ａ－ＩＲＥＳ－ＣＤ２２－ＡのＣＡＲ２	２２６
ｈＣＤ２２ＣＡＲ－ＩＲＥＳ－ＭＵＣ１ＣＡＲ	６４	ｓｃＦｖ　ＭＵＣ１６－ＣＡＲ－１	１６４	ＭＵＣ１－２－Ｂ－ＩＲＥＳ－ＣＤ２２－Ａ	２３２
ＢＣＭＡＣＡＲ－ＩＲＥＳ－ＭＵＣ１ＣＡＲ	６５	ｓｃＦｖ　ＶＬ　ＭＵＣ１６－ＣＡＲ－１	１６５	ＭＵＣ１－２－Ｂ－ＩＲＥＳ－ＣＤ２２－Ａ　ＣＡＲ１	２１２
ｍＣＤ１９ＣＡＲ－２Ａ－ＭＵＣ１ＣＡＲ	６６	ｓｃＦｖ　ＶＨ　ＭＵＣ１６－ＣＡＲ－１	１６６	ＭＵＣ１－２－Ｂ－ＩＲＥＳ－ＣＤ２２－Ａ　ＣＡＲ２	２２６
ｈＣＤ１９ＣＡＲ－２Ａ－ＭＵＣ１ＣＡＲ	６７	ＭＵＣ１６－ＣＡＲ－２	１６７	ＭＵＣ１－２－Ａ－ＩＲＥＳ－ＣＤ２２－Ｂ	２３３
ｈＣＤ２２ＣＡＲ－２Ａ－ＭＵＣ１ＣＡＲ	６８	ｓｃＦｖ　ＭＵＣ１６－ＣＡＲ－２	１６８	ＭＵＣ１－２－Ａ－ＩＲＥＳ－ＣＤ２２－Ｂ　ＣＡＲ１	２１０
ＢＣＭＡ－２Ａ－ＭＵＣ１ＣＡＲ	６９	ｓｃＦｖ　ＶＬ　ＭＵＣ１６－ＣＡＲ－２	１６９	ＭＵＣ１－２－Ａ－ＩＲＥＳ－ＣＤ２２－Ｂ　ＣＡＲ２	２２９

腫瘍関連ＭＵＣ１　ｓｃＦｖ　１	７０	ｓｃＦｖ　ＶＨ　ＭＵＣ１６－ＣＡＲ－２	１７０	ＭＵＣ１－２－Ｂ－ＩＲＥＳ－ＣＤ２２－Ｂの構築物	２３４
腫瘍関連ＭＵＣ１　ｓｃＦｖ－１ＶＨ	７１	ＫＩＳＳ１Ｒ－ＣＡＲ	１７１	ＭＵＣ１－２－Ｂ－ＩＲＥＳ－ＣＤ２２－ＢのＣＡＲ１	２１２
腫瘍関連ＭＵＣ１　ｓｃＦｖ－１ＶＬ	７２	リヴントペプチドＫＩＳＳ１Ｒ－ＣＡＲ	１７２	ＭＵＣ１－２－Ｂ－ＩＲＥＳ－ＣＤ２２－ＢのＣＡＲ２	２２９
腫瘍関連ＭＵＣ１　ｓｃＦｖ－１ＶＬ　ＣＤＲ　１	７３	ＺＦＬｍ１（左）ＲＳ　ａａ	１７３	ＭＵＣ１－５Ｅ５－Ａ－ＩＲＥＳ－ＣＤ１４－Ａの構築物	２３５
Ｌ２ＤＳ－２（ｈＣＡＲ　ＶＬ）	７４	ＺＦＬｍ１（左）Ｆ１	１７４	ＭＵＣ１－５Ｅ５－Ａ－ＩＲＥＳ－ＣＤ１４－ＡのＣＡＲ１	２０２
腫瘍関連ＭＵＣ１　ｓｃＦｖ－１ＶＬ　ＣＤＲ　３	７５	ＺＦＬｍ１（左）Ｆ２	１７４	ＭＵＣ１－５Ｅ５－Ａ－ＩＲＥＳ－ＣＤ１４－ＡのＣＡＲ２	２３６
腫瘍関連ＭＵＣ１　ｓｃＦｖ－１ＶＨ　ＣＤＲ　１	７６	ＺＦＬｍ１（左）Ｆ３	１７６	ＭＵＣ１－５Ｅ５－Ｂ－ＩＲＥＳ－ＣＤ１４－Ａの構築物	２３７
腫瘍関連ＭＵＣ１　ｓｃＦｖ－１ＶＨ　ＣＤＲ　２	７７	ＺＦＬｍ１（左）Ｆ４	１７７	ＭＵＣ１－５Ｅ５－Ｂ－ＩＲＥＳ－ＣＤ１４－ＡのＣＡＲ１	２０５
腫瘍関連ＭＵＣ１　ｓｃＦｖ－１ＶＨ　ＣＤＲ　３	７８	ＺＦＬｍ１（左）Ｆ５	１７８	ＭＵＣ１－５Ｅ５－Ｂ－ＩＲＥＳ－ＣＤ１４－ＡのＣＡＲ２	２３６
腫瘍関連ＭＵＣ１　ｓｃＦｖ　２	７９	ＺＦＬｍ１（左）Ｆ６	１７９	ＭＵＣ１－５Ｅ５－Ａ－ＩＲＥＳ－ＣＤ１４－Ｂの構築物	２３８
腫瘍関連ＭＵＣ１　ｓｃＦｖ２ＶＨ	８０	ＺＦＲｍ１－４（右）ＲＳ　ａａ	１８０	ＭＵＣ１－５Ｅ５－Ａ－ＩＲＥＳ－ＣＤ１４－ＢのＣＡＲ１	２０２
腫瘍関連ＭＵＣ１　ｓｃＦｖ２ＶＬ	８１	ＺＦＲｍ１－４（右）Ｆ１	１８１	ＭＵＣ１－５Ｅ５－Ａ－ＩＲＥＳ－ＣＤ１４－ＢのＣＡＲ２	２３９
腫瘍関連ＭＵＣ１　ｓｃＦｖ－２ＶＬ　ＣＤＲ　１	８２	ＺＦＲｍ１－４（右）Ｆ２	１８２	ＭＵＣ１－２－Ａ－ＩＲＥＳ－ＣＤ１４－Ａの構築物	２４０
腫瘍関連ＭＵＣ１　ｓｃＦｖ－２ＶＬ　ＣＤＲ　２	８３	ＺＦＲｍ１－４（右）Ｆ３	１８４	ＭＵＣ１－２－Ａ－ＩＲＥＳ－ＣＤ１４－ＡのＣＡＲ１	２１０
腫瘍関連ＭＵＣ１　ｓｃＦｖ－２ＶＬ　ＣＤＲ　３	８４	ＺＦＲｍ１－４（右）Ｆ４	１８４	ＭＵＣ１－２－Ａ－ＩＲＥＳ－ＣＤ１４－ＡのＣＡＲ２	２３６
゙腫瘍関連ＭＵＣ１　ｓｃＦｖ－２ＶＨ　ＣＤＲ　１	８５	Ｖγ９Ｖδ２のδ鎖－１	１８５	ＭＵＣ１－２－Ｂ－ＩＲＥＳ－ＣＤ１４－Ａの構築物	２４１
腫瘍関連ＭＵＣ１　ｓｃＦｖ－２ＶＨ　ＣＤＲ　２	８６	Ｖγ９Ｖδ２のγ鎖－２	１８６	ＭＵＣ１－２－Ｂ－ＩＲＥＳ－ＣＤ１４－ＡのＣＡＲ１	２１２
腫瘍関連ＭＵＣ１　ｓｃＦｖ－２ＶＨ　ＣＤＲ　３	８７	Ｖγ９Ｖδ２のδ鎖－２	１８７	ＭＵＣ１－２－Ｂ－ＩＲＥＳ－ＣＤ１４－ＡのＣＡＲ２	２３６
ＧＳＴＡモチーフ	８８	Ｖγ９Ｖδ２　ＴＣＲ－１：ＤＧ．ＳＦ１３ γ鎖	１８８	ＭＵＣ１－２－Ａ－ＩＲＥＳ－ＣＤ１４－Ｂの構築物	２４２
改変ＰＤ－１細胞内ドメイン－１	８９	Ｖγ９Ｖδ２　ＴＣＲ－１：ＤＧ．ＳＦ１３δ鎖	１８９	ＭＵＣ１－２－Ａ－ＩＲＥＳ－ＣＤ１４－ＢのＣＡＲ１	２１０
改変ＰＤ－１細胞内ドメイン－２	９０	Ｖγ９Ｖδ２　ＴＣＲ－２：ＤＧ．ＳＦ６８：γ鎖	１９０	ＭＵＣ１－２－Ａ－ＩＲＥＳ－ＣＤ１４－ＢのＣＡＲ２	２３９
改変ＰＤ－１細胞内ドメイン－３	９１	Ｖγ９Ｖδ２　ＴＣＲ－２：ＤＧ．ＳＦ６８：δ鎖	１９１	ＭＵＣ１－２－Ｂ－ＩＲＥＳ－ＣＤ１４－Ｂの構築物	２４３
改変ＰＤ－１細胞内ドメイン－４	９２	Ｖγ９Ｖδ２　ＴＣＲ－３：１２Ｇ１２：γ鎖	１９２	ＭＵＣ１－２－Ｂ－ＩＲＥＳ－ＣＤ１４－ＢのＣＡＲ１	２１２
改変ＰＤ－１細胞内ドメイン－５	９３	Ｖγ９Ｖδ２　ＴＣＲ－３：１２Ｇ１２：δ鎖	１９３	ＭＵＣ１－２－Ｂ－ＩＲＥＳ－ＣＤ１４－ＢのＣＡＲ２	２３９

除去されたＰＤ－１細胞内ドメイン－１	９４	Ｖγ９Ｖδ２　ＴＣＲ－４：ＣＰ．１．１５γ鎖	１９４	ＭＵＣ１－５Ｅ５－Ａ－ＩＲＥＳ－ＢＣＭＡ－Ａの構築物	２４４
除去されたＰＤ－１細胞内ドメイン－２	９５	ＴＣＲ－４：ＣＰ．１．１５δ鎖	１９５	ＭＵＣ１－５Ｅ５－Ａ－ＩＲＥＳ－ＢＣＭＡ－ＡのＣＡＲ１	２０２
ＦｏｋＩ　ＷＣ	９６	ＷＴ　ＣＤ３－ゼータ	１９６	ＭＵＣ１－５Ｅ５－Ａ－ＩＲＥＳ－ＢＣＭＡ－ＡのＣＡＲ２	２４５
Ｍ　ＦｏｋＩ	９７	ｉＮＫＴα鎖の不変配列（ｈＶα２４－ＪαＱ－ＴＲＡＣ）	１９７	ＭＵＣ１－５Ｅ５－Ｂ－ＩＲＥＳ－ＢＣＭＡ－Ａの構築物	２４６
Ｍ　ＦｏｋＩ	９８	ｉＮＫＴβ鎖配列の例（Ｖβ１１を含む）：	１９８	ＭＵＣ１－５Ｅ５－Ｂ－ＩＲＥＳ－ＢＣＭＡ－ＡのＣＡＲ１	２０５
Ｖγ９Ｖδ２のγ鎖－１	９９	ＭＡＩＴα鎖の不変配列（ｈＡＶ７Ｓ２－ＡＪ３３α鎖）（バージョン１）	１９９	ＭＵＣ１－５Ｅ５－Ｂ－ＩＲＥＳ－ＢＣＭＡ－ＡのＣＡＲ２	２４５
ＶＬ抗ＣＤ４－２	１００	ＶＨ抗ＣＤ４－２	２００	ＭＵＣ１－５Ｅ５－Ａ－ＩＲＥＳ－ＢＣＭＡ－Ｂの構築物	２４７
ＭＵＣ１－２－Ａ－ＩＲＥＳ－ＣＤ３３－ＡのＣＡＲ１	２１０	ＭＵＣ１－５Ｅ５－Ｂ－ＩＲＥＳ－ＣＤ３３－ＡのＣＡＲ１	２０５	ＭＵＣ１－５Ｅ５－Ａ－ＩＲＥＳ－ＢＣＭＡ－ＢのＣＡＲ１	２０２
ＭＵＣ１－２－Ａ－ＩＲＥＳ－ＣＤ３３－ＡのＣＡＲ２	２５５	ＭＵＣ１－５Ｅ５－Ｂ－ＩＲＥＳ－ＣＤ３３－ＡのＣＡＲ２	２５５	ＭＵＣ１－５Ｅ５－Ａ－ＩＲＥＳ－ＢＣＭＡ－ＢのＣＡＲ２	２４８
ＭＵＣ１－２－Ｂ－ＩＲＥＳ－ＣＤ３３－Ａの構築物	２６１	ＭＵＣ１－５Ｅ５－Ａ－ＩＲＥＳ－ＣＤ３３－Ｂの構築物	２５７	ＭＵＣ１－５Ｅ５－Ｂ－ＩＲＥＳ－ＢＣＭＡ－Ｂの構築物	２４９
ＭＵＣ１－２－Ｂ－ＩＲＥＳ－ＣＤ３３－ＡのＣＡＲ１	２１２	ＭＵＣ１－５Ｅ５－Ａ－ＩＲＥＳ－ＣＤ３３－ＢのＣＡＲ１	２０２	ＭＵＣ１－５Ｅ５－Ｂ－ＩＲＥＳ－ＢＣＭＡ－ＢのＣＡＲ１	
ＭＵＣ１－２－Ｂ－ＩＲＥＳ－ＣＤ３３－ＡのＣＡＲ２	２５５	ＭＵＣ１－５Ｅ５－Ａ－ＩＲＥＳ－ＣＤ３３－ＢのＣＡＲ２	２５８	ＭＵＣ１－５Ｅ５－Ｂ－ＩＲＥＳ－ＢＣＭＡ－ＢのＣＡＲ２	
ＭＵＣ１－２－Ａ－ＩＲＥＳ－ＣＤ３３－Ｂの構築物	２６２	Ｃｏｎｓｔｒｕｃｔ　ｏｆＭＵＣ１－５Ｅ５－Ｂ－ＩＲＥＳ－ＣＤ３３－Ｂ	２５９	ＭＵＣ１－２－Ａ－ＩＲＥＳ－ＢＣＭＡ－Ａの構築物	２５０
ＭＵＣ１－２－Ａ－ＩＲＥＳ－ＣＤ３３－ＢのＣＡＲ１	２１０	ＭＵＣ１－５Ｅ５－Ｂ－ＩＲＥＳ－ＣＤ３３－ＢのＣＡＲ１	２０５	ＭＵＣ１－２－Ａ－ＩＲＥＳ－ＢＣＭＡ－ＡのＣＡＲ１	２１０
ＭＵＣ１－２－Ａ－ＩＲＥＳ－ＣＤ３３－ＢのＣＡＲ２	２５８	ＭＵＣ１－５Ｅ５－Ｂ－ＩＲＥＳ－ＣＤ３３－ＢのＣＡＲ２	２５８	ＭＵＣ１－２－Ａ－ＩＲＥＳ－ＢＣＭＡ－ＡのＣＡＲ２	２４５
ＭＵＣ１－２－Ｂ－ＩＲＥＳ－ＣＤ３３－Ｂの構築物	２６３	ＭＵＣ１－２－Ａ－ＩＲＥＳ－ＣＤ３３－Ａの構築物	２６０	ＭＵＣ１－２－Ｂ－ＩＲＥＳ－ＢＣＭＡ－Ａの構築物	２５１
ＭＵＣ１－２－Ｂ－ＩＲＥＳ－ＣＤ３３－ＢのＣＡＲ１	２１２	ＭＵＣ１－２－Ｂ－ＩＲＥＳ－ＢＣＭＡ－Ｂの構築物	２５３	ＭＵＣ１－２－Ｂ－ＩＲＥＳ－ＢＣＭＡ－ＡのＣＡＲ１	２１２
ＭＵＣ１－２－Ｂ－ＩＲＥＳ－ＣＤ３３－ＢのＣＡＲ２	２５８	ＭＵＣ１－２－Ｂ－ＩＲＥＳ－ＢＣＭＡ－ＢのＣＡＲ１	２１２	ＭＵＣ１－２－Ｂ－ＩＲＥＳ－ＢＣＭＡ－ＡのＣＡＲ２	２４５
ＭＵＣ１－５Ｅ５－Ａ－ＩＲＥＳ－ＣＤ３３－Ａの構築物	２５４	ＭＵＣ１－２－Ｂ－ＩＲＥＳ－ＢＣＭＡ－Ｂ　ＣＡＲ２	２４８	ＭＵＣ１－２－Ａ－ＩＲＥＳ－ＢＣＭＡ－Ｂの構築物	２５２
ＭＵＣ１－５Ｅ５－Ａ－ＩＲＥＳ－ＣＤ３３－ＡのＣＡＲ１	２０２	ＭＵＣ１－５Ｅ５－Ｂ－ＩＲＥＳ－ＣＤ３３－Ａ	２５６	ＭＵＣ１－２－Ａ－ＩＲＥＳ－ＢＣＭＡ－ＢのＣＡＲ１	２１０
ＭＵＣ１－５Ｅ５－Ａ－ＩＲＥＳ－ＣＤ３３－ＡのＣＡＲ２	２５５	ＭＵＣ１－２－Ａ－ＩＲＥＳ－ＢＣＭＡ－ＢのＣＡＲ２	２４８	ＭＵＣ１－５ｅ５Ｐａｎｋｏ－増強ｓｃＦｃ	２６４
ＭＵＣ１－Ｐａｎｋｏ５ｅ５-増強ｓｃＦｃ	２６５	ヒンジおよび／または膜貫通ドメインＡ	２６６	ヒンジおよび／または膜貫通ドメインＢ	２６７
ヒンジおよび／または膜貫通ドメインＣ	２６８	ヒンジおよび／または膜貫通ドメインＤ	２６９	ＭＵＣ１－５ｅ５Ｐａｎｋｏ－増強ｓｃＦｃ　Ａ　４１ＢＢ　ＣＤ２ゼータ	２７０

ＭＵＣ１－５ｅ５Ｐａｎｋｏ－増強　ｓｃＦｃ　Ｂ　４１ＢＢ　Ｃ　Ｄ２ゼータ	２７１	ＭＵＣ１－５ｅ５Ｐａｎｋｏ－増強　ｓｃＦｃ　Ｃ　４１ＢＢ　Ｃ　Ｄ２ゼータ	２７２	ＭＵＣ１－５ｅ５Ｐａｎｋｏ－増強　ｓｃＦｃ　Ｄ　４１ＢＢ　ＣＤ２ゼータ	２７３
ＭＵＣ１－Ｐａｎｋｏ５ｅ５－増強　ｓｃＦｃ　Ａ　４１ＢＢ　Ｃ　Ｄ２ゼータ	２７４	ＭＵＣ１－Ｐａｎｋｏ５ｅ５－増強　ｓｃＦｃ　Ｂ　４１ＢＢ　Ｃ　Ｄ２ゼータ	２７５	ＭＵＣ１－Ｐａｎｋｏ５ｅ５－増強　ｓｃＦｃ　Ｃ　４１ＢＢ　ＣＤ２ゼータ	２７６
ＭＵＣ１－Ｐａｎｋｏ５ｅ５－増強　ｓｃＦｃ　Ｄ　４１ＢＢ　Ｃ　Ｄ２ゼータ	２７７	ＧＳリンカー	２７８	ＴＳＨＲ　ＣＡＲの構築物	２７９
ＣＤ８ａヒンジ＆膜貫通	２８０	ＩＬ－１７Ｃ 核酸配列	２９６	ＩＬ１２－　ＩｇＧ４ヒンジ＆ＣＤ８ａ　膜貫通	３１３
ＣＤ８ａ　膜貫通	２８１	ＩＬ－１７Ｃ ａａ配列	２９７	ＩＬ１２Ｒβ２細胞質	３１４
ＩｇＧ４　ヒンジ＆ＣＤ８ａ　膜貫通	２８２	ＩＬ－１７Ｄ 核酸配列	２９８	ＩＬ１８Ｒ１　細胞質	３１５
ＩＬ－２ 核酸配列	２８３	ＩＬ－１７Ｄ ａａ配列	２９９	ＩＬ２３Ｒ　細胞質	３１６
ＩＬ－２ ａａ配列	２８５	ＩＬ－１７Ｆ 核酸配列	３００	Ｇｐ１３０（ＩＬ６ＳＴ）細胞質	３１７
ＩＬ－６ 核酸配列	２８６	ＩＬ－１７Ｆ ａａ配列	３０１	ＩＬ１５Ｒａ、細胞質	３１８
ＩＬ－６ ａａ配列	２８７	ＩＬ－２３Ａ 核酸配列	３０２	ＩＬ１２Ｒβ１ 細胞質	３１９
ＩＬ－７ 核酸配列	２８８	ＩＬ－２３Ａ ａａ配列	３０３	４１ＢＢ＋ｃｄ３ゼータ＋　ＩＬ受容体の細胞質領域	３２０
ＩＬ－７ ａａ配列	２８９	ＩＬ－１８ 核酸配列	３０４	ｓｃＦｖ＋ヒンジ＋膜貫通＋４１ＢＢ＋　ＩＬ受容体の細胞質領域　＋ｃｄ３ゼータ	３２１
ＩＬ－１５ 核酸配列	２９０	ＩＬ－１８ ａａ配列	３０５	ｓｃＦｖ＋ヒンジ＋膜貫通＋　ＩＬ受容体の細胞質領域　＋４１ＢＢ＋ｃｄ３ゼータ	３２２
ＩＬ－１５ ａａ配列	２９１	ＩＬ－１２　αｐ３５ 核酸配列	３０６	４１ＢＢ　プロモーター	３２３
ＩＬ－１７Ａ 核酸配列	２９２	ＩＬ－１２αｐ３５ ａａ配列	３０７	ＣＤ２５　エンハンサー　＋　最小限のＴＫ　プロモーター	３２４
ＩＬ－１７Ａ ａａ配列	２９３	ＩＬ－１２βｐ４０ 核酸配列	３０８	ＣＤ６９　エンハンサー　＋　最小限のＴＫ　プロモーター	３２５
ＩＬ－１７Ｂ 核酸配列	２９４	ＩＬ－１２　βｐ４０ ａａ配列	３０９	ＩＦＮ－γプロモーター	３２６
ＩＬ－１７Ｂ ａａ配列	２９５	融合ＩＬ－１２	３１０	２Ａ	３２７
低酸素プロモーター （例２）転写因子の結合部位.	３３０	融合ＩＬ－２３	３１１	ＩＦＮ－γ	３２８
低酸素プロモーター（例３）転写因子の結合部位.	３３１	ＩＬ－１２－　ＣＤ８ａ　ヒンジ＆膜貫通	３１２	ｈＰＤＥ５	３２９
ＮＦＡＴプロモーター （例１）転写因子の結合部位.	３３２	低酸素プロモーター （例１）最小限のプロモーター	３３８	ＴＮＦ－α	３４７

ＮＦＡＴプロモーター（例２）転写因子の結合部位.	３３３	低酸素プロモーター（例２）最小限のプロモーター	３３９	リンホトキシンベータ（ＴＮＦ－Ｃ）	３４８
ＦＯＸＰ３プロモーター（例１）転写因子の結合部位.	３３４	低酸素プロモーター（例３）最小限のプロモーター	３４０	ＯＸ４０Ｌ	３４９
低酸素プロモーター（例１）転写因子の結合部位.	３３５	ＮＦＡＴプロモーター（例１）最小限のプロモーター	３４１	ＣＤ１５４	３５０
ＮＦｋＢプロモーター（例１）転写因子の結合部位.	３３６	ＮＦＡＴプロモーター（例２）最小限のプロモーター	３４２	ＦａｓＬ	３５１
ＮＦｋＢプロモーター（例２）転写因子の結合部位.	３３７	ＦＯＸＰ３プロモーター（例１）最小限のプロモーター	３４３	ＣＤ７０	３５２
ＣＸＣｌ１	３６４	ＦＯＸＰ３プロモーター（例２）最小限のプロモーター	３４４	ＣＤ１５３	３５３
ＣＸＣＬ２	３６５	ＮＦｋＢプロモーター（例１）最小限のプロモーター	３４５	４－１ＢＢ　リガンド	３５４
ＣＸＣＬ３	３６６	ＮＦｋＢプロモーター（例２）最小限のプロモーター	３４６	ＴＲＡＩＬ	３５５
ＣＸＣＬ４	３６７	ＣＸＣＬ１１	３７４	ＲＡＮＫＬ	３５６
ＣＸＣＬ５	３６８	ＣＸＣＬ１２	３７５	ＴＷＥＡＫ	３５７
ＣＸＣＬ６	３６９	ＣＸＣＬ１３	３７６	ＡＰＲＩＬ	３５８
ＣＸＣＬ７	３７０	ＣＸＣＬ１４	３７７	ＬＩＧＨＴ	３５９
ＣＸＣＬ８	３７１	ＣＣＬ１	３７８	ＮＧＦ,	３６０
ＣＸＣＬ９	３７２	ＣＣＬ２	３７９	ＴＮＦＳＦ１８	３６１
ＣＸＣＬ１０	３７３	ＣＣＬ３	３８０	ＴＮＦＳＦ１５	３６２
ＩＣＯＳリガンド	４０５	ＣＣｌ３Ｌ１	３８１	エクトディスプラシンＡ	３６３
ＣＤ８０	４０６	ＣＣｌ４	３８２	ＩＬ２受容体ＣＤ	４１５
ＣＤ８６	４０７	ＣＣｌ５	３８３	ＩＬ６受容体ＣＤ	４１８
ＰＤ１に対するｓｃＦｖ	４０８	ＣＣｌ７	３８４	ＩＬ７受容体ＣＤ	４２１
ＰＤＬ１に対するｓｃＦｖ	４０９	ＣＣｌ８	３８５	ＩＬ１２受容体ＣＤ	４２４
Ｂ７－Ｈ３　ｓｃＦｖ　１	４１０	ＣＣｌ１１	３８６	ＩＬ１５受容体ＣＤ	４２７
Ｂ７－Ｈ３　ｓｃＦｖ２	４１１	ＣＣＬ１３	３８７	ＩＬ２１受容体ＣＤ	４３０
Ｂ７－Ｈ３　ｓｃＦｖ３	４１２	ＣＣｌ１４	３８８	ＩＬ２３受容体ＣＤ	４３３
ＩＬ２受容体ＥＤ	４１３	ＣＣＬ１５	３８９	ＣＤ４　ＴＭ	４３４
ＩＬ６受容体ＥＤ	４１６	ＣＣｌ１６	３９０	ＣＤ８　ＴＭ	４３６
ＩＬ７受容体ＥＤ	４１９	ＣＣＬ１７	３９１	ＣＤ２７　ＴＭ	４３８
ＩＬ１２受容体ＥＤ	４２２	ＣＣｌ１８	３９２	ＣＤ２８　ＴＭ	４４０
ＩＬ１５受容体ＥＤ	４２５	ＣＣＬ１９	３９３	ＣＤ１３７　ＴＭ	４４２
ＩＬ２１受容体ＥＤ	４２８	ＣＣＬ２０	３９４	ＰＤ１　ＴＭ	４４４
ＩＬ２３受容体ＥＤ	４３１	ＣＣＬ２１	３９５	ＰＤＬ１　ＴＭ	４４６
ＩＬ２受容体ＴＭ	４１４	ＣＣＬ２２	３９６	ＣＤ４　ＣＤ	４３５
ＩＬ６受容体ＴＭ	４１７	ＣＣＬ２３	３９７	ＣＤ８　ＣＤ	４３７
ＩＬ７受容体ＴＭ	４２０	ＣＣＬ２４	３９８	ＣＤ２７　ＣＤ	４３９
ＩＬ１２受容体ＴＭ	４２３	ＣＣＬ２５	３９９	ＣＤ２８　ＣＤ	４４１
ＩＬ１５受容体ＴＭ	４２６	ＣＣＬ２６	４００	ＣＤ１３７　ＣＤ	４４３
ＩＬ２１受容体ＴＭ	４２９	ＣＣＬ２７	４０１	ＰＤ１　ＣＤ	４４５
ＩＬ２３受容体ＴＭ	４３２	ＣＣＬ２８	４０２	ＰＤＬ１　ＣＤ	４４７
ＩＬ２	４４８	リンホタクチン	４０３	ＩＬ２１	４５２
ＩＬ７	４４９	ＣＸ３ＣＬ１	４０４	ＩＬ２３	４５３

ＩＬ１２	４５０	Ｈｉｆ　ＶＨＬ相互作用ドメイン：Ｈｉｆアミノ酸３４４-４１７	４５７	ＩＬ３３	４５４
ＩＬ１５	４５１	Ｈｉｆアミノ酸３８０－６０３	４５８	ＴＮＦα	４５５
ｓｉｇｌｅｃ－１５抗原２	４６０	ｓｉｇｌｅｃ－１５抗原１	４５９	ＩＦＮγ点突然変異	４５６
ｓｉｇｌｅｃ－１５抗原３	４６１	ｓｉｇｌｅｃ－１５抗原６	４６４	ＧＳリンカー配列	４６７
ｓｉｇｌｅｃ－１５抗原４	４６２	ｓｉｇｌｅｃ－１５抗原７	４６５	ＥＡリンカー配列	４６８
ｓｉｇｌｅｃ－１５抗原５	４６３	ｓｉｇｌｅｃ－１５抗原８	４６６	ＮＦＡＴ６ｘ　＋　最小限のＩＬ１２プロモーター	４６９
ＩＬ１２＆ＩＦＮ－γ	４７０	ＩＦＮ－γ＆ＩＬ１２	４７１	ＩＬ１２－ＶＨＬ１	４７２
ＩＬ１２－ＶＨＬ２	４７３	ＩＦＮ－γ－ＶＨＬ１	４７４	ＩＦＮ－γ－ＶＨＬ２	４７５
ＩＬ６－ＶＨＬ１	４７６	ＩＬ６－ＶＨＬ２	４７７	ＩＬ６＆ＩＦＮ－γ	４７８
ＩＦＮ－γ＆ＩＬ６	４７９	ＩＬ１２＆ＩＦＮ－γｍ	４８０	ＩＦＮ－γｍ＆ＩＬ１２	４８１
ＩＦＮ－γｍ－ＶＨＬ１	４８２	ＩＦＮ－γｍ－ＶＨＬ２	４８３	ＴＮＦα　ＶＨＬ１	４８４
ＴＮＦα　ＶＨＬ２	４８５	ＩＬ１２＆ＩＬ６	４８６	ＩＬ６＆ＩＬ１２	４８７
ＩＬ６＆ＩＦＮ－γｍ	４８８	ＩＦＮｍ－γ＆ＩＬ６	４８９	Ｎｅｏ－２／１５	４９０
Ｎｅｏ－２／１５－ＶＨＬ１	４９１	Ｎｅｏ－２／１５－ＶＨＬ２	４９２	ＩＦＮβ－ＶＨＬ１	４９３
ＩＦＮβ－ＶＨＬ２	４９４	Ｔ２Ａ（ＧＳＧ残基は任意である）	４９５	Ｐ２Ａ（ＧＳＧ残基は任意である）	４９６
Ｅ２Ａ（ＧＳＧ残基は任意である）	４９７	Ｆ２Ａ（ＧＳＧ残基は任意である）	４９８	ＴＣＦ－ＬＥＦ応答要素	５１０
Ｓｔａｔ５応答要素	４９９	ｓｔａｔ５応答要素　＋　最小限のプロモーター	５００	Ｓｔａｔ３応答要素	５０１
ｓｔａｔ３応答要素　＋　最小限のプロモーター	５０２	インターフェロン刺激応答要素	５０３	インターフェロン刺激応答要素　＋　最小限のプロモーター	５０４
ＡＰ１　応答要素	５０５	ＳＭＡＤ　複合要素	５０６	Ｓｅｒｕｍ　応答要素	５０７
血清応答因子　応答要素	５０８	サイクリックＡＭＰ応答要素	５０９	ＩＦＮＡ２	５１１
ＩＦＮＡ４	５１２	ＩＦＮＡ１４	５１８	ＩＦＮＡ１	５２４
ＩＦＮＡ５	５１３	ＩＦＮＡ１６	５１９	ＩＦＮＡ２１	５２５
ＩＦＮＡ６	５１４	ＩＦＮＡ１７	５２０	ＩＲＦ８	５２６
ＩＦＮＡ７	５１５	ＩＦＮＢ１	５２１	ＩＲＦ４	５２７
ＩＦＮＡ８	５１６	ＩＦＮＫ	５２２	ＮＯＴＣＨ２	５２８
ＩＦＮＡ１０	５１７	ＩＦＮＷ１	５２３	ＫＬＦ４	５２９
ＢＡＴＦ３	５３０	ＴＣＦ４（Ｅ２－２）	５３１	ｈＣＤ１９－ＣＡＲ（４－１ＢＢ＋ＣＤ３ゼータ）－ＮＡＴＦ－ＩＬ６－２Ａ－ＩＦＮγ	５３２
ｈＣＤ１９－ＣＡＲ（４－１ＢＢ＋　ＣＤ３ゼータ）－ＮＡＴＦ－ＩＬ１２－ＶＨＬ	５３３	ｓｃＦｖ　ＡＣＰＰ	５３４	ＧＵＣＹ２Ｃ－ＣＡＲ	５３５
ＣＡＲおよびＩＬ１２を順に含むベクター	２８４				
ＴＭ：膜貫通ドメイン ＣＤ：細胞質ドメイン ＥＭ：細胞外ドメイン					

【０２２２】

【表３】

表３

転写因子	発現条件や注記	構築物の例
Ｈｉｆ１ａ	低酸素誘導性発現	Ｈｉｆ１ａ　結合部位＋最小限のプロモーター＋ＩＬのＣＤＳ
ＮＦＡＴ	免疫応答における転写因子	ＮＦＡＴ　結合部位＋最小限のプロモーター＋ＩＬのＣＤＳ
ＦＯＸＰ３	Ｔ－ｒｅｇの転写因子	ＦＯＸＰ３　結合部位＋最小限のプロモーター＋ＩＬのＣＤＳ
ＮＦｋＢ	免疫応答における転写因子	ＮＦｋＢ　結合部位＋最小限のプロモーター＋ＩＬのＣＤＳ

【０２２３】
【表４】

表４

単離核酸配列	コードされたペプチドを用いた核酸構築物
１	ＣＡＲ＋Ｐ２Ａ＋ＩＬ＋ＣＤ８ａ　ヒンジ＆膜貫通
２	ＣＡＲ＋Ｐ２Ａ＋ＩＬ＋ＩｇＧ４　ヒンジ＆ＣＨ２ＣＨ３＆ＣＤ４　膜貫通
３	ＣＡＲ＋Ｈｙｐｏｉｘａ／ＮＦＡＴ／ＦＯＸＰ３／ＮＦｋＢプロモーター＋ＩＬ＋ＣＤ８ａ　ヒンジ＆膜貫通
４	ＣＡＲ＋Ｈｙｐｏｉｘａ／ＮＦＡＴ／ＦＯＸＰ３／ＮＦｋＢプロモーター＋ＩＬ＋ＣＤ８ａ　ＩｇＧ４ヒンジ＆ＣＨ２ＣＨ３＆ＣＤ４　膜貫通
５	ｓｃＦｖ＋ヒンジ＋膜貫通＋４１ＢＢ＋ｃｄ３ゼータ＋ＩＬ受容体の細胞質領域
６	ｓｃＦｖ＋ヒンジ＋膜貫通＋４１ＢＢ＋ＩＬ受容体の細胞質領域＋ｃｄ３ゼータ
７	ｓｃＦｖ＋ヒンジ＋膜貫通＋ＩＬ受容体の細胞質領域＋４１ＢＢ＋ｃｄ３ゼータ

【０２２４】
以下の例示的な実施形態および実施例を参照して、本開示をさらに説明する。これらの例示的な実施形態および実施例は、例示のみを目的として提供され、特に指定されていない限り、本発明を限定することを意図しない。したがって、本開示は、以下の例示的な実施形態および実施例に限定されると解釈されるべきではなく、本明細書に記載される示唆の結果として明らかになる一切の変形形態を包含するように解釈されるべきである。
【０２２５】
例示的な実施形態
例示的な実施形態は以下のとおりである。
【０２２６】
１、第１のポリヌクレオチド、および第２のまたは追加のポリヌクレオチドを含む単離ポリヌクレオチドであって、第１のポリヌクレオチドがキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）をコードし、第２のまたは追加のポリヌクレオチドが１つ以上の治療薬をコードし、１つ以上の治療薬が、ＩＦＮγ、ＩＬ－２、ＩＬ－６、ＩＬ－７、ＩＬ－１２、ＩＬ－１５、ＩＬ－１７、ＩＬ－１８、ＩＬ－２３、またはそれらの組み合わせであるか、またはそれらを含

む、単離ポリヌクレオチド。
【０２２７】
２、第１のポリヌクレオチドおよび第２のまたは追加のポリヌクレオチドを含む単離ポリヌクレオチドであって、第１のポリヌクレオチド（ＣＡＲ）がキメラ抗原受容体をコードし、第２のまたは追加のポリヌクレオチドが、ＴＮＦＲＳＦスーパーファミリーに属する受容体活性化抗体またはその膜結合型、ＴＮＦＲＳＦスーパーファミリーに属するリガンドまたはその膜結合型、ケモカインまたはその膜結合型、ケモカインに対する抗体、ケモカインの受容体に対する抗体またはその膜結合型、または表２－４の配列に対応するＤ２８ファミリーのリガンドのうちの少なくとも１つであるか、それらを含む治療薬をコードする、単離ポリヌクレオチド。
【０２２８】
３、実施形態１または２に記載の第１のポリヌクレオチドおよび第２のまたは追加のポリヌクレオチドを含むＣＡＲ細胞集団であって、ＣＡＲ細胞がリンパ球、白血球、またはＰＢＭＣを含む、ＣＡＲ細胞集団。
【０２２９】
４、ＣＡＲおよび１つ以上の治療薬がポリタンパク質の形態で産生され、前記ポリタンパク質が切断されて別個のＣＡＲおよび治療薬分子を生成する、実施形態３に記載のＣＡＲ細胞集団。
【０２３０】
５、ポリタンパク質が、ＣＡＲと治療薬の間の切断性部分を含み、前記切断性部分が、Ｐ２ＡまたはＴ２Ａを含む２Ａペプチドを含み、および／または、ＣＡＲと治療薬がそれぞれ構成的に発現される、実施形態４に記載のＣＡＲ細胞集団。
【０２３１】
６、ＣＡＲ細胞は、
第１のＣＡＲが結合する抗原と異なる抗原に結合する第２の、または追加のＣＡＲをコードする第３のポリヌクレオチドを含み、前記第２のまたは追加のＣＡＲが固形腫瘍抗原に結合し、前記第１のＣＡＲが白血球の抗原に結合する、実施形態３に記載のＣＡＲ細胞集団。
【０２３２】
７、実施形態３－６のいずれか一項に記載のＣＡＲ細胞集団を含む医薬組成物であって、前記医薬組成物が固形腫瘍および／またはリンパ腫を有する患者を治療するために使用される、医薬組成物。例えば、ＣＡＲ細胞は、ＩＬ－６、ＩＬ－１２を発現するＣＤ１９ＣＡＲ　Ｔ細胞であり、および／またはＩＦＮγは、リンパ腫を治療するために使用され得る。
【０２３３】
８、それを必要とする被検体におけるＴ細胞応答を誘導または誘発し、および／または被検体の腫瘍を治療する方法であって、実施形態７に記載の組成物の有効量を被検体に投与することを含む、方法。
【０２３４】
９、１つ以上のＣＡＲを含む改変細胞であって、前記細胞が、ＩＦＮγ、ＩＬ－２、ＩＬ－６、ＩＬ－７、ＩＬ－１２、ＩＬ－１５、ＩＬ－１７、ＩＬ－１８、またはＩＬ－２３のうちの少なくとも１つであるか、またはそれらを含む治療薬を発現および分泌するように操作される、改変細胞。
【０２３５】
１０、Ｔ細胞応答を誘導または誘発または増強し、癌を治療し、または癌治療を増強する方法であって、１つ以上のＣＡＲを含むＴ細胞の組成物の有効量を、それを必要とする被検体に投与することを含み、細胞が、１つ以上の治療薬を発現および分泌するように操作され、治療薬が、ＩＦＮγ、ＩＬ－２、ＩＬ－６、ＩＬ－７、ＩＬ－１２、ＩＬ－１５、ＩＬ－１７、ＩＬ－１８、ＩＬ－２３、またはそれらの組み合わせであるか、またはそれらを含み、被検体におけるＴ細胞応答が、治療薬を発現または分泌しないＴ細胞を投与さ

れた被検体におけるＴ細胞応答と比較して増強される、方法。
【０２３６】
１１、Ｔ細胞応答を誘導または誘発または増強し、癌を治療し、また癌治療を増強する方法であって、ＣＡＲを含むＴ細胞集団の組成物の有効量を、それを必要とする被検体に投与することと、１つ以上の治療薬の有効量を被検体に投与することとを含み、治療薬が、ＩＦＮγ、ＩＬ－２、ＩＬ－６、ＩＬ－７、ＩＬ－１２、ＩＬ－１５、ＩＬ－１７、ＩＬ－１８、ＩＬ－２３、またはそれらの組み合わせであるか、またはそれらを含み、被検体におけるＴ細胞応答が、治療薬を投与されずにＣＡＲを含むＴ細胞集団を投与された被検体におけるＴ細胞応答と比較して増強される、方法。
【０２３７】
１２、治療薬の有効量を投与することが、体重１キログラム当たり約０．５－５０ｕｇの範囲の量のＩＬ－６を静脈内送達することを含む、実施形態１１に記載の方法。
【０２３８】
１３、Ｔ細胞が、固形腫瘍抗原に結合する第２のまたは追加のＣＡＲを含み、第１のＣＡＲが白血球の抗原に結合する、実施形態９－１２のいずれか一項に記載の改変細胞または方法。
【０２３９】
１４、固形腫瘍抗原が、ｔＭＵＣ１、ＰＲＬＲ、ＣＬＣＡ１、ＭＵＣ１２、ＧＵＣＹ２Ｃ、ＧＰＲ３５、ＣＲ１Ｌ、ＭＵＣ１７、ＴＭＰＲＳＳ１１Ｂ、ＭＵＣ２１、ＴＭＰＲＳＳ１１Ｅ、ＣＤ２０７、ＳＬＣ３０Ａ８、ＣＦＣ１、ＳＬＣ１２Ａ３、ＳＳＴＲ１、ＧＰＲ２７、ＦＺＤ１０、ＴＳＨＲ、ＳＩＧＬＥＣ１５、ＳＬＣ６Ａ３、ＫＩＳＳ１Ｒ、ＱＲＦＰＲ、ＧＰＲ１１９、ＣＬＤＮ６、ＵＰＫ２、ＡＤＡＭ１２、ＳＬＣ４５Ａ３、ＡＣＰＰ、ＭＵＣ２１、ＭＵＣ１６、ＭＳ４Ａ１２、ＡＬＰＰ、ＣＥＡ、ＥｐｈＡ２、ＦＡＰ、ＧＰＣ３、ＩＬ１３－Ｒα２、メソテリン、ＰＳＭＡ、ＲＯＲ１、ＶＥＧＦＲ－ＩＩ、 ＧＤ２、ＦＲ－α、ＥｒｂＢ２、ＥｐＣＡＭ、ＥＧＦＲｖＩＩＩ、ＰＳＣＡ、またはＥＧＦＲであり、白血球の抗原がＢ細胞抗原である、実施形態１３に記載の改変細胞または方法。例えば、Ｂ細胞抗原が、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ２２、またはＢＣＭＡである。
【０２４０】
１５、治療薬がＩＬ－６またはＩＬ－７である、実施形態２－１４のいずれか一項に記載の単離ポリヌクレオチド、改変細胞または方法。
【０２４１】
１６、ＣＡＲが、細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、および細胞内ドメインを含み、細胞外ドメインが抗原に結合する、実施形態２－１４のいずれか一項に記載の単離ポリヌクレオチド、改変細胞または方法。
【０２４２】
１７、細胞内ドメインが、ＣＤ２７、ＣＤ２８、４－１ＢＢ、ＯＸ４０、ＣＤ３０、ＣＤ４０、ＰＤ－１、ＩＣＯＳ、リンパ球機能関連抗原－１（ＬＦＡ－１）、ＣＤ２、ＣＤ７、ＬＩＧＨＴ、ＮＫＧ２Ｃ、Ｂ７－Ｈ３、およびそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される共刺激分子の細胞内ドメインを含む共刺激ドメインを含む、実施形態１６に記載の単離ポリヌクレオチド、改変細胞または方法。
【０２４３】
１８、抗原が、上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）、上皮成長因子受容体の変異体ＩＩＩ（ＥＧＦＲｖＩＩＩ）、ヒト上皮成長因子受容体２（ＨＥＲ２）、メソテリン（ＭＳＬＮ）、前立腺特異的膜抗原（ＰＳＭＡ）、癌胎児性抗原（ＣＥＡ）、ジシアロガングリオシド２（ＧＤ２）、インターロイキン－１３Ｒａ２（ＩＬ１３Ｒα２）、グリピカン－３（ＧＰＣ３）、炭酸脱水酵素ＩＸ（ＣＡＩＸ）、Ｌ１細胞接着分子（Ｌ１－ＣＡＭ）、癌抗原１２５（ＣＡ１２５）、分化クラスター１３３（ＣＤ１３３）、線維芽細胞活性化タンパク質（ＦＡＰ）、癌／精巣抗原１Ｂ（ＣＴＡＧ１Ｂ）、ムチン１（ＭＵＣ１）、葉酸受容体－α（ＦＲ－α）、ＣＤ１９、ＦＺＤ１０、ＴＳＨＲ、ＰＲＬＲ、ＭＵＣ１７、ＧＵＣＹ２Ｃ、ＣＤ２０７、ＣＤ３、ＣＤ５、Ｂ細胞成熟抗原（ＢＣＭＡ）、またはＣＤ４であ

る、実施形態１７に記載の単離ポリヌクレオチド、改変細胞または方法。
【０２４４】
１９、改変細胞またはＴ細胞が、細胞のＰＤ－１／ＰＤＬ－１シグナル伝達経路が妨害または遮断されるようなＰＤ－１変異体のドミナントネガティブ形態を含む、実施形態２－１８のいずれか一項に記載の単離ポリヌクレオチド、改変細胞または方法。
【０２４５】
２０、治療薬をコードするポリヌクレオチドが、組換えＤＮＡ構築物、ｍＲＮＡ、またはウイルスベクターで改変細胞に存在する、実施形態２－１９のいずれか一項に記載の単離ポリヌクレオチド、改変細胞または方法。
【０２４６】
２１、改変細胞が、治療薬をコードするｍＲＮＡを含み、ｍＲＮＡが改変細胞のゲノムに組み込まれない、実施形態２－１９のいずれか一項に記載の単離ポリヌクレオチド、改変細胞または方法。
【０２４７】
２２、治療薬が、表２－４に記載された配列の少なくとも１つに対応する、実施形態２－２１のいずれか一項に記載の単離ポリヌクレオチド、改変細胞または方法。
【０２４８】
２３、改変細胞が、細胞における治療薬の発現を調節する転写モジュレーターへの結合部位を含むプロモーターを含むポリヌクレオチドを含む、実施形態２－２１のいずれか一項に記載の単離ポリヌクレオチド、改変細胞または方法。
【０２４９】
２４、転写モジュレーターが、Ｈｉｆ１ａ、ＮＦＡＴ、ＦＯＸＰ３、および／またはＮＦｋＢであるか、またはそれらを含む、実施形態２３に記載の単離ポリヌクレオチド、改変細胞または方法。
【０２５０】
２５、プロモーターが転写モジュレーターに応答する、実施形態２４に記載の単離ポリヌクレオチド、改変細胞または方法。
【０２５１】
２６、プロモーターが、プロモーターが細胞における治療薬の発現を駆動するように、治療薬をコードするポリヌクレオチドに動作可能に連結される、実施形態２５に記載の単離ポリヌクレオチド、改変細胞または方法。
【０２５２】
２７、プロモーターおよび結合部位が、表２－４に記載された配列対応する、実施形態２３に記載の単離ポリヌクレオチド、改変細胞または方法。
【０２５３】
２８、第１のポリヌクレオチドおよび第２のポリヌクレオチドを含む単離ポリヌクレオチドであって、第１のポリヌクレオチド（ＣＡＲ）がキメラ抗原受容体をコードし、第２のポリヌクレオチドが、治療薬と、治療薬が細胞膜に関連または結合するような膜貫通ドメインとをコードする、単離ポリヌクレオチド。単離ポリヌクレオチドの例は、表４（１－４）に記載される。
【０２５４】
２９、実施形態２８に記載の単離ポリヌクレオチドを含む、改変細胞。
【０２５５】
３０、実施形態３に記載の細胞集団を含む、医薬組成物。
【０２５６】
３１、それを必要とする被検体におけるＴ細胞応答を誘導または誘発し、および／または被検体の腫瘍（例えば、固形腫瘍および／またはリンパ腫（例えば、ＣＤ１９　ＣＡＲ））を治療する方法であって、実施形態３０に記載の組成物の有効量を被検体に投与することを含む、方法。
【０２５７】

３２、ＣＡＲをコードする第１のポリヌクレオチドと、治療薬、および治療薬が改変細胞の膜に関連または結合するような膜貫通ドメインをコードする第２のポリヌクレオチドとを含む、改変細胞。

【０２５８】

３３、治療薬はサイトカインである、実施形態２９－３２のいずれか一項に記載の改変細胞。

【０２５９】

３４、サイトカインは複数のサブユニットを含み、第２の核酸は、複数のサブユニット、複数のサブユニットを接続する１つ以上のリンカー、および膜貫通ドメインをコードする、実施形態３３に記載の改変細胞。

【０２６０】

３５、第２のポリヌクレオチドは、配列番号２８３、２８４、２８６、２８８、２９０、２９２、２９４、２９６、２９８、３００、３０２、３０４、３０６、または３０８のポリヌクレオチド、または配列番号２８１、２８２、２８５、２８７、２８９、２９１、２９３、２９５、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３０９、３１０、３１１、３１２、または３１３のアミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む、実施形態３３に記載の改変細胞。

【０２６１】

３６、サイトカインは、ＩＦＮγ、ＩＬ－２、ＩＬ－６、ＩＬ－７、ＩＬ－１２、ＩＬ－１５、ＩＬ－１７、ＩＬ－１８、またはＩＬ－２３のうちの少なくとも１つであるか、またはそれらを含む、実施形態３３に記載の改変細胞。

【０２６２】

３７、ＣＡＲは、細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、および細胞内ドメインを含み、細胞外ドメインが抗原に結合する、実施形態２９－３６のいずれか一項に記載の改変細胞。

【０２６３】

３８、細胞内ドメインが、ＣＤ２７、ＣＤ２８、４－１ＢＢ、ＯＸ４０、ＣＤ３０、ＣＤ４０、ＰＤ－１、ＩＣＯＳ、リンパ球機能関連抗原－１（ＬＦＡ－１）、ＣＤ２、ＣＤ７、ＬＩＧＨＴ、ＮＫＧ２Ｃ、Ｂ７－Ｈ３、およびそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される共刺激分子の細胞内ドメインを含む共刺激ドメインを含む、実施形態３７に記載の改変細胞。

【０２６４】

３９、抗原が、上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）、上皮成長因子受容体の変異体ＩＩＩ（ＥＧＦＲｖＩＩＩ）、ヒト上皮成長因子受容体２（ＨＥＲ２）、メソテリン（ＭＳＬＮ）、前立腺特異的膜抗原（ＰＳＭＡ）、癌胎児性抗原（ＣＥＡ）、ジシアロガングリオシド２（ＧＤ２）、インターロイキン－１３Ｒａ２（ＩＬ１３Ｒα２）、グリピカン－３（ＧＰＣ３）、炭酸脱水酵素ＩＸ（ＣＡＩＸ）、Ｌ１細胞接着分子（Ｌ１－ＣＡＭ）、癌抗原１２５（ＣＡ１２５）、分化クラスター１３３（ＣＤ１３３）、線維芽細胞活性化タンパク質（ＦＡＰ）、癌／精巣抗原１Ｂ（ＣＴＡＧ１Ｂ）、ムチン１（ＭＵＣ１）、葉酸受容体－α（ＦＲ－α）、ＣＤ１９、ＦＺＤ１０、ＴＳＨＲ、ＰＲＬＲ、ＭＵＣ１７、ＧＵＣＹ２Ｃ、ＣＤ２０７、ＣＤ３、ＣＤ５、Ｂ細胞成熟抗原（ＢＣＭＡ）、またはＣＤ４である、実施形態３７に記載の改変細胞。

【０２６５】

４０、第２のポリヌクレオチドが、細胞における治療薬の発現を調節する転写モジュレーターへの結合部位を含むプロモーターを含む、実施形態２９－３９のいずれか一項に記載の改変細胞。

【０２６６】

４１、転写モジュレーターが、Ｈｉｆ１ａ、ＮＦＡＴ、ＦＯＸＰ３、および／またはＮＦｋＢであるか、またはそれらを含む、実施形態４０に記載の改変細胞。

【０２６７】

４２、Ｔ細胞応答を誘導または誘発または増強し、癌を治療し、または癌治療を増強する

方法であって、実施形態２９－４１のいずれか一項に記載の改変細胞の組成物の有効量を、それを必要とする被検体に投与することを含む、方法。

【０２６８】

４３、細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、および細胞内ドメインを含む結合分子をコードする単離ポリヌクレオチドであって、細胞外ドメインが抗原に結合し、細胞内ドメインが、治療薬の受容体の細胞質ドメインを含む、単離ポリヌクレオチド。単離ポリヌクレオチドの例は、表４に記載されている。

【０２６９】

４４、実施形態４３に記載の単離ポリヌクレオチドを含む、細胞。

【０２７０】

４５、実施形態４４に記載の細胞集団を含む、医薬組成物。

【０２７１】

４６、それを必要とする被検体におけるＴ細胞応を誘導または誘発し、および／または被検体の腫瘍を治療する方法であって、実施形態４５に記載の組成物の有効量を被検体に投与することを含む、方法。

【０２７２】

４７、細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、および細胞内ドメインを含む結合分子を含む改変細胞であって、細胞外ドメインが抗原に結合し、細胞内ドメインが、治療薬の受容体の細胞質ドメインを含む、改変細胞。

【０２７３】

４８、治療薬がサイトカインである、実施形態４３－４７のいずれか一項に記載の単離ポリヌクレオチドおよび改変細胞。

【０２７４】

４９、治療薬の受容体が、ＩＬ１２Ｒβ２、ＩＬ１８Ｒ１、ＩＬ１２３Ｒ、ＧＰ１３０、ＩＬ１５Ｒａ、またはＩＬ１２Ｒβ１であるか、またはそれらを含む、実施形態４３－４７のいずれか一項に記載の単離ポリヌクレオチドおよび改変細胞。

【０２７５】

５０、治療薬が、ＩＦＮγ、ＩＬ－２、ＩＬ－６、ＩＬ－７、ＩＬ－１２、ＩＬ－１５、ＩＬ－１７、ＩＬ－１８、またはＩＬ－２３であるか、またはそれらを含む、実施形態４３－４７のいずれか一項に記載の単離ポリヌクレオチドおよび改変細胞。

【０２７６】

５１、受容体の細胞質ドメインが、配列番号３１４－３１９のアミノ酸配列のうちの少なくとも１つであるか、またはそれらを含む、実施形態４３－４７のいずれか一項に記載の単離ポリヌクレオチドおよび改変細胞。

【０２７７】

５２、改変細胞が、配列番号３２０－３２２のアミノ酸配列のうちの少なくとも１つであるか、またはそれらを含む、実施形態４３－４７のいずれか一項に記載の単離ポリヌクレオチドおよび改変細胞。

【０２７８】

５３、改変細胞が追加のポリヌクレオチドを含み、単離ポリヌクレオチドが追加のポリヌクレオチドを含み、追加のポリヌクレオチドが、４－１ＢＢドメインおよびＣＤ３ゼータドメインをコードし、受容体の細胞質ドメインをコードするポリヌクレオチドが、４－１ＢＢドメインとＣＤ３ゼータドメインの間に位置している、実施形態４３－５１のいずれか一項に記載の単離ポリヌクレオチドおよび改変細胞。

【０２７９】

５４、改変細胞が追加のポリヌクレオチドを含み、単離ポリヌクレオチドが追加のポリヌクレオチドを含み、追加のポリヌクレオチドが、４－１ＢＢドメインおよびＣＤ３ゼータドメインをコードし、受容体の細胞質ドメインをコードするポリヌクレオチドが、細胞質ドメインのＮ末端から順序付けられた４－１ＢＢドメインの前に位置している、実施形態４３－５１のいずれか一項に記載の単離ポリヌクレオチドおよび改変細胞。

【０２８０】
５５、改変細胞が追加のポリヌクレオチドを含み、単離ポリヌクレオチドが追加のポリヌクレオチドを含み、追加のポリヌクレオチドが、４－１ＢＢドメインおよびＣＤ３ゼータドメインをコードし、受容体の細胞質ドメインをコードするポリヌクレオチドが、細胞質ドメインのＮ末端から順序付けられたＣＤ３ゼータドメインの後に位置している、実施形態４３－５１のいずれか一項に記載の単離ポリヌクレオチドおよび改変細胞。
【０２８１】
５６、細胞内ドメインが、ＣＤ２７、ＣＤ２８、４－１ＢＢ、ＯＸ４０、ＣＤ３０、ＣＤ４０、ＰＤ－１、ＩＣＯＳ、リンパ球機能関連抗原－１（ＬＦＡ－１）、ＣＤ２、ＣＤ７、ＬＩＧＨＴ、ＮＫＧ２Ｃ、Ｂ７－Ｈ３、およびそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される共刺激分子の細胞内ドメインを含む共刺激ドメインを含む、実施形態４３－５５のいずれか一項に記載の単離ポリヌクレオチドおよび改変細胞。
【０２８２】
５７、抗原が、上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）、上皮成長因子受容体の変異体ＩＩＩ（ＥＧＦＲｖＩＩＩ）、ヒト上皮成長因子受容体２（ＨＥＲ２）、メソテリン（ＭＳＬＮ）、前立腺特異的膜抗原（ＰＳＭＡ）、癌胎児性抗原（ＣＥＡ）、ジシアロガングリオシド２（ＧＤ２）、インターロイキン－１３Ｒａ２（ＩＬ１３Ｒα２）、グリピカン－３（ＧＰＣ３）、炭酸脱水酵素ＩＸ（ＣＡＩＸ）、Ｌ１細胞接着分子（Ｌ１－ＣＡＭ）、癌抗原１２５（ＣＡ１２５）、分化クラスター１３３（ＣＤ１３３）、線維芽細胞活性化タンパク質（ＦＡＰ）、癌／精巣抗原１Ｂ（ＣＴＡＧ１Ｂ）、ムチン１（ＭＵＣ１）、葉酸受容体－α（ＦＲ－α）、ＣＤ１９、ＦＺＤ１０、ＴＳＨＲ、ＰＲＬＲ、ＭＵＣ１７、ＧＵＣＹ２Ｃ、ＣＤ２０７、ＣＤ３、ＣＤ５、Ｂ細胞成熟抗原（ＢＣＭＡ）、またはＣＤ４である、実施形態５６に記載の単離ポリヌクレオチドおよび改変細胞。
【０２８３】
５８、結合分子が抗原に結合するときに、シグナル伝達経路が活性化される、実施形態４４－５７のいずれか一項に記載の改変細胞または細胞。
【０２８４】
５９、第１のポリヌクレオチド、および第２のまたは追加のポリヌクレオチドを含む単離ポリヌクレオチドであって、第１のポリヌクレオチドがキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）をコードし、第２のまたは追加のポリヌクレオチドが、ＩＦＮγ、ＩＬ－２、ＩＬ－６、ＩＬ－７、ＩＬ－１２、ＩＬ－１５、ＩＬ－１７、ＩＬ－１８、またはＩＬ－２３のうちの少なくとも１つであるか、またはそれらを含む治療薬をコードする、単離ポリヌクレオチド。
【０２８５】
６０、第１のポリヌクレオチド、および第２のまたは追加のポリヌクレオチドを含む単離ポリヌクレオチドであって、第１のポリヌクレオチドがキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）をコードし、第２のまたは追加のポリヌクレオチドが、ＴＮＦＲＳＦスーパーファミリーに属する受容体活性化抗体またはその膜結合型、ＴＮＦＲＳＦスーパーファミリーに属するリガンドまたはその膜結合型、ケモカインまたはその膜結合型、ケモカインに対する抗体、またはケモカインの受容体またはその膜結合型に対するに対する抗体、および表２－４の配列に対応するＤ２８ファミリーのリガンドのうちの少なくとも１つであるか、またはそれらを含む治療薬をコードする、単離ポリヌクレオチド。
【０２８６】
６１、実施形態５９または６０に記載のポリヌクレオチドおよび追加のポリヌクレオチドを含むＣＡＲ細胞集団であって、ＣＡＲ細胞が、リンパ球、白血球、またはＰＢＭＣを含む、ＣＡＲ細胞集団。
【０２８７】
６２、ＣＡＲおよび治療薬がポリタンパク質の形態で産生され、前記ポリタンパク質が切断されて別個のＣＡＲおよび治療薬分子を生成する、実施形態６１に記載のＣＡＲ細胞集団。

【０２８８】
６３、ポリタンパク質が、ＣＡＲと治療薬の間の切断性部分を含み、切断性部分が、Ｐ２ＡまたはＴ２Ａを含む２Ａペプチドを含み、および／または、ＣＡＲと治療薬がそれぞれ構成的に発現される、実施形態６１または６２に記載のＣＡＲ細胞集団。
【０２８９】
６４、ＣＡＲ細胞が、ＣＡＲと異なる抗原に結合する追加のＣＡＲをコードする第３のポリヌクレオチド、または固形腫瘍抗原に結合する追加のＣＡＲを含み、かつＣＡＲが白血球の抗原に結合する、実施形態６１－６３のいずれか一項に記載のＣＡＲ細胞集団。
【０２９０】
６５、実施形態６１－６４のいずれか一項に記載のＣＡＲ細胞集団を含む、医薬組成物。
【０２９１】
６６、それを必要とする被検体におけるＴ細胞応答を誘発または誘導し、および／または被検体の腫瘍を治療する方法であって、実施形態６５に記載の組成物の有効量を被検体に投与することを含む、方法。
【０２９２】
６７、１つ以上のＣＡＲを含む改変細胞であって、前記細胞が、ＩＦＮγ、ＩＬ－２、ＩＬ－６、ＩＬ－７、ＩＬ－１２、ＩＬ－１５、ＩＬ－１７、ＩＬ－１８、またはＩＬ－２３のうちの少なくとも１つであるか、またはそれらを含む治療薬を発現および分泌するように操作される、改変細胞。
【０２９３】
６８、Ｔ細胞応答の誘発、誘導または増強、癌の治療、または癌治療の増強における、１つ以上のＣＡＲを含むＴ細胞の組成物の使用であって、１つ以上のＣＡＲを含むＴ細胞の組成物の有効量を投与することを含み、細胞が、ＩＦＮγ、ＩＬ－２、ＩＬ－６、ＩＬ－７、ＩＬ－１２、ＩＬ－１５、ＩＬ－１７、ＩＬ－１８、ＩＬ－２３、またはそれらの組み合わせのうちの少なくとも１つであるか、またはそれらを含む治療薬を発現および分泌するように操作され、かつＴ細胞応答が、治療薬を発現または分泌しないＴ細胞の組成物を投与した場合と比較して増強される、使用。
【０２９４】
６９、Ｔ細胞応答の誘発、誘導または増強、癌の治療、または癌治療の増強における、１つ以上のＣＡＲを含むＴ細胞の組成物の使用であって、
ＣＡＲを含むＴ細胞集団の組成物の有効量を投与することと、
ＩＦＮγ、ＩＬ－２、ＩＬ－６、ＩＬ－７、ＩＬ－１２、ＩＬ－１５、ＩＬ－１７、ＩＬ－１８、ＩＬ－２３、またはそれらの組み合わせのうちの少なくとも１つであるか、またはそれらを含む治療薬の有効量を投与することと、を含み、前記Ｔ細胞応答は治療薬を投与せずにＣＡＲ　Ｔ細胞を投与した場合と比較して増強される、使用。
【０２９５】
７０、治療薬の有効量を投与することが、体重１キログラム当たり約０．５－５０ｕｇの範囲の量のＩＬ－６を静脈内送達することを含む、実施形態６９に記載の使用。
【０２９６】
７１、Ｔ細胞が、固形腫瘍抗原に結合する追加のＣＡＲを含み、ＣＡＲが白血球の抗原に結合する、実施形態６７－７０のいずれか一項に記載の使用。
【０２９７】
７２、固形腫瘍抗原が、ｔＭＵＣ１、ＰＲＬＲ、ＣＬＣＡ１、ＭＵＣ１２、ＧＵＣＹ２Ｃ、ＧＰＲ３５、ＣＲ１Ｌ、ＭＵＣ１７、ＴＭＰＲＳＳ１１Ｂ、ＭＵＣ２１、ＴＭＰＲＳＳ１１Ｅ、ＣＤ２０７、ＳＬＣ３０Ａ８、ＣＦＣ１、ＳＬＣ１２Ａ３、ＳＳＴＲ１、ＧＰＲ２７、ＦＺＤ１０、ＴＳＨＲ、ＳＩＧＬＥＣ１５、ＳＬＣ６Ａ３、ＫＩＳＳ１Ｒ、ＱＲＦＰＲ、ＧＰＲ１１９、ＣＬＤＮ６、ＵＰＫ２、ＡＤＡＭ１２、ＳＬＣ４５Ａ３、ＡＣＰＰ、ＭＵＣ２１、ＭＵＣ１６、ＭＳ４Ａ１２、ＡＬＰＰ、ＣＥＡ、ＥｐｈＡ２、ＦＡＰ、ＧＰＣ３、ＩＬ１３－Ｒα２、メソテリン、ＰＳＭＡ、ＲＯＲ１、ＶＥＧＦＲ－ＩＩ、ＧＤ２、ＦＲ－α、ＥｒｂＢ２、ＥｐＣＡＭ、ＥＧＦＲｖＩＩＩ、ＰＳＣＡ、またはＥＧＦＲ

であり、Ｂ細胞抗原が、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ２２、またはＢＣＭＡである、実施形態７１に記載の使用。

【０２９８】

７３、治療薬がＩＬ－６またはＩＬ－７である、実施形態６０－７２のいずれか一項に記載の単離ポリヌクレオチド、改変細胞または使用。

【０２９９】

７４、ＣＡＲが、細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、および細胞内ドメインを含み、細胞外ドメインが抗原に結合する、実施形態６０－７２のいずれか一項に記載の単離ポリヌクレオチド、改変細胞または使用。

【０３００】

７５、細胞内ドメインが、ＣＤ２７、ＣＤ２８、４－１ＢＢ、ＯＸ４０、ＣＤ３０、ＣＤ４０、ＰＤ－１、ＩＣＯＳ、リンパ球機能関連抗原－１（ＬＦＡ－１）、ＣＤ２、ＣＤ７、ＬＩＧＨＴ、ＮＫＧ２Ｃ、Ｂ７－Ｈ３、およびそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される共刺激分子の細胞内ドメインを含む共刺激ドメインを含む、実施形態７４に記載の単離ポリヌクレオチド、改変細胞または使用。

【０３０１】

７６、抗原が、上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）、上皮成長因子受容体の変異体ＩＩＩ（ＥＧＦＲｖＩＩＩ）、ヒト上皮成長因子受容体２（ＨＥＲ２）、メソテリン（ＭＳＬＮ）、前立腺特異的膜抗原（ＰＳＭＡ）、癌胎児性抗原（ＣＥＡ）、ジシアロガングリオシド２（ＧＤ２）、インターロイキン－１３Ｒａ２（ＩＬ１３Ｒα２）、グリピカン－３（ＧＰＣ３）、炭酸脱水酵素ＩＸ（ＣＡＩＸ）、Ｌ１細胞接着分子（Ｌ１－ＣＡＭ）、癌抗原１２５（ＣＡ１２５）、分化クラスター１３３（ＣＤ１３３）、線維芽細胞活性化タンパク質（ＦＡＰ）、癌／精巣抗原１Ｂ（ＣＴＡＧ１Ｂ）、ムチン１（ＭＵＣ１）、葉酸受容体－α（ＦＲ－α）、ＣＤ１９、ＦＺＤ１０、ＴＳＨＲ、ＰＲＬＲ、ＭＵＣ１７、ＧＵＣＹ２Ｃ、ＣＤ２０７、ＣＤ３、ＣＤ５、Ｂ細胞成熟抗原（ＢＣＭＡ）、またはＣＤ４である、実施形態７５に記載の単離ポリヌクレオチド、改変細胞または使用。

【０３０２】

７７、改変細胞またはＴ細胞が、細胞のＰＤ－１／ＰＤＬ－１シグナル伝達経路が妨害または遮断されるようなＰＤ－１変異体のドミナントネガティブ形態を含む、実施形態６０－７６のいずれか一項に記載の単離ポリヌクレオチド、改変細胞または使用。

【０３０３】

７８、治療薬が、組換えＤＮＡ構築物、ｍＲＮＡ、またはウイルスベクターで改変細胞に存在する、実施形態６０－７７のいずれか一項に記載の単離ポリヌクレオチド、改変細胞または使用。

【０３０４】

７９、改変細胞が、治療薬をコードする治療薬ｍＲＮＡを含み、ｍＲＮＡが、改変細胞のゲノムに組み込まれない、実施形態６０－７７のいずれか一項に記載の単離ポリヌクレオチド、改変細胞または使用。

【０３０５】

８０、治療薬が、表２－４に記載された配列の少なくとも１つに対応する、実施形態６０－７９のいずれか一項に記載の単離ポリヌクレオチド、細胞または使用。

【０３０６】

８１、改変細胞が、細胞における治療薬の発現を調節する転写モジュレーターへの結合部位を含むプロモーターを含むポリヌクレオチドを含む、実施形態６０－７９のいずれか一項に記載の単離ポリヌクレオチド、改変細胞または使用。

【０３０７】

８２、転写モジュレーターが、Ｈｉｆ１ａ、ＮＦＡＴ、ＦＯＸＰ３、および／またはＮＦｋＢであるか、またはそれらを含む、実施形態８１に記載の単離ポリヌクレオチド、改変細胞または使用。

【０３０８】

８３、プロモーターが転写モジュレーターに応答する、実施形態８２に記載の単離ポリヌクレオチド、改変細胞または使用。

【０３０９】

８４、プロモーターが、プロモーターが細胞における治療薬の発現を駆動するように、治療薬をコードするポリヌクレオチドに動作可能に連結される、実施形態８３に記載の単離ポリヌクレオチド、改変細胞または使用。

【０３１０】

８５、プロモーターおよび結合部位が、表２－４に記載された配列対応する、実施形態８１に記載の単離ポリヌクレオチド、改変細胞または使用。

【０３１１】

８６、１つ以上のＣＡＲを含む改変細胞であって、前記細胞が、サイトカインなどの治療薬を発現および分泌するように操作され、かつ改変細胞の例が図５－１０、および５５、５６に示される、改変細胞。

【０３１２】

８７、Ｔ細胞応答を誘発、誘導または増強し、癌を治療し、または癌治療を増強する方法であって、１つ以上のＣＡＲを含むＴ細胞の組成物の有効量を投与することを含み、細胞が、サイトカインなどの治療薬を発現および分泌するように操作される、方法。

【０３１３】

８８、治療薬が、ＩＦＮ－γであるか、またはそれを含む、実施形態８６または８７に記載の改変細胞または方法。

【０３１４】

８９、治療薬が、ＩＬ－６、ＩＦＮ－γ、またはそれらの組み合わせであるか、またはそれらを含み、治療薬が、配列番号２８７または３２８を含む、実施形態８６－８８のいずれか一項に記載の改変細胞または方法。

【０３１５】

９０、治療薬が、ＩＬ－１５、ＩＬ－１２、またはそれらの組み合わせであるか、またはそれらを含む、実施形態８６－８９のいずれか一項に記載の改変細胞または方法。

【０３１６】

９１、小タンパク質または治療薬が、組換えまたは天然のサイトカインであるか、またはそれらを含む、実施形態８６－９０のいずれか一項に記載の改変細胞または方法。

【０３１７】

９２、治療薬が、小タンパク質に結合したＦＣ融合タンパク質を含む、実施形態８６－９１のいずれか一項に記載の改変細胞または方法。

【０３１８】

９３、小タンパク質が、ＩＬ－１２、ＩＬ－１５、ＩＬ－６、ＩＦＮ－γ、またはそれらの組み合わせであるか、またはそれらを含む、実施形態８６－９２のいずれか一項に記載の改変細胞または方法。

【０３１９】

９４、発現および／または分泌が、誘導性発現系などの制御系によって制御され、または、改変細胞が誘導性自殺発現によって制御される、実施形態８６－９３のいずれか一項に記載の改変細胞または方法。

【０３２０】

９５、治療薬が、マクロファージおよび／または樹状細胞を活性化する、実施形態８６－９４のいずれか一項に記載の改変細胞または方法。

【０３２１】

９６、治療薬が、マクロファージによる顆粒球の除去を引き起こすか、または促進する、実施形態８６－９５のいずれか一項に記載の改変細胞または方法。

【０３２２】

９７、治療薬が、癌細胞の成長を阻害または抑制する、実施形態８６－９６のいずれか一項に記載の改変細胞または方法。

【０３２３】
９８、治療薬が、組換えまたは天然のタンパク質であるか、またはそれらを含む、実施形態８６－９７のいずれか一項に記載の改変細胞または方法。
【０３２４】
９９、改変細胞が、ＰＤ－１のドミナントネガティブ形態である改変プログラム細胞死タンパク質１（ＰＤ－１）を含む、実施形態８６－９８のいずれか一項に記載の改変細胞または方法。
【０３２５】
１００、１つ以上のＣＡＲが、腫瘍細胞を標的とするＣＡＲを含む、実施形態８６－９９のいずれか一項に記載の改変細胞または方法。
【０３２６】
１０１、１つ以上のＣＡＲが、固形腫瘍抗原に結合するＣＡＲと、Ｂ細胞抗原などの血球抗原に結合する追加のＣＡＲとを含む、実施形態８６－１００のいずれか一項に記載の改変細胞または方法。
【０３２７】
１０２、固形腫瘍抗原が、ｔＭＵＣ１、ＰＲＬＲ、ＣＬＣＡ１、ＭＵＣ１２、ＧＵＣＹ２Ｃ、ＧＰＲ３５、ＣＲ１Ｌ、ＭＵＣ１７、ＴＭＰＲＳＳ１１Ｂ、ＭＵＣ２１、ＴＭＰＲＳＳ１１Ｅ、ＣＤ２０７、ＳＬＣ３０Ａ８、ＣＦＣ１、ＳＬＣ１２Ａ３、ＳＳＴＲ１、ＧＰＲ２７、ＦＺＤ１０、ＴＳＨＲ、ＳＩＧＬＥＣ１５、ＳＬＣ６Ａ３、ＫＩＳＳ１Ｒ、ＱＲＦＰＲ、ＧＰＲ１１９、ＣＬＤＮ６、ＵＰＫ２、ＡＤＡＭ１２、ＳＬＣ４５Ａ３、ＡＣＰＰ、ＭＵＣ２１、ＭＵＣ１６、ＭＳ４Ａ１２、ＡＬＰＰ、ＣＥＡ、ＥｐｈＡ２、ＦＡＰ、ＧＰＣ３、ＩＬ１３－Ｒα２、メソテリン、ＰＳＭＡ、ＲＯＲ１、ＶＥＧＦＲ－ＩＩ、ＧＤ２、ＦＲ－α、ＥｒｂＢ２、ＥｐＣＡＭ、ＥＧＦＲｖＩＩＩ、またはＥＧＦＲであり、Ｂ細胞抗原が、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ２２、またはＢＣＭＡである、実施形態８６－１００のいずれか一項に記載の改変細胞または方法。
【０３２８】
１０３、固形腫瘍抗原が、Ｂ７、ＣＡＩＸ、ＣＤ１２３、ＣＤ１３３、ＣＤ１７１、ＣＤ１７１／Ｌ１－ＣＡＭ、ＣＥＡ、クローディン１８．２、ｃＭｅｔ、ＣＳ１、ＣＳＰＧ４、Ｄｅｃｔｉｎ１、ＥＧＦＲ、ＥＧＦＲ ｖＩＩＩ、ＥｐｈＡ２、ＥＲＢＢ受容体、ＥｒｂＢ Ｔ４、ＥＲＢＢ２、ＦＡＰ、葉酸受容体１、ＦＩＴＣ、葉酸受容体１、ＦＳＨ、ＧＤ２、ＧＰＣ３、ＨＡ－１ Ｈ／ＨＬＡ－ Ａ２、ＨＥＲ２、ＩＬ－１１Ｒａ、ＩＬ１３受容体 ａ２、ＩＬ１３Ｒ、ＩＬ１３Ｒα２（ゼタカイン）、カッパ、白血病、ＬｅｗｉｓＹ、メソテリン、ＭＵＣ１、ＮＫＧ２Ｄ、ＮＹ－ＥＳＯ－１、ＰＳＭＡ、ＲＯＲ－１、ＴＲＡＩＬ－受容体１、またはＶＥＧＦＲ２を含み、Ｂ細胞抗原が、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ２２、またはＢＣＭＡである、実施形態８６－１０２のいずれか一項に記載の改変細胞または方法。
【０３２９】
１０４、治療薬を発現するＣＡＲ Ｔ細胞を投与された被検体におけるＴ細胞応答が、治療薬を発現または分泌しないＣＡＲ Ｔ細胞を投与された被検体におけるＴ細胞応答と比較して増強される、実施形態８６－１０３のいずれか一項に記載の改変細胞または方法。
【０３３０】
１０５、改変細胞が、ｈＴＥＲＴをコードするポリヌクレオチド、またはＳＶ４０ＬＴをコードする核酸、またはそれらの組み合わせを含み、ｈＴＥＲＴをコードするポリヌクレオチド、ＳＶ４０ＬＴをコードする核酸、またはそれらの組み合わせは、改変Ｔ細胞のゲノムに組み込まれ、かつ改変Ｔ細胞が、ｈＴＥＲＴ、ＳＶ４０ＬＴ、またはそれらの組み合わせを構成的に発現する、実施形態８６－１０４のいずれか一項に記載の改変細胞または方法。
【０３３１】
１０６、ｈＴＥＲＴをコードするポリヌクレオチド、ＳＶ４０ＬＴをコードする核酸、またはそれらの組み合わせの発現が、誘導性発現系によって制御され、および／または、改

変Ｔ細胞が、自殺遺伝子をコードするポリヌクレオチドを含む、実施形態８６－１０５のいずれか一項に記載の改変細胞または方法。

【０３３２】

１０７、改変細胞が、健康なドナーまたは被検体に由来する、実施形態８６－１０６のいずれか一項に記載の改変細胞または方法。

【０３３３】

１０８、改変細胞のＴＲＡＣ遺伝子が不活性化される、実施形態８６－１０７のいずれか一項に記載の改変細胞または方法。

【０３３４】

１０９、改変細胞が、同種ＣＡＲ　Ｔ治療における一次ヒトＴ細胞のＧＶＨＤ応答と比較して、生体不適合ヒトレシピエントにおける移植片対宿主病（ＧＶＨＤ）応答が低減される、実施形態８６－１０８のいずれか一項に記載の改変細胞または方法。

【０３３５】

１１０、改変細胞が、ＰＤ－１のシグナル伝達経路が遮断されるように、ＰＤ－１の量が減少しているか、またはＰＤ－１のドミナントネガティブ形態を有している、実施形態８６－１０９のいずれか一項に記載の改変細胞または方法。

【０３３６】

１１１、改変細胞が、ＰＤ－１のシグナル伝達経路が遮断されるように、ＰＤ－１の量が減少しているか、またはＰＤ－１のドミナントネガティブ形態を有しており、治療薬は、ＩＬ－１２、ＩＦＮ－γ、またはそれらの組み合わせである、実施形態８６－１１０のいずれか一項に記載の改変細胞または方法。

【０３３７】

１１２、改変細胞が、ＰＤ－１のシグナル伝達経路が妨害されるように、ＰＤ－１の量が減少しているか、またはＰＤ－１のドミナントネガティブ形態を有しており、治療薬は、Ｃｐ－８７０、８９３（Ｐｆｉｚｅｒ社）などのＣＤ４０アゴニストである、実施形態８６－１１１のいずれか一項に記載の改変細胞または方法。

【０３３８】

１１３、改変細胞が追加の治療薬を含み、改変細胞が、治療薬をコードするポリヌクレオチド、および追加の治療薬をコードする追加のポリヌクレオチドを含み、ポリヌクレオチドと追加のポリヌクレオチドが、ＩＲＥＳ要素または２Ａペプチドをコードする第３のポリヌクレオチドによって接続される、実施形態８６－１１２のいずれか一項に記載の改変細胞または方法。

【０３３９】

１１４、治療薬がＩＬ－６であり、追加の治療薬がＩＦＮ－γである、実施形態１１３に記載の改変細胞または方法。

【０３４０】

１１５、治療薬がＩＬ－１２であり、追加の治療薬がＩＦＮ－γである、実施形態１１３に記載の改変細胞または方法。

【０３４１】

１１６、治療薬がＣＤ４０であり、追加の治療薬がＩＦＮ－γである、実施形態１１３に記載の改変細胞または方法。

【０３４２】

１１７、改変細胞が、細胞における治療薬の発現および／または分泌を調節する転写モジュレーターへの結合部位を含むプロモーターを含むポリヌクレオチドを含む、実施形態８６－１１６のいずれか一項に記載の改変細胞または方法。

【０３４３】

１１８、転写モジュレーターが、Ｈｉｆ１ａ、ＮＦＡＴ、ＦＯＸＰ３、および／またはＮＦｋＢであるか、またはそれらを含む、実施形態８６－１１６のいずれか一項に記載の改変細胞または方法。

【０３４４】

１１９、ロモーターが転写モジュレーターに応答する、実施形態１１８に記載の改変細胞または方法。
【０３４５】
１２０、プロモーターは、プロモーターが細胞における治療薬の発現および／または分泌を駆動するように、治療薬をコードするポリヌクレオチドに動作可能に連結される、実施形態１１８－１１９のいずれか一項に記載の改変細胞または方法。
【０３４６】
１２１、プロモーターが、配列番号３２３－３２５のアミノ酸配列のうちの少なくとも１つであるか、またはそれらを含む、実施形態４３－４７のいずれか一項に記載の単離ポリヌクレオチドおよび改変細胞。
【０３４７】
１２２、改変細胞が、刺激応答要素をコードし、かつ１つ以上のＣＡＲおよび／または治療薬をコードする１つ以上のポリヌクレオチドを含み、刺激応答要素が、ｃＧＭＰ特異的３’，５’－環状ホスホジエステラーゼまたはそれに由来する分子、例えば配列番号３２９の少なくとも一部を含む、実施形態８６－１２０のいずれか一項に記載の改変細胞または方法。
【０３４８】
１２３、１つ以上のＣＡＲおよび／または治療薬の発現が、リガンド依存性である、実施形態１２２に記載の改変細胞または方法。
【０３４９】
１２４、１つ以上のＣＡＲおよび／または治療薬が、対応するリガンドの非存在下で不安定化または分解される、実施形態１２２に記載の改変細胞または方法。
【０３５０】
１２５、改変細胞が、ｃＧＭＰ特異的３’，５’－環状ホスホジエステラーゼまたはそれに由来する分子、例えば、治療薬の発現がリガンド依存するように治療薬に付加または関連した配列番号３２９の少なくとも一部をコードする１つ以上のポリヌクレオチドを含み、かつ治療薬は、ＩＬ６、ＩＦＮ－γ、またはそれらの組み合わせであるか、またはそれらを含む、実施形態１２２－１２４のいずれか一項に記載の改変細胞または方法。
【０３５１】
１２６、ＰＤ－１またはＰＤＬ１に結合するｓｃＦｖ、リンカー、細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、および細胞質ドメインを含む融合タンパク質であって、膜貫通ドメインが、ＩＬ１５、ＩＬ２、ＩＬ７、ＩＬ６、ＩＬ１２、ＩＬ１８、ＩＬ２１、ＩＬ２３、ＩＬ３３、ＴＮＦα、ＴＮＦβ、ＩＦＮα、ＩＦＮγ、ＩＦＮβ、およびｓｉｇｌｅｃ－１５抗原の受容体の膜貫通ドメインからなる群から選択され、細胞質ドメインが、ＩＬ１５、ＩＬ２、ＩＬ７、ＩＬ６、ＩＬ１２、ＩＬ１８、ＩＬ２１、ＩＬ２３、ＩＬ３３、ＴＮＦα、ＴＮＦβ、ＩＦＮα、ＩＦＮγ、ＩＦＮβ、およびｓｉｇｌｅｃ－１５抗原の受容体の細胞質ドメインからなる群から選択され、細胞外ドメインが、ＩＬ１５、ＩＬ２、ＩＬ７、ＩＬ６、ＩＬ１２、ＩＬ１８、ＩＬ２１、ＩＬ２３、ＩＬ３３、ＴＮＦα、ＴＮＦβ、ＩＦＮα、ＩＦＮγ、ＩＦＮβ、およびｓｉｇｌｅｃ－１５抗原の受容体の細胞外ドメインからなる群から選択される、融合タンパク質。
【０３５２】
１２７、ＰＤ－１またはＰＤＬ１に結合するｓｃＦｖ、リンカー、膜貫通ドメイン、および細胞質ドメインを含む融合タンパク質であって、膜貫通ドメインが、ＣＤ４、ＣＤ８、ＣＤ２８、ＣＤ２７、ＣＤ２５、ＣＤ１３７、ＰＤ１、ＰＤＬ１、およびｓｉｇｌｅｃ－１５抗原の受容体の膜貫通ドメインからなる群から選択され、細胞質ドメインが、ＣＤ４、ＣＤ８、ＣＤ２８、ＣＤ２７、ＣＤ２５、ＣＤ１３７、ＰＤ１　ＰＤＬ１、およびｓｉｇｌｅｃ－１５抗原の受容体の細胞質ドメインからなる群から選択される、融合タンパク質。
【０３５３】
１２８、サイトカインを含む融合タンパク質は、ＩＬ１５、ＩＬ２、ＩＬ７、ＩＬ６、Ｉ

Ｌ１２、ＩＬ１８、ＩＬ２１、ＩＬ２３、ＩＬ３３、ＴＮＦα、ＴＮＦβ、ＩＦＮα、およびＩＦＮβからなる群から選択され、膜貫通ドメインは、ＩＬ１５、ＩＬ２、ＩＬ７、ＩＬ６、ＩＬ１２、ＩＬ１８、ＩＬ２１、ＩＬ２３、ＩＬ３３、ＴＮＦα、ＴＮＦβ、ＩＦＮα、ＩＦＮγ、ＩＦＮβ、およびｓｉｇｌｅｃ－１５抗原の受容体の膜貫通ドメインからなる群から選択され、細胞質ドメインは、ＩＬ１５、ＩＬ２、ＩＬ７、ＩＬ６、ＩＬ１２、ＩＬ１８、ＩＬ２１、ＩＬ２３、ＩＬ３３、ＴＮＦα、ＴＮＦβ、ＩＦＮα、およびＩＦＮβの受容体の細胞質ドメインからなる群から選択され、細胞外ドメインは、ＩＬ１５、ＩＬ２、ＩＬ７、ＩＬ６、ＩＬ１２、ＩＬ１８、ＩＬ２１、ＩＬ２３、ＩＬ３３、ＴＮＦα、ＴＮＦβ、ＩＦＮα、およびＩＦＮβの受容体の細胞外ドメインからなる群から選択される、融合タンパク質。

【０３５４】

１２９、サイトカインを含む融合タンパク質が、ＩＬ１５、ＩＬ２、ＩＬ７、ＩＬ６、ＩＬ１２、ＩＬ１８、ＩＬ２１、ＩＬ２３、ＩＬ３３、ＴＮＦα、ＴＮＦβ、ＩＦＮα、およびＩＦＮβからなる群から選択され、膜貫通ドメインがが、ＣＤ４、ＣＤ８、ＣＤ２８、ＣＤ２７、ＣＤ２５、ＣＤ１３７、ＰＤ１、ＰＤＬ１、およびｓｉｇｌｅｃ－１５抗原の受容体の膜貫通ドメインからなる群から選択され、細胞質ドメイン、ＣＤ４、ＣＤ８、ＣＤ２８、ＣＤ２７、ＣＤ２５、ＣＤ１３７、ＰＤ１、ＰＤＬ１、およびｓｉｇｌｅｃ－１５抗原の受容体の細胞質ドメインからなる群から選択される、融合タンパク質。融合タンパク質の例は図４に示される。

【０３５５】

１３０、免疫チェックポイント分子およびドッキング分子のリガンドまたは受容体に結合する結合ドメインを含む融合タンパク質であって、免疫チェックポイント分子が、プログラム死１（ＰＤ－１）、細胞傷害性Ｔリンパ球抗原－４（ＣＴＬＡ－　４）、Ｂリンパ球およびＴリンパ球アッテネーター（ＢＴＬＡ）、Ｔ細胞免疫グロブリンムチン－３（ＴＩＭ－３）、リンパ球活性化タンパク質３（ＬＡＧ－３）、ＩｇおよびＩＴＩＭドメインを有するＴ細胞免疫受容体（ＴＩＧＩＴ）、白血球関連免疫グロブリン様受容体１（ＬＡＩＲｌ）、ナチュラルキラー細胞受容体２Ｂ４（２Ｂ４）、ＶＩＳＴＡ（その受容体）、およびＣＤ１６０からなる群から選択され、ドッキング分子は、結合ドメインを細胞と結合させる、融合タンパク質。

【０３５６】

１３１、ドッキング分子が、リンカー、膜貫通ドメイン、および細胞質ドメインを含む、実施形態１３０に記載の融合タンパク質。

【０３５７】

１３２、膜貫通ドメインが、ＩＬ１５、ＩＬ２、ＩＬ７、ＩＬ６、ＩＬ１２、ＩＬ１８、ＩＬ２１、ＩＬ２３、ＩＬ３３、ＴＮＦα、ＴＮＦβ、ＩＦＮα、およびＩＦＮβの受容体の膜貫通ドメインからなる群から選択され、細胞質ドメインは、ＩＬ１５、ＩＬ２、ＩＬ７、ＩＬ６、ＩＬ１２、ＩＬ１８、ＩＬ２１、ＩＬ２３、ＩＬ３３、ＴＮＦα、ＴＮＦβ、ＩＦＮα、およびＩＦＮβの受容体の細胞質ドメインからなる群から選択される、実施形態１３１に記載の融合タンパク質。

【０３５８】

１３３、ドッキング分子が、細胞外ドメインをさらに含む、実施形態１３１に記載の融合タンパク質。

【０３５９】

１３４、細胞外ドメインが、ＩＬ１５、ＩＬ２、ＩＬ７、ＩＬ６、ＩＬ１２、ＩＬ１８、ＩＬ２１、ＩＬ２３、ＩＬ３３、ＴＮＦα、ＴＮＦβ、ＩＦＮα、およびＩＦＮβの受容体の細胞外ドメインからなる群から選択される、実施形態１３３に記載の融合タンパク質。

【０３６０】

１３５、ドッキング分子が、リンカー、膜貫通ドメイン、および細胞質ドメインを含む、実施形態１３０に記載の融合タンパク質。

【０３６１】
１３６、膜貫通ドメインが、ＣＤ４、ＣＤ８、ＣＤ２８、ＣＤ２７、ＣＤ２５、ＣＤ１３７、ＰＤ１、ＰＤＬ１、およびｓｉｇｌｅｃ－１５抗原の受容体の膜貫通ドメインからなる群から選択され、細胞質ドメインは、ＣＤ４、ＣＤ８、ＣＤ２８、ＣＤ２７、ＣＤ２５、ＣＤ１３７、ＰＤ１、ＰＤＬ１、およびｓｉｇｌｅｃ－１５抗原の受容体の細胞質ドメインからなる群から選択される、実施形態１３５に記載の融合タンパク質。
【０３６２】
１３７、結合ドメインがｓｃＦｖである、実施形態１３０－１３６のいずれか一項に記載の融合タンパク質。
【０３６３】
１３８、結合ドメインが、ＣＤ８０またはＣＤ８６に結合するｓｃＦｖである、実施形態１３０に記載の融合タンパク質。
【０３６４】
１３９、ドッキング分子が、野生型または改変されたＣＴＬＡ４またはＰＤ－１を含むか、またはそれらである、実施形態１３８に記載の融合タンパク質。
【０３６５】
１４０、結合ドメインが、ＶＩＳＴＡに結合するｓｃＦｖである、実施形態１３０に記載の融合タンパク質。
【０３６６】
１４１、ドッキング分子が、野生型または改変されたＶＩＳＴＡ受容体またはＰＤ－１を含むか、またはそれらである、実施形態１４０に記載の融合タンパク質。
【０３６７】
１４２、結合ドメインが、ＰＤＬ１またはＰＤ１に結合するｓｃＦｖであり、および／または、ドッキング分子が、野生型または改変ＰＤ－１を含むか、またはそれらである、実施形態１３０に記載の融合タンパク質。
【０３６８】
１４３、結合ドメインが、Ｂ７－Ｈ３に結合するｓｃＦｖである、実施形態１３０に記載の融合タンパク質。
【０３６９】
１４４、ドッキング分子が、野生型または改変されたＢ７－Ｈ３受容体またはＰＤ－１を含むか、またはそれらである、実施形態１４３に記載の融合タンパク質。
【０３７０】
１４５、治療薬およびドッキング分子を含む融合タンパク質であって、ドッキング分子が、細胞を治療薬と結合させる細胞質ドメインおよび膜貫通ドメインを含む、融合タンパク質。
【０３７１】
１４６、治療薬が、実施形態１２６－１４５に記載の結合ドメイン、または実施形態１２９または１３０に記載のサイトカインを含むか、またはそれらである、実施形態１４２に記載の融合タンパク質。
【０３７２】
１４７、実施形態１２６－１４６のいずれか一項に記載の融合タンパク質をコードする、ポリヌクレオチド。
【０３７３】
１４８、実施形態１２６－１４８のいずれか一項に記載の融合タンパク質、または実施形態１４７に記載のポリヌクレオチドを含む、改変細胞。
【０３７４】
１４９、実施形態１４８に記載の改変細胞の集団を含む、医薬組成物。
【０３７５】
１５０、それを必要とする被検体におけるＴ細胞応答を誘発または誘導し、および／または被検体の腫瘍を治療する方法であって、実施形態１４８に記載の組成物の有効量を被検

体に投与することを含む、方法。
【０３７６】
１５１、ドッキング分子がリンカーを含み、リンカーがＧＳリンカーである、実施形態１４８－１５０のいずれか一項に記載の医薬組成物、改変細胞、および方法。
【０３７７】
１５２、改変細胞がＣＡＲを含む、実施形態１４８－１５０のいずれか一項に記載の医薬組成物、改変細胞、および方法。
【０３７８】
１５３、ＣＡＲが、細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、および細胞内ドメインを含み、細胞外ドメインが抗原に結合する、実施形態１４８－１５０のいずれか一項に記載の医薬組成物、改変細胞、および方法。
【０３７９】
１５４、細胞内ドメインが、ＣＤ２７、ＣＤ２８、４－１ＢＢ、ＯＸ４０、ＣＤ３０、ＣＤ４０、ＰＤ－１、ＩＣＯＳ、リンパ球機能関連抗原－１（ＬＦＡ－１）、ＣＤ２、ＣＤ７、ＬＩＧＨＴ、ＮＫＧ２Ｃ、Ｂ７－Ｈ３、およびそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される共刺激分子の細胞内ドメインを含む共刺激ドメインを含む、実施形態１４８－１５０のいずれか一項に記載の医薬組成物、改変細胞、および方法。
【０３８０】
１５５、抗原が、上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）、上皮成長因子受容体の変異体ＩＩＩ（ＥＧＦＲｖＩＩＩ）、ヒト上皮成長因子受容体２（ＨＥＲ２）、メソテリン（ＭＳＬＮ）、前立腺特異的膜抗原（ＰＳＭＡ）、癌胎児性抗原（ＣＥＡ）、ジシアロガングリオシド２（ＧＤ２）、インターロイキン－１３Ｒａ２（ＩＬ１３Ｒα２）、グリピカン－３（ＧＰＣ３）、炭酸脱水酵素ＩＸ（ＣＡＩＸ）、Ｌ１細胞接着分子（Ｌ１－ＣＡＭ）、癌抗原１２５（ＣＡ１２５）、分化クラスター１３３（ＣＤ１３３）、線維芽細胞活性化タンパク質（ＦＡＰ）、癌／精巣抗原１Ｂ（ＣＴＡＧ１Ｂ）、ムチン１（ＭＵＣ１）、葉酸受容体－α（ＦＲ－α）、ＣＤ１９、ＦＺＤ１０、ＴＳＨＲ、ＰＲＬＲ、ＭＵＣ１７、ＧＵＣＹ２Ｃ、ＣＤ２０７、ＣＤ３、ＣＤ５、Ｂ細胞成熟抗原（ＢＣＭＡ）、またはＣＤ４である、実施形態１４８－２６のいずれか一項に記載の医薬組成物、改変細胞、および方法。
【０３８１】
１５６、融合タンパク質が、誘導可能な遺伝子発現系によって制御される、実施形態１５１－１５６のいずれか一項に記載の医薬組成物、改変細胞、および方法。
【０３８２】
１５７、サイトカインおよび酸素感受性ポリペプチドドメインを含む、融合タンパク質。
【０３８３】
１５８、酸素感受性ポリペプチドドメインが、ＨＩＦｌα、ＨＩＦ３α、または、ＨｉｆＶＨＬ相互作用ドメイン、Ｈｉｆアミノ酸３４４-４１７、もしくはＨｉｆアミノ酸３８０－６０３とそれぞれ８０％超、９０％超、９５％超の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むポリペプチドである、実施形態１５７に記載の融合タンパク質。
【０３８４】
１５９、酸素感受性ポリペプチドドメインが、ＨＩＦ　ＶＨＬ結合ドメインを含む、実施形態１５８に記載の融合タンパク質。
【０３８５】
１６０、ＨＩＦ１αが、酸素感知であるＨＩＦａ特異的プロリルヒドロキシラーゼ（ＰＨＤｌ－３）によってヒドロキシル化される、実施形態１５７に記載の融合タンパク質。
【０３８６】
１６１、実施形態１５７－１６０のいずれか一項に記載の融合タンパク質をコードし、または図５－１０に示される１つ以上の成分を含む、ポリヌクレオチド。
【０３８７】
１６２、実施形態１５７－１６０のいずれか一項に記載の融合タンパク質、および／また

は実施形態１６１に記載の核酸配列を含む、改変細胞。
【０３８８】
１６３、融合タンパク質がＮＦＡＴによって制御される、実施形態１６２に記載の改変細胞。
【０３８９】
１６４、実施形態１６２または１６３に記載の改変細胞の集団を含む、医薬組成物。
【０３９０】
１６５、それを必要とする被検体におけるＴ細胞応答を誘発または誘導し、および／または被検体の腫瘍を治療する方法であって、実施形態１６４に記載の組成物の有効量を被検体に投与することを含む、方法。
【０３９１】
１６６、改変細胞が、リンパ球、白血球、またはＰＢＭＣであり、または、細胞、ＮＫ細胞、または樹状細胞である、実施形態１６２－１６５のいずれか一項に記載の改変細胞、医薬組成物、または方法。
【０３９２】
１６７、改変細胞が、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）または改変ＴＣＲをさらに含む、実施形態１６２－１６６のいずれか一項に記載の改変細胞、医薬組成物、または方法。
【０３９３】
１６８、ＴＣＲが改変ＴＣＲである、実施形態１６７に記載の改変細胞、医薬組成物、または方法。
【０３９４】
１６９、ＴＣＲが、患者において自然発生した腫瘍特異的Ｔ細胞に由来する、実施形態１６７に記載の改変細胞、医薬組成物、または方法。
【０３９５】
１７０、ＴＣＲが腫瘍抗原に結合する、実施形態１６７に記載の改変細胞、医薬組成物または方法。
【０３９６】
１７１、腫瘍抗原が、ＣＥＡ、ｇｐ１００、ＭＡＲＴ－１、ｐ５３、ＭＡＧＥ－Ａ３、またはＮＹ－ＥＳＯ－１を含み、または、ＴＣＲが、ＴＣＲγとＴＣＲδ鎖またはＴＣＲαとＴＣＲβ鎖、またはそれらの組み合わせを含む、実施形態１７０に記載の改変細胞、医薬組成物または方法。
【０３９７】
１７２、ＣＡＲが、細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、および細胞内ドメインを含み、細胞外ドメインが抗原に結合する、実施形態１６７に記載の改変細胞、医薬組成物または方法。
【０３９８】
１７３、細胞内ドメインが、ＣＤ２７、ＣＤ２８、４－１ＢＢ、ＯＸ４０、ＣＤ３０、ＣＤ４０、ＰＤ－１、ＩＣＯＳ、リンパ球機能関連抗原－１（ＬＦＡ－１）、ＣＤ２、ＣＤ７、ＬＩＧＨＴ、ＮＫＧ２Ｃ、Ｂ７－Ｈ３、およびそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される共刺激分子の細胞内ドメインを含む共刺激ドメインを含む、実施形態１７２に記載の改変細胞、医薬組成物または方法。
【０３９９】
１７４、抗原が、上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）、上皮成長因子受容体の変異体ＩＩＩ（ＥＧＦＲｖＩＩＩ）、ヒト上皮成長因子受容体２（ＨＥＲ２）、メソテリン（ＭＳＬＮ）、前立腺特異的膜抗原（ＰＳＭＡ）、癌胎児性抗原（ＣＥＡ）、ジシアロガングリオシド２（ＧＤ２）、インターロイキン－１３Ｒａ２（ＩＬ１３Ｒα２）、グリピカン－３（ＧＰＣ３）、炭酸脱水酵素ＩＸ（ＣＡＩＸ）、Ｌ１細胞接着分子（Ｌ１－ＣＡＭ）、癌抗原１２５（ＣＡ１２５）、分化クラスター１３３（ＣＤ１３３）、線維芽細胞活性化タンパク質（ＦＡＰ）、癌／精巣抗原１Ｂ（ＣＴＡＧ１Ｂ）、ムチン１（ＭＵＣ１）、葉酸受容体－α（ＦＲ－α）、ＣＤ１９、ＦＺＤ１０、ＴＳＨＲ、ＰＲＬＲ、ＭＵＣ１７、ＧＵ

ＣＹ２Ｃ、ＣＤ２０７、ＣＤ３、ＣＤ５、Ｂ細胞成熟抗原（ＢＣＭＡ）、またはＣＤ４である、実施形態１７３に記載の改変細胞、医薬組成物または方法。
【０４００】
１７５、改変細胞またはＴ細胞が、固形腫瘍抗原に結合する追加のＣＡを含み、（第１の）ＣＡＲが白血球の抗原に結合する、実施形態１６２－１７４のいずれか一項に記載の改変細胞、医薬組成物または方法。
【０４０１】
１７６、改変細胞またはＴ細胞が、ＰＤ－１のドミナントネガティブ形態を含む、実施形態１６２－１７４のいずれか一項に記載の改変細胞、医薬組成物または方法。
【０４０２】
１７７、改変細胞またはＴ細胞が、機能的なＰＤ－１細胞内ドメインを欠く改変ＰＤ－１を含む、実施形態１６２－１７４のいずれか一項に記載の改変細胞、医薬組成物または方法。
【０４０３】
１７８、改変細胞が、治療薬をコードするポリヌクレオチドをさらに含む、実施形態１６２－１７７のいずれか一項に記載の改変細胞、医薬組成物、または方法。
【０４０４】
１７９、単離ポリヌクレオチドが、細胞における治療薬の発現および／または分泌を調節する転写モジュレーターへの結合部位を含むプロモーターを含む、実施形態１７８に記載の改変細胞、医薬組成物、または方法。
【０４０５】
１８０、転写モジュレーターが、Ｈｉｆ１ａ、ＮＦＡＴ、ＦＯＸＰ３、および／またはＮＦｋＢであるか、またはそれらを含む、実施形態１７９に記載の改変細胞、医薬組成物、または方法。
【０４０６】
１８１、ロモーターが転写モジュレーターに応答する、実施形態１８０に記載の改変細胞、医薬組成物、または方法。
【０４０７】
１８２、プロモーターが、プロモーターが細胞における治療薬の発現および／または分泌を駆動するように、治療薬をコードするポリヌクレオチドに動作可能に連結される、実施形態１８０に記載の改変細胞、医薬組成物、または方法。
【０４０８】
１８３、治療薬の発現が、誘導可能な遺伝子発現系によって制御される、実施形態１８０に記載の改変細胞、医薬組成物、または方法。
【０４０９】
１８４、誘導可能な遺伝子発現系が、ｌａｃ系、テトラサイクリン系、またはガラクトース系を含むか、またはそれらである、実施形態１８３に記載の改変細胞、医薬組成物、または方法。
【０４１０】
１８５、誘導可能な遺伝子発現系が、テトラサイクリン系を含むか、またはそれである、実施形態１８３に記載の改変細胞、医薬組成物または方法。
【０４１１】
１８６、誘導可能な遺伝子発現系が、テトラサイクリンオン系を含むか、またはそれであり、誘導可能な遺伝子発現系の誘導剤が、テトラサイクリン、ドキシサイクリン、またはそれらのアナログである、実施形態１８５に記載の改変細胞、医薬組成物または方法。
【０４１２】
１８７、改変細胞が、ヒトドナーから単離された一次ヒトＴ細胞に由来するＴ細胞である、実施形態１６２－１８６のいずれか一項に記載の改変細胞、医薬組成物、または方法。
【０４１３】
１８８、細胞が、内因性ＴＲＡＣ遺伝子の発現が低下している、実施形態１８７に記載の

改変細胞、医薬組成物、または方法。
【０４１４】
１８９、改変細胞が、癌を有する被検体から単離された一次ヒトＴ細胞に由来するＴ細胞である、実施形態１６２－１８６のいずれか一項に記載の改変細胞、医薬組成物、または方法。
【０４１５】
１９０、第１の抗原に結合する第１の分子を含む第１の細胞集団と、第２の抗原に結合する第２の分子を含む第２の細胞集団とを含む組成物であって、第２の抗原が腫瘍抗原であり、第１の抗原と第２の抗原が異なる抗原であり、第１の細胞集団および／または第２の細胞集団は、ＩＬ－６もしくはＩＦＮ－γ、またはそれらの組み合わせであるか、またはそれらを含む治療薬をコードするポリヌクレオチドを含む、組成物。
【０４１６】
１９１、第１の分子が第１のＣＡＲであり、かつ第２の分子が第２のＣＡＲであり、または、第１の分子が第１のＣＡＲであり、かつ第２の分子がＴＣＲである、実施形態１９０に記載の組成物。
【０４１７】
１９２、第１の細胞集団が第２のＣＡＲを含まず、および／または第２の細胞集団が第１のＣＡＲを含まない、実施形態１９１に記載の組成物。
【０４１８】
１９３、組成物が、第１のＣＡＲおよび第２のＣＡＲをコードする１つ以上のポリヌクレオチドを含む第３の細胞集団をさらに含む、実施形態１９２に記載の組成物。
【０４１９】
１９４、第２の細胞集団が第１のＣＡＲを含み、第１の細胞集団が第２のＣＡＲを含まなく、または第１の細胞集団が第２のＣＡＲを含む、実施形態１９１に記載の組成物。
【０４２０】
１９５、第２の細胞集団が第１のＣＡＲを含まず、第１の細胞集団が第２のＣＡＲを含む、実施形態１９４に記載の組成物。
【０４２１】
１９６、第２の細胞集団（固形腫瘍および／またはリンパ腫を標的とする細胞）の増殖を増強する方法であって、腫瘍抗原に関連する、または腫瘍抗原を発現する癌の形態を有する被検体に、実施形態１９０－１９５のいずれかに記載の組成物の有効量を投与することを含む、方法。
【０４２２】
１９７、被検体におけるＴ細胞応答を増強し、または癌を有する被検体を治療する方法であって、腫瘍抗原に関連する、または腫瘍抗原を発現する癌を有する被検体に、実施形態１９０－１９５のいずれか一項に記載の組成物の有効量を投与することを含む、方法。
【０４２３】
１９８、被検体における細胞の増殖を増強する方法であって、実施形態１９０－１９５のいずれか一項に記載の組成物を得るために、細胞を、第１のＣＡＲをコードする第１のポリヌクレオチドを含む第１のベクター、および第２のＣＡＲをコードする第２のポリヌクレオチドを含む第２のベクターと接触させることと、腫瘍抗原に関連する、または腫瘍抗原を発現する癌の形態を有する被検体に、組成物の有効量を投与することとを含む、方法。
【０４２４】
１９９、被検体におけるＴ細胞応答を増強し、または癌を有する被検体を治療する方法であって、実施形態１９０－１９５のいずれか一項に記載の組成物を得るために、第１のＣＡＲをコードする第１のポリヌクレオチドを含む第１のベクター、および第２のＣＡＲをコードする第２のポリヌクレオチドを含む第２のベクターを細胞に導入することと、腫瘍抗原に関連する、または腫瘍抗原を発現する癌の形態を有する被検体に、組成物の有効量を投与することとを含む、方法。

【０４２５】
２００、被検体における細胞の増殖を増強する方法であって、実施形態１９０－１９５のいずれか一項に記載の第１の細胞集団の有効量を投与することと、第２の細胞集団の有効量を投与することとを含む、方法。
【０４２６】
２０１、第１のベクターおよび第２のベクターがレンチウイルスベクターを含む、実施形態１９８－２００のいずれか一項に記載の方法。
【０４２７】
２０２、第１のまたは第２の抗原が、白血球（ＷＢＣ）の表面分子、腫瘍抗原、または固形腫瘍抗原であるか、またはそれらを含む、実施形態１９０－２０１のいずれか一項に記載の組成物または方法。
【０４２８】
２０３、細胞が、改変Ｔ細胞、改変ＮＫ細胞、または改変樹状細胞である、実施形態１９０－２０１のいずれか一項に記載の組成物または方法。
【０４２９】
２０４、ＷＢＣが、顆粒球、単球、またはリンパ球である、実施形態２０２に記載の組成物または方法。
【０４３０】
２０５、ＷＢＣがＢ細胞である、実施形態２０４に記載の組成物または方法。
【０４３１】
２０６、ＷＢＣの細胞表面分子が、ＣＤ１９、ＣＤ２２、ＣＤ２０、ＢＣＭＡ、ＣＤ５、ＣＤ７、ＣＤ２、ＣＤ１６、ＣＤ５６、ＣＤ３０、ＣＤ１４、ＣＤ６８、ＣＤ１１ｂ、ＣＤ１８、ＣＤ１６９、ＣＤ１ｃ、ＣＤ３３、ＣＤ３８、ＣＤ１３８、またはＣＤ１３である、実施形態２０５に記載の組成物または方法。
【０４３２】
２０７、ＷＢＣの細胞表面分子が、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ２２、またはＢＣＭＡである、実施形態２０２に記載の組成物または方法。
【０４３３】
２０８、ＷＢＣの細胞表面分子がＣＤ１９である、実施形態２０２に記載の組成物または方法。
【０４３４】
２０９、腫瘍抗原が固形腫瘍抗原である、実施形態２０２に記載の組成物または方法。
【０４３５】
２１０、固形腫瘍抗原が、ｔＭＵＣ１、ＰＲＬＲ、ＣＬＣＡ１、ＭＵＣ１２、ＧＵＣＹ２Ｃ、ＧＰＲ３５、ＣＲ１Ｌ、ＭＵＣ１７、ＴＭＰＲＳＳ１１Ｂ、ＭＵＣ２１、ＴＭＰＲＳＳ１１Ｅ、ＣＤ２０７、ＳＬＣ３０Ａ８、ＣＦＣ１、ＳＬＣ１２Ａ３、ＳＳＴＲ１、ＧＰＲ２７、ＦＺＤ１０、ＴＳＨＲ、ＳＩＧＬＥＣ１５、ＳＬＣ６Ａ３、ＫＩＳＳ１Ｒ、ＱＲＦＰＲ、ＧＰＲ１１９、ＣＬＤＮ６、ＵＰＫ２、ＡＤＡＭ１２、ＳＬＣ４５Ａ３、ＡＣＰＰ、ＭＵＣ２１、ＭＵＣ１６、ＭＳ４Ａ１２、ＡＬＰＰ、ＣＥＡ、ＥｐｈＡ２、ＦＡＰ、ＧＰＣ３、ＩＬ１３－Ｒα２、メソテリン、ＰＳＭＡ、ＲＯＲ１、ＶＥＧＦＲ－ＩＩ、ＧＤ２、ＦＲ－α、ＥｒｂＢ２、ＥｐＣＡＭ、ＥＧＦＲｖＩＩＩ、Ｂ７－Ｈ３、またはＥＧＦＲである、実施形態２０２に記載の組成物または方法。
【０４３６】
２１１、固形腫瘍抗原が、腫瘍関連ＭＵＣ１であるか、またはそれを含む、実施形態２０２に記載の組成物または方法。
【０４３７】
２１２、ＣＡＲが、抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン、共刺激ドメイン、およびＣＤ３ゼータドメインを含む、実施形態１９１－２１１のいずれか一項に記載の組成物または方法。
【０４３８】

２１３、共刺激ドメインが、ＣＤ２７、ＣＤ２８、４－１ＢＢ、ＯＸ４０、ＣＤ３０、ＣＤ４０、ＰＤ－１、ＩＣＯＳ、リンパ球機能関連抗原－１（ＬＦＡ－１）、ＣＤ２、ＣＤ７、ＬＩＧＨＴ、ＮＫＧ２Ｃ、Ｂ７－Ｈ３の細胞内ドメイン、ＣＤ８３に特異的に結合するリガンド、またはそれらの組み合わせを含む、実施形態２１２に記載の組成物または方法。

【０４３９】

２１４、第２のＣＡＲの共刺激ドメインが４－１ＢＢの細胞内ドメインを含むか、またはそれであり、かつ第２のＣＡＲの結合ドメインがＴＳＨＲに結合し、および／または、第１のＣＡＲの結合ドメインがＣＤ１９に結合し、かつ第２のＣＡＲの共刺激ドメインがＣＤ２８の細胞内ドメインを含むか、またはそれである、実施形態２１３に記載の組成物または方法。

【０４４０】

２１５、第１の細胞集団および／または第２の細胞集団が、ＰＤ－１のドミナントネガティブ形態をさらに含む、実施形態１９１－２１４のいずれか一項に記載の組成物または方法。

【０４４１】

２１６、第１の細胞集団が、第１のＣＡＲおよびＰＤ－１のドミナントネガティブ形態をコードするベクターを含む、実施形態２１５に記載の組成物または方法。

【０４４２】

２１７、第１のＣＡＲが、ＴＳＨＲに結合するｓｃＦｖ、４－１ＢＢまたはＣＤ２８の細胞内ドメイン、およびＣＤ３ゼータドメインを含み、第２のＣＡＲが、ＣＤ１９に結合するｓｃＦｖ、４－１ＢＢまたはＣＤ２８の細胞内ドメイン、およびＣＤ３ゼータドメインを含む、実施形態１９１－２１６のいずれか一項に記載の組成物または方法。

【０４４３】

２１８、第１のＣＡＲが配列番号５を含み、第２のＣＡＲが配列番号７０を含む、実施形態１９１－２１７のいずれか一項に記載の組成物または方法。

【０４４４】

２１９、第２の細胞集団が、第１のＣＡＲをコードするレンチウイルスベクターと治療薬を含み、第１の細胞集団が、第２のＣＡＲをコードするレンチウイルスベクターとＰＤ－１のドミナントネガティブ形態を含む、実施形態１９１－２１８のいずれか一項に記載の組成物または方法。

【０４４５】

２２０、第１の細胞集団が第１のＣＡＲおよび治療薬を含み、第２の細胞集団が第２のＣＡＲおよびＰＤ－１のドミナントネガティブ形態を含む、実施形態１９１－２１９のいずれか一項に記載の組成物または方法。

【０４４６】

２２１、治療薬がサイトカインを含むか、またはそれである、実施形態２１９および２２０のいずれか一項に記載の組成物または方法。

【０４４７】

２２２、サイトカインがＩＬ６および／またはＩＮＦγである、実施形態２２１に記載の組成物または方法。

【０４４８】

２２３、方法であって、
患者における第１のＴ細胞集団の増殖を増強するために、ＣＤ１９に結合するｓｃＦｖ、４－１ＢＢまたはＣＤ２８の細胞内ドメイン、ＣＤ３ゼータドメインを含むＣＡＲを含む第１のＴ細胞集団の有効量を患者に投与することと、
癌を有する患者に、ＴＳＨＲに結合するｓｃＦｖ、４－１ＢＢまたはＣＤ２８の細胞内ドメイン、およびＣＤ３ゼータドメインを含むＣＡＲを含む第２のＴ細胞集団の有効量を投与することと、を含む、方法。

【０４４９】

２２４、第１の細胞集団が、ｔＭＵＣ１に結合するｓｃＦｖ、４－１ＢＢまたはＣＤ２８の細胞内ドメイン、およびＣＤ３ゼータドメインを含む追加のＣＡＲをさらに含む、実施形態２２３に記載の方法。

【０４５０】

２２５、第２の細胞集団が、ＣＤ１９に結合するｓｃＦｖを含まない、実施形態２２３に記載の方法。

【０４５１】

２２６、第１の細胞集団が、ＴＳＨＲに結合するｓｃＦｖを含まない、実施形態２２３に記載の方法。

【０４５２】

２２７、第１の分子が改変ＴＣＲである、実施形態１９０に記載の組成物。

【０４５３】

２２８、ＴＣＲが、患者において自然発生した腫瘍特異的Ｔ細胞に由来する、実施形態２２７に記載の組成物。

【０４５４】

２２９、ＴＣＲが腫瘍抗原に結合する、実施形態２２７に記載の組成物。

【０４５５】

２３０、腫瘍抗原が、ＣＥＡ、ｇｐ１００、ＭＡＲＴ－１、ｐ５３、ＭＡＧＥ－Ａ３、またはＮＹ－ＥＳＯ－１を含み、またはＴＣＲが、ＴＣＲγとＴＣＲδ鎖、またはＴＣＲαとＴＣＲβ鎖、またはそれらの組み合わせを含む、実施形態２２７に記載の組成物。

【０４５６】

２３１、改変細胞が、ヒトドナーから単離された一次ヒトＴ細胞に由来するＴ細胞である、実施形態１９０－２３０のいずれか一項に記載の改変細胞、医薬組成物または方法。

【０４５７】

２３２、細胞が、内因性ＴＲＡＣ遺伝子の発現が低下している、実施形態２３１に記載の改変細胞、医薬組成物、または方法。

【０４５８】

２３３、改変細胞が、癌を有する被検体から単離された一次ヒトＴ細胞に由来するＴ細胞である、実施形態１９０－２３０のいずれか一項に記載の改変細胞、医薬組成物または方法。

【０４５９】

２３４、ポリヌクレオチドが、ＩＬ６をコードする第１のポリヌクレオチド、およびＩＦＮ－γをコードする第２のポリヌクレオチドを含み、第１のポリヌクレオチドと第２のポリヌクレオチドが、ＩＲＥＳ要素または２Ａペプチドをコードする第３のポリヌクレオチドによって接続される、実施形態１９０－２３３のいずれか一項に記載の単離ポリヌクレオチド、ＣＡＲ細胞集団、医薬組成物、または方法。

【０４６０】

２３５、ポリヌクレオチドが、配列番号２８７および／または３２８の１つ以上のアミノ酸配列、またはそれらの組み合わせをコードするポリヌクレオチドであるか、またはそれらを含む、実施形態１９０－２３４のいずれか一項に記載の単離ポリヌクレオチド、ＣＡＲ細胞集団、医薬組成物、または方法。

【０４６１】

２３６、実施形態１９０－２３５のいずれか一項に記載の単離ポリヌクレオチド、ＣＡＲ細胞集団、医薬組成物、または方法であって、ポリヌクレオチドの発現が、治療薬が標的抗原の結合に応答して発現するように条件付き発現系によって制御され、または実施形態１－４７のいずれか一項に記載の単離ポリヌクレオチド、ＣＡＲ細胞集団、医薬組成物、または方法であって、追加のポリヌクレオチドの発現が、ＳｙｎＮｏｔｃｈポリペプチドによって制御される。

【０４６２】

２３７、治療薬を発現または分泌するＴ細胞を投与された被検体におけるＴ細胞応答が、

治療薬を発現または分泌しないＴ細胞を投与された被検体におけるＴ細胞応答と比較して増強される、または、ＣＡＲ　Ｔ細胞および治療薬を投与された被検体におけるＴ細胞応答が、治療薬を投与せずにＣＡＲ　Ｔ細胞を投与された被検体におけるＴ細胞応答と比較して増強される、実施形態１９０－２３６のいずれか一項に記載の単離ポリヌクレオチド、ＣＡＲ細胞集団、医薬組成物、改変細胞、または方法。

【０４６３】

２３８、治療薬の発現および／または分泌が、誘導性発現系によって制御され、および／または改変細胞が、誘導性自殺系をコードするポリヌクレオチドを含む、実施形態１９０－２３７のいずれか一項に記載の単離ポリヌクレオチド、ＣＡＲ細胞集団、医薬組成物、改変細胞、または方法。

【０４６４】

２３９、ＩＬ６の濃度値の範囲が、被検体の血液中で６０－５０００ｐｇ／ｍｌ、２００－５０００ｐｇ／ｍｌ、または２０００－５０００ｐｇ／ｍｌである、実施形態１９０－238のいずれか一項に記載の単離ポリヌクレオチド、ＣＡＲ細胞集団、医薬組成物、改変細胞、または方法。

【０４６５】

２４０、ＩＦＮ－γの濃度値の範囲が、被検体の血液中で２０－５０００ｐｇ／ｍｌ、２００－５０００ｐｇ／ｍｌ、または５００－５０００ｐｇ／ｍｌである、実施形態１９０－２３９のいずれか一項に記載の単離ポリヌクレオチド、ＣＡＲ細胞集団、医薬組成物、改変細胞、または方法。

【０４６６】

２４１、改変細胞が、細胞における治療薬の発現および／または分泌を調節する転写モジュレーターへの結合部位を含むポリヌクレオチドを含む、実施形態１９０－２４０のいずれか一項に記載の単離ポリヌクレオチド、ＣＡＲ細胞集団、医薬組成物、改変細胞、または方法。

【０４６７】

２４２、転写モジュレーターが、Ｈｉｆ１ａ、ＮＦＡＴ、ＦＯＸＰ３、および／またはＮＦｋＢであるか、またはそれらを含み、プロモーターが転写モジュレーターに応答する、実施形態２４１に記載の単離ポリヌクレオチド、ＣＡＲ細胞集団、医薬組成物、改変細胞、または方法。

【０４６８】

２４３、プロモーターが、プロモーターが細胞における治療薬の発現および／または分泌を駆動するように、治療薬をコードするポリヌクレオチドに動作可能に連結される、実施形態２４１に記載の単離ポリヌクレオチド、ＣＡＲ細胞集団、医薬組成物、改変細胞、または方法。

【０４６９】

２４４、プロモーターが、配列番号３３２、３３３、３４１、４６９、または３４２のうちの少なくとも１つを含む、実施形態２４１－２４３のいずれか一項に記載の単離ポリヌクレオチド、ＣＡＲ細胞集団、医薬組成物、改変細胞、または方法。

【０４７０】

２４５、第１のおよび第２の細胞集団が、ＴＳＨＲ－ＣＡＲ（ＣＡＲのｓｃＦｖ：配列番号８）：およびｈＣＤ１９－ＣＡＲ－ＮＡＴＦ－ＩＬ６－２Ａ－ＩＦＮγ（ＣＤ１９　ＣＡＲのｓｃＦｖ：配列番号５；ＮＡＴＦのアミノ酸配列（ａａ）：配列番号４６９；ＩＬ６のａａ：配列番号２８７；２Ａが配列番号３２７：およびＩＦＮ－γのａａ：配列番号３２８である）を含む、実施形態１９０－５７のいずれか一項に記載の単離ポリヌクレオチド、ＣＡＲ細胞集団、医薬組成物、改変細胞、または方法。

【０４７１】

２４６、ポリヌクレオチドおよび追加のポリヌクレオチドを含む単離ポリヌクレオチドであって、ポリヌクレオチドがキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）をコードし、追加のポリヌクレオチドが、ＩＬ－６もしくはＩＦＮ－γ、またはそれらの組み合わせであるか、またはそ

れらを含む治療薬をコードする、単離ポリヌクレオチド。
【０４７２】
２４７、実施形態２４６に記載のポリヌクレオチドおよび追加のポリヌクレオチドを含むＣＡＲ細胞集団であって、ＣＡＲ細胞が、リンパ球、白血球、またはＰＢＭＣを含む、ＣＡＲ細胞集団。
【０４７３】
２４８、ＣＡＲおよび治療薬がポリタンパク質の形態で産生され、前記ポリタンパク質が切断されて別個のＣＡＲおよび治療薬分子を生成する、実施形態２４７に記載のＣＡＲ細胞集団。
【０４７４】
２４９、ポリタンパク質が、ＣＡＲと治療薬の間の切断性部分を含み、切断性部分が、Ｐ２ＡまたはＴ２Ａを含む２Ａペプチドを含み、および／または、ＣＡＲと治療薬がそれぞれ構成的に発現される、実施形態２４７－２４８のいずれか一項に記載のＣＡＲ細胞集団。
【０４７５】
２５０、ＣＡＲ細胞が、
ＣＡＲが結合する抗原と異なる抗原に結合する追加のＣＡＲをコードする第３のポリヌクレオチド、または固形腫瘍抗原に結合する追加のＣＡＲを含み、かつＣＡＲが白血球の抗原に結合する、実施形態６１－６３のいずれか一項に記載のＣＡＲ細胞集団。
【０４７６】
２５１、実施形態２４７－２５０のいずれか一項に記載のＣＡＲ細胞集団を含む、医薬組成物。
【０４７７】
２５２．それを必要とする被検体におけるＴ細胞応答を誘発または誘導し、および／または被検体の腫瘍を治療する方法であって、実施形態２５１に記載の組成物の有効量を被検体に投与することを含む、方法。
【０４７８】
２５３．追加のポリヌクレオチドが、ＩＬ６をコードする第１のポリヌクレオチドおよびＩＦＮ－γをコードする第２のポリヌクレオチドを含み、第１のポリヌクレオチドと第２のポリヌクレオチドが、ＩＲＥＳ要素または２Ａペプチドをコードする第３のポリヌクレオチドによって接続される、実施形態２４６－２５２のいずれか一項に記載の単離ポリヌクレオチド、ＣＡＲ細胞集団、医薬組成物、または方法。
【０４７９】
２５４．追加のポリヌクレオチドが、配列番号２８７もしくは３２８、またはそれらの組み合わせのポリヌクレオチドであるか、またはそれらを含む、実施形態２４６－２５３のいずれか一項に記載の単離ポリヌクレオチド、ＣＡＲ細胞集団、医薬組成物、または方法。
【０４８０】
２５５．追加のポリヌクレオチドの発現が、治療薬が標的抗原の結合に応答して発現されるように条件付き発現系によって制御され、および／または、追加のポリヌクレオチドの発現が、ＳｙｎＮｏｔｃｈポリペプチドによって制御される、実施形態２４６－２５４のいずれか一項に記載の単離ポリヌクレオチド、ＣＡＲ細胞集団、医薬組成物、または方法。
【０４８１】
２５６、１つ以上のＣＡＲを含み、細胞が、ＩＬ－６もしくはＩＦＮ－γ、またはそれらの組み合わせであるか、またはそれらを含む治療薬を発現および分泌するように操作される、改変細胞。
【０４８２】
２５７、Ｔ細胞応答を誘発、誘導または増強し、癌を治療、または癌治療を増強する方法であって、１つ以上のＣＡＲを含むＴ細胞の組成物の有効量を投与することを含み、前記

細胞が、ＩＬ－６もしくはＩＦＮ－γ、またはそれらの組み合わせであるか、またはそれらを含む治療薬を発現および分泌するように操作される、方法。

【０４８３】

２５８、Ｔ細胞応答を誘発、誘導または増強し、癌をし、または癌治療を増強する方法であって、

ＣＡＲを含むＴ細胞集団の組成物の有効量を投与することと、

ＩＬ－６もしくはＩＦＮ－γ、またはそれらの組み合わせであるか、またはそれらを含む治療薬の有効量を投与することと、を含む、方法。

【０４８４】

２５９、実施形態２５２、２５７、および２５８のいずれか一項に記載の改変細胞または方法であって、治療薬を発現または分泌するＴ細胞を投与された被検体におけるＴ細胞応答が、治療薬を発現または分泌しないＴ細胞を投与された被検体におけるＴ細胞応答と比較して増強される、または、ＣＡＲ　Ｔ細胞および治療薬を投与された被検体におけるＴ細胞応答が、治療薬を投与せずにＣＡＲ　Ｔ細胞を投与された被検体におけるＴ細胞応答と比較して増強される、方法。

【０４８５】

２６０、治療薬の発現および／または分泌が、誘導性発現系によって制御され、および／または改変細胞が、誘導性自殺系をコードするポリヌクレオチドを含む、実施形態２５６－２５９のいずれか一項に記載の改変細胞または方法。

【０４８６】

２６１、ＩＬ６の濃度値の範囲が、被検体の血液中で６０－５０００ｐｇ／ｍｌ、２００－５０００ｐｇ／ｍｌ、または２０００－５０００ｐｇ／ｍｌである、実施形態２５６－２５９のいずれか一項に記載の改変細胞または方法。

【０４８７】

２６２、ＩＦＮ－γの濃度値の範囲が、被検体の血液中で２０－５０００ｐｇ／ｍｌ、２００－５０００ｐｇ／ｍｌ、または５００－５０００ｐｇ／ｍｌである、実施形態２５６－２５９のいずれか一項に記載の改変細胞または方法。

【０４８８】

２６３、治療薬の有効量を投与することが、体重１キログラム当たり約０．５－５０ｕｇの範囲の量のＩＬ－６を静脈内送達することを含む、実施形態２５６－２６２のいずれか一項に記載の改変細胞または方法。

【０４８９】

２６４、改変細胞またはＴ細胞が、固形腫瘍抗原に結合する追加のＣＡＲを含み、（第１の）ＣＡＲが白血球の抗原に結合する、実施形態２５６－２６３のいずれか一項に記載の改変細胞または方法。

【０４９０】

２６５、固形腫瘍抗原が、ｔＭＵＣ１、ＰＲＬＲ、ＣＬＣＡ１、ＭＵＣ１２、ＧＵＣＹ２Ｃ、ＧＰＲ３５、ＣＲ１Ｌ、ＭＵＣ１７、ＴＭＰＲＳＳ１１Ｂ、ＭＵＣ２１、ＴＭＰＲＳＳ１１Ｅ、ＣＤ２０７、ＳＬＣ３０Ａ８、ＣＦＣ１、ＳＬＣ１２Ａ３、ＳＳＴＲ１、ＧＰＲ２７、ＦＺＤ１０、ＴＳＨＲ、ＳＩＧＬＥＣ１５、ＳＬＣ６Ａ３、ＫＩＳＳ１Ｒ、ＱＲＦＰＲ、ＧＰＲ１１９、ＣＬＤＮ６、ＵＰＫ２、ＡＤＡＭ１２、ＳＬＣ４５Ａ３、ＡＣＰＰ、ＭＵＣ２１、ＭＵＣ１６、ＭＳ４Ａ１２、ＡＬＰＰ、ＣＥＡ、ＥｐｈＡ２、ＦＡＰ、ＧＰＣ３、ＩＬ１３－Ｒα２、メソテリン、ＰＳＭＡ、ＲＯＲ１、ＶＥＧＦＲ－ＩＩ、ＧＤ２、ＦＲ－α、ＥｒｂＢ２、ＥｐＣＡＭ、ＥＧＦＲｖＩＩＩ、ＰＳＣＡ、またはＥＧＦＲであり、白血球がＢ細胞抗原であり、Ｂ細胞抗原がＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ２２、またはＢＣＭＡである、実施形態２６４に記載の改変細胞または方法。

【０４９１】

２６６、改変細胞またはＴ細胞がＰＤ－１のドミナントネガティブ形態を含む、実施形態２５６－２６５のいずれか一項に記載の改変細胞または方法。

【０４９２】

２６７、改変細胞またはＴ細胞が、機能的なＰＤ－１細胞内ドメインを欠く改変ＰＤ－１を含む、実施形態２５９－２６６のいずれか一項に記載の改変細胞または方法。

【０４９３】

２６８、ＣＡＲが、細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、および細胞内ドメインを含み、細胞外ドメインが抗原に結合する、実施形態２４６－２６７のいずれか一項に記載の単離ポリヌクレオチド、ＣＡＲ細胞集団、医薬組成物、改変細胞、または方法。

【０４９４】

２６９、細胞内ドメインが、ＣＤ２７、ＣＤ２８、４－１ＢＢ、ＯＸ４０、ＣＤ３０、ＣＤ４０、ＰＤ－１、ＩＣＯＳ、リンパ球機能関連抗原－１（ＬＦＡ－１）、ＣＤ２、ＣＤ７、ＬＩＧＨＴ、ＮＫＧ２Ｃ、Ｂ７－Ｈ３、およびそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される共刺激分子の細胞内ドメインを含む共刺激ドメインを含む、実施形態２４６－２６８のいずれか一項に記載の単離ポリヌクレオチド、ＣＡＲ細胞集団、医薬組成物、改変細胞、または方法。

【０４９５】

２７０、抗原が、上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）、上皮成長因子受容体の変異体ＩＩＩ（ＥＧＦＲｖＩＩＩ）、ヒト上皮成長因子受容体２（ＨＥＲ２）、メソテリン（ＭＳＬＮ）、前立腺特異的膜抗原（ＰＳＭＡ）、癌胎児性抗原（ＣＥＡ）、ジシアロガングリオシド２（ＧＤ２）、インターロイキン－１３Ｒａ２（ＩＬ１３Ｒα２）、グリピカン－３（ＧＰＣ３）、炭酸脱水酵素ＩＸ（ＣＡＩＸ）、Ｌ１細胞接着分子（Ｌ１－ＣＡＭ）、癌抗原１２５（ＣＡ１２５）、分化クラスター１３３（ＣＤ１３３）、線維芽細胞活性化タンパク質（ＦＡＰ）、癌／精巣抗原１Ｂ（ＣＴＡＧ１Ｂ）、ムチン１（ＭＵＣ１）、葉酸受容体－α（ＦＲ－α）、ＣＤ１９、ＦＺＤ１０、ＴＳＨＲ、ＰＲＬＲ、ＭＵＣ１７、ＧＵＣＹ２Ｃ、ＣＤ２０７、ＣＤ３、ＣＤ５、Ｂ細胞成熟抗原（ＢＣＭＡ）、またはＣＤ４である、実施形態２４６－２６９のいずれか一項に記載の単離ポリヌクレオチド、ＣＡＲ細胞集団、医薬組成物、改変細胞、または方法。

【０４９６】

２７１、治療薬が、組換えＤＮＡ構築物、ｍＲＮＡ、またはウイルスベクターで改変細胞に存在する、実施形態２４６－２７０のいずれか一項に記載の単離ポリヌクレオチド、ＣＡＲ細胞集団、医薬組成物、改変細胞、または方法。

【０４９７】

２７２、改変細胞が、治療薬をコードする治療薬ｍＲＮＡを含み、ｍＲＮＡが、改変細胞のゲノムに組み込まれない、実施形態２４６－２７１のいずれか一項に記載の単離ポリヌクレオチド、ＣＡＲ細胞集団、医薬組成物、改変細胞、または方法。

【０４９８】

２７３、改変細胞が、細胞における治療薬の発現および／または分泌を調節する転写モジュレーターへの結合部位を含むプロモーターを含むポリヌクレオチドを含む、実施形態２４６－２７２のいずれか一項に記載の単離ポリヌクレオチド、ＣＡＲ細胞集団、医薬組成物、改変細胞、または方法。

【０４９９】

２７４、転写モジュレーターが、Ｈｉｆ１ａ、ＮＦＡＴ、ＦＯＸＰ３、および／またはＮＦｋＢであるか、またはそれらを含む、実施形態２７３に記載の単離ポリヌクレオチド、ＣＡＲ細胞集団、医薬組成物、改変細胞、または方法。

【０５００】

２７５、プロモーターが転写モジュレーターに応答する、実施形態２７３に記載の単離ポリヌクレオチド、ＣＡＲ細胞集団、医薬組成物、改変細胞、または方法。

【０５０１】

２７６、プロモーターが、プロモーターが細胞における治療薬の発現および／または分泌を駆動するように、治療薬をコードするポリヌクレオチドに動作可能に連結される、実施形態２７３に記載の単離ポリヌクレオチド、ＣＡＲ細胞集団、医薬組成物、改変細胞、または方法。

【０５０２】
２７７、プロモーターが、配列番号３２３－３２５のアミノ酸配列のうちの少なくとも１つであるか、またはそれらを含む、実施形態４３－４７のいずれか一項に記載の単離ポリヌクレオチドおよび改変細胞。
【０５０３】
２７８、自己Ｔ細胞療法、同種Ｔ細胞療法、ＴＣＲ　Ｔ細胞療法、またはＮＫ細胞療法において、前述の実施形態（１－２７７）のいずれかを使用する方法。
【０５０４】
２７９、前述の実施形態（１－２７８）のいずれか一項に記載のＣＡＲであって、目的の抗原に結合する相補性決定領域（ＣＤＲ）の１つ以上を含む、ＣＡＲ。
【０５０５】
２８０、少なくとも２つのサイトカインを含む１つ以上の治療薬をコードする、ポリヌクレオチド。
【０５０６】
２８１、１つ以上の治療薬をコードするポリヌクレオチドを含む、改変細胞。
【０５０７】
２８２、インビトロおよび／またはインビボでＴ細胞応答を増強（例えば、増殖および／または活性化）するための方法であって、１つ以上の治療薬をコードするポリヌクレオチドを導入して改変細胞を得ることと、改変細胞を培養して改変細胞集団を得ることと、抗原を含む細胞を改変細胞集団と接触させることと、を含み、改変細胞が、ポリヌクレオチドを含まない改変細胞と接触させた細胞と比較して、Ｔ細胞応答を増強する、方法。
【０５０８】
２８３、１つ以上の治療薬が、ＩＬ６、ＩＬ１２、またはＩＦＮγのうちの少なくとも２つを含む、実施形態２８０－２８２のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド、改変細胞、または方法。
【０５０９】
２８４、１つ以上の治療薬が、少なくともＩＬ１２およびＩＦＮγを含む、実施形態２８０－２８２のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド、改変細胞、または方法。
【０５１０】
２８５、１つ以上の治療薬が、ＩＬ１２、ＩＬ６、ＩＦＮγ、ＩＦＮβ、ＴＮＦα、またはＮｅｏ－２／１５のうちの少なくとも２つを含む、実施形態２８０－２８２のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド、改変細胞、または方法。
【０５１１】
２８６、改変細胞が、ＩＬ１２およびＩＦＮγをコードするポリヌクレオチドを含む、実施形態２８１に記載の改変細胞。
【０５１２】
２８７、改変細胞が、ＴＮＦαをコードするポリヌクレオチドを含む、実施形態２８１に記載の改変細胞。
【０５１３】
２８８、ＴＮＦαをコードするポリヌクレオチドが、ＨＩＦ　ＶＨＬ結合ドメインに連結される、実施形態２８７に記載の改変細胞。
【０５１４】
２８９、１つ以上の治療薬が、酸素感受性ポリペプチドドメインに関連する少なくとも１つのサイトカインを含む、実施形態２８３－２８８のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド、改変細胞、または方法。
【０５１５】
２９０、酸素感受性ポリペプチドドメインがＨＩＦ　ＶＨＬ結合ドメインを含む、実施形態２８９に記載のポリヌクレオチド、改変細胞、または方法。
【０５１６】
２９１、酸素感受性ポリペプチドドメインが、配列番号４５７であるか、またはこれを含

む。
【０５１７】
２９２、ポリヌクレオチドが、サイトカイン、ＥＡリンカー、および配列番号４５７をコードする、実施形態２８９に記載のポリヌクレオチド、改変細胞または方法。
【０５１８】
２９３、ポリヌクレオチドが、配列番号４７０－４８９または４９１－４９５のうちの少なくとも１つをコードし、または、改変細胞が、配列番号４７０－４８９および４９１－４９５のうちの少なくとも１つを含む、実施形態２８９に記載のポリヌクレオチド、改変細胞、または方法。
【０５１９】
２９４、ポリヌクレオチドが、細胞における治療薬の発現および／または分泌を調節する転写モジュレーターへの結合部位を含むプロモーターを含む、実施形態２８０－２９３のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド、改変細胞、または方法。
【０５２０】
２９５、転写モジュレーターが、Ｈｉｆ１ａ、ＮＦＡＴ、ＦＯＸＰ３、および／またはＮＦｋＢであるか、またはそれらを含む、実施形態２９４に記載のポリヌクレオチド、改変細胞、または方法。
【０５２１】
２９６、ポリヌクレオチドが結合分子をコードする、実施形態２８０－２９５のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド、改変細胞、または方法。
【０５２２】
２９７、結合分子がＣＡＲまたはＴＣＲである、実施形態２８０－２９６のいずれか一項に記載の改変細胞または方法。
【０５２３】
２９８、ポリヌクレオチドが、組換えＤＮＡ構築物、ｍＲＮＡ、またはウイルスベクターで改変細胞に存在する、実施形態２９７に記載のポリヌクレオチド、改変細胞、または方法。
【０５２４】
２９９、ポリヌクレオチドが、改変細胞のゲノムに組み込まれないｍＲＮＡである、実施形態２９８に記載のポリヌクレオチド、改変細胞、または方法。
【０５２５】
３００、ポリヌクレオチドが、少なくとも２つのサイトカインの間に配置される、切断可能なペプチド（例えば、２Ａペプチドまたは ＩＲＥＳ）をコードする配列を含む、実施形態２８０－２９９のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド、改変細胞、または方法。
【０５２６】
３０１、癌を有する被検体を治療するための組成物であって、第１の細胞集団および第２の細胞集団を含み、第１の細胞集団が、固形腫瘍抗原に結合する結合分子をコードするポリヌクレオチドを含み、第２の細胞集団が、実施形態２８０－３００のいずれか一項に記載のポリヌクレオチドを含む、組成物。
【０５２７】
３０２、ポリヌクレオチドが、ＣＤ１９に結合するＣＡＲをコードする配列、ＩＬ６をコードする配列、およびＩＦＮγをコードする配列を含む、実施形態３０１に記載の組成物。
【０５２８】
３０３、ポリヌクレオチドが、ＣＤ１９に結合するＣＡＲをコードする配列、ＩＬ１２をコードする配列、およびＩＦＮγをコードする配列を含む、実施形態３０１に記載の組成物。
【０５２９】
３０４、結合分子がＣＡＲまたはＴＣＲである、実施形態３０１に記載の組成物。
３０５、第１の細胞集団が、ＨＩＦ　ＶＨＬ結合ドメインに連結されたＴＮＦαをコード

するポリヌクレオチドを含む、実施形態３０１に記載の組成物。
【０５３０】
３０６、癌を有する被検体を治療するための組成物であって、第１の細胞集団および第２の細胞集団を含み、第１の細胞集団が、白血球抗原に結合する結合分子をコードするポリヌクレオチドを含み、第２の細胞集団が、実施形態２８０－３００のいずれか一項に記載のポリヌクレオチドを含む、組成物。
【０５３１】
３０７、ポリヌクレオチドが、固形腫瘍抗原に結合する結合分子をコードする配列、ＩＬ６をコードする配列、およびＩＦＮγをコードする配列を含む、実施形態３０６に記載の組成物。
【０５３２】
３０８、ポリヌクレオチドが、固形腫瘍抗原に結合する結合分子をコードする配列、ＩＬ１２をコードする配列、およびＩＦＮγをコードする配列を含む、実施形態３０６に記載の組成物。
【０５３３】
３０９、結合分子がＣＡＲまたはＴＣＲである、実施形態３０６－３０８のいずれか一項に記載の組成物。
【０５３４】
３１０、第１の細胞集団が、ＨＩＦ　ＶＨＬ結合ドメインに連結されたＴＮＦαをコードするポリヌクレオチドを含む、実施形態３０６に記載の組成物。
【０５３５】
３１１、Ｔ細胞応答を誘発または誘導し、Ｔ細胞応答を増強し、方法、癌を有する被検体を治療し、またはその治療を増強する方法であって、癌を有する被検体に実施形態３０１－３１０のいずれか一項に記載の組成物の有効量を投与することを含む、方法。
【０５３６】
３１２、１つ以上の分子を発現するように改変されていない細胞によって発現される１つ以上の分子のレベルよりも高いレベルで１つ以上の分子を発現するように改変された細胞であって、１つ以上の分子が、サイトカイン（例えば、ＩＦＮ－γ、ＩＬ－１２、およびＩＬ－６）またはそれらの誘導体を含む、細胞。
【０５３７】
３１３、抗原結合分子および１つ以上の分子を含む改変細胞であって、前記改変細胞における１つ以上の分子の発現および／または機能が増強され、１つ以上の分子がサイトカイン（例えば、ＩＦＮ－γ、ＩＬ－１２、およびＩＬ－６）を含む、改変細胞。
【０５３８】
３１４、１つ以上の分子の生合成経路または輸送経路に関連する内因性遺伝子の破壊または外因性遺伝子の追加を含む、実施形態３１２および３１３のいずれか一項に記載の改変細胞。
【０５３９】
３１５、ポリヌクレオチドの方法または使用であって、前記方法が、
ベクターゲノムを含むウイルス粒子（例えば、ＡＡＶ、レンチウイルスまたはそれらの変異体）を提供することと、ベクターゲノムが、１つ以上のサイトカインをコードするポリヌクレオチド、および結合分子をコードするポリヌクレオチドを含み、ポリヌクレオチドがポリヌクレオチドの転写を付与する発現制御要素に動作可能に連結される、
ポリヌクレオチドが被検体において発現されるような量のウイルス粒子を被検体に投与することと、を含む方法または使用。サイトカインの例が、ＩＦＮ－γ、ＩＬ－１２、およびＩＬ－６を含む。
【０５４０】
３１６、ＡＡＶ調製物が、ＡＡＶベクター粒子、空キャプシドおよび宿主細胞の不純物を含み、それによって２Ａペプチドが、ＡＡＶ空キャプシドを実質的に含まないＡＡＶ製品を提供し得る、実施形態３１５に記載の方法。

【０５４１】
３１７、実施形態３１２－３１４のいずれか一項に記載の細胞集団を含む、医薬組成物。
【０５４２】
３１８、それを必要とする被検体におけるＴ細胞応答を誘発または誘致し、および／または被検体の腫瘍を治療する方法であって、実施形態３１７に記載の組成物の有効量を被検体に投与することを含む、方法。
【０５４３】
３１９、細胞療法を増強する方法であって、実施形態３１７に記載の組成物の有効量を被検体に投与することを含み、被検体におけるＭ２マクロファージの数が、ＩＦＮ－γの発現が増強されていない改変細胞の有効量を投与された被検体におけるＭ２マクロファージと比較して減少しており、かつサイトカインがＩＦＮγである、方法。
【０５４４】
３２０、Ｍ２マクロファージの数を減少させる方法であって、Ｍ２マクロファージを実施形態３１７に記載の組成物の有効量と被検体に接触させることを含み、被検体におけるＭ２マクロファージの数が、ＩＦＮ－γの発現が増強されていない改変細胞の有効量を投与された被検体におけるＭ２マクロファージと比較して減少しており、かつサイトカインがＩＦＮγである、方法。
【０５４５】
３２１、改変細胞が改変細胞の活性化に応答してより高いレベルのＩＦＮ－γを発現するように、ＩＦＮ－γの発現が制御される、実施形態３１９および３２０のいずれか一項に記載の方法。
【０５４６】
３２２、ＩＦＮ－γを含む１つ以上の分子をコードする、単離ポリヌクレオチド。
【０５４７】
３２３、１つ以上の分子がＩＬ－１６をさらに含む、実施形態３１２－３２２のいずれか一項に記載の単離ポリヌクレオチド、改変細胞、方法、または医薬組成物。
【０５４８】
３２４、改変細胞が抗原結合分子を含み、前記抗原結合分子が、抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン、および細胞内シグナル伝達ドメインを含むキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）である、実施形態３１２－３２３のいずれか一項に記載の改変細胞。
【０５４９】
３２５、抗原結合ドメインが、ＴＳＨＲ、ＣＤ１９、ＣＤ１２３、ＣＤ２２、ＣＤ３０、ＣＤ１７１、ＣＳ－１、ＣＬＬ－１、ＣＤ３３、ＥＧＦＲｖＩＩＩ、ＧＤ２、ＧＤ３、ＢＣＭＡ、Ｔｎ　Ａｇ、ＰＳＭＡ、ＲＯＲ１、ＦＬＴ３、ＦＡＰ、ＴＡＧ７２、ＣＤ３８、ＣＤ４４ｖ６、ＣＥＡ、ＥＰＣＡＭ、Ｂ７Ｈ３、ＫＩＴ、ＩＬ－１３Ｒａ２、メソテリン、ＩＬ－１１Ｒａ、ＰＳＣＡ、ＰＲＳＳ２１、ＶＥＧＦＲ２、ＬｅｗｉｓＹ、ＣＤ２４、ＰＤＧＦＲ－ベータ、ＳＳＥＡ－４、ＣＤ２０、葉酸受容体α、ＥＲＢＢ２（Ｈｅｒ２／ｎｅｕ）、ＭＵＣ１、ＥＧＦＲ、ＮＣＡＭ、プロスターゼ、ＰＡＰ、ＥＬＦ２Ｍ、エフリンＢ２、ＩＧＦ－Ｉ受容体、ＣＡＩＸ、ＬＭＰ２、ｇｐ１００、ｂｃｒ－ａｂｌ、チロシナーゼ、ＥｐｈＡ２、フコシルＧＭ１、ｓＬｅ、ＧＭ３、ＴＧＳ５、ＨＭＷＭＡＡ、ｏ－アセチル－ＧＤ２、葉酸受容体ベータ、ＴＥＭ１／ＣＤ２４８、ＴＥＭ７Ｒ、ＣＬＤＮ６、ＧＰＲＣ５Ｄ、ＣＸＯＲＦ６１、ＣＤ９７、ＣＤ１７９ａ、ＡＬＫ、ポリシアル酸、ＰＬＡＣ１、ＧｌｏｂｏＨ、ＮＹ－ＢＲ－１、ＵＰＫ２、ＨＡＶＣＲ１、ＡＤＲＢ３、ＰＡＮＸ３、ＧＰＲ２０、ＬＹ６Ｋ、ＯＲ５１Ｅ２、ＴＡＲＰ、ＷＴ１、ＮＹ－ＥＳＯ－１、ＬＡＧＥ－１ａ、ＭＡＧＥ－Ａ１、レグマイン、ＨＰＶ　Ｅ６、Ｅ７、ＭＡＧＥ　Ａ１、ＥＴＶ６－ＡＭＬ、精子タンパク質１７、ＸＡＧＥ１、Ｔｉｅ　２、ＭＡＤ－ＣＴ－１、ＭＡＤ－ＣＴ－２、Ｆｏｓ関連抗原１、ｐ５３、ｐ５３変異体、プロスタイン、サバイビンおよびテロメラーゼ、ＰＣＴＡ－１／ガレクチン８、ＭｅｌａｎＡ／ＭＡＲＴ１、Ｒａｓ変異体、ｈＴＥＲＴ、肉腫　転座切断点、ＭＬ－ＩＡＰ、ＥＲＧ（ＴＭＰＲＳＳ２　ＥＴＳ融合遺伝子）、ＮＡ１７、ＰＡＸ３、アンドロゲン受容体、サイクリンＢ１、ＭＹＣ

Ｎ、ＲｈｏＣ、ＴＲＰ－２、ＣＹＰ１Ｂ１、ＢＯＲＩＳ、ＳＡＲＴ３、ＰＡＸ５、ＯＹ－ＴＥＳ１、ＬＣＫ、ＡＫＡＰ－４、ＳＳＸ２、ＲＡＧＥ－１、ヒトテロメラーゼ逆転写酵素、ＲＵ１、ＲＵ２、腸内カルボキシルエステラーゼ、ｍｕｔ　ｈｓｐ７０－２、ＣＤ７９ａ、ＣＤ７９ｂ、ＣＤ７２、ＬＡＩＲ１、ＦＣＡＲ、ＬＩＬＲＡ２、ＣＤ３００ＬＦ、ＣＬＥＣ１２Ａ、ＢＳＴ２、ＥＭＲ２、ＬＹ７５、ＧＰＣ３、ＦＣＲＬ５、およびＩＧＬＬ１からなる群から選択される腫瘍抗原に結合する、実施形態３２４に記載の改変細胞。

【０５５０】

３２６、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、または一次シグナル伝達ドメインおよび共刺激シグナル伝達ドメインを含み、前記共刺激シグナル伝達ドメインが、ＣＤ２７、ＣＤ２８、４－１ＢＢ（ＣＤ１３７）、ＯＸ４０、ＣＤ３０、ＣＤ４０、ＰＤ－１、ＩＣＯＳ、リンパ球機能関連抗原－１（ＬＦＡ－１）、ＣＤ２、ＣＤ７、ＬＩＧＨＴ、ＮＫＧ２Ｃ、Ｂ７－Ｈ３、ＣＤ８３に特異的に結合するリガンド、ＣＤＳ、ＩＣＡＭ－１、ＧＩＴＲ、ＢＡＦＦＲ、ＨＶＥＭ（ＬＩＧＨＴＲ）、ＳＬＡＭＦ７、ＮＫｐ８０（ＫＬＲＦ１）、ＣＤ１６０、ＣＤ１９、ＣＤ４、ＣＤ８α、ＣＤ８ベータ、ＩＬ２Ｒベータ、ＩＬ２Ｒガンマ、ＩＬ７Ｒ　α、ＩＴＧＡ４、ＶＬＡ１、ＣＤ４９ａ、ＩＴＧＡ４、ＩＡ４、ＣＤ４９Ｄ、ＩＴＧＡ６、ＶＬＡ－６、ＣＤ４９ｆ、ＩＴＧＡＤ、ＣＤ１１ｄ、ＩＴＧＡＥ、ＣＤ１０３、ＩＴＧＡＬ、ＣＤ１１ａ、ＬＦＡ－１、ＩＴＧＡＭ、ＣＤ１１ｂ、ＩＴＧＡＸ、ＣＤ１１ｃ、ＩＴＧＢ１、ＣＤ２９、ＩＴＧＢ２、ＣＤ１８、ＬＦＡ－１、ＩＴＧＢ７、ＴＮＦＲ２、ＴＲＡＮＣＥ／ＲＡＮＫＬ、ＤＮＡＭ１（ＣＤ２２６）、ＳＬＡＭＦ４（ＣＤ２４４、２Ｂ４）、ＣＤ８４、ＣＤ９６（Ｔａｃｔｉｌｅ）、ＣＥＡＣＡＭ１、ＣＲＴＡＭ、Ｌｙ９（ＣＤ２２９）、ＣＤ１６０（ＢＹ５５）、ＰＳＧＬ１、ＣＤ１００（ＳＥＭＡ４Ｄ）、ＣＤ６９、ＳＬＡＭＦ６（ＮＴＢ－Ａ、Ｌｙ１０８）、ＳＬＡＭ（ＳＬＡＭＦ１、ＣＤ１５０、ＩＰＯ－３）、ＢＬＡＭＥ（ＳＬＡＭＦ８）、ＳＥＬＰＬＧ（ＣＤ１６２）、ＬＴＢＲ、ＬＡＴ、ＧＡＤＳ、ＳＬＰ－７６、ＰＡＧ／Ｃｂｐ、ＮＫｐ４４、ＮＫｐ３０、ＮＫｐ４６、およびＮＫＧ２Ｄからなる群から選択されるタンパク質の機能的シグナル伝達ドメインを含む、実施形態３２４および３２５のいずれか一項に記載の改変細胞。

【０５５１】

３２７、改変細胞が抗原結合分子を含み、前記抗原結合分子が改変ＴＣＲである、実施形態３１２－３１８および３１９－３２３のいずれか一項に記載の改変細胞。

【０５５２】

３２８、ＴＣＲが、患者において自然発生した腫瘍特異的Ｔ細胞に由来する、実施形態３２７に記載の改変細胞。

【０５５３】

３２９、ＴＣＲが腫瘍抗原に結合する、実施形態３２８に記載の改変細胞。

【０５５４】

３３０、腫瘍抗原が、ＣＥＡ、ｇｐ１００、ＭＡＲＴ－１、ｐ５３、ＭＡＧＥ－Ａ３、またはＮＹ－ＥＳＯ－１を含む、実施形態３２９に記載の改変細胞。

【０５５５】

３３１、ＴＣＲが、ＴＣＲγとＴＣＲδ鎖またはＴＣＲαとＴＣＲβ鎖、またはそれらの組み合わせを含む、実施形態３２９に記載の改変細胞。

【０５５６】

３３２、細胞が、免疫エフェクター細胞（例えば、免疫エフェクター細胞の集団）である、前述の実施形態（３１２－３３１）のいずれか一項に記載の改変細胞。

【０５５７】

３３３、免疫エフェクター細胞がＴ細胞またはＮＫ細胞である、実施形態３３２に記載の改変細胞。

【０５５８】

３３４、免疫エフェクター細胞がＴ細胞である、実施形態３３３に記載の改変細胞。

【０５５９】

３３５、Ｔ細胞が、ＣＤ４＋Ｔ細胞、ＣＤ８＋Ｔ細胞、またはそれらの組み合わせである、実施形態３３３に記載の改変細胞。

【０５６０】

３３６、細胞がヒト細胞である、実施形態３１２－３３６のいずれか一項に記載の改変細胞。

【０５６１】

３３７、１つ以上の分子の増強された発現および／または機能が、１つ以上の分子および／または結合分子をコードするポリヌクレオチドを導入することによって実現され、前記ポリヌクレオチドが、組換えＤＮＡ構築物、ｍＲＮＡ、またはウイルスベクターで改変細胞に存在する、前述の実施形態３１２－３３６のいずれか一項に記載の改変細胞。

【０５６２】

３３８、ポリヌクレオチドが、改変細胞のゲノムに組み込まれないｍＲＮＡである、実施形態３３７に記載の改変細胞。

【０５６３】

３３９、ポリヌクレオチドが酸素感受性ポリペプチドドメインに関連する、実施形態３３７に記載の改変細胞。

【０５６４】

３４０、酸素感受性ポリペプチドドメインがＨＩＦ　ＶＨＬ結合ドメインを含む、実施形態３３９に記載の改変細胞。

【０５６５】

３４１、ポリヌクレオチドが、細胞における治療薬の発現および／または分泌を調節する転写モジュレーターへの結合部位を含むプロモーターによって制御される、実施形態３３７に記載の改変細胞。

【０５６６】

３４２、転写モジュレーターが、Ｈｉｆ１ａ、ＮＦＡＴ、ＦＯＸＰ３、および／またはＮＦｋＢであるか、またはそれらを含む、実施形態３４１に記載の改変細胞。

【０５６７】

３４３、細胞がＴ細胞である、実施形態３１１－３４２のいずれか一項に記載の改変細胞の集団を含む医薬組成物。

【０５６８】

３４４、プロモーターが転写モジュレーターに応答する、実施形態３４３に記載の医薬組成物。

【０５６９】

３３５、プロモーターが、１つ以上の分子をコードするポリヌクレオチドに動作可能に連結され、かつプロモーターが、細胞における１つ以上の分子の発現および／または分泌を駆動する、実施形態３２３に記載の医薬組成物。

【０５７０】

３４６、プロモーターが、配列番号３２３、３２４、または３２５の配列の少なくとも１つを含む、実施形態３４３に記載の医薬組成物。

【０５７１】

３４７、改変Ｔ細胞が、配列番号２８６および４６９をコードするポリヌクレオチドと、配列番号３２８をコードするポリヌクレオチドとを含む、実施形態３４３に記載の医薬組成物。

【０５７２】

３４８、ＣＡＲおよび１つ以上の分子がポリタンパク質の形態で産生され、前記ポリタンパク質が切断されて別個のＣＡＲおよび１つ以上の治療薬を生成し、切断性部分がＣＡＲと１つ以上の治療薬の間に存在し、前記切断性部分が、Ｐ２ＡまたはＴ２Ａを含む２Ａペプチドを含む、実施形態３４３に記載の医薬組成物。

【０５７３】

３４９、改変Ｔ細胞が追加のＣＡＲを含み、ＣＡＲが白血球（例えば、ＣＤ１９）に結合

し、追加のＣＡＲが固形腫瘍抗原に結合する、実施形態３４３に記載の医薬組成物。
【０５７４】
３５０、改変Ｔ細胞が追加のＣＡＲを含み、ＣＡＲが固形腫瘍抗原に結合し、追加のＣＡＲが白血球の抗原に結合する、実施形態３４３に記載の医薬組成物。
【０５７５】
３５１、固形腫瘍抗原が、ｔＭＵＣ１、ＰＲＬＲ、ＣＬＣＡ１、ＭＵＣ１２、ＧＵＣＹ２Ｃ、ＧＰＲ３５、ＣＲ１Ｌ、ＭＵＣ１７、ＴＭＰＲＳＳ１１Ｂ、ＭＵＣ２１、ＴＭＰＲＳＳ１１Ｅ、ＣＤ２０７、ＳＬＣ３０Ａ８、ＣＦＣ１、ＳＬＣ１２Ａ３、ＳＳＴＲ１、ＧＰＲ２７、ＦＺＤ１０、ＴＳＨＲ、ＳＩＧＬＥＣ１５、ＳＬＣ６Ａ３、ＫＩＳＳ１Ｒ、ＱＲＦＰＲ、ＧＰＲ１１９、ＣＬＤＮ６、ＵＰＫ２、ＡＤＡＭ１２、ＳＬＣ４５Ａ３、ＡＣＰＰ、ＭＵＣ２１、ＭＵＣ１６、ＭＳ４Ａ１２、ＡＬＰＰ、ＣＥＡ、ＥｐｈＡ２、ＦＡＰ、ＧＰＣ３、ＩＬ１３－Ｒα２、メソテリン、ＰＳＭＡ、ＲＯＲ１、ＶＥＧＦＲ－ＩＩ、ＧＤ２、ＦＲ－α、ＥｒｂＢ２、ＥｐＣＡＭ、ＥＧＦＲｖＩＩＩ、ＰＳＣＡ、またはＥＧＦＲであり、白血球の抗原がＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ２２、またはＢＣＭＡである、実施形態３４９に記載の医薬組成物。
【０５７６】
３５２、改変Ｔ細胞がＰＤ－１のドミナントネガティブ形態を含む、実施形態３４９に記載の医薬組成物。
【０５７７】
３５３、改変細胞が、Ｍ２マクロファージを減少させ、および／またはＭ２マクロファージをＭ１マクロファージに変換することが可能である、実施形態３１１－３５２のいずれか一項に記載の改変細胞。
【０５７８】
３５４、抗原結合分子を含む改変細胞であって、前記改変細胞における１つ以上の分子の発現および／または機能が増加または増強され、前記１つ以上の分子がサイトカインを含む、改変細胞。
【０５７９】
３５５、抗原結合分子を含む改変細胞であって、前記改変細胞における１つ以上の分子の発現および／または機能が増加または増強され、前記１つ以上の分子が、ＩＬ－６、ＩＬ－１２、ＩＬ－７、ＩＬ－１５、およびＩＦＮγのうちの少なくとも１つを含む、改変細胞。
【０５８０】
３５６、抗原結合分子を含む改変細胞であって、前記改変細胞における１つ以上の分子の発現および／または機能が増加または増強され、前記１つ以上の分子がＩＬ－６およびＩＦＮγを含む、改変細胞。
【０５８１】
３５７、抗原結合分子を含む改変細胞であって、前記改変細胞における１つ以上の分子の発現および／または機能が増加または増強され、前記１つ以上の分子がＩＬ－１２を含む、改変細胞。
【０５８２】
３５８、抗原結合分子を含む複数の改変細胞であって、複数の改変細胞における１つ以上の分子の発現および／または機能が増加または増強され、前記１つ以上の分子が、ＩＬ－６、ＩＬ－１２、およびＩＦＮγのうちの少なくとも１つを含む、複数の改変細胞。
【０５８３】
３５９、複数の改変細胞が、実施形態３５７に記載の改変細胞、および実施形態３５８に記載の改変細胞を含む、実施形態３５８に記載の複数の改変細胞。
【０５８４】
３６０、実施形態３５４－３５９のいずれか一項に記載の改変細胞の集団を含む、医薬組成物。
【０５８５】

３６１、それを必要とする被検体におけるＴ細胞応答を増強、誘発または誘致し、Ｔ細胞増殖を増強し、腫瘍成長の治療または阻害を増強し、および／または被検体の腫瘍を治療する方法であって、実施形態３６０に記載の組成物の有効量を被検体に投与することを含み、１つ以上の分子の発現および／または機能が増強されていない改変細胞と比較して、改変細胞の増殖、改変細胞によるＴ細胞応答、または腫瘍成長の阻害が増強される、方法。

【０５８６】

３６２、１つ以上の分子が、１つ以上の分子の誘導体を含む、前述の実施形態３５４－３６１のいずれか一項に記載の改変細胞。

【０５８７】

３６３、改変細胞が、１つ以上の遺伝子に関連する遺伝子編集システムの１つ以上の構成要素をコードするポリヌクレオチドを含む、実施形態３５４－３６２のいずれか一項に記載の改変細胞。

【０５８８】

３６４、１つ以上の遺伝子の増強された発現および／または機能が、１つ以上の分子をコードする１つ以上の遺伝子のポリヌクレオチドを導入することによって実現され、前記ポリヌクレオチドが、組換えＤＮＡ構築物、ｍＲＮＡ、またはウイルスベクターで改変細胞に存在する、実施形態３５４－３６２のいずれか一項に記載の改変細胞。

【０５８９】

３６５、ポリヌクレオチドが、改変細胞のゲノムに組み込まれないｍＲＮＡである、実施形態３６３または３６４に記載の改変細胞。

【０５９０】

３６６、改変細胞が、１つ以上の分子をコードする１つ以上のポリヌクレオチドを含み、１つ以上のポリヌクレオチドが酸素感受性ポリペプチドドメインに関連する、実施形態３５４－３６２のいずれか一項に記載の改変細胞。

【０５９１】

３６７、酸素感受性ポリペプチドドメインがＨＩＦ　ＶＨＬ結合ドメインを含む、実施形態３６６に記載の改変細胞。

【０５９２】

３６８、１つ以上のポリヌクレオチドが、細胞における治療薬の発現および／または分泌を調節する転写モジュレーターへの結合部位を含むプロモーターによって制御される、実施形態３６６または３６７に記載の改変細胞。

【０５９３】

３６９、転写モジュレーターが、Ｈｉｆ１ａ、ＮＦＡＴ、ＦＯＸＰ３、および／またはＮＦｋＢであるか、またはそれらを含む、実施形態３６８に記載の改変細胞。

【０５９４】

３７０、改変細胞が、ＩＬ－６およびＩＦＮγをコードするポリヌクレオチドと作動的に関連する活性化Ｔ細胞の核因子（ＮＦＡＴ）プロモーターをコードするヌクレオチド配列を含む、実施形態３５６－３６１のいずれか一項に記載の改変細胞。

【０５９５】

３７１、改変細胞が、ＩＬ－６、２Ａペプチド、およびＩＦＮγをコードするポリヌクレオチドと作動的に関連する活性化Ｔ細胞の核因子（ＮＦＡＴ）プロモーターをコードするヌクレオチド配列を含む、実施形態３５６－３６１のいずれか一項に記載の改変細胞。

【０５９６】

３７２，改変細胞が、ＨＩＦ　ＶＨＬ結合ドメインに関連するＩＬ－１２をコードするポリヌクレオチドと作動的に関連する活性化Ｔ細胞の核因子（ＮＦＡＴ）プロモーターをコードするヌクレオチド配列を含む、実施形態３５６－３６１、３７０、および３７１のいずれか一項に記載の改変細胞。

【０５９７】

３７３、改変細胞が、ＩＬ－１２をコードするポリヌクレオチドと作動的に関連する活性

化Ｔ細胞の核因子（ＮＦＡＴ）プロモーターをコードするヌクレオチド配列を含む、実施形態３５６－３６１、３７０、および３７１のいずれか一項に記載の改変細胞。

【０５９８】

３７４、ＮＦＡＴプロモーターが、１つ以上の分子をコードするヌクレオチド配列の３’に位置する、実施形態３７０－３７３のいずれか一項に記載の改変細胞。

【０５９９】

３７５、１つ以上の分子が１つ以上のヒトサイトカインである、実施形態３５４－３７４のいずれか一項に記載の改変細胞。

【０６００】

３７６、改変細胞が、配列番号３２８または４５６のうちの少なくとも１つの配列を含む、実施形態３５４－３７５のいずれか一項に記載の改変細胞。

【０６０１】

３７７、改変細胞が、配列番号５１１－５２５のアミノ酸配列のうちの少なくとも１つであるか、またはそれらを含む、実施形態４３－４７のいずれか一項に記載の単離ポリヌクレオチドおよび改変細胞。

【０６０２】

３７８、改変細胞が、配列番号３２８、４５６、４７０、４７１、４７４、４７５、４７８－４８０、４８２、４８３、４８８、４８９、４８３、４９４、または５１１－５２５のうちの少なくとも１つの配列を含む、実施形態３５４－３７５のいずれか一項に記載の改変細胞。

【０６０３】

３７９、改変細胞が、配列番号２７８、３２７、または３２８のうちの少なくとも１つの配列を含む、実施形態３５４－３７５のいずれか一項に記載の改変細胞。

【０６０４】

３８０、改変細胞が、配列番号４７８または４７９のうちの少なくとも１つの配列を含む、実施形態３５４－３７５のいずれか一項に記載の改変細胞。

【０６０５】

３８１、改変細胞が、配列番号４５０、４７０－４７３、４８０、４８１、４８６、または４８７のうちの少なくとも１つの配列を含む、実施形態３５４－３７５のいずれか一項に記載の改変細胞。

【０６０６】

３８２、改変細胞が、配列番号３２８、２８７、または４５０のうちの少なくとも１つの配列を含む、実施形態３５４－３７５のいずれか一項に記載の改変細胞。

【０６０７】

３８３、複数の改変細胞が、実施形態３７０－３８３に記載の改変細胞のうちの少なくとも１つを含む、実施形態３５８に記載の複数の改変細胞。

【０６０８】

３８４、実施形態３６３－３８３のいずれか一項に記載のヌクレオチド配列、および／または結合分子に結合するヌクレオチド配列を含む、ポリヌクレオチド。

【０６０９】

３８５、改変細胞が、１つ以上の分子の生合成経路または輸送経路に関連する外因性遺伝子の追加を含む、実施形態３５４－３７４のいずれか一項に記載の改変細胞。

【０６１０】

３８６、抗原結合分子が、抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン、および細胞内シグナル伝達ドメインを含むキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）である、実施形態３５４－３８５のいずれか一項に記載の改変細胞。

【０６１１】

３８７、抗原結合ドメインが、ＴＳＨＲ、ＣＤ１９、ＣＤ１２３、ＣＤ２２、ＣＤ３０、ＣＤ１７１、ＣＳ－１、ＣＬＬ－１、ＣＤ３３、ＥＧＦＲｖＩＩＩ、ＧＤ２、ＧＤ３、ＢＣＭＡ、Ｔｎ　Ａｇ、ＰＳＭＡ、ＲＯＲ１、ＦＬＴ３、ＦＡＰ、ＴＡＧ７２、ＣＤ３８、

ＣＤ４４ｖ６、ＣＥＡ、ＥＰＣＡＭ、Ｂ７Ｈ３、ＫＩＴ、ＩＬ－１３Ｒａ２、メソテリン、ＩＬ－１１Ｒａ、ＰＳＣＡ、ＰＲＳＳ２１、ＶＥＧＦＲ２、ＬｅｗｉｓＹ、ＣＤ２４、ＰＤＧＦＲ－ベータ、ＳＳＥＡ－４、ＣＤ２０、葉酸受容体α、ＥＲＢＢ２（Ｈｅｒ２／ｎｅｕ）、ＭＵＣ１、ＥＧＦＲ、ＮＣＡＭ、プロスターゼ、ＰＡＰ、ＥＬＦ２Ｍ、エフリンＢ２、ＩＧＦ－Ｉ受容体、ＣＡＩＸ、ＬＭＰ２、ｇｐ１００、ｂｃｒ－ａｂｌ、チロシナーゼ、ＥｐｈＡ２、フコシルＧＭ１、ｓＬｅ、ＧＭ３、ＴＧＳ５、ＨＭＷＭＡＡ、ｏ－アセチル－ＧＤ２、葉酸受容体ベータ、ＴＥＭ１／ＣＤ２４８、ＴＥＭ７Ｒ、ＣＬＤＮ６、ＧＰＲＣ５Ｄ、ＣＸＯＲＦ６１、ＣＤ９７、ＣＤ１７９ａ、ＡＬＫ、ポリシアル酸、ＰＬＡＣ１、ＧｌｏｂｏＨ、ＮＹ－ＢＲ－１、ＵＰＫ２、ＨＡＶＣＲ１、ＡＤＲＢ３、ＰＡＮＸ３、ＧＰＲ２０、ＬＹ６Ｋ、ＯＲ５１Ｅ２、ＴＡＲＰ、ＷＴ１、ＮＹ－ＥＳＯ－１、ＬＡＧＥ－１ａ、ＭＡＧＥ－Ａ１、レグマイン、ＨＰＶ　Ｅ６、Ｅ７、ＭＡＧＥ　Ａ１、ＥＴＶ６－ＡＭＬ、精子タンパク質１７、ＸＡＧＥ１、Ｔｉｅ　２、ＭＡＤ－ＣＴ－１、ＭＡＤ－ＣＴ－２、Ｆｏｓ関連抗原１、ｐ５３、ｐ５３変異体、プロスタイン、サバイビンおよびテロメラーゼ、ＰＣＴＡ－１／ガレクチン８、ＭｅｌａｎＡ／ＭＡＲＴ１、Ｒａｓ変異体、ｈＴＥＲＴ、肉腫　転座切断点、ＭＬ－ＩＡＰ、ＥＲＧ（ＴＭＰＲＳＳ２　ＥＴＳ融合遺伝子）、ＮＡ１７、ＰＡＸ３、アンドロゲン受容体、サイクリンＢ１、ＭＹＣＮ、ＲｈｏＣ、ＴＲＰ－２、ＣＹＰ１Ｂ１、ＢＯＲＩＳ、ＳＡＲＴ３、ＰＡＸ５、ＯＹ－ＴＥＳ１、ＬＣＫ、ＡＫＡＰ－４、ＳＳＸ２、ＲＡＧＥ－１、ヒトテロメラーゼ逆転写酵素、ＲＵ１、ＲＵ２、腸内カルボキシルエステラーゼ、ｍｕｔ　ｈｓｐ７０－２、ＣＤ７９ａ、ＣＤ７９ｂ、ＣＤ７２、ＬＡＩＲ１、ＦＣＡＲ、ＬＩＬＲＡ２、ＣＤ３００ＬＦ、ＣＬＥＣ１２Ａ、ＢＳＴ２、ＥＭＲ２、ＬＹ７５、ＧＰＣ３、ＦＣＲＬ５、およびＩＧＬＬ１からなる群から選択される腫瘍抗原に結合する、実施形態３８６に記載の改変細胞。

【０６１２】

３８８、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、または一次シグナル伝達ドメインおよび共刺激シグナル伝達ドメインを含み、共刺激シグナル伝達ドメインが、ＣＤ２７、ＣＤ２８、４－１ＢＢ（ＣＤ１３７）、ＯＸ４０、ＣＤ３０、ＣＤ４０、ＰＤ－１、ＩＣＯＳ、リンパ球機能関連抗原－１（ＬＦＡ－１）、ＣＤ２、ＣＤ７、ＬＩＧＨＴ、ＮＫＧ２Ｃ、Ｂ７－Ｈ３、ＣＤ８３に特異的に結合するリガンド、ＣＤＳ、ＩＣＡＭ－１、ＧＩＴＲ、ＢＡＦＦＲ、ＨＶＥＭ（ＬＩＧＨＴＲ）、ＳＬＡＭＦ７、ＮＫｐ８０（ＫＬＲＦ１）、ＣＤ１６０、ＣＤ１９、ＣＤ４、ＣＤ８α、ＣＤ８ベータ、ＩＬ２Ｒ　ベータ、ＩＬ２Ｒ　ガンマ、ＩＬ７Ｒ　α、ＩＴＧＡ４、ＶＬＡ１、ＣＤ４９ａ、ＩＴＧＡ４、ＩＡ４、ＣＤ４９Ｄ、ＩＴＧＡ６、ＶＬＡ－６、ＣＤ４９ｆ、ＩＴＧＡＤ、ＣＤ１１ｄ、ＩＴＧＡＥ、ＣＤ１０３、ＩＴＧＡＬ、ＣＤ１１ａ、ＬＦＡ－１、ＩＴＧＡＭ、ＣＤ１１ｂ、ＩＴＧＡＸ、ＣＤ１１ｃ、ＩＴＧＢ１、ＣＤ２９、ＩＴＧＢ２、ＣＤ１８、ＬＦＡ－１、ＩＴＧＢ７、ＴＮＦＲ２、ＴＲＡＮＣＥ／ＲＡＮＫＬ、ＤＮＡＭ１（ＣＤ２２６）、ＳＬＡＭＦ４（ＣＤ２４４、２Ｂ４）、ＣＤ８４、ＣＤ９６（Ｔａｃｔｉｌｅ）、ＣＥＡＣＡＭ１、ＣＲＴＡＭ、Ｌｙ９（ＣＤ２２９）、ＣＤ１６０（ＢＹ５５）、ＰＳＧＬ１、ＣＤ１００（ＳＥＭＡ４Ｄ）、ＣＤ６９、ＳＬＡＭＦ６（ＮＴＢ－Ａ、Ｌｙ１０８）、ＳＬＡＭ（ＳＬＡＭＦ１、ＣＤ１５０、ＩＰＯ－３）、ＢＬＡＭＥ（ＳＬＡＭＦ８）、ＳＥＬＰＬＧ（ＣＤ１６２）、ＬＴＢＲ、ＬＡＴ、ＧＡＤＳ、ＳＬＰ－７６、ＰＡＧ／Ｃｂｐ、ＮＫｐ４４、ＮＫｐ３０、ＮＫｐ４６、およびＮＫＧ２Ｄからなる群から選択されるタンパク質の機能的シグナル伝達ドメインを含む、実施形態３８６および３８７のいずれか一項に記載の改変細胞。

【０６１３】

３８９、抗原結合分子が改変ＴＣＲである、実施形態３５４－３８４のいずれか一項に記載の改変細胞。

【０６１４】

３９０、ＴＣＲが、患者において自然発生した腫瘍特異的Ｔ細胞に由来する、実施形態３８９に記載の改変細胞。

【０６１５】

３９１、ＴＣＲが腫瘍抗原に結合する、実施形態３９０に記載の改変細胞。
【０６１６】
３９２、腫瘍抗原が、ＣＥＡ、ｇｐ１００、ＭＡＲＴ－１、ｐ５３、ＭＡＧＥ－Ａ３、またはＮＹ－ＥＳＯ－１を含む、実施形態３９１に記載の改変細胞。
【０６１７】
３９３、ＴＣＲが、ＴＣＲγとＴＣＲδ鎖またはＴＣＲαとＴＣＲβ鎖、またはそれらの組み合わせを含む、実施形態３９１に記載の改変細胞。
【０６１８】
３９４、抗原結合分子を含む改変細胞であって、前記改変細胞におけるＩＬ－１２の発現および／または機能が増加または増強される、改変細胞。
【０６１９】
３９５、抗原結合分子を含む改変細胞であって、前記改変細胞におけるＩＬ－６の発現および／または機能が増加または増強される、改変細胞。
【０６２０】
３９６、抗原結合分子を含む改変細胞であって、前記改変細胞におけるＩＬ－６およびＩＦＮγの発現および／または機能が増加または増強される、改変細胞。
【０６２１】
３９７、抗原結合分子を含む改変細胞であって、前記改変細胞におけるＩＦＮγの発現および／または機能が増加または増強される、改変細胞。
【０６２２】
３９８、実施形態３９４および３９６に記載の改変細胞を含む、複数の改変細胞。
【０６２３】
３９９、実施形態３９４、３９５、３９６、または３９７に記載の改変細胞のうちの少なくとも１つを含む、複数の改変細胞。
【０６２４】
４００、抗原結合分子が、ＷＢＣの抗原（例えば、ＣＤ１９）に結合するＣＡＲである、実施形態３９８または３９９に記載の改変細胞。
【０６２５】
４０１、抗原結合分子が、固形腫瘍抗原（例えば、ｔＭＵＣ１）に結合するＣＡＲである、実施形態３９８および３９９のいずれか一項に記載の複数の改変細胞。
【０６２６】
４０２、ＩＬ－１２をコードするポリヌクレオチドを含む第１の改変細胞、および／またはＩＬ－６およびＩＦＮγをコードするポリヌクレオチドを含む第２の改変細胞を含み、抗原結合分子が、ＷＢＣの抗原（例えば、ＣＤ１９）に結合するＣＡＲであり、ＩＬ－１２、ＩＬ－６、およびＩＦＮγの発現がＮＦＡＴプロモーターによって制御される、実施形態３９８および３９９のいずれか一項に記載の複数の改変細胞。
【０６２７】
４０３、改変細胞が、ＩＬ－１２、ＩＬ－６およびＩＦＮγ、ＩＬ－１６、またはＩＦＮγをコードするポリヌクレオチドを含む、前述の実施形態３９４－４０１のいずれか一項に記載の改変細胞。
【０６２８】
４０４、ポリヌクレオチドが、ＮＦＡＴをコードするポリヌクレオチドに作動的に連結される、実施形態４０３に記載の改変細胞。
【０６２９】
４０５、ＩＬ－１２、ＩＬ－６およびＩＦＮγ、ＩＬ－１６、またはＩＦＮγの発現が、改変細胞が活性化されたときに、改変細胞において増強される、実施形態４０４に記載の改変細胞。
【０６３０】
４０６、ＩＬ－１２をコードするポリヌクレオチドが、発現されたＩＬ－１２の維持および／または機能が酸素感受性であるように、ＨＩＦ　ＶＨＬ結合ドメインに関連している

、実施形態４０４に記載の改変細胞。
【０６３１】
４０７、複数の改変細胞が、固形腫瘍抗原に結合する追加の結合分子（例えば、ＣＡＲまたはＴＣＲ）を含む追加の改変細胞をさらに含む、実施形態４００に記載の複数の改変細胞。
【０６３２】
４０８、追加の改変細胞が、固形腫瘍抗原に結合する追加のＣＡＲである、実施形態４０７に記載の複数の改変細胞。
【０６３３】
４０９、改変細胞が、被検体または健康なドナーに由来するヒトＴ細胞である、実施形態３９４－４０８のいずれか一項に記載の改変細胞。
【０６３４】
４１０、細胞が免疫エフェクター細胞である、実施形態３９４－４０９のいずれか一項に記載の改変細胞。
【０６３５】
４１１、免疫エフェクター細胞がＴ細胞またはＮＫ細胞である、実施形態４１０に記載の改変細胞。
【０６３６】
４１２、免疫エフェクター細胞がＴ細胞である、実施形態４１１に記載の改変細胞。
【０６３７】
４１３、Ｔ細胞が、ＣＤ４＋Ｔ細胞、ＣＤ８＋Ｔ細胞、またはそれらの組み合わせである、実施形態４１２に記載の改変細胞。
【０６３８】
４１４、細胞がヒト細胞である、実施形態３５４－４１２のいずれか一項に記載の改変細胞。
【０６３９】
４１５、改変細胞が２つ以上の結合分子を含む、実施形態３５４－４１２のいずれか一項に記載の改変細胞。
【０６４０】
４１６、複数の改変細胞が、ＷＢＣの抗原（例えば、ＣＤ１９）に結合するＣＡＲと、固形腫瘍抗原（例えば、ｔＭＵＣ１）に結合するＣＡＲとを含む改変細胞を含む、実施形態３５４－４１５のいずれか一項に記載の複数の改変細胞。
【０６４１】
４１７、改変細胞が、ＰＤ１のドミナントネガティブ形態を含む、実施形態３５４－４１６のいずれか一項に記載の改変細胞。
【０６４２】
４１８、治療薬をコードするポリヌクレオチドに動作可能に連結されたプロモーターをコードするポリヌクレオチドと、ＷＢＣの細胞表面分子に結合するＣＡＲをコードするポリヌクレオチドとを含む、ポリヌクレオチド。ポリヌクレオチドの例を図５６に示す。
【０６４３】
４１９、プロモーターが、Ｈｉｆ１ａ、ＮＦＡＴ、ＦＯＸＰ３、ＮＦＫＢ、ＡＰ－１、ＡＴ－ｈｏｏｋ、および／またはＮＦｋＢのうちの少なくとも１つを含む、実施形態４１８に記載のポリヌクレオチド。
【０６４４】
４２０、プロモーターが、ポリヌクレオチドを含む細胞が細胞の活性化に応答して治療薬を発現するようなＮＦＡＴである、実施形態４１８に記載のポリヌクレオチド。
【０６４５】
４２１、細胞表面分子が、ＣＤ１９、ＣＤ２２、ＣＤ２０、ＢＣＭＡ、ＣＤ５、ＣＤ７、ＣＤ２、ＣＤ１６、ＣＤ５６、ＣＤ３０、ＣＤ１４、ＣＤ６８、ＣＤ１１ｂ、ＣＤ１８、ＣＤ１６９、ＣＤ１ｃ、ＣＤ３３、ＣＤ３８、ＣＤ１３８、またはＣＤ１３である、実施

形態４１８－４２０のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。
【０６４６】
４２２、細胞表面分子が、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ２２、またはＢＣＭＡである、実施形態４１８－４２０のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。
【０６４７】
４２３、細胞表面分子が、ＣＤ１９またはＢＣＭＡである、実施形態４１８－４２０のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。
【０６４８】
４２４、治療薬がサイトカインを含む、実施形態４１８－４２３のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。
【０６４９】
４２５、治療薬が、ＩＦＮ－γ、ＩＬ－２、ＩＬ－６、ＩＬ－７、ＩＬ－１５、ＩＬ－１７、またはＩＬ－２３のうちの少なくとも１つを含む、実施形態４１８－４２３のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。
【０６５０】
４２６、治療薬がＩＬ－１２を含む、実施形態４１８－４２３のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。
【０６５１】
４２７、治療薬が、ＩＬ－６、ＩＦＮγ、またはそれらの組み合わせを含む、実施形態４１８－４２３のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。
【０６５２】
４２８、治療薬をコードするポリヌクレオチドが、ポリヌクレオチドを含む細胞による治療薬の発現が酸素レベルによって制御されるように、治療薬に連結されたＨＩＦ　ＶＨＬ結合ドメインをさらにコードする、実施形態４１８－４２７のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。
【０６５３】
４２９、実施形態４１８－４２８のいずれか一項に記載のポリヌクレオチドと、固形腫瘍抗原に結合するＣＡＲをコードする追加のポリヌクレオチドとを含む複数のポリヌクレオチドを含む、組成物。
【０６５４】
４３０、実施形態４１８－４２８のいずれか一項に記載の２つポリヌクレオチドと、固形腫瘍抗原に結合するＣＡＲをコードする追加のポリヌクレオチドとを含む組成物であって、２つのポリヌクレオチドの治療薬が異なる、組成物。
【０６５５】
４３１、固形腫瘍抗原に結合するＣＡＲをコードする追加のポリヌクレオチドが、実施形態４１８－４２８のいずれか一項に記載の分子または治療薬をコードするポリヌクレオチドをさらに含む、実施形態４２９および４３０のいずれか一項に記載の組成物。
【０６５６】
４３２、分子が、改変されたチェックポイントタンパク質（例えば、ＰＤ１またはＰＤＬ－１のドミナントネガティブ形態）である、実施形態４３１に記載の組成物。
【０６５７】
４３３、実施形態４１８－４２８のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド、および／または実施形態４２９－４３２のいずれか一項に記載の組成物を含む、改変細胞。
【０６５８】
４３４、腫瘍を有する被検体のＴ細胞応答を誘発、誘導または増強し、または被検体を治療する方法であって、実施形態４３３に記載の改変細胞を含む医薬組成物の有効量を投与することを含む、方法。
【０６５９】
４３４、腫瘍が固形腫瘍である、実施形態４３４に記載の方法。
【０６６０】

４３５、実施形態４１８－４２８のいずれか一項に記載のポリヌクレオチドを含む、改変細胞。
【０６６１】
４３６、白血病、リンパ腫、または多発性骨髄腫を有する被検体のＴ細胞応答を誘発、誘導または増強し、または被検体を治療する方法であって、実施形態４３５に記載の改変細胞を含む医薬組成物の有効量を投与することを含む、方法。
【０６６２】
４３７、ＣＡＲがＣＤ１９に結合し、被検体が白血病またはリンパ腫を有し、治療薬がＩＬ－６およびＩＦＮγを含む、実施形態４３６に記載の方法。
【０６６３】
４３８、改変細胞が、ＩＬ－１２をコードするポリヌクレオチドをさらに含む、実施形態４３７に記載の方法。
【０６６４】
４３９、ＣＡＲがＢＣＭＡに結合し、被検体が骨髄腫を有し、治療薬がＩＬ－６およびＩＦＮγを含む、実施形態４３６に記載の方法。
【０６６５】
４４０、改変細胞が、ＩＬ－１２をコードするポリヌクレオチドをさらに含む、実施形態４３９に記載の方法。
【０６６６】
４４１、癌を有する被検体を治療する方法であって、
Ｔ細胞を、Ｂ細胞抗原および１つ以上のサイトカインに結合するＣＡＲをコードする第１のポリヌクレオチドと、固形腫瘍抗原に結合するＣＡＲをコードする第２のポリヌクレオチドとを含む複数のポリヌクレオチドと接触させて、改変Ｔ細胞を得ることと、
改変Ｔ細胞の有効量を被検体に投与することと、を含む、方法。
【０６６７】
４４２、癌を有する被検体の治療を増強するための方法であって、
Ｔ細胞を、Ｂ細胞抗原および１つ以上のサイトカインに結合するＣＡＲをコードする第１のポリヌクレオチドと、固形腫瘍抗原に結合するＣＡＲをコードする第２のポリヌクレオチドとを含む複数のポリヌクレオチドと接触させて、改変Ｔ細胞を得ることと、
改変細胞の有効量を被検体に投与することと、を含み、改変Ｔ細胞が、ＣＡＲ　Ｔ細胞注入に対するＴ細胞応答を増強し、前記Ｔ細胞応答が、固形腫瘍抗原に結合するＣＡＲを含む改変Ｔ細胞を投与された被検体、Ｂ細胞抗原に結合するＣＡＲを含む改変Ｔ細胞を投与された被検体、またはそれらの組み合わせと比較して、Ｔ細胞増殖、Ｔ細胞の活性化、サイトカインの放出、および腫瘍成長の阻害の少なくとも１つを含む、方法。
【０６６８】
４４３、改変Ｔ細胞を培養することをさらに含む、実施形態４４１または４４２に記載の方法。
【０６６９】
４４４、１つ以上のサイトカインが、ＩＬ－６および／またはＩＦＮγを含む、実施形態４４１または４４２に記載の方法。
【０６７０】
４４５、改変Ｔ細胞の少なくとも一部における１つ以上のタンパク質の発現および／または機能が増加または増強され、１つ以上のタンパク質が、ＩＬ－６もしくはその誘導体、ＩＦＮγもしくはその誘導体、またはそれらの組み合わせを含む、実施形態４４１または４４２に記載の方法。
【０６７１】
４４６、改変Ｔ細胞の少なくとも一部が、改変Ｔ細胞の少なくとも一部の活性化または低酸素、またはそれらの組み合わせに応答して、１つ以上のタンパク質を発現または分泌する、実施形態４４４に記載の方法。
【０６７２】

４４７、ＩＬ－６がヒトＩＬ－６であり、ＩＦＮγがヒトＩＦＮγである、実施形態４４４に記載の方法。
【０６７３】
４４８、改変Ｔ細胞が、１つ以上のタンパク質をコードする外因性ポリヌクレオチドを含む、実施形態４４４に記載の方法。
【０６７４】
４４９、外因性ポリヌクレオチドが、組換えＤＮＡ構築物、ｍＲＮＡ、またはウイルスベクターで改変Ｔ細胞に存在する、実施形態４４８に記載の方法。
【０６７５】
４５０、外因性ポリヌクレオチドが、配列番号２８７をコードするポリヌクレオチドと、配列番号３２８をコードするポリヌクレオチドとを含む、実施形態４４８に記載の方法。
【０６７６】
４５１、外因性ポリヌクレオチドが、改変細胞における１つ以上のタンパク質の発現および／または分泌を調節する転写モジュレーターへの結合部位を含むプロモーターを含む、実施形態４４８に記載の方法。
【０６７７】
４５２、転写モジュレーターが、Ｈｉｆ１ａ、ＮＦＡＴ、ＦＯＸＰ３、またはＮＦｋＢであるか、またはそれらを含む、実施形態４５１に記載の方法。
【０６７８】
４５３、抗原結合分子および１つ以上のタンパク質がポリタンパク質の形態で産生され、前記ポリタンパク質が切断されて別個の抗原結合分子および１つ以上の治療薬分子を生成し、切断性部分が抗原結合分子と１つ以上のタンパク質の間に存在する、実施形態４４４に記載の方法。
【０６７９】
４５４、複数のポリヌクレオチドが、Ｂ細胞抗原およびＩＬ－１２またはその誘導体に結合するＣＡＲをコードする第３のポリヌクレオチドを含む、実施形態４４４に記載の方法。
【０６８０】
４５５、改変Ｔ細胞が、改変Ｔ細胞の活性化もしくは低酸素、またはそれらの組み合わせに応答して、ヒトＩＬ－１２を発現および分泌する、実施形態４５４に記載の方法。
４５６、ＣＡＲが、細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、および細胞内ドメインを含み、細胞外ドメインが抗原に結合する、実施形態４４１－４５５のいずれか一項に記載の方法。
【０６８１】
４５７、ＣＡＲが、ＴＳＨＲ、ＣＤ１９、ＣＤ１２３、ＣＤ２２、ＣＤ３０、ＣＤ１７１、ＣＳ－１、ＣＬＬ－１、ＣＤ３３、ＥＧＦＲｖＩＩＩ、ＧＤ２、ＧＤ３、ＢＣＭＡ、Ｔｎ　Ａｇ、ＰＳＭＡ、ＲＯＲ１、ＦＬＴ３、ＦＡＰ、ＴＡＧ７２、ＣＤ３８、ＣＤ４４ｖ６、ＣＥＡ、ＥＰＣＡＭ、Ｂ７Ｈ３、ＫＩＴ、ＩＬ－１３Ｒａ２、メソテリン、ＩＬ－１１Ｒａ、ＰＳＣＡ、ＰＲＳＳ２１、ＶＥＧＦＲ２、ＬｅｗｉｓＹ、ＣＤ２４、ＰＤＧＦＲ－ベータ、ＳＳＥＡ－４、ＣＤ２０、葉酸受容体α、ＥＲＢＢ２（Ｈｅｒ２／ｎｅｕ）、ＭＵＣ１、ＥＧＦＲ、ＮＣＡＭ、プロスターゼ、ＰＡＰ、ＥＬＦ２Ｍ、エフリンＢ２、ＩＧＦ－Ｉ受容体、ＣＡＩＸ、ＬＭＰ２、ｇｐ１００、ｂｃｒ－ａｂｌ、チロシナーゼ、ＥｐｈＡ２、フコシルＧＭ１、ｓＬｅ、ＧＭ３、ＴＧＳ５、ＨＭＷＭＡＡ、ｏ－アセチル－ＧＤ２、葉酸受容体ベータ、ＴＥＭ１／ＣＤ２４８、ＴＥＭ７Ｒ、ＣＬＤＮ６、ＧＰＲＣ５Ｄ、ＣＸＯＲＦ６１、ＣＤ９７、ＣＤ１７９ａ、ＡＬＫ、ポリシアル酸、ＰＬＡＣ１、ＧｌｏｂｏＨ、ＮＹ－ＢＲ－１、ＵＰＫ２、ＨＡＶＣＲ１、ＡＤＲＢ３、ＰＡＮＸ３、ＧＰＲ２０、ＬＹ６Ｋ、ＯＲ５１Ｅ２、ＴＡＲＰ、ＷＴ１、ＮＹ－ＥＳＯ－１、ＬＡＧＥ－１ａ、ＭＡＧＥ－Ａ１、レグマイン、ＨＰＶ　Ｅ６、Ｅ７、ＭＡＧＥ　Ａ１、ＥＴＶ６－ＡＭＬ、精子タンパク質１７、ＸＡＧＥ１、Ｔｉｅ　２、ＭＡＤ－ＣＴ－１、ＭＡＤ－ＣＴ－２、Ｆｏｓ関連抗原１、ｐ５３、ｐ５３変異体、プロスタイン、サバイビンおよびテロメラーゼ、ＰＣＴＡ－１／ガレクチン８、ＭｅｌａｎＡ／ＭＡＲＴ１、Ｒａｓ変異体、

ｈＴＥＲＴ、肉腫　転座切断点、ＭＬ－ＩＡＰ、ＥＲＧ（ＴＭＰＲＳＳ２　ＥＴＳ融合遺伝子）、ＮＡ１７、ＰＡＸ３、アンドロゲン受容体、サイクリンＢ１、ＭＹＣＮ、ＲｈｏＣ、ＴＲＰ－２、ＣＹＰ１Ｂ１、ＢＯＲＩＳ、ＳＡＲＴ３、ＰＡＸ５、ＯＹ－ＴＥＳ１、ＬＣＫ、ＡＫＡＰ－４、ＳＳＸ２、ＲＡＧＥ－１、ヒトテロメラーゼ逆転写酵素、ＲＵ１、ＲＵ２、腸内カルボキシルエステラーゼ、ｍｕｔ　ｈｓｐ７０－２、ＣＤ７９ａ、ＣＤ７９ｂ、ＣＤ７２、ＬＡＩＲ１、ＦＣＡＲ、ＬＩＬＲＡ２、ＣＤ３００ＬＦ、ＣＬＥＣ１２Ａ、ＢＳＴ２、ＥＭＲ２、ＬＹ７５、ＧＰＣ３、ＦＣＲＬ５、およびＩＧＬＬ１に結合する、実施形態４５６に記載の方法。

【０６８２】

４５８、細胞内ドメインが、ＣＤ２７、ＣＤ２８、４－１ＢＢ（ＣＤ１３７）、ＯＸ４０、ＣＤ３０、ＣＤ４０、ＰＤ－１、ＩＣＯＳ、リンパ球機能関連抗原－１（ＬＦＡ－１）、ＣＤ２、ＣＤ７、ＬＩＧＨＴ、ＮＫＧ２Ｃ、Ｂ７－Ｈ３、ＣＤ８３に特異的に結合するリガンド、ＣＤＳ、ＩＣＡＭ－１、ＧＩＴＲ、ＢＡＦＦＲ、ＨＶＥＭ（ＬＩＧＨＴＲ）、ＳＬＡＭＦ７、ＮＫｐ８０（ＫＬＲＦ１）、ＣＤ１６０、ＣＤ１９、ＣＤ４、ＣＤ８α、ＣＤ８ベータ、ＩＬ２Ｒ　ベータ、ＩＬ２Ｒ　ガンマ、ＩＬ７Ｒ　α、ＩＴＧＡ４、ＶＬＡ１、ＣＤ４９ａ、ＩＴＧＡ４、ＩＡ４、ＣＤ４９Ｄ、ＩＴＧＡ６、ＶＬＡ－６、ＣＤ４９ｆ、ＩＴＧＡＤ、ＣＤ１１ｄ、ＩＴＧＡＥ、ＣＤ１０３、ＩＴＧＡＬ、ＣＤ１１ａ、ＬＦＡ－１、ＩＴＧＡＭ、ＣＤ１１ｂ、ＩＴＧＡＸ、ＣＤ１１ｃ、ＩＴＧＢ１、ＣＤ２９、ＩＴＧＢ２、ＣＤ１８、ＬＦＡ－１、ＩＴＧＢ７、ＴＮＦＲ２、ＴＲＡＮＣＥ／ＲＡＮＫＬ、ＤＮＡＭ１（ＣＤ２２６）、ＳＬＡＭＦ４（ＣＤ２４４、２Ｂ４）、ＣＤ８４、ＣＤ９６（Ｔａｃｔｉｌｅ）、ＣＥＡＣＡＭ１、ＣＲＴＡＭ、Ｌｙ９（ＣＤ２２９）、ＣＤ１６０（ＢＹ５５）、ＰＳＧＬ１、ＣＤ１００（ＳＥＭＡ４Ｄ）、ＣＤ６９、ＳＬＡＭＦ６（ＮＴＢ－Ａ、Ｌｙ１０８）、ＳＬＡＭ（ＳＬＡＭＦ１、ＣＤ１５０、ＩＰＯ－３）、ＢＬＡＭＥ（ＳＬＡＭＦ８）、ＳＥＬＰＬＧ（ＣＤ１６２）、ＬＴＢＲ、ＬＡＴ、ＧＡＤＳ、ＳＬＰ－７６、ＰＡＧ／Ｃｂｐ、ＮＫｐ４４、ＮＫｐ３０、ＮＫｐ４６、およびＮＫＧ２Ｄからなる群から選択される共刺激分子の細胞内ドメインを含む共刺激ドメインを含む、実施形態４５７に記載の方法。

【０６８３】

４５９、ＣＡＲが、ＣＤ１９、ＣＤ２２、ＣＤ２０、ＢＣＭＡ、ＣＤ５、ＣＤ７、ＣＤ２、ＣＤ１６、ＣＤ５６、ＣＤ３０、ＣＤ１４、ＣＤ６８、ＣＤ１１ｂ、ＣＤ１８、ＣＤ１６９、ＣＤ１ｃ、ＣＤ３３、ＣＤ３８、ＣＤ１３８、およびＣＤ１３からなる群から選択されるＢ細胞抗原に結合する、実施形態４５６に記載の方法。

【０６８４】

４６０、癌が甲状腺癌であり、Ｂ細胞抗原がＣＤ１９であり、固形腫瘍抗原がＴＳＨＲである、実施形態４４１－４５９のいずれか一項に記載の方法。

【０６８５】

４６１、癌が結腸直腸癌であり、Ｂ細胞抗原がＣＤ１９であり、固形腫瘍抗原がＧＵＣＹ２Ｃである、実施形態４４１－４５９のいずれか一項に記載の方法。

【０６８６】

４６２、ＴＳＨＲまたはＧＵＣＹ２Ｃに結合する第１のＣＡＲ　Ｔ細胞集団と、ＣＤ１９に結合する第２のＣＡＲ　Ｔ細胞集団とを含む医薬組成物であって、第２のＣＡＲ細胞集団の１つ以上のサイトカインの発現が増強され、１つ以上のサイトカインが、ＩＬ－６、ＩＬ－１２、およびＩＦＮγのうちの少なくとも１つを含む、医薬組成物。

【０６８７】

４６３、ＣＤ１０およびＴＳＨＲまたはＧＵＣＹ２Ｃに結合する第３のＣＡＲ　Ｔ細胞をさらに含む、実施形態４６２に記載の医薬組成物。

【０６８８】

４６４、実施形態４４１－４６１のいずれか一項に記載の改変細胞を含む、医薬組成物。

【０６８９】

４６５、サイトカインの放出を増強する方法であって、

１つ以上のサイトカインをコードするポリヌクレオチドを細胞に導入して改変細胞を得ること、または１つ以上のサイトカインの発現および／または機能を増強する分子を細胞に導入して改変細胞を得ることと、改変細胞を、抗原（例えば、固形腫瘍抗原）を含む細胞と接触させることと、
改変細胞が放出するサイトカインのレベルを測定することと、を含み、抗原を発現する細胞に応答して放出されるサイトカインのレベルが、ポリヌクレオチドまたは分子を導入せず、抗原を発現する細胞と接触させた細胞によって放出されるサイトカインのレベルよりも高い、方法。

【０６９０】

４６６、１つ以上のサイトカインがＩＬ－６および／またはＩＦＮγを含み、改変細胞が、抗原を発現する細胞に応答してＩＬ－６および／またはＩＦＮγを過剰発現し、細胞に応答して改変細胞によって放出されるサイトカインのレベルが、ＩＬ－６および／またはＩＦＮγを過剰発現しない細胞によって放出されるサイトカインのレベルよりも高い、実施形態４６５に記載の方法。

【０６９１】

４６７、改変細胞がさらにＩＬ－１２を過剰発現し、抗原を発現する細胞に応答して改変細胞によって放出されるサイトカインのレベルが、ＩＬ－１２ではなくＩＬ－６および／またはＩＦＮγを過剰発現する細胞によって放出されるサイトカインのレベルよりも高い、実施形態４６６に記載の方法。

【０６９２】

４６８、サイトカインの放出が、ＩＬ６、ＩＦＮγ、ＴＮＦ－α、ＧＺＭＢのうちの少なくとも１つのサイトカインの放出を含む、実施形態４６７に記載の方法。

【０６９３】

４６８、Ｔ細胞応答を増強する方法であって、ＩＦＮγをコードするポリヌクレオチドをＴ細胞に導入することと、Ｔ細胞を培養することと、Ｔ細胞を、抗原を発現する細胞と接触させることと、抗原を発現する細胞に応答するＴ細胞のＴ細胞応答を測定することと、を含み、Ｔ細胞のＴ細胞応答のレベルが、ＩＦＮγをコードするポリヌクレオチドを含まないＴ細胞のＴ細胞応答のレベルよりも高い、方法。

【０６９４】

４６９、ＩＬ－６をコードするポリヌクレオチドをＴ細胞に導入することをさらに含み、Ｔ細胞のＴ細胞応答のレベルが、ＩＬ－６をコードするポリヌクレオチドを含まずＩＦＮγをコードするポリヌクレオチドを含むＴ細胞のＴ細胞応答のレベルよりも高い、実施形態４６８に記載の方法。

【０６９５】

４７０、Ｔ細胞応答が、ＩＬ－２、ＩＬ－６、ＴＮＦα、またはＩＦＮγのうちの少なくとも１つを含むサイトカインの放出を含む、実施形態４６８または４６９に記載の方法。

【０６９６】

４７１、Ｔ細胞応答を増強する方法であって、ＩＬ－６をコードするポリヌクレオチドをＴ細胞に導入することと、Ｔ細胞を培養することと、Ｔ細胞を、抗原を発現する細胞と接触させることと、抗原を発現する細胞に応答するＴ細胞のＴ細胞応答のレベルを測定することと、を含み、Ｔ細胞のＴ細胞応答のレベルが、ＩＬ－６をコードするポリヌクレオチドを含まないＴ細胞のＴ細胞応答のレベルよりも高い、方法。

【０６９７】

４７２、ＩＬ－１２をコードするポリヌクレオチドをＴ細胞に導入することをさらに含み、Ｔ細胞のＴ細胞応答のレベルが、ＩＬ－１２をコードするポリヌクレオチドを含まずＩＬ－６をコードするポリヌクレオチドを含むＴ細胞のＴ細胞応答のレベルよりも高い、実施形態４７１に記載の方法。

【０６９８】

４７３、Ｔ細胞応答が、ＩＬ－１２、ＴＮＦα、およびＩＦＮγのうちの少なくとも１つを含むサイトカインの放出を含む、実施形態４７１または４７２に記載の方法。

【０６９９】
４７４、改変細胞またはＴ細胞が、実施形態４６５－４７３のいずれか一項に記載の結合分子を含む、実施形態４６５－４７３のいずれか一項に記載の方法。
【０７００】
４７５、抗原が固形腫瘍抗原またはＷＢＣ抗原である、実施形態４６５－４７３のいずれか一項に記載の方法。
【０７０１】
４７６、細胞が、Ｔ細胞、ＮＫ細胞、ＤＣｓ、および／またはマクロファージである、実施形態４６５－４６８、４７４、または４７５のいずれか一項に記載の方法。
【０７０２】
４７７、細胞またはＴ細胞がヒト細胞である、実施形態４６５－４７５のいずれか一項に記載の方法。
【０７０３】
４７８、細胞がヒトＴ細胞である、実施形態４６５－４６８、４７４、または４７５のいずれか一項に記載の方法。
【０７０４】
４７９、図５６の実施形態１および実施形態２、および／または表１１に記載の１つ以上のベクターを含む、組成物。実施形態では、１つ以上のベクターが、表１１のベクター１、ベクター２、ベクター３、またはベクター４である。
【０７０５】
４８０、ＣＡＲ　Ｔ細胞を調製する方法であって、健康なドナーまたは被検体からＴ細胞を得ることと、Ｔ細胞を実施形態４７９に記載の組成物と接触させてＣＡＲ　Ｔ細胞を得ることと、ＣＡＲ　Ｔ細胞を培養することと、を含む、方法。
【０７０６】
４８１、単一種類のＣＡＲ分子（例えば、ＣＤ１９　ＣＡＲまたはＴＳＨＲ　ＣＡＲ）を発現するＴ細胞の数が、２種類以上のＣＡＲ（例えば、ＣＤ１９　ＣＡＲおよびＴＳＨＲ　ＣＡＲの両方）を発現するＴ細胞の１．１、１．２、１．３、１．４、１．５、１．６　１．７、１．８、１．９、２、２．５、３、３．５、４、４．５、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、３０、４０、または５０倍以上（例えば、１００、５００、１０００倍）になるように、接触に関連した感染多重度値を決定することをさらに含む、実施形態４８０に記載の方法。
【０７０７】
４８２、単一種類のＣＡＲ分子（例えば、ＣＤ１９　ＣＡＲまたはＴＳＨＲ　ＣＡＲ）を発現するＴ細胞の数が、２種類以上のＣＡＲ（例えば、ＣＤ１９　ＣＡＲおよびＴＳＨＲ　ＣＡＲの両方）を発現するＴ細胞の少なくとも２、５、１０、または２０倍である、実施形態４８０または４８１に記載の方法。
【０７０８】
４８２、単一種類のＣＡＲ分子（例えば、ＣＤ１９　ＣＡＲまたはＴＳＨＲ　ＣＡＲ）を発現するＴ細胞の数が、２種類以上のＣＡＲ（例えば、ＣＤ１９　ＣＡＲおよびＴＳＨＲ　ＣＡＲの両方）を発現するＴ細胞の１．１、１．２、１．３、１．４、１．５、１．６　１．７、１．８、１．９、２、２．５、３、３．５、４、４．５、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、３０、４０、または５０倍以上（例えば、１００、５００、１０００倍）である、実施形態４８０に記載の方法。
【０７０９】
４８３、癌を有する被検体を治療する方法であって、実施形態４８０－４８２のいずれか一項に記載の方法を用いて調製されたＣＡＲ　Ｔ細胞を含む医薬組成物の有効量を被検体に投与することを含む、方法。
【０７１０】
４８４、実施形態１－４８３のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド、改変細胞、細胞集団、融合タンパク質、組成物、または方法を使用して、それを必要とする被検体を治療

する、方法。
【０７１１】
４８５、被検体が癌を有する、実施形態４８４に記載の方法。
【実施例】
【０７１２】
キメラ受容体を発現する細胞による、再発／難治性（Ｒ／Ｒ）の急性リンパ球性白血病（ＡＬＬ）の患者における抗腫瘍効果の確立
【０７１３】
本臨床試験は、ＣＤ１９特異的ＣＡＲ／４－１ＢＢ／ＣＤ３－ζを発現するように改変された自己Ｔ細胞をＲ／Ｒ　ＡＬＬ患者に注入することの安全性と有効性を評価するために設計された。選択基準は以下のとおりである。１）年齢が６０歳以下であること、２）再発または難治性のＣＤ１９＋　ＡＬＬ、３）移植片対宿主病（ＧＶＨＤ）の証拠がなく、免疫抑制療法を必要としない再発したａｌｌｏ－ＨＳＣＴ、４）測定可能な疾患と十分な機能状態および臓器機能。中枢神経系白血病（ＣＮＳＬ）の患者は不適格とした。このプロトコルは、機関審査委員会によって承認された。すべての患者から、書面によるインフォームドコンセントを得た。
【０７１４】
ＣＤ１９に特異的な一本鎖フラグメント可変（ｓｃＦｖ）配列は、クローンＦＭＣ６３に由来する（Ｚｏｌａ　Ｈ．ら．，　Ｉｍｍｕｎｏｌ　Ｃｅｌｌ　Ｂｉｏｌ　１９９１；６９：４１１－２２を参照）。４－１ＢＢ共刺激ドメイン、ＣＤ３ζシグナル伝達ドメイン、およびヒンジと膜貫通ドメインが生成された。抗ＣＤ１９　ｓｃＦｖ（ＳＥＱ　ＩＤ：６）およびヒト４－１ＢＢとＣＤ３ζシグナル伝達ドメインを保有するＣＡＲＴ１９－４－１ＢＢベクターを、以前に記載されたようにレンチウイルス骨格にクローン化した（Ｈｕ　Ｙ．　Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｈｅｍａｔｏｌｏｇｙ＆Ｏｎｃｏｌｏｇｙ　２０１６；　９：７０を参照）。
【０７１５】
レンチウイルスは、２９３Ｔ細胞にＣＡＲＴ１９－４－１ＢＢベクターとウイルスパッケージングプラスミドをトランスフェクトし、－８０℃で凍結し、形質導入の直前に解凍することで産生された。レンチウイルスの上清を回収した。ＣＤ３＋Ｔ細胞は、記載されるように単離、活性化した（Ｋａｌｏｓ　Ｍ．ら．，　Ｓｃｉ　Ｔｒａｎｓｌ　Ｍｅｄ　２０１１；３：９５ｒａ７３を参照）。次に、細胞を、１００　Ｕ／ｍｌのインターロイキン－２（ＩＬ－２）を含むＸ－ＶＩＶＯ　１５培地（Ｌｏｎｚａ社）で培養し、２４－４８時間以内に５：１－１０：１の高感染多重度（ＭＯＩ）でレンチウイルスの上清を形質導入した。ＣＡＲ形質導入Ｔ細胞（ＣＤ１９ＣＡＲ　Ｔ細胞）を入手し、１１日間培養した。投与の３日前に、新鮮な培地に交換した。その後、注入のために輸送されるまで、細胞に対して操作は行われなかった。形質導入効率は、レンチウイルス形質導入後５－７日目にフローサイトメトリー（ＦＡＣＳ）によって評価された。次の抗ヒト抗体として、抗ｈＣＤ４５　ＡＰＣ（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ）、抗ｈＣＤ３　ＦＩＴＣ（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ）、Ｆ（ａｂ’）２フラグメントに特異的なビオチン標識ヤギ－抗マウスＩｇＧ（Ｊａｃｋｓｏｎ　ｉｍｍｕｎｏ－Ｒｅｓｅａｒｃｈ、カタログ番号１１５－０６５－０７２）およびＰＥストレプトアビジン（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ）を使用した。ＣｙｔｏＦＬＥＸフローサイトメーター（Ｂｅｃｋｍａｎ社）を使用してデータを収集した。
【０７１６】
ＣＤ１９ＣＡＲ　Ｔを注入する前に、フローサイトメトリー（ＦＡＣＳ）による形質導入効率の分析およびＣＤ１９　ＣＡＲ　Ｔのインビトロ細胞毒性アッセイを、本明細書に記載されているように各患者に対して実行した。加えて、ＣＤ１９ＣＡＲ　Ｔ培養物について、真菌、細菌、マイコプラズマ、クラミジア、およびエンドトキシンによる汚染の可能性を２度チェックした。ＣＤ１９ＣＡＲ　Ｔを調製するために８日目に患者から白血球アフェレーシスによりＰＢＭＣを得て、ＣＤ１９ＣＡＲ　Ｔ細胞注入の初日を試験日０とし

た。患者には、リンパ球枯渇のコンディショニング治療を実施した。フルダラビンとシクロホスファミドを用いたコンディショニング治療は、骨髄（ＢＭ）と末梢血（ＰＢ）の腫瘍量に応じて変化した。ＣＤ１９ＣＡＲ　Ｔ細胞は、前投薬をせずに、３日間連続して用量を増やしながら患者に直接移入された。毎日、ＣＤ１９ＣＡＲ　Ｔ細胞を病院に輸送し、洗浄、カウント、生存率のチェックを経て、患者への投与準備の後、前記患者を少なくとも２時間綿密に観察した。ＣＲＳは、改訂された評価システムに従って評価された（Ｌｅｅ　ＤＷ．ら．，　Ｂｌｏｏｄ　２０１４；１２４：１８８－９５を参照）。治療中および治療後のその他の毒性は、治療中および治療後の他の毒性は、国立衛生研究所の有害事象共通用語基準バージョン４．０（ｈｔｔｐ：／／ｃｔｅｐ．ｃａｎｃｅｒ．ｇｏｖ／）に従って評価された。治療応答は、フローサイトメトリーおよび形態学的分析によって評価された。可能であれば、患者はキメラ遺伝子の発現レベルについて評価された。応答タイプは、最小残存病変（ＭＲＤ）陰性、完全応答、不完全なカウント回復を伴う完全応答、安定した疾患、および進行性疾患として定義された。

【０７１７】

ＣＤ１９ＣＡＲ　Ｔ細胞注入後の連続ＢＭおよびＰＢサンプルをＫ２ＥＤＴＡ　ＢＤバキュテナーチューブ（ＢＤ）に収集した。患者の新鮮なＰＢおよびＢＭからのＣＤ１９ＣＡＲ　Ｔ細胞の持続性をＦＡＣＳで決定した。測定された絶対ＣＤ３＋　Ｔリンパ球数に基づいて、μｌあたりの循環ＣＤ１９ＣＡＲ　Ｔ細胞数を算出した。同時に、ＣＡＲ　ＤＮＡコピーが、ＣＤ１９ＣＡＲ　Ｔ細胞増殖と持続性を決定する別の方法として評価された。凍結保存されたＰＢおよびＢＭからＱＩＡａｍｐ　ＤＮＡ　Ｂｌｏｏｄ　Ｍｉｎｉ　Ｋｉｔ（Ｑｉａｇｅｎ社）を用いてゲノムＤＮＡを抽出した。ＣＤ１９ＣＡＲ　ＤＮＡコピーを、補足資料に記載されているように、定量的リアルタイムＰＣＲによって評価した。

【０７１８】

血清および脳脊髄液（ＣＳＦ）中のＩＦＮ－γ、ＴＮＦ－α、ＩＬ－４、ＩＬ－６、ＩＬ－１０、ＩＬ－１７などのサイトカインのレベルを、メーカーの指示に従ってマルチプレックス方式で測定した。グレード３または４のＣＲＳ開発の変動に影響を及ぼす可能性のある連続変数と危険因子の比較について、２群間でマンホイットニーＵ検定を用いて比較した。フィッシャーの正確検定を用いて、２群間のグレード３のＣＲＳに対するカテゴリー変数の影響を評価した。相関関係は、順位ベースのスピアマン検定を用いて算出した。全生存期間（ＯＳ）と無白血病生存期間（ＬＦＳ）の確率は、ＯＳについては登録されたすべての患者を、ＬＦＳについてはＭＲＤ陰性の奏効を得た患者を用いて、カプランマイヤー法により決定した。引用されたＰ値はすべて両面性であり、Ｐ値が０．０５未満の場合は統計的に有意であると考えられた。

【０７１９】

ＣＤ１９＋－ＲＦＰと赤色蛍光タンパク質（ＲＦＰ）をＫ５６２細胞にレンチウイルスで形質導入し、それぞれＣＤ１９－ＲＦＰ－Ｋ５６２細胞とＫ５６２－ＲＦＰ細胞を産生した。ＣＤ１９ＣＡＲ　Ｔ細胞の毒性活性は、輸液前に、エフェクター細胞と標的細胞（Ｅ：Ｔ）の比率を変えて、標的細胞、ＣＤ１９－ＲＦＰ－Ｋ５６２細胞またはＫ５６２－ＲＦＰ細胞と共培養することにより測定した。９６ウェルマイクロウェルプレート（Ｎｕｎｃ社）に、１０％のＦＢＳ（Ｇｉｂｃｏ社）を添加したＲＰＭＩ　１６４０培地５０μｌの中に、１ウェルあたり１０^{4}個の標的細胞をプレーティングした。ＣＤ３／ＣＤ２８ビーズを除去し、エフェクターＴ細胞をウェル内の標的細胞と表示されたＥ：Ｔ比で混合した。総体積は１ウェル２００μｌであった。２４時間インキュベーションした後、マルチチャネルピペッターを使用して９６ウェルマイクロウェルプレートで細胞を上下にピペッティングし、細胞を単細胞懸濁液に解離させた。各ウェルで生き残ったＲＦＰ標的細胞の写真を撮り、生き残ったＲＦＰ標的細胞の数をカウントし、エフェクター細胞のないウェルのものと比較した。細胞死率は、（対照サンプル）／対照×１００％として算出した。また、上清を回収し、ヒトＩＦＮ－γバルカインＥＬＩＳＡキット（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ社）を使用して定量した。

【０７２０】

ＱＩＡａｍｐ　ＤＮＡブラッドミニキット（Ｑｉａｇｅｎ社）を用いて、凍結保存された末梢血および骨髄からゲノムＤＮＡを抽出した。定量的なリアルタイムＰＣＲは、７５００リアルタイムＰＣＲシステム（Ａｐｐｌｉｅｄ　Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ社）で、ＡＢＩ２×ＴａｑＭａｎユニバーサルマスターミックスとＡｍｐＥｒａｓｅ　ＵＮＧ（Ａｐｐｌｉｅｄ　Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ社）を使用して３回実施した。ゲノムＤＮＡのマイクログラムあたりのコピー数、１０２－１０８コピー／μＬを含む精製ＣＡＲプラスミドの１０倍連続希釈液の標準曲線から算出した。ＤＮＡ量の正規化には、内部対照遺伝子の増殖を用いた。ＣＤ１９ＣＡＲ導入遺伝子および内部対照遺伝子に特異的なプライマー／プローブは、以前に記載されたとおりである（Ｇｏｋｂｕｇｅｔ　Ｎ．ら．，　Ｂｌｏｏｄ　２０１２；１２０：２０３２－４１およびＯ’Ｂｒｉｅｎ　Ｓ．ら．，　Ｊ　Ｃｌｉｎ　Ｏｎｃｏｌ　２０１３；３１：６７６－８３を参照）。

【０７２１】

治療応答は、フローサイトメトリーと形態によって評価された。可能であれば、キメラ遺伝子（ＣＤ１９ＣＡＲ）の発現レベルを患者で評価した。応答タイプは、前述のように、ＭＲＤ陰性、完全応答、不完全なカウント回復を伴う完全応答、安定した疾患、および進行性疾患として定義された。ＭＲＤ陰性は、フローサイトメトリーで骨髄芽球が０．０１％　未満であると定義された。完全応答は、骨髄芽球が５％未満で、循環芽球がなく、髄外疾患部位がなく、好中球の絶対数が１０００／μＬ以上、血小板が１００，００／μＬ以上であると定義された。不完全なカウント回復を伴う完全応答は、血球減少症を伴う完全応答として定義された。安定した疾患は、完全応答、不完全なカウント回復を伴う完全応答、または進行性疾患の基準を満たさなかった疾患として定義された。進行性疾患は、Ｍ状態が悪化しているか、Ｍ状態に変化がないが、末梢芽球の絶対数が５０％以上増加していると定義された。ＣＤ１９ＣＡＲ　Ｔ細胞療法後、患者は１週間ごとにフォローアップされ、４週間ごとに形態、ＭＲＤ状態、キメラ遺伝子発現およびＣＡＲ　Ｔ細胞を含む骨髄検査を受けた。

【０７２２】

サンプルをゲルチューブに収集し、同日中に遠心分離を行うまで４°Ｃで保存した。次に、すべての血液およびＣＳＦサンプルを５０００ｒｐｍで６分間遠心分離した。その後の分析のために上清を移した。ＢＤサイトメトリービーズアレイヒトＴｈ１／Ｔｈ２／Ｔｈ１７サイトカインキット（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ社）、ＦＣＡＰアレイｖ３．０ソフトウェア（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ社）、およびＢＤ　ＦＡＣＳ　ＣＡＮＴＯ　ＩＩ（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ社）を用いて、メーカーの指示に従って、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－６、ＩＬ－１０、ＩＬ－１７Ａ、ＩＦＮ－γ、およびＴＮＦ－αなどのサイトカインの濃度を測定および分析した。

【０７２３】

骨髄穿刺の日に、赤血球溶解した全ＢＭサンプルを、免疫表現型検査に使用した。芽球の抗原発現、モノクローナル抗体（ｍＡｂｓ）とフルオレセインイソチオシアネート（ＦＩＴＣ）、フィコエリスリン（ＰＥ）、アロフィコシアニン（ＡＰＣ）、およびフィコエリスリン－シアニン７（ＰＥ－Ｃｙ７）の４色の組み合わせを用いて、フローサイトメトリー（ＦＡＣＳＣａｌｉｂｕｒ　フローサイトメーター，　ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ，　Ｓａｎ　Ｊｏｓｅ，　ＣＡ）により、芽球の抗原発現を系統的に分析した。データ分析には、Ｃｅｌｌ－Ｑｕｅｓｔソフトウェア（Ｂｅｃｔｏｎ　Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ社）を使用した。モノクローナル抗体は、ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ社のＣＤ１０－ＡＰＣ、ＣＤ１９－ＦＩＴＣ、ＣＤ２２－ＰＥ、ＣＤ３４－ＰＥ、ＣＤ４５－ＰＥ－Ｃｙ７、ｃｙＣＤ７９ａ－ＰＥ、表面免疫グロブリン（ｓＩｇ）Ｍ－ＰＥ、細胞質免疫グロブリン（ｃＩｇ）Ｍ－ＡＰＣ、およびＢｅｃｋｍａｎ　Ｃｏｕｌｔｅｒ社の、ＣＤ２０－ＡＰＣ、ｓＩｇ－Ｌａｍｄａ－ＦＩＴＣ、ｓＩｇ－カッパ－ＡＰＣから購入した。

【０７２４】

最小残存病変（ＭＲＤ）の調査では、個別に診断された白血病芽球の異常な表現型に基づ

いて、ｍＡｂの組み合わせを行った。ＭＲＤの結果は、有核細胞の中で異常な表現型を持つ細胞の割合として表された。分析したすべてのサンプルにおいて、０．０１％の感度が得られた。装置のセットアップは、品質管理のためにＣａｌｉｂｒｉｔｅＴＭビーズと標準血液サンプル（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ社のＢＤＴＭマルチチェックコントロール、またはＳｔｒｅｃｋ社のＣＤ－ｃｈｅｘＴＭ　Ｐｌｕｓ）を分析することで毎日校正された。

【０７２５】

従来のＣＡＲ　Ｔ細胞は、固形腫瘍の治療には効果的ではなかったようである。したがって、ＣＡＲ　Ｔ細胞を使用して血液腫瘍を治療するデータは、ＣＡＲ　Ｔ細胞を使用して固形腫瘍を治療する際の強化に役立ち得る。ここでは、再発／難治性の慢性リンパ性白血病（Ｒ／Ｒ　ＡＬＬ）の患者３名がＣＤ１９ＣＡＲ　Ｔ細胞で治療された（表５を参照）。これらの結果は、Ｒ／Ｒ　ＡＬＬ患者において、ＣＤ１９ｅｄＣＡＲを発現するＴ細胞が抗腫瘍効果を確立することを示している。さらに、ＣＤ１９ＣＡＲ　Ｔ細胞を注入した後の患者の血中では、ＩＬ－６、ＩＦＮγ、およびＩＬ－１０が他の因子と比較して有意に上昇していた（図１１－１３を参照）。そのため、これらのサイトカインの１つ以上をＣＡＲ　Ｔ細胞で発現させて、固形腫瘍の治療を増強し得る。ＩＬ－１０が抗腫瘍活性を阻害し、ＩＦＮγがＭ２マクロファージを減少させることを考えると（以下の例を参照）、まずＩＬ－６およびＩＦＮγを選択し、改変Ｔ細胞で発現または過剰発現させて固形腫瘍およびリンパ腫を治療する。さらに、ＩＬ－６および／またはＩＦＮγの誘導性発現を有する改変細胞をさらに産生することで、被検体の改変細胞によって引き起こされる重篤な副作用のリスクを低減または回避する。

【０７２６】

【表５】

表５

患者ＩＤ	腫瘍種類	ＣＡＲＴの投与量（×10E6/kg）	応答	ＣＲＳグレード
００１	Ｂ－ＡＬＬ	４．８	ＭＲＤ（－）	３
００２	Ｂ－ＡＬＬ	１．７	ＭＲＤ（－）	４
００３	Ｂ－ＡＬＬ	２．８	ＭＲＤ（－）	３

【０７２７】

＜ＩＦＮγを発現する改変細胞によるＭ２マクロファージの減少＞

固形腫瘍組織には、腫瘍細胞や一部の免疫細胞など、様々な種類の細胞が存在することが報告されている。その中で、マクロファージは免疫細胞の主要な細胞で、主にＭ２マクロファージである。この固形腫瘍Ｍ２型マクロファージは、腫瘍組織内に存在し、サイトカインを継続的に分泌して腫瘍細胞に栄養を与えている。図１４および１５は、マクロファージの培養のサイトメトリーアッセイの結果、および添加されたサイトカインに応答した細胞表現型の変化を示す。Ｍ２マクロファージはＣＤ８０ではなく、ＣＤ６１３を発現しているが、Ｍ１マクロファージはＣＤ１６３ではなく、ＣＤ８０を発現している。ＣＤ１４マイクロビーズで選別することにより、健康なボランティアの血液から単核細胞を選択した。細胞をＭ２培地（ＩＬ４を含む）とともに１×１０^{6}個の細胞／ｍｌの密度で３日間インキュベートした。３日後、培地を交換し、細胞培養密度を１×１０^{6}個の細胞／ｍｌに調整した。４－６日後、１×１０^{6}個の細胞を取り出し、ＣＤ１４およびＣＤ１６３の発現をフローサイトメトリーで検出した（図１４）。７日目に同じボランティアから１×１０^{6}個のＣＡＲ＋細胞を取り出し、６ウェルプレートに加えた。Ｍ２マクロファージの４×１０^{5}個の細胞を各ウェルに加え、次に２００ｎｇのＩＦＮγ、２００ｎｇのＩＬ６、および２００ｎｇのＩＬ２を各ウェルに加え、細胞を２日間培養した。６２日後、１×１０^{6}個の細胞を除去し、ＣＤ１４およびＣＤ１６３の発現をフローサイトメトリーで

検出した。図１５は、様々な群におけるＣＤ１６３またはＣＤ８０を持つマクロファージの発現を示している。これらの結果から、Ｍ２マクロファージが Ｍ１マクロファージに変換され得、ＩＦＮγなどのサイトカインはＭ２マクロファージの数を減らし、かつＭ２マクロファージをＭ１マクロファージに変換させることがわかった。

【０７２８】

図１６は、ＩＦＮ－γおよび／またはＩＬ－６を発現する様々なＣＡＲ　Ｔ細胞と共培養されたマクロファージのサイトメトリーアッセイの結果を示す。ＣＤ１４マイクロビーズで選別することにより、健康なボランティアの血液から単核細胞を選択した。細胞をＭ２培地（ＩＬ４を含む）とともに１×１０^{6}個の細胞／ｍｌの密度で３日間インキュベートした。３日後、培地を交換し、細胞培養密度を１×１０^{6}個の細胞／ｍｌに調整した。４－６日後、１×１０^{6}個の細胞を除去し、ＣＤ１４およびＣＤ１６３の発現をフローサイトメトリーで検出した。７日目に同じボランティアから１×１０^{6}個のＣＡＲ＋細胞を取り出し、６ウェルプレートに加えた。Ｍ２マクロファージの４×１０^{5}個の細胞を各ウェルに加えて３日間培養した。６３日後、１×１０^{6}個の細胞を除去し、ＣＤ１４およびＣＤ１６３の発現をフローサイトメトリーで検出した。これらの結果から、ＩＦＮγを発現するＣＡＲ　Ｔ細胞は、Ｍ２マクロファージを減らし、それらをＭ１マクロファージに変換させることがわかった。

【０７２９】

＜サイトカインを発現する改変細胞とインビトロアッセイ＞

図１８は、様々なタンパク質を発現するＴ細胞のコピー数を示す。１日目、健康なドナーからのＴ細胞を選別し、ＣＤ３／ＣＤ２８ビーズを用いて活性化した。２日目、１０^{5}個の細胞にそれぞれベクター１２３０（１２３０はｈ１９ＣＡＲを表す）（ＭＯＩ　１０：１）、６２０５（ｈＣＤ１９ＣＡＲ－－ＧＦＰ）（ＭＯＩ　６０：１）、および６２２１（ｈＣＤ１９ＣＡＲ－６ｘＮＦＡＴ－ＩＬ６－２ａ－ＩＦＮｇ）（ＭＯＩ　６０：１）をトランスフェクトした。３日目に、細胞培地を交換した。４日目に、細胞数をカウントした。５日目、６日目、および８日目に、培養因子、ＣＡＲのコピー数、表現型、および発現を測定するアッセイを行った。８日目に、毒性アッセイを行い、培養因子を検出した。コピー数を以下の表６に示す。この例および以下の例では、ＮＦＡＴの配列が配列番号４６９であり、ＴＳＨＲＣＡＲのＮＦＡＴが配列番号２７９であり、ＴＳＨＲＣＡＲのｓｃＦｖの配列が配列番号８であり、ＣＤ１９ＣＡＲのｓｃＦｖの配列が配列番号５であり、ＩＬ６の配列が配列番号２８７であり、ペプチド　２Ａの配列が配列番号３２７であり、およびＩＦＮγの配列が配列番号３２８である。他の成分の配列は、表２に記載されている。表６は、ＣＡＲ　Ｔ細胞あたりのＣＡＲのコピー数を示している。

【０７３０】

【表６】

表６

Ｔ細胞の種類	6205	6221	1230
８日目／ＣＡＲ－Ｔあたり	1.02728	0.66634	1.3325

【０７３１】

図１８は、図１７に示される様々なタンパク質を発現するＴ細胞のフローサイトメトリーアッセイの結果を示す。０日目に、健康なボランティアの末梢血を採取し、そのサンプルからＣＤ３＋Ｔ細胞を選別した。ＣＤ３／ＣＤ２８ダイナビーズを保存されたＣＤ３＋Ｔ細胞に１：１の比率で加えた。２日目に、以下のベクターを含むレンチウイルスを用いてＴ細胞をトランスフェクトした。ＣＤ１９ＣＡＲを、ＭＯＩ＝１０：１の感染率に従って感染させ、ｈＣＤ１９ＣＡＲ、ｈＣＤ１９ＣＡＲ－６ｘＮＦＡＴ－ＧＦＰ、ｈＣＤ１９ＣＡＲ－６ｘＮＦＡＴ－ＧＦＰ、ｈＣＤ１９ＣＡＲ－６ｘＮＦＡＴ－ＩＬ６－２ａ－ＩＦＮγ細胞を、ＭＯＩ＝６０：１の感染率に従って感染させた。３日目に、培地を交換し、レ

ンチウイルスを除去し、細胞を新鮮な培地に再懸濁した。７日目に、フローサイトメトリーアッセイを用いてＣＡＲ発現を検出した。ＣＤ１９ＣＡＲはヒト化された抗体であるため、ヒトＣＡＲ抗体で検出される。ＣＤ１９ＣＡＲの表現は２３．９９％、ｈＣＤ１９ＣＡＲ－６ｘＮＦＡＴ－ＧＦＰ　ＣＡＲの発現は２５％、ｈＣＤ１９ＣＡＲ－６ｘＮＦＡＴ－ＩＬ６－２ａ－ＩＦＮｇ　ＣＡＲの発現は１７．６％であった。ヒトＣＡＲ抗体を用いてフローサイトメトリーアッセイを行い、ＣＡＲの発現強度と発現レベルＲを検出した。

【０７３２】

図１９は、ＣＤ３／ＣＤ２８ダイナビーズの活性化に応答したＩＬ６の放出を示す。０日目に、健康なボランティアの末梢血を採取し、そのサンプルからＣＤ３＋Ｔ細胞を選別した。ＣＤ３／ＣＤ２８ダイナビーズを保存されたＣＤ３＋細胞に１：１の比率で加えた。２日目に、以下のベクターを含むレンチウイルスを用いてＴ細胞をトランスフェクトした。ＣＤ１９ＣＡＲを、ＭＯＩ＝１０：１の感染率に従って感染させ、ｈＣＤ１９ＣＡＲ、ｈＣＤ１９ＣＡＲ－６ｘＮＦＡＴ－ＧＦＰ、ｈＣＤ１９ＣＡＲ－６ｘＮＦＡＴ－ＧＦＰ、ｈＣＤ１９ＣＡＲ－６ｘＮＦＡＴ－ＩＬ６－２ａ－ＩＦＮｇ細胞を、ＭＯＩ＝６０：１の感染率に従って感染させた。３日目に、培地を交換し、レンチウイルスを除去し、細胞を新鮮な培地に再懸濁した。５日目、６日目、および８日目に、２００　ｕｌの細胞上清を用いてＩＬ６の放出を検出した。図１９に示すように、５日目、６日目、および８日目に、培地から２００　ｕｌの細胞上清を採取し、ＩＬ６因子の放出を検出するために使用した。ＣＤ１９ＣＡＲおよびＣＤ１９ＣＡＲ－６ｘＮＦＡＴ－ＧＦＰの10^4個あたりに放出されたＩＬ６の量は、５日目、６日目、および８日目に０－１０ｐｇ／ｍｌであった。10^4個のＣＤ１９ＣＡＲ－６ｘＮＦＡＴ－ＩＬ６－２Ａ－ＩＦＮｇは、５日目および６日目のＩＬ６放出量は４９８ｐｇ／ｍｌと３７８ｐｇ／ｍｌであり、８日目のＩＬ６放出量は９．８ｐｇ／ｍｌであった。５日目および６日目に、ＣＤ３／ＣＤ２８ダイナビーズを用いて細胞を培養することで、細胞を活性化し、ＮＦＡＴ素子を活性化し、ＩＬ６を転写可能にし、ＩＬ６を放出させた。しかしながら、８日目に、ダイナビーズ刺激の効果はより低いレベルに低下し、細胞は活性化されなかった。そのため、ＮＦＡＴ素子がオフになり、ＩＬ６の転写ができなくなった。したがって、ＩＬ６は放出されなかった。Ｔ細胞がＣＤ３／２８ダイナビーズによって刺激されると、短時間で細胞が活性化される。ＮＦＡＴ素子は、活性化に応答して遺伝子の転写・翻訳を誘導し、その対応する遺伝子が発現される。細胞が静止しているとき、または活性化レベルが低いとき、ＮＦＡＴ素子は目的遺伝子の転写・翻訳を開始しない。そのため、ＮＦＡＴ素子が活性化しているかどうか、誘導遺伝子が発現しているかどうかは、ＣＡＲ　Ｔ細胞の活性化状態と不活性化状態における標的遺伝子の発現によって決定することができる。

【０７３３】

図２０は、Ｎａｌｍ６細胞との共培養に応答したＩＬ６放出を示す（以下の表７を参照）。細胞を８日目まで培養した後、ＮＴ細胞でレベリングして、ＣＤ１９ＣＡＲ　Ｔ細胞およびＣＤ１９ＣＡＲ－６ｘＮＦＡＴ－ＧＦＰとＣＤ１９ＣＡＲ－６ｘＮＦＡＴ－ＩＬ６－２ａ－ＩＦＮｇ細胞のＣＡＲ比を区別した。10^4個のＣＡＲ＋細胞を10^4個の４　Ｎａｌｍ－６細胞と共培養するか、別々に培養した。２４時間後、上清を回収し、放出されたＩＬ６の量を測定した。細胞は、Ｎａｌｍ６細胞と共培養され、かつ活性化状態であった。したがって、ＮＦＡＴ素子は、活性化状態でＩＬ６の転写を開始し、ＩＬ６の放出を可能にする。ＣＡＲが結合する抗原を発現する細胞（標的細胞）をＣＡＲ　Ｔ細胞と共培養すると、ＣＡＲ　Ｔ細胞が腫瘍細胞表面の膜タンパク質を認識するため、細胞が活性化される。ＮＦＡＴ素子は、活性化に応答して遺伝子の転写・翻訳を開始し、対応する遺伝子が発現される。細胞が静止しているとき、または活性化レベルが低いとき、ＮＦＡＴ素子は目的遺伝子の転写・翻訳を開始しない。そのため、ＮＦＡＴ素子が活性化しているかどうか、誘導遺伝子が発現しているかどうかは、ＣＡＲ　Ｔ細胞の活性化状態と不活性化状態における標的遺伝子の発現によって決定することができる。

【０７３４】

【表７】

表７

CAR T 細胞 10^4	CD19CAR-T	CD19CAR-6× NFAT-GFP	CD19CAR-6× NFAT-IL6-2a-IFNg
共培養細胞（25 時間） 10^4	Nalm6	Nalm6	Nalm6
IL6 放出: Nalm6：と共培養された CAR T 細胞	0-10pg/ml	0-10pg/ml	260pg/ml
IL6: CAR T 細胞を単独で培養した	0-10pg/ml	0-10pg/ml	0-10pg/ml

【０７３５】

図２１は、ＣＤ３／ＣＤ２８ダイナビーズの活性化に応答したＩＦＮγ（すなわち、ＩＦＮｇ）の放出を示す。０日目に、健康なボランティアの末梢血を採取し、ＣＤ３＋Ｔ細胞を選別した。ＣＤ３／ＣＤ２８ダイナビーズを１：１の比率で加えた。２日目に、以下のベクターを含むレンチウイルスを用いてＴ細胞をトランスフェクトした。ＣＤ１９ＣＡＲＴ細胞を、ＭＯＩ＝１０：１の感染率に従って感染させ、ｈＣＤ１９ＣＡＲ、ｈＣＤ１９ＣＡＲ－６ｘＮＦＡＴ－ＧＦＰ、ｈＣＤ１９ＣＡＲ－６ｘＮＦＡＴ－ＧＦＰ、ｈＣＤ１９ＣＡＲ－６ｘＮＦＡＴ－ＩＬ６－２ａ－ＩＦＮγ細胞を、ＭＯＩ＝６０：１の感染率に従って感染させた。レンチウイルスを除去し、細胞を新鮮な培地に最懸濁した。５日目、６日目および８日目に、２００　ｕｌの細胞上清を用いてＩＦＮγの放出を検出した。５日目および６日目に、ＣＤ３／ＣＤ２８ダイナビーズを用いて細胞を培養することで、細胞を活性化し、ＮＦＡＴ素子を活性化し、ＩＦＮγの転写およびＩＦＮγの放出を可能にした。しかしながら、８日目に、ダイナビーズ刺激の効果はより低いレベルに低下し、細胞はもはや活性化されなかった。そのため、ＮＦＡＴ素子がオフになり、ＩＦＮγの転写ができなくなった。したがって、ＩＦＮγは放出されなかった。Ｔ細胞がＣＤ３／２８ダイナビーズによって刺激されると、短時間で細胞が活性化される。ＮＦＡＴ素子は、活性化に応答して遺伝子の転写・翻訳を開始し、その対応する遺伝子が発現される。細胞が静止しているとき、または活性化レベルが低いとき、ＮＦＡＴ素子は目的遺伝子の転写・翻訳を開始しない。そのため、ＮＦＡＴ素子が活性化しているかどうか、誘導遺伝子が発現しているかどうかは、ＣＡＲ　Ｔ細胞の活性化状態と不活性化状態における標的遺伝子の発現によって決定することができる。

【０７３６】

図２２は、Ｎａｌｍ６細胞との共培養に応答したＩＦＮγ放出を示す（以下の表８を参照）。細胞を、８日目まで培養した後、ＮＴ細胞でレベリングして、ＣＤ１９　ＣＡＲ　Ｔ細胞およびＣＤ１９ＣＡＲ－６ｘＮＦＡＴ－ＧＦＰとＣＤ１９ＣＡＲ－６ｘＮＦＡＴ－ＩＬ６－２ａ－ＩＦＮｇの細胞とのＣＡＲ比を区別した。１０４個のＣＡＲ＋細胞を１０４個のＮａｌｍ－６細胞と共培養するか、別々に培養した。２４時間後、上清を回収し、放出されたＩＦＮγの量を測定した。細胞は、Ｎａｌｍ６細胞と共培養され、かつ活性化状態であった。したがって、ＮＦＡＴ素子は、活性化状態でＩＦＮγの転写を開始し、ＩＦＮγの放出を可能にする。ＣＡＲ　Ｔ細胞を標的細胞と共培養すると、ＣＡＲ　Ｔ細胞が腫瘍細胞表面の膜タンパク質を認識するため、細胞が活性化される。ＮＦＡＴ素子は、活性化により発現する遺伝子の転写・翻訳を開始し、対応する遺伝子が発現される。細胞が静止しているとき、または活性化レベルが低いとき、ＮＦＡＴ素子は目的遺伝子の転写・翻訳を開始しない。そのため、ＮＦＡＴ素子が活性化しているかどうか、誘導遺伝子が発現しているかどうかは、ＣＡＲ　Ｔ細胞の活性化状態と不活性化状態における標的遺伝子の発現によって決定することができる。

【０７３７】

【表８】

表８

CAR T 細胞 10^4	CD19CAR-T	CD19CAR-6× NFAT-GFP	CD19CAR-6× NFAT-IL6-2a-IFNγ
共培養細胞（25 時間） 10^4	Nalm6	Nalm6	Nalm6
INFγ 放出：Nalm6：と共培養された CAR T 細胞	2400-3200pg/ml	2400-3200pg/ml	7900pg/ml
INFγ 放出：CAR T 細胞を単独で培養した	2400-3200pg/ml	2400-3200pg/ml	2400-3200pg/ml

【０７３８】

図２３は、ＣＡＲ　Ｔ細胞に関する毒性アッセイを示す。健康なドナーからのＴ細胞を、８日目まで培養した後、ＮＴ細胞でレベリングして、ＣＤ１９　ＣＡＲ　Ｔ細胞およびＣＤ１９ＣＡＲ－６ｘＮＦＡＴ－ＧＦＰとＣＤ１９ＣＡＲ－６ｘＮＦＡＴ－ＩＬ６－２ａ－ＩＦＮγの細胞とのＣＡＲ比を区別した。３×１０^{4}個のＣＡＲ＋細胞を、１０^{4}個のＮａｌｍ－６細胞および９０^{4}個のＮａｌｍ－６　細胞とそれぞれ共培養した。２４時間後にＮａｌｍ６細胞の残存を検出した。ＣＤ１９ＣＡＲ　Ｔ細胞、ＣＤ１９ＣＡＲ－６ｘＮＦＡＴ－ＧＦＰ細胞、およびＣＤ１９ＣＡＲ－６ｘＮＦＡＴ－ＩＬ６－２ａ－ＩＦＮｇ細胞を、異なる比率でＮａｌｍ６細胞と共培養した。３つの細胞群の間には有意な差はなかった。ＣＤ１９ＣＡＲ、ＣＤ１９ＣＡＲ－６ｘＮＦＡＴ－ＧＦＰ、およびＣＤ１９ＣＡＲ－６ｘＮＦＡＴ－ＩＬ６－２ａ－ＩＦＮγの細胞が腫瘍によって活性化された後、Ｔ細胞は殺傷機能を実行し、標的細胞に作用して標的細胞を死滅させた。

【０７３９】

図２５は、Ｎａｌｍ６細胞との共培養に応答したＩＦＮγ放出をそれぞれ示す。０日目に、ボランティアから末梢血Ｔ細胞を入手し、１：１の比率でダイナビーズを用いて刺激を与えた。１日目に、細胞をレンチウイルスベクターに感染させた。２日目に、培地を交換した。７日目に、フローサイトメトリーアッセイを用いて、ＣＡＲの発現およびＣＡＲのコピー数を検出した。１２０４はｈＣＤ１９ＣＡＲ細胞を表し、６１０７は、ＩＬ１２を継続的に発現するｈＣＤ１９ＣＡＲ－２Ａ－ＩＬ１２細胞を表す。ＣＡＲの発現は１７％に正規化された。１０^{4}個のＣＡＲ陽性細胞と１０^{4}個のＮａｌｍ６またはＮａｌｍ６－ＰＤＬ１腫瘍細胞を２４ウェルプレートで２４時間共培養し、上清をＩＦＮγについてアッセイした。１２０４はＣＡＲの発現が４９．５０％、ＣＡＲ　Ｔ細胞１個あたりのコピー数が１．５、６１０７はＣＡＲの発現が２３．７６％、ＣＡＲ　Ｔ細胞１個あたりのコピー数が０．９４であった。ＣＡＲは共培養の場合に１７％に正規化された。ヒストグラムに示すように、共培養の結果としては、１２０４のＮａｌｍ６－ＰＤＬ１刺激によって生成されたＩＦＮγが、Ｔ細胞に対するＰＤＬ１の阻害効果のために、Ｎａｌｍ６　ｗｔによって刺激されたＩＦＮγの約半分であることが示された。６１０７からのＩＦＮγの放出は１２３０の約１０倍に達し、ＣＡＲ　Ｔから放出されたＩＬ１２がＩＦＮγの放出を著しく促進することが示された。

【０７４０】

図２６および２７は、ＣＤ３／ＣＤ２８ダイナビーズの活性化に応答したＩＬ１２およびＩＦＮγの放出を示す。０日目に、ボランティアから末梢血Ｔ細胞を入手し、１：１の比率でダイナビーズを用いて刺激を与えた。１日目に、細胞をレンチウイルスベクターに感染させた。２日目に、培地を交換した。９日目に、フローサイトメトリーを用いてＣＡＲの発現を検出した。１２３０はｈ１９ＣＡＲを表し、６２０９はｈ１９ＣＡＲ－６ｘＮＦＡＴ－ＩＬ１２（Ｔ細胞活性化下でのＩＬ１２の条件付き放出）を表す。ＣＡＲの発現は３０％に正規化された。同じ数の細胞を１：３の比率でダイナビーズを用いて刺激し、上清をＩＬ１２およびＩＦＮγについてアッセイした。１２３０で６５％のＣＡＲ発現があ

り、６２０９で３４％のＣＡＲ発現があった。３０％に正規化した後、ＣＤ３／ＣＤ２８ダイナビーズを加えた。２４時間後、上清をアッセイしてサイトカインの情報を収集し、結果をヒストグラムで示した。ダイナビーズの刺激で、６２０９は１０４個のＴ細胞あたり平均５５ｐｇのＩＬ１２を放出した。１２３０は刺激の有無にかかわらずＩＬ１２を放出せず、６２０９は刺激なしでＩＬ１２を放出しなかった。このことから、左図に示すように、もともとＮＦＡＴはダイナビーズの刺激下で、ＩＬ１２の転写を活性化したことがわかる。右図のようにＩＦＮが放出された。どちらのＣＡＲ　Ｔ細胞も刺激なしでＩＦＮγを放出せず、ダイナビーズの刺激下で６２０９がより多くのＩＦＮγを放出したことから、ＩＬ１２が６２０９のＣＡＲＴ細胞と相乗効果を発揮してより多くのＩＦＮγを放出することが示された。

【０７４１】

図２８および２９は、ＣＤ３／ＣＤ２８ダイナビーズの活性化に応答したＩＬ６およびＩＦＮγの放出を示す。０日目に、ボランティアから末梢血Ｔ細胞を入手し、１：１の比率でダイナビーズを用いて刺激を与えた。１日目に、細胞をレンチウイルスベクターに感染させた。２日目に、培地を交換した。７日目に、フローサイトメトリーを用いてＣＡＲの発現を検出した。１２３０はｈＣＤ１９ＣＡＲを表し、６２２１はｈＣＤ１９ＣＡＲ－６ｘＮＦＡＴ－ＩＬ６－２Ａ－ＩＦＮγ（Ｔ細胞活性化でのＩＬ６およびＩＦＮγの条件付き放出）を表す。ＣＡＲの発現は１２．６６％に正規化された。同じ数の細胞を１：３の比率でダイナビーズを用いて刺激し、上清をＩＬ６およびＩＦＮγについてアッセイした。１２３０で６７％のＣＡＲ発現があり、６２２１で２９％のＣＡＲ発現があった。ＣＡＲの発現を１２．６６％に正規化し、ダイナビーズを加えた。２４時間後、上清をアッセイしてサイトカインを測定した。アッセイの結果をヒストグラムで示した。いずれの細胞も、ダイナビーズの活性化なしにＩＬ６またはＩＦＮγを放出しなかった。ダイナビーズを添加した後、６２２１はＩＬ６とＩＦＮγを有意に多く放出した（１０４個のＴ細胞あたりに放出されたｐｇの平均数に基づく）。

【０７４２】

図３０－３８は、ＣＡＲ　Ｔ細胞によるサイトカインの発現の誘導を示す。様々な固形腫瘍マーカー（例えば、ＴＳＨＲ、ＡＣＰＰ、およびＧＵＣＹ２Ｃ）を用いて実験を行った。このデータは、活性化されたＣＡＲ　Ｔ細胞は、ＩＬ－６、ＩＬ－１２および／またはＩＦＮγの発現を誘導することができ、各種因子の発現が嫌気性条件下よりも好気性条件下で有意に低いということを示している。また、サイトカインの発現が制御されることで、他のサイトカイン（例えば、ＩＦＮγおよびＧＺＭＢ）の殺傷機能に関連する因子がアップレギュレートされ得ることも示されている。図３０－３８に記載されている各種ベクター、ならびに細胞とそれらの参照を表９に示す。

【０７４３】

【表９】

表９

名称	構築物	名称	構築物	名称	構築物
1604	TSHR-BBz	6503	ACPP-BBZ	6701	GUCY2C-bbz
6918	TSHR-28z	6521	ACPP-bbz-NFAT6x-IL6	6923	GUCY2C-28z
6270	TSHR-bbz-NFAT6x-IL12-VHL	6523	ACPP-bbz-NFAT6x-IFNg-2a-IL6	6278	GUCY2C-bbz-NFAT6X-IL12-VHL
6271	TSHR-bbz-NFAT6x-IL12-VHL	6524	ACPP-bbz-NFAT6x-IFNg-2a-IL6VHL	6279	GUCY2C-28z-NFAT6X-IL12-VHL
6526	ACPP-bbz-NFAT6x-IL6-2a-IL12VHL	6525	ACPP-bbz-NFAT6x-IL6-2a-IL12		
注記： BBZ: 4-1BB 及び CD3 zeta 28Z: CD28 及び CD3 zeta					

【０７４４】

図３０は、嫌気性アッセイの結果を示す。ＣＡＲ　Ｔ細胞の製造および細胞培養のプロトコルは、ここで記載されているインビトロのアッセイと同様であった。図３０ＣｏＣｌ２で模擬した嫌気性システムでは、ＩＬ－１２の放出が酸素によって制御されていることが、図３０からわかる。ＣｏＣｌ２の延長に伴い、ＩＬ－１２の放出は徐々に増加し、ＩＬ－１２はＣｏＣｌ２を除去した４８時間後に大幅に減少する。図３１は、ＴＳＨＲ－ＣＡＲＴシステムにおける低酸素に応答したサイトカインの放出を示す。このように、ＩＬ－１２は、６２７０および６２７１が活性化され、かつ嫌気性スイッチＶＨＬによって制御された場合にのみ発現し、ＩＬ１２の放出は嫌気性条件下で有意に増加した。図３２および３３は、ＣＡＲ　Ｔ細胞におけるＩＬ－１２発現の誘導に応答したサイトカインの放出を示す。ＩＬ１２の発現は、ＩＦＮγおよびＴＮＦ－αの発現を効果的にアップレギュレートすることから、本システムはＩＬ－１２の発現を制御することで、ＩＦＮγ／ＴＮＦ－αの発現をさらに増加し、ＣＡＲ　Ｔ細胞の機能を増強することができると思われる。図３４は、ＧＵＣＹ２Ｃ－ＣＡＲ　Ｔシステムにおける低酸素に応答したサイトカインの放出を示す。図３５は、ＣＡＲ　Ｔ細胞におけるＩＬ－１２発現の誘導に応答したＩＦＮγ放出を示す。図３６は、ＩＬ－６がＴ細胞の活性化によって誘導され、Ｔ細胞の不活性化がＩＬ－６を発現しないことを示しており、ＩＬ－６発現の誘導は、ＴＮＦ－α、ＩＦＮγ、およびＧＺＭＢなどのＴ細胞殺傷機能関連因子の放出をアップレギュレートさせることができる。図３７および３８は、ＡＣＰＰ－ＣＡＲ　Ｔシステムにおける低酸素に応答したサイトカインの放出を示す。さらなるデータは、ＩＬ－６、ＩＦＮγ、および／またはＩＬ－１２の発現が、ＧＺＭＢやＴＮＦ－αなどの他の炎症性因子の発現を効果的にアップレギュレートさせることで、ＣＡＲ　Ｔ細胞の機能を増強することを示す。

【０７４５】

図３９は、ＣＡＲ　Ｔ細胞が抗原の有無にかかわらず２４時間培養された後、異なる条件下で様々な種類のＣＡＲ　Ｔ細胞によって放出されたＩＬ－６およびＩＦＮγを示すサイトカイン放出アッセイである。その結果、ＩＦＮγ－２Ａ－ＩＬ－６を発現するＣＡＲ　Ｔ細胞は、（１）ＩＬ－６およびＩＦＮγを発現しないＣＡＲ　Ｔ細胞、（２）ＩＬ－６－２Ａ－ＩＦＮγを発現するＣＡＲ　Ｔ細胞と比較して、抗原活性化に応答してより多くのＩＬ－６およびＩＦＮγを放出した。このデータは、構築物ＩＦＮγ－２Ａ－ＩＬ－６を含むＣＡＲ　Ｔ細胞が、構築物ＩＬ－６－２Ａ－ＩＦＮγを含むＣＡＲ　Ｔ細胞よりも抗腫瘍作用が増加し得ることを示している。

【０７４６】
＜インビボでの細胞増殖および癌の治療＞
これらの臨床研究は、ＴＳＨＲ特異的ＣＡＲ／４－１ＢＢ／ＣＤ３－ζを発現するように改変された自己Ｔ細胞を患者に注入することの安全性と有効性を評価するために設計された。本研究の第１の群では、患者はＴＳＨＲＣＡＲ　Ｔ細胞のみを投与された。第２の群では、患者は、ＣＤ１９およびＴＳＨＲに結合し、かつＩＬ－６、ＩＦＮγ、および／またはＩＬ－１２を発現するＣＡＲ　Ｔ細胞を投与された。ＴＳＨＲ特異的ＣＡＲ／４－１ＢＢ／ＣＤ３－ζ（ＴＳＨＲＣＡＲ）、ＣＤ１９特異的ＣＡＲ／４－１ＢＢ／ＣＤ３－ζ（ＣＤ１９ＣＡＲ）、およびＩＬ－６とＩＦＮγ、および／またはＩＬ－１２を発現するように改変された自己Ｔ細胞を患者に注入した。患者からＴ細胞を入手し、改変し、患者に注入した。第１と第２の群の患者のＴ細胞応答を測定し、試験を実施した病院で承認された以下のプロトコルを用いて比較した。すべての患者は、書面によるインフォームドコンセントを得た。以下の説明では、次のような略語を使用する。ＳＤ：安定した疾患、ＰＤ：進行性疾患、ＰＲ：部分寛解、ＣＲ：　完全寛解、ＮＲ：応答なし。
【０７４７】
【表１０】

表１０

癌	患者 ID (PID)	標的マーカー	注入 CART/kg	Ｔ細胞と混合されたベクター	安全性または副作用(AR)	有効性
甲状腺癌	004	TSHR	1.1×10^{6}	ＴＳＨＲ－ＣＡＲをコードするベクター	明らかなARなし	ＮＲ
甲状腺癌	005	TSHR	2.08×10^{8}	ＴＳＨＲ－ＣＡＲをコードするベクター＆ＣＤ１９－ＣＡＲをコードするベクター	明らかなARなし（以下を参照）	ＰＲ(90日目)
甲状腺癌	006	TSHR	1.36×10^{9}	ＴＳＨＲ－ＣＡＲをコードするベクター＆ＣＤ１９－ＣＡＲ－ＩＬ－６－２Ａ－ＩＦＮγをコードするベクター＆ＣＤ１９－ＣＡＲ－ＩＬ－１２をコードするベクター	明らかなARなし（以下を参照）	ＰＲ(30日目)
結腸直腸癌	007	GUCY2C	3.78×10^{8}	ＴＳＨＲ－ＣＡＲをコードするベクター＆ＣＤ１９－ＣＡＲ－ＩＬ－６－２Ａ－ＩＦＮγをコードするベクター	明らかなARなし（以下を参照）	ＰＲ(30日目)

【０７４８】
患者からＰＢＭＣを入手した。様々なレンチウイルスベクターを生成し、ＰＢＭＣからＴ細胞をトランスフェクトし、共培養アッセイを行う前にさらに数日間培養した。患者００４－００７についての情報は、表１１および以下の説明に記載されている。細胞培養および細胞傷害性Ｔリンパ球のアッセイに関連する技術は、「Ｃｏｎｔｒｏｌ　ｏｆ　ｌａｒ

ｇｅ，ｅｓｔａｂｌｉｓｈｅｄ ｔｕｍｏｒ ｘｅｎｏｇｒａｆｔｓ ｗｉｔｈ ｇｅｎｅｔｉｃａｌｌｙ ｒｅｔａｒｇｅｔｅｄ ｈｕｍａｎ Ｔ ｃｅｌｌｓ ｃｏｎｔａｉｎｉｎｇ ＣＤ２８ ａｎｄ ＣＤ１３７ ｄｏｍａｉｎｓ」、ＰＮＡＳ、２００９年３月３日、第１０６巻第９号、３３６０－３３６５に記載されており、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【０７４９】

【表１１】

表１１

PID	ベクターおよびMOI	注入方法	前処理
004	ベクター１：TSHR-CAR（CAR:配列番号 279、CAR の scFv:配列番号 8）：19:1(MOI);	新鮮な細胞	－５～－３日でのＦＣレジメン（シクロホスファミド ５００ｍｇ／ｍ２、フルダラビン ３０ｍｇ／ｍ２）
005	ベクター１：TSHR-CAR（CAR:配列番号 279、CAR の scFv:配列番号 8）：19:1(MOI); ベクター２：hCD19-CAR-NATF-IL6-2A-IFNγ（ベクター 配列番号 532、CD19 CAR の scFv:配列番号 5、6xNFAT:配列番号 469、IL6 の aa: 配列番号 287、2A は配列番号 327 であり、IFN-γの aa: 配列番号 328（図 10 の実施形態１の構築物を参照））:5:1（MOI);	新鮮な細胞	－５～－３日でのＦＣレジメン（シクロホスファミド ５００ｍｇ／ｍ２、フルダラビン ３０ｍｇ／ｍ２）
006	ベクター１：TSHR-CAR（CAR:配列番号 279、CAR の scFv:配列番号 8）：50:1（表 12 の MOI を参照）； ベクター２：hCD19-CAR-NATF-IL6-2A-IFNγ（ベクター 配列番号 532、CD19 CAR の scFv:配列番号 5、6xNFAT:配列番号 469、IL6 の aa: 配列番号 287、2A は配列番号 327 であり、IFN-γの aa: 配列番号 328（図 10 の実施形態１の構築物を参照））:10:1（表 12 の MOI を参照）;および ベクター３：hCD19-CAR-NATF-IL12-VHL（ベクター:塩基配列 533、CD19 CAR の scFv:配列番号 5、6xNFTA:配列番号 469、IL12 の aa:配列番号 450、VHL:配列番号 457（図 10 の実施形態 3 の構築物を参照）:1:1（表 12 の MOI を参照）；	新鮮な細胞	－５～－３日でのＦＣレジメン（シクロホスファミド ５００ｍｇ／ｍ２、フルダラビン ３０ｍｇ／ｍ２）
007	ベクター４：GUCY2C-CAR(CAR: 配列番号 535、CAR の scFv:配列番号 11):50:1(MOI); ベクター２：hCD19-CAR-NATF-IL6-2A-IFNγ（ベクター 配列番号 532、CD19 CAR の scFv:配列番号 5、6xNFAT:配列番号 469、IL6 の aa: 配列番号 287、2A は配列番号 327 であり、IFN-γの aa: 配列番号 328（図 10 の実施形態１の構築物を参照））:10:1（MOI）；	新鮮な細胞	－５～－３日でのＦＣレジメン（シクロホスファミド ５００ｍｇ／ｍ２、フルダラビン ３０ｍｇ／ｍ２）

【０７５０】

ＩＬ－２を含むＴＥＸＭＡＣＳ培養液を用いてＰＢＭＣを培養した。ＣＤ４およびＣＤ８の磁気ビーズを用いて、ＰＢＭＣ中のＴ細胞を選別した。適切な培養開始量を選択し、ＴｒａｎｓＡｃｔアクチベーターを用いてＴ細胞（ＣＤ３＋細胞）を活性化した。ＭＡＣＳ(Ｒ) ＧＭＰ Ｔ Ｃｅｌｌ ＴｒａｎｓＡｃｔ^{TM}には、ヒトＣＤ３およびＣＤ２８に対するヒト化組換えアゴニストに共有結合したコロイド状高分子ナノマトリックスが含ま

れる。ナノマトリックスＭＡＣＳにより、ＧＭＰ　Ｔ　Ｃｅｌｌ　ＴｒａｎｓＡｃｔ　は無菌ろ過でき、余分な試薬は、遠心分離して従来の上清を交換し、または単に培地を洗浄して除去することができる。この試薬は、ＣｌｉｎｉＭＡＣＳ　Ｐｒｏｄｉｇｙ（登録商標）　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔなどの自動培養システムでの使用に適している。必要なベクターＭＯＩに応じて、対応するベクターの数とベクターの体積を算出し（表１１を参照）。患者００４の場合、ベクター１を含むレンチウイルスベクターをＴ細胞と２４時間混合し、さらに洗浄して８日間培養した後、病院に搬送した。患者００５および００７の場合、ベクター１およびベクター２を含むレンチウイルスベクターをＴ細胞と２４時間混合した。Ｔ細胞をさらに洗浄して８日間培養した後、病院に搬送した。患者００６の場合、Ｔ細胞を４群に分け、各群のＴ細胞を１つ以上のレンチウイルスベクターと２４時間混合し（表１２を参照）、これらのＴ細胞を洗浄して８日間培養した。これらの４群のトランスフェクトされたＴ細胞を混合して、病院に搬送した。

【０７５１】

これらのＣＡＲ　Ｔ細胞の有効性を確認するために様々なアッセイ（例えば、フローサイトメトリーを用いた結合アッセイ、およびＴＳＨＲ／ＣＤ１９を発現する細胞を用いた培養アッセイを用いた殺傷アッセイ）を実施し、ＣＡＲ　Ｔ細胞を患者に投与する際の安全性を確保するために品質保証手順を行った。ＴＳＨＲ、ＩＬ－６とＩＦＮ－γ、および／またはＩＬ－１２の独立したプライマーを使用して、定量的ＰＣＲ（ｑＰＣＲ）により、ＣＡＲ　Ｔ細胞内の全ベクターの割合を検出した。３つのベクターを用いて相対的な定量化によってその割合を得た。サンプルの開始量を決定するために、閾値でのサイクル数を用いた。例えば、患者００６の場合、ＩＬ－１２の開始量を１と定義し、ＩＬ－６、ＩＦＮ－γ、およびＴＳＨＲの相対的な定量を算出した後、３つのベクターの相対的な定量を分母として、総量に占める各ベクターの割合を算出した。さらに、４－１ＢＢユニバーサルプライマーを用いて、ＣＡＲ　Ｔ細胞のＣＡＲコピー数（すなわち、合計ＣＡＲコピー数）をｑＰＣＲで検出した。さらに、患者００６’のＣＡＲ　Ｔ細胞が６日目に増殖された際、Ｔ細胞のサンプルを採取した。サンプルのＴ細胞をｈＣＤ３に対する抗体で標識し、ＣＤ１９ＣＡＲおよび／またはＩＬ－６／ＩＦＮ－γベクターを有するＴ細胞をｈＣＤ１９　ｓｃＦｖに対する抗体で標識した。フローサイトメトリー分析を行い、その結果を利用して、トランスフェクトされた全Ｔ細胞におけるＣＤ１９　ＣＡＲを発現するＴ細胞の比率を計算して取得した。これらの結果は、表１２および１３、ならびに各群のＴ細胞の増殖を示す図５２に示されている。

【０７５２】

【表１２】

表１２

群	ベクター	MOI	６日目		ugDNAあたりの合計CARコピー数	合計に対する比率		
			hCAR+/CD3+	CD19 scFv+/CD3+		IL-6/IFN-γ	IL12	TSHR
1	1	５０	42.64%	12.37%	112238.97	8.27%	0.21%	91.52%
	2	１０						
	3	1						
2	1	５０	59.28%	33.32%	118925.1	17.77%	0.34%	81.89%
	2	１０						
	3	1						
3	3	２０	19.52%	18.16%	19408.75	0.00%	100.00%	0.00%
4	3	２０	26.70%	26.59%	17874.89	0.00%	100.00%	0.00%

【０７５３】

【表１３】

表１３

増殖時間／培養日数	群１	群２	群３	群３
0	1.00	1.00	1.00	1.00
2	0.87	0.78	0.74	0.78
3	1.76	1.56	1.37	1.80
4	3.80	3.83	3.08	4.20
5	8.60	8.10	7.45	10.10
6	14.04	14.60	16.01	16.17
7	19.49	15.86	20.28	22.82

【０７５４】

新鮮な細胞の場合、磁気ビーズを除去した後、形質導入された細胞を遠心分離するか、９５％の複合電解質注射液と５％のヒトアルブミンの溶液と交換し、返送用バッグに装填し、密封後１５－２５℃で輸送した。新鮮な製剤は直接返送された。凍結保存された細胞の場合、形質導入された細胞は、３３．７５％のヒトアルブミン、２５％のデキストラン、４０％のグルコース、および３３．７５％のＤＭＳＯ７．５％の複合電解質注射液を含む培地に移した。細胞懸濁液を凍結保存用バッグに入れた後、－９０℃まで冷却し、気相液体窒素タンクに移して保管した。蘇生後３０分以内に凍結製剤の再構成を完了した。ＰＢＭＣは、ＣＡＲ　Ｔ細胞調製のための白血球アフェレーシスによって患者から得られ、ＣＡＲ　Ｔ細胞の調製のために、患者から白血球穿刺によってＰＢＭＣを入手し、ＣＡＲ　Ｔ注入の初日を０日目とした。

【０７５５】

患者には、リンパ球枯渇のコンディショニング治療を実行した。フルダラビンとシクロホスファミドを用いたコンディショニング治療は、骨髄（ＢＭ）と末梢血（ＰＢ）の腫瘍量

に応じて変化した。ＣＡＲ　Ｔ細胞を患者に輸血した。ＣＡＲ　Ｔ細胞を病院に輸送し、洗浄、カウント、生存率のチェックを経て、患者への投与に備えられた。投与後、患者を少なくとも２時間綿密に観察した。サイトカイン放出症候群（ＣＲＳ）は、改訂された評価システムに従って評価された（Ｌｅｅ　ＤＷ．ら．，　Ｂｌｏｏｄ　２０１４；１２４：１８８－９５を参照）。治療中および治療後のその他の毒性は、治療中および治療後の他の毒性は、国立衛生研究所の有害事象共通用語基準バージョン４．０（ｈｔｔｐ：／／ｃｔｅｐ．ｃａｎｃｅｒ．ｇｏｖ／）に従って評価された。治療応答は、フローサイトメトリーおよび形態学的分析によって評価された。可能であれば、患者はキメラ遺伝子の発現レベルについて評価された。応答タイプは、最小残存病変（ＭＲＤ）陰性、完全応答、不完全なカウント回復を伴う完全応答、安定した疾患、および進行性疾患として定義された。

【０７５６】

ＣＡＲ　Ｔ細胞注入後の連続したＢＭおよびＰＢサンプルをＫ２ＥＤＴＡ　ＢＤバキュテナーチューブ（ＢＤ）に収集した。患者の新鮮なＰＢおよびＢＭからのＣＤ１９ＣＡＲ　Ｔ細胞の持続性をＦＡＣＳで決定した。測定された絶対ＣＤ３＋　Ｔリンパ球数に基づいて、μｌあたりの循環ＣＡＲ　Ｔ細胞数を算出した。同時に、ＣＡＲ　ＤＮＡコピーは、ＣＡＲ　Ｔ細胞増殖と持続性を決定する別の方法として評価された。凍結保存されたＰＢおよびＢＭからＱＩＡａｍｐ　ＤＮＡ　Ｂｌｏｏｄ　Ｍｉｎｉ　Ｋｉｔ（Ｑｉａｇｅｎ社）を用いてゲノムＤＮＡを抽出した。ＣＡＲ　ＤＮＡコピーを、補足資料に記載されているように、定量的リアルタイムＰＣＲによって評価した。血清およびＣＳＦ中のＩＦＮ－γ、ＴＮＦ－α、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－６、ＩＬ－１０、ＩＬ－１７などのサイトカインのレベルを、メーカーの指示に従ってマルチプレックス方式で測定した（図４０－４７を参照）。凍結保存された末梢血および骨髄から、ＱＩＡａｍｐ　ＤＮＡ　Ｂｌｏｏｄ　Ｍｉｎｉ　Ｋｉｔ（Ｑｉａｇｅｎ社）を用いてゲノムＤＮＡを抽出した。定量的なＰＣＲ（ｑ－ＰＣＲ）は、７５００リアルタイムＰＣＲシステム（Ａｐｐｌｉｅｄ　Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ社）で、ＡＢＩ　２×ＴａｑＭａｎユニバーサルマスターミックスとＡｍｐＥｒａｓｅ　ＵＮＧ（Ａｐｐｌｉｅｄ　Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ社）を使用して３回実施した。ゲノムＤＮＡのマイクログラムあたりのコピー数は、１０２－１０８コピー／μを含む精製ＣＡＲプラスミドの１０倍連続希釈液の標準曲線から算出した。ＤＮＡ量の正規化には、内部対照遺伝子の増殖を用いた。ＣＡＲ１９および他の導入遺伝子および内部対照遺伝子に特的なプライマー／プローブは、以前に記載されたとおりである（Ｇｏｋｂｕｇｅｔ　Ｎ．ら．，　Ｂｌｏｏｄ　２０１２；１２０：２０３２－４１およびＯ’Ｂｒｉｅｎ　Ｓ．ら．，　Ｊ　Ｃｌｉｎ　Ｏｎｃｏｌ　２０１３；３１：６７６－８３を参照）。ＣＴスキャンおよび／またはＰＥＴ　ＣＴスキャンは、患者のＣＡＲ　Ｔ療法を評価するために実施された。

【０７５７】

患者００４の場合、細胞注入後に明らかな反応（例えば、標的病変の消失または縮小）は観察されなかった。また、患者には副作用はなかった。

【０７５８】

患者００５は、甲状腺切除術を受けていた。注入から２９日後、右の腫瘍は消失し、左の腫瘍のサイズが減少した。ＰＥＴ　ＣＴスキャン画像の例を図４８に示す。注入から３ヶ月後、右の腫瘍は再発せず、左の腫瘍は消失した。ＰＥＴ　ＣＴ画像では、特に手術領域に観察可能な腫瘍の再発はないことが示された。走査信号を増強した後、上記の領域には異常な増強信号は観察されていない。ダブルネックＩＩおよびＩＩＩ領域には、ＣＴ走査信号に基づく両側顎下腺の形態に異常は観察されなかった。同時に、頸髄の形態やＣＴシグナルも正常であった。患者は、少なくとも部分寛解（ＰＲ）を達成していると思われた。治療中、患者００５では重度のＣＲＳ（例えば、レベル２以下のＣＲＳ）は観察されなかった。患者は、ＰＲを達成したと評価された。

【０７５９】

患者００６は、甲状腺の神経内分泌癌を伴う低分化濾胞性乳頭癌と診断された。甲状腺二

葉切除を行った。その後、患者を診察したところ、複数の肺転移が確認された。縦隔には複数の肥大したリンパ節が認められた。ＣＡＲ　Ｔ細胞を注入してから３０日後のＣＴスキャンでは、小さな腫瘍は消失し、２つの大きな腫瘍は７０％以上減少した（表１４を参照）。図４９は、大きな腫瘍が縮小し、小さな腫瘍が消失したことを示す（図４９の線と丸を参照）。治療中、患者００６では重度のＣＲＳ（例えば、レベル２以下のＣＲＳ）が観察されなかった（図４６および４７を参照）。患者は、ＰＲを達成したと評価された。

【０７６０】

【表１４】

表１４

大きな腫瘍	注入前 (mm)	推定体積 (mm^3)	４日目 (mm)	推定体積 (mm^3)	３０日目 (mm)	推定体積 (mm^3)	減少した体積
右下葉	68×60	128112.00	70×61	136312.63	42×39	33431.58	73.90％
縦隔と二重肺門	25	65416.67	25	65416.67	15	14130.00	78.40％

【０７６１】

患者００７は結腸直腸癌と診断され、８サイクルの化学療法と、ＣＡＲ　Ｔ細胞注入前の手術などの他の治療を受けた。注入してから１ヶ月後、ＰＥＴ－ＣＴスキャンの結果は、ほとんどの標的病変が５０％以上大幅に減少し、腫瘍減少の総合計算が４４．７％であったことを示している。患者は、ＰＲを達成したと評価された（図５３の矢印を参照）。

【０７６２】

これらの結果から、ＴＳＨＲのみを標的とするＣＡＲ　Ｔ細胞を注入した場合と比較して、ＣＤ１９ＣＡＲ、ＴＳＨＲＣＡＲ、およびＩＬ６／ＩＦＮγとＩＬ－１２を発現するＴ細胞が、甲状腺癌の成長に対する阻害効果を増強したことが明らかになった。さらに、ＣＤ１９ＣＡＲおよびＴＳＨＲＣＡＲを発現するＴ細胞は、ＴＳＨＲのみを標的とするＣＡＲ　Ｔ細胞を注入した場合と比較して、さらに増殖し、より多くのサイトカイン（例えば、ＩＬ－６、ＩＬ－１２またはＩＦＮ－γ）を放出した。さらに、ＩＦＮγおよびＩＬ－６を発現するＣＡＲ　Ｔ細胞は、従来のＣＡＲ　Ｔ技術では示されていなかった腫瘍細胞の成長を効果的に阻害した。上記の実施例の結果と本実施例の結果を合わせると、ＩＦＮ－γを発現するＴ細胞によるＭ２マクロファージの減少が、腫瘍微小環境を攻撃し、腫瘍細胞の成長阻害に寄与している可能性があると考えられる。

【０７６３】

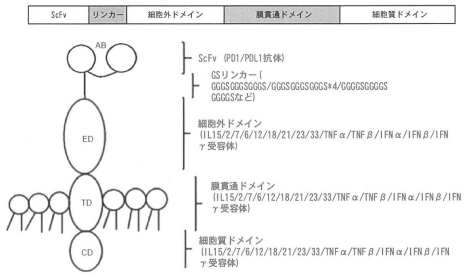
図５０および５１は、患者００４、００５、および００６のサイトカイン放出の比較を示す。図５０に示すように、比較の結果、患者００５および００６におけるＣＡＲ　Ｔ細胞は、患者００４の場合よりも高いレベルのＩＬ－６およびＩＦＮγ放出を引き起こした。また、患者００６におけるＣＡＲ　Ｔ細胞は、患者００５の場合よりも高いレベルのＬ－６およびＩＦＮγ放出を引き起こした。図５０および５１に示すように、誘導性ＩＬ－１２は、特定のサイトカインの放出（例えば、ＩＬ－６およびＩＦＮγ）を増加させることによって抗腫瘍活性を増強し得るが、抗腫瘍活性を阻害するサイトカイン（例えば、ＩＬ－１０）については増強し得ない。

【０７６４】

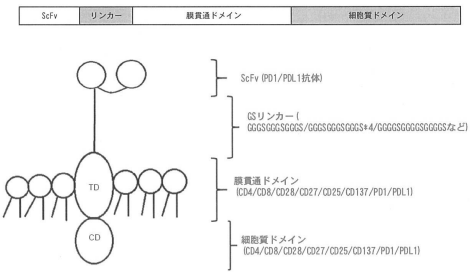
本明細書で引用されたすべての刊行物、特許および特許出願は、個々の刊行物、特許または特許出願が参照により組み込まれたことが明確かつ個別に示されているかのように、その全体が参照により本明細書に組み込まれている。上記のことを様々な実施形態で説明したが、当業者は、その趣旨から逸脱することなく、様々な修正、置換、省略および変更が可能であることを理解するべきである。

【図面】

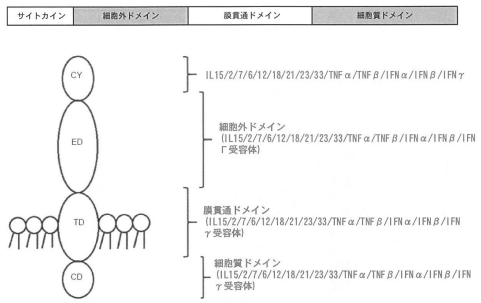
【図１】



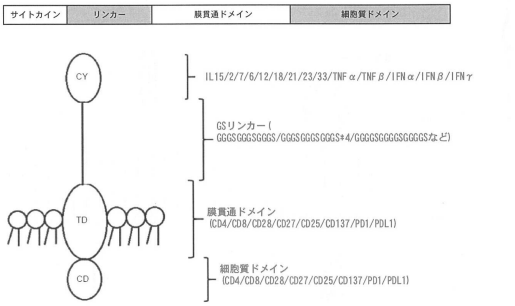
【図２】



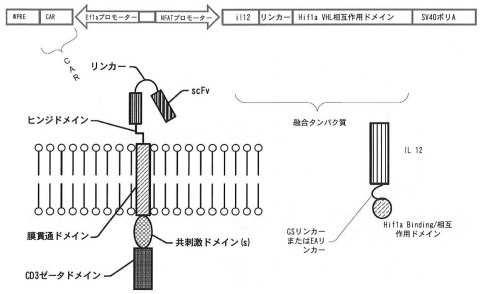
【図３】



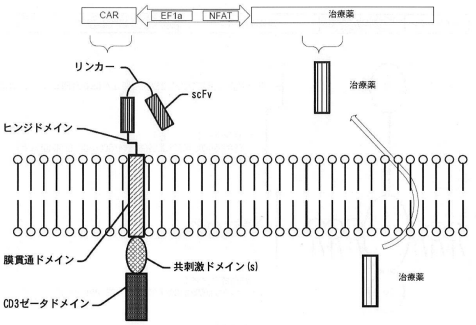
【図４】



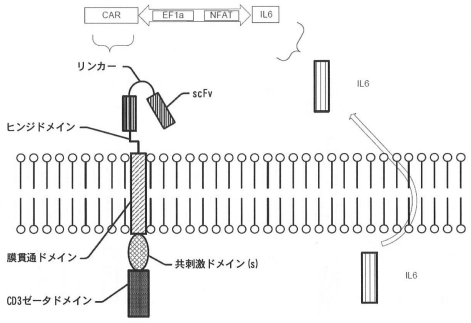
【図５】



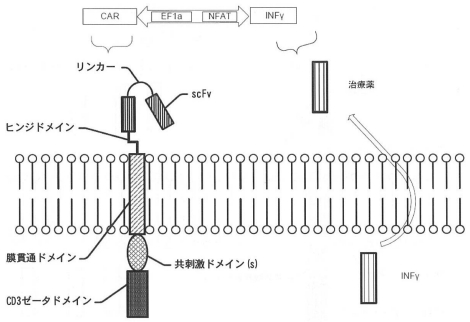
【図６】



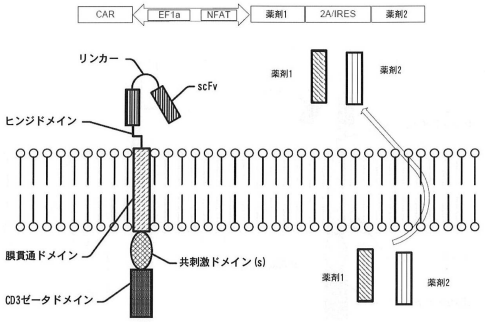
【図７】



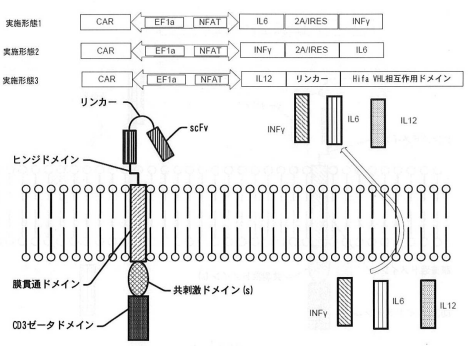
【図８】



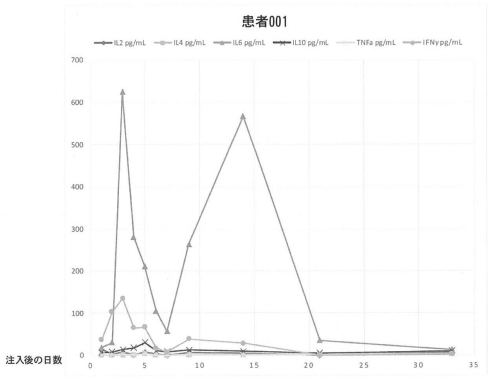
【図９】



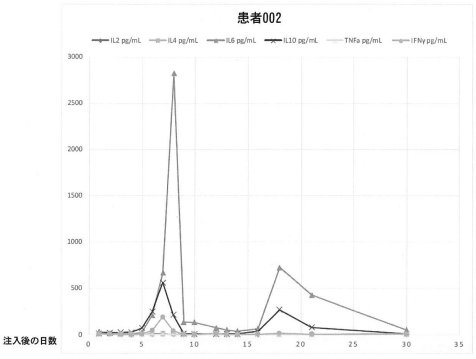
【図１０】



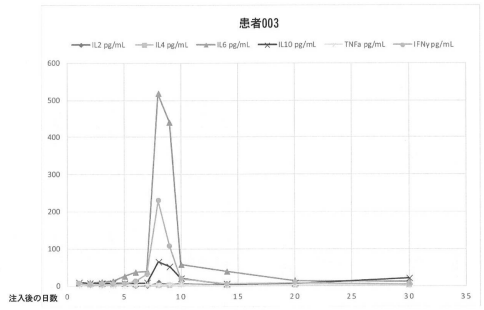
【図１１】



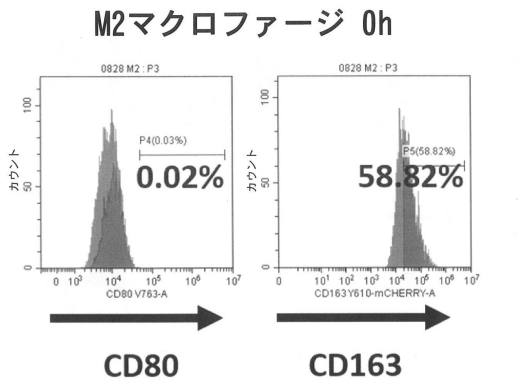
【図１２】



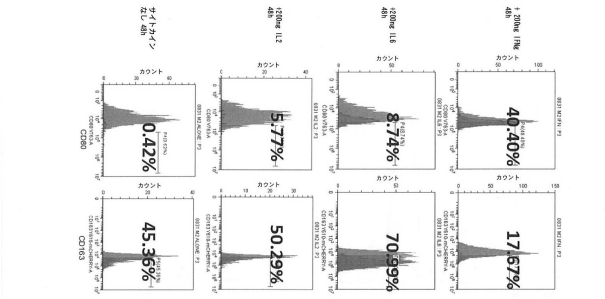
【図１３】



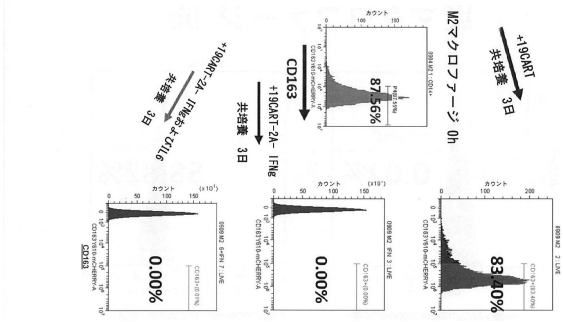
【図１４】



【図１５】



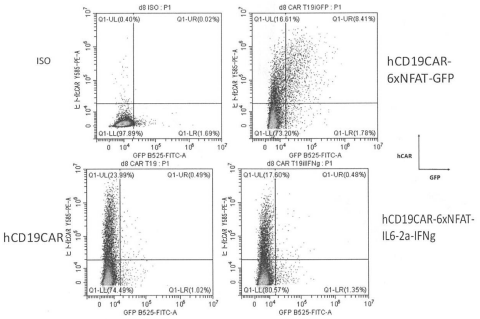
【図１６】



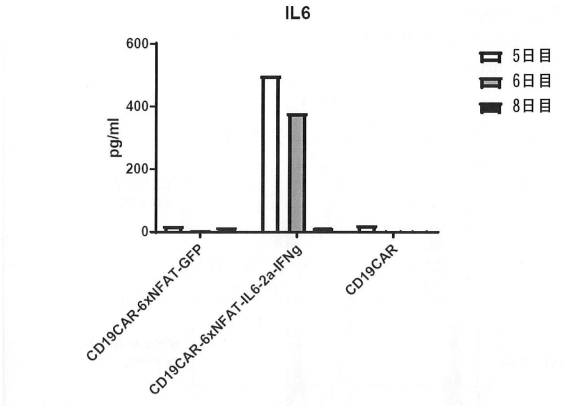
【図１７】



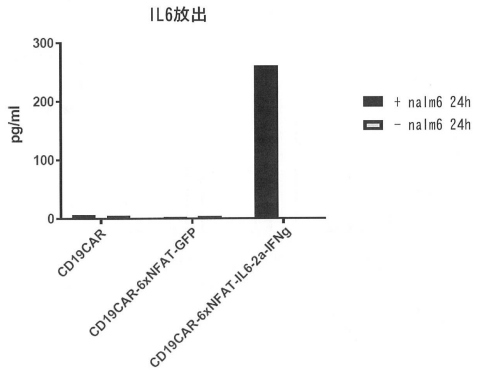
【図１８】



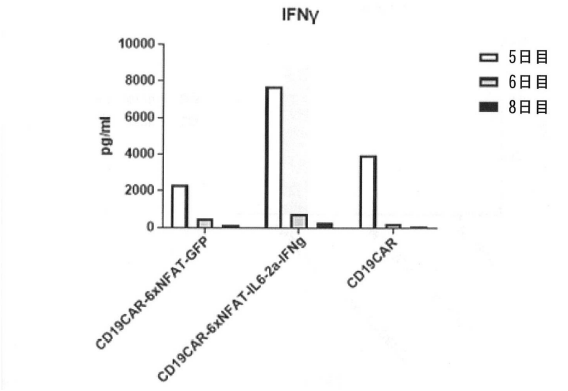
【図１９】



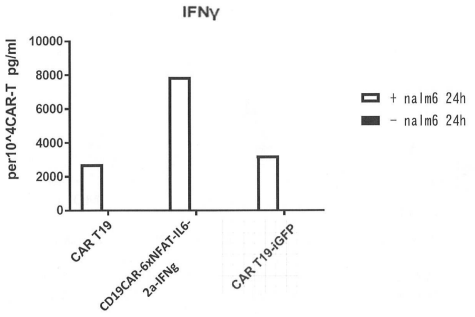
【図２０】



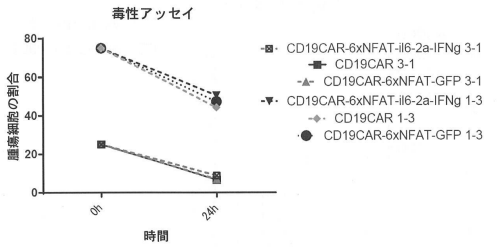
【図２１】



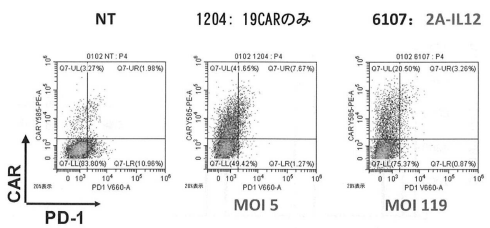
【図２２】



【図２３】

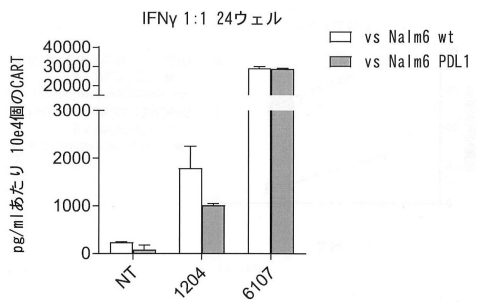


【図２４】

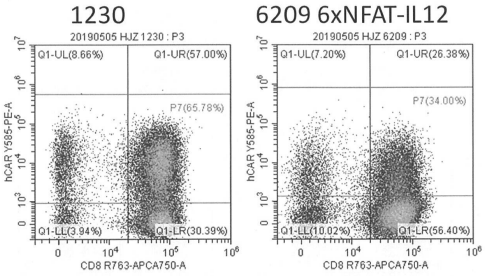


scFVプライマー	コピー/ug	コピー/cell	CAR%	コピー/CART
WX NT	185.39	0.00	5.25%	
WX 6107	33350.12	0.22	23.76%	0.94
WX 1204	111557.89	0.74	49.50%	1.50

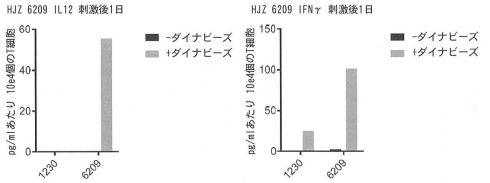
【図２５】



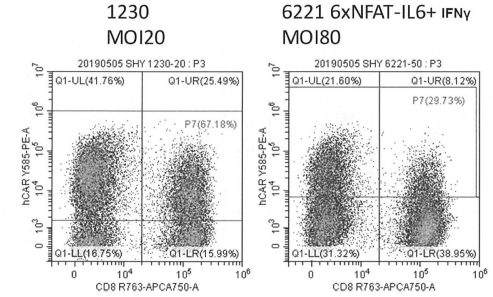
【図２６】



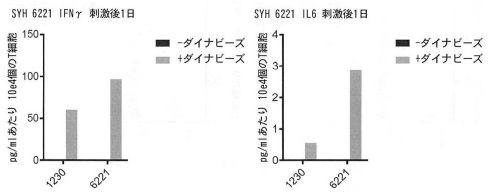
【図２７】



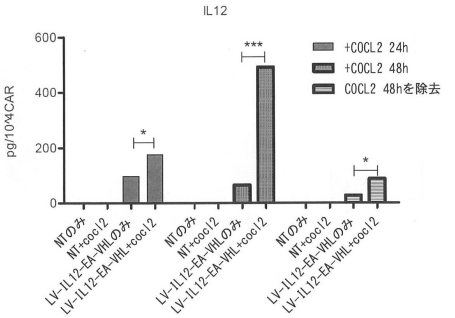
【図２８】



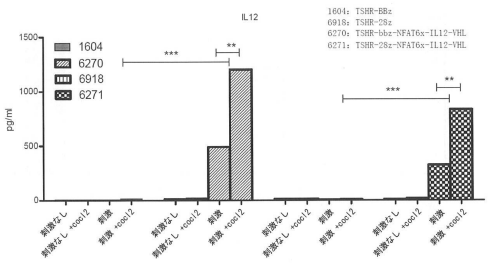
【図２９】



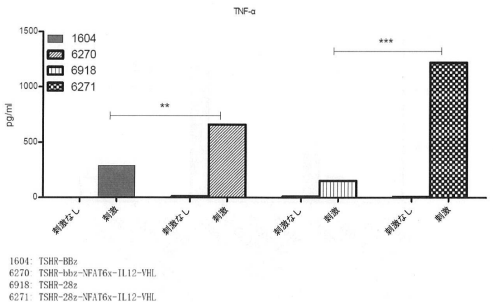
【図３０】



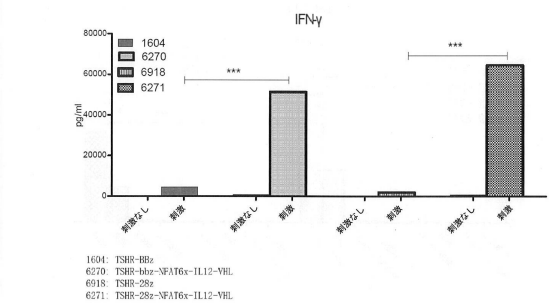
【図３１】



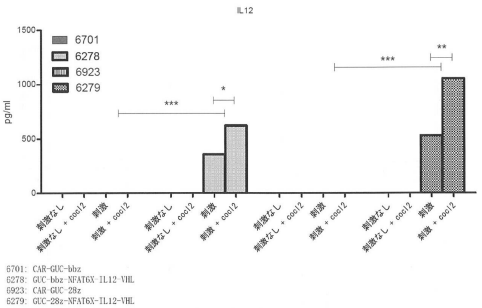
【図３２】



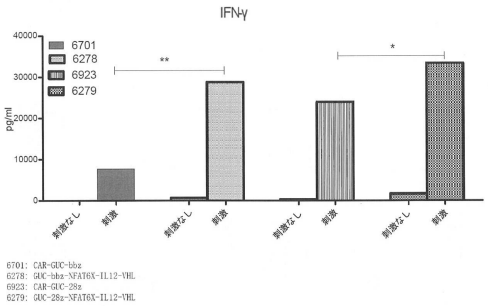
【図３３】



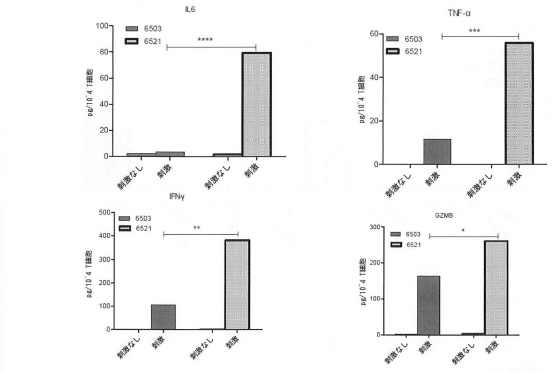
【図３４】



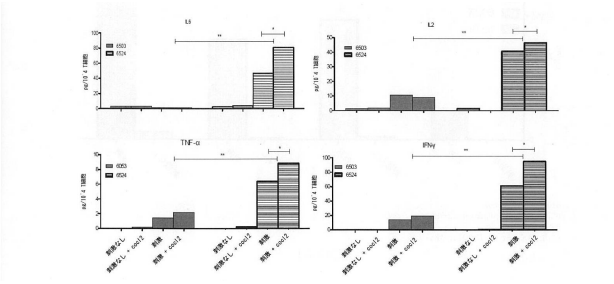
【図３５】



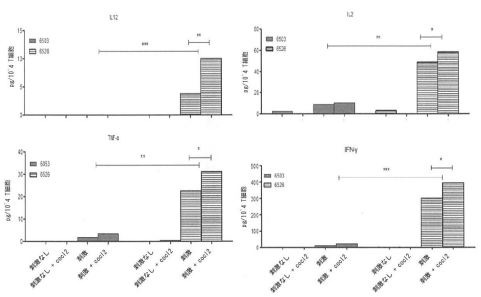
【図３６】



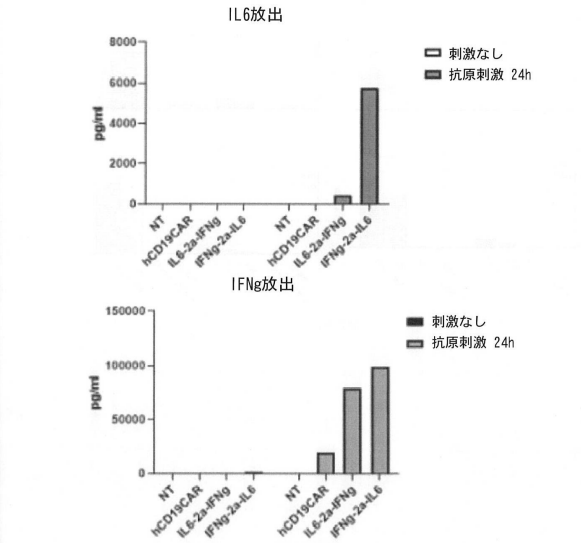
【図３７】



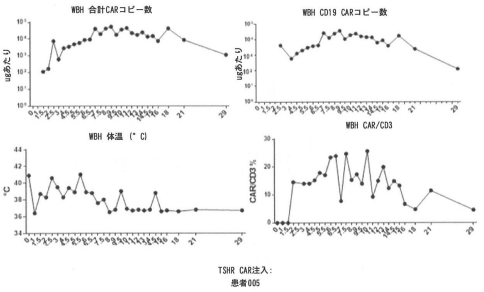
【図３８】



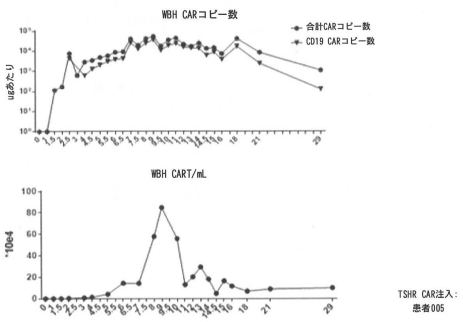
【図３９】



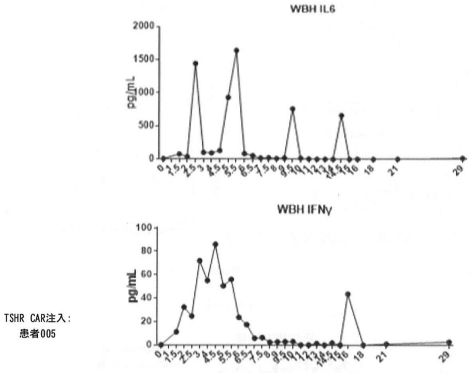
【図４０】



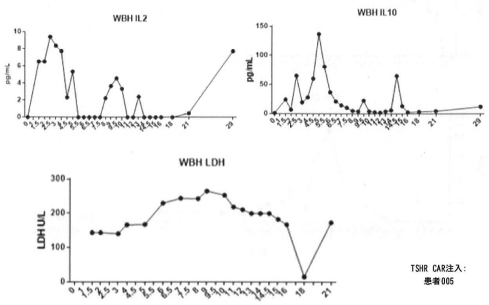
【図４１】



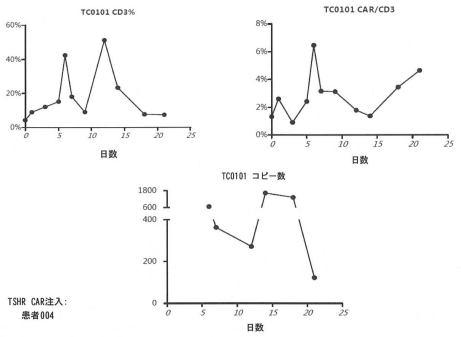
【図４２】



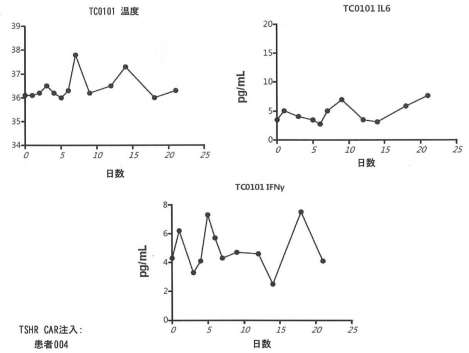
【図４３】



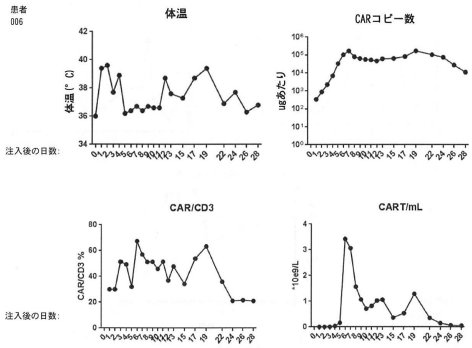
【図４４】



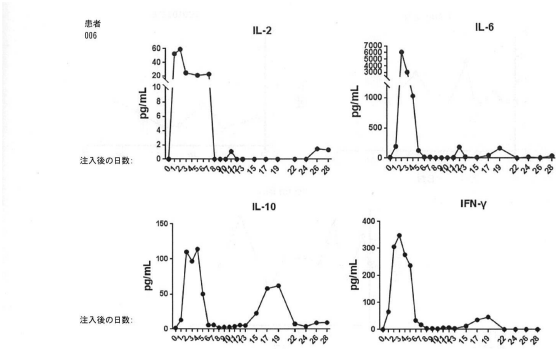
【図４５】



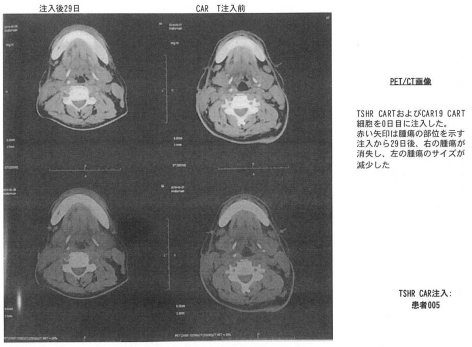
【図４６】



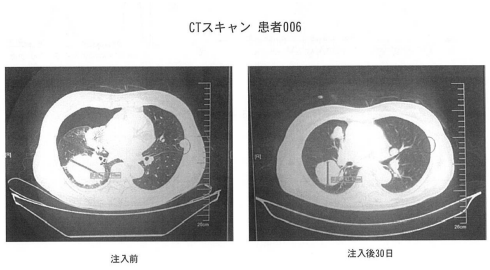
【図４７】



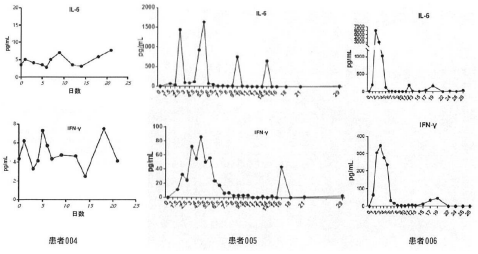
【図４８】



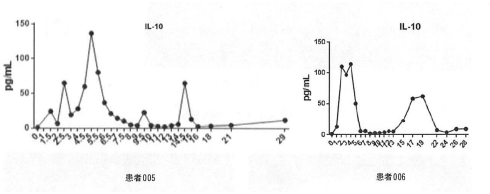
【図４９】



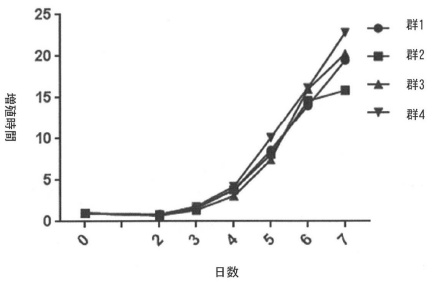
【図５０】



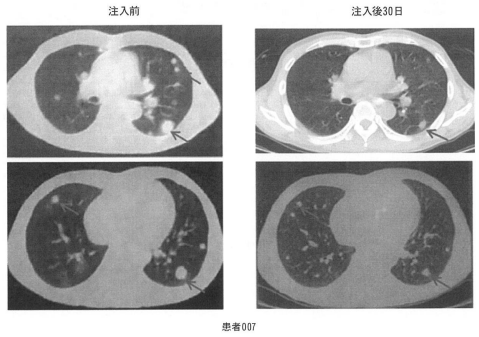
【図５１】



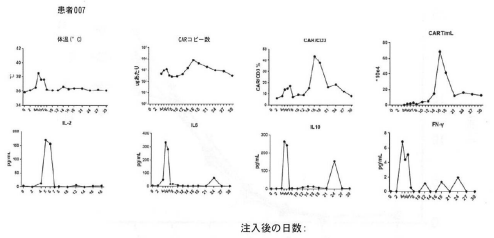
【図５２】



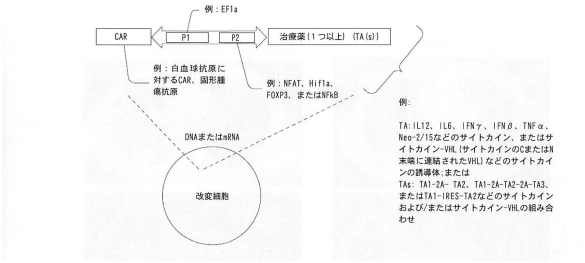
【図５３】



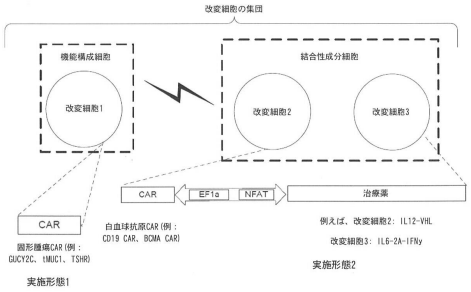
【図５４】



【図５５】



【図５６】



【配列表】

2022507830000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 19/62417

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 19
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 19/62417

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - A61K 35/17, A61P 35/00 (2020.01)
CPC - A61K 35/17, A61P 35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X — Y — A	US 2017/0224798 A1 (BOARD OF REGENTS, THE UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM) 10 August 2017 (10.08.2017); abstract; para [0053], [0077], [0080], [0087], [0112], [0164]	1-5, 7, 13-17 — 6, 8-12 — 18
Y --- A	WO 2016/113203 A1 (PIERIS AG) 21 July 2016 (21.07.2016); pg 3, para 2	8, 10-12 --- 18/(8,10-12)
Y — A	US 9,388,237 B2 (IMMUNOMEDICS, INC) 12 July 2016 (12.07.2016); abstract	9 — 18/9
Y --- A	US 2002/0052027 A1 (CHEN et al.) 2 May 2002 (02.05.2002); SEQ ID NO: 14	6 --- 18/6

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
30 January 2020	20 FEB 2020
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Lee Young Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 19/62417

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y --- A	US 2002/0192183 A1 (JENSEN) 19 December 2002 (19.12.2002); para [0002]; SEQ ID NO: 18	6 --- 18/6
A	US 2014/0050708 A1 (POWELL et al.) 20 February 2014 (20.02.2014); SEQ ID NO: 20	18

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 2019)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ｃ１２Ｎ	*15/13 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/13		
Ｃ１２Ｎ	*15/24 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/24		
Ｃ１２Ｎ	*15/23 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/23		
Ｃ１２Ｎ	*15/11 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/11	Ｚ	
Ｃ１２Ｎ	*15/12 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/12		
Ｃ１２Ｎ	*15/62 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/62	Ｚ	

(32)優先日　平成31年1月23日(2019.1.23)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/828,770
(32)優先日　平成31年4月3日(2019.4.3)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/846,563
(32)優先日　令和1年5月10日(2019.5.10)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/848,961
(32)優先日　令和1年5月16日(2019.5.16)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　16/445,965
(32)優先日　令和1年6月19日(2019.6.19)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/889,926
(32)優先日　令和1年8月21日(2019.8.21)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/902,766
(32)優先日　令和1年9月19日(2019.9.19)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW
ｍａｎ　Ｉｓｌａｎｄｓ
(74)代理人　110000659
特許業務法人広江アソシエイツ特許事務所
(72)発明者　シャオ，レイ
アメリカ合衆国 メリーランド州 ２０８５０，ロックビル，スィート ２１０，リサーチ ブールバード １４０５
(72)発明者　カオ，ジーユアン

中華人民共和国 シャンハイ ２０１２０３，フェンシャン ディストリクト，ジンハイ ロード ６０５５，ビルディング １
(72)発明者 プー，チェンフェイ
中華人民共和国 シャンハイ ２０１２０３，フェンシャン ディストリクト，ジンハイ ロード ６０５５，ビルディング １

Ｆターム（参考） 4B065 AA93X AB01 AC14 AC20 BA02 CA44
4C087 AA01 AA02 BB63 NA14 ZB26 ZB27