

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第1区分

【発行日】令和3年9月16日(2021.9.16)

【公表番号】特表2020-530294(P2020-530294A)

【公表日】令和2年10月22日(2020.10.22)

【年通号数】公開・登録公報2020-043

【出願番号】特願2020-506981(P2020-506981)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/12 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

C 1 2 N 5/0783 (2010.01)

C 0 7 K 19/00 (2006.01)

C 0 7 K 16/30 (2006.01)

C 0 7 K 14/725 (2006.01)

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

C 1 2 N 15/13 (2006.01)

C 1 2 N 15/62 (2006.01)

C 1 2 N 15/867 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 K 35/17 (2015.01)

【F I】

C 1 2 N 15/12

C 1 2 N 5/10 Z N A

C 1 2 N 5/0783

C 0 7 K 19/00

C 0 7 K 16/30

C 0 7 K 14/725

C 0 7 K 16/28

C 1 2 N 15/13

C 1 2 N 15/62 Z

C 1 2 N 15/867 Z

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 K 35/17 Z

【手続補正書】

【提出日】令和3年8月6日(2021.8.6)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

(a) 2～6日間、刺激条件下で、ナイーブ様T細胞および非ナイーブ様T細胞を含むT細胞の集団を含むインプット組成物をインキュベートする工程であって、該刺激条件が、TCR複合体の1つもしくは複数の構成要素の1つもしくは複数の細胞内シグナル伝達ドメインおよび/または1つもしくは複数の共刺激分子の1つもしくは複数の細胞内シグナル伝達ドメ

インを活性化することができる刺激試薬を含み、それによって、刺激された組成物を生成する、工程；ならびに

(b) 遺伝子操作された組換え受容体をコードする核酸を、前記刺激されたT細胞の組成物中に導入する工程であって、該導入する工程が、前記インキュベートする工程の少なくとも一部分の最中に実施される、工程

を含む、T細胞を遺伝子操作するための方法。

【請求項2】

2～6日間、刺激条件下で、ナイーブ様T細胞および非ナイーブ様T細胞を含むT細胞の集団を含むインプット組成物をインキュベートする工程を含む、T細胞を遺伝子操作するための方法であって、

前記刺激条件が、TCR複合体の1つもしくは複数の構成要素の1つもしくは複数の細胞内シグナル伝達ドメインおよび/または1つもしくは複数の共刺激分子の1つもしくは複数の細胞内シグナル伝達ドメインを活性化することができる刺激試薬の存在を含み、それによって、刺激された組成物を生成し；かつ

刺激条件下でインプット組成物をインキュベートする工程が、遺伝子操作された組換え受容体をコードする核酸を導入する工程の前に、その最中に、および/またはその後に行われる、

方法。

【請求項3】

前記インキュベートする工程が、少なくとも3日間、少なくとも4日間、少なくとも5日間、または少なくとも6日間実施される、請求項1または請求項2に記載の方法。

【請求項4】

(a) 刺激条件下で、培養開始量のナイーブ様T細胞またはそのCD8+ T細胞サブセットを含むT細胞を含むインプット組成物をインキュベートし、それによって、刺激された組成物を生じさせる、インキュベートする工程であって、該刺激条件が、TCR複合体の1つもしくは複数の構成要素の1つもしくは複数の細胞内シグナル伝達ドメインおよび/または1つもしくは複数の共刺激分子の1つもしくは複数の細胞内シグナル伝達ドメインを活性化することができる刺激試薬の存在を含み、それによって、刺激された組成物を生成する、工程；ならびに

(b) 遺伝子操作された組換え受容体をコードする核酸を、前記刺激された細胞組成物中に導入する工程

を含む、T細胞を刺激するための方法であって、それによって、遺伝子操作された組換え受容体を発現するT細胞を含むアウトプット組成物を生成する、方法。

【請求項5】

前記培養開始量のナイーブ様T細胞またはそのCD8+ T細胞サブセットが、 $0.1 \times 10^8 \sim 5 \times 10^8$ 個または約 $0.1 \times 10^8 \sim 5 \times 10^8$ 個、 $0.1 \times 10^8 \sim 4 \times 10^8$ 個または約 $0.1 \times 10^8 \sim 4 \times 10^8$ 個、 $0.1 \times 10^8 \sim 2 \times 10^8$ 個または約 $0.1 \times 10^8 \sim 2 \times 10^8$ 個、 $0.1 \times 10^8 \sim 1 \times 10^8$ 個または約 $0.1 \times 10^8 \sim 1 \times 10^8$ 個、 $1 \times 10^8 \sim 5 \times 10^8$ 個または約 $1 \times 10^8 \sim 5 \times 10^8$ 個、 $1 \times 10^8 \sim 4 \times 10^8$ 個または約 $1 \times 10^8 \sim 4 \times 10^8$ 個、 $1 \times 10^8 \sim 2 \times 10^8$ 個または約 $1 \times 10^8 \sim 2 \times 10^8$ 個、 $2 \times 10^8 \sim 5 \times 10^8$ 個または約 $2 \times 10^8 \sim 5 \times 10^8$ 個、 $2 \times 10^8 \sim 4 \times 10^8$ 個または約 $2 \times 10^8 \sim 4 \times 10^8$ 個のナイーブ様T細胞またはそのCD8+ T細胞サブセットである、請求項4に記載の方法。

【請求項6】

刺激条件下で、 $1 \times 10^8 \sim 4 \times 10^8$ 個または約 $1 \times 10^8 \sim 4 \times 10^8$ 個のナイーブ様T細胞またはそのCD8+ T細胞サブセットである培養開始量のナイーブ様T細胞またはそのCD8+ T細胞サブセットを含むT細胞を含むインプット組成物をインキュベートし、それによって、刺激された組成物を生じさせる、インキュベートする工程であって、該刺激条件が、TCR複合体の1つもしくは複数の構成要素の1つもしくは複数の細胞内シグナル伝達ドメインおよび/または1つもしくは複数の共刺激分子の1つもしくは複数の細胞内シグナル伝達ドメインを活性化することができる刺激試薬の存在を含み、それによって、刺激された組成物を生成する、工程

を含む、T細胞を刺激するための方法。

【請求項 7】

前記T細胞が、ナイーブ様T細胞および非ナイーブ様T細胞を含み、前記刺激条件が、前記刺激された組成物において非ナイーブ様T細胞と比較してナイーブ様T細胞の増大または増殖を優先的に誘導する、請求項1～6のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

前記培養開始量のナイーブ様T細胞またはそのCD8+ T細胞サブセットが、少なくとも 2×10^8 個のナイーブ様T細胞もしくはそのCD8+ T細胞サブセットであるか、または少なくとも約 2×10^8 個のナイーブ様T細胞もしくはそのCD8+ T細胞サブセットであるか、または 2×10^8 個のナイーブ様T細胞もしくはそのCD8+ T細胞サブセットであるか、または約 2×10^8 個のナイーブ様T細胞もしくはそのCD8+ T細胞サブセットである、請求項4～7のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

前記培養開始量が、ナイーブ様CD8+ T細胞の量である、請求項4～8のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

前記ナイーブ様T細胞またはナイーブ様CD8+ T細胞が、
CD45RA、CD27、CD28、およびCCR7からなる群より選択されるT細胞活性化マーカーについて表面陽性である；かつ/または
CD25、CD45RO、CD56、CD62L、KLRG1からなる群より選択されるマーカーについて表面陰性である；かつ/または
低発現のCD95を有する；かつ/または
IL-2、IFN- γ 、IL-4、IL-10からなる群より選択されるサイトカインの細胞内発現について陰性である、
請求項1～9のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

前記非ナイーブ様T細胞が、
CD45RA、CD27、CD28、およびCCR7からなる群より選択されるT細胞活性化マーカーについて表面陰性である；かつ/または
CD25、CD45RO、CD56、CD62L、KLRG1、およびパーフォリンからなる群より選択されるマーカーについて表面陽性である；かつ/または
IL-2、IFN- γ 、IL-4、IL-10からなる群より選択されるサイトカインの細胞内発現について陽性である；かつ/または
高発現のCD95を有する、
請求項1～5および7～10のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

前記インプット組成物の細胞が、前記インキュベーションの前に、ナイーブ様T細胞と非ナイーブ様T細胞とを区別する内在性T細胞表面マーカーに基づく選択工程に供されていないまたは供されない、請求項1～11のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

遺伝子操作された組換え受容体を、前記刺激された細胞中に導入する工程をさらに含み、それによって、遺伝子操作された組換え受容体を発現するT細胞を含むアウトプット組成物を生成する、請求項6～12のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 14】

刺激条件下で組成物をインキュベートする工程が、遺伝子操作された組換え受容体をコードする核酸を導入する工程の前に、その最中に、および/またはその後に行われる、請求項13に記載の方法。

【請求項 15】

前記組換え受容体が、機能的非TCR抗原受容体もしくはTCRまたはその抗原結合断片であるかまたはそれを含む、請求項1～5および7～14のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 16】

前記組換え受容体がキメラ抗原受容体（CAR）である、請求項1～5および7～15のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 17】

(a) 前記CARが、抗原に特異的に結合する抗原結合ドメインを含む細胞外ドメインと、CD3鎖、任意でCD3-ゼータ（CD3 ）鎖の細胞内シグナル伝達ドメインもしくはそのシグナル伝達部分であるかまたはそれを含む細胞内シグナル伝達ドメインとを含む；かつ/または

(b) 前記細胞内シグナルドメインが、共刺激シグナル伝達領域をさらに含み、任意で共刺激領域が、4-1BBもしくはICOSの細胞内シグナル伝達ドメインもしくはそのシグナル伝達部分を含む、

請求項16に記載の方法。

【請求項 18】

前記刺激試薬が、(i) TCR複合体のメンバーに特異的に結合する一次作用物質；および(ii) T細胞共刺激分子に特異的に結合する二次作用物質を含む、請求項1～17のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 19】

前記刺激試薬が、CD3に特異的に結合する一次試薬を含む、請求項1～18のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 20】

前記T細胞共刺激分子が、CD28、CD137（4-1-BB）、OX40、またはICOSからなる群より選択される、請求項18または請求項19に記載の方法。

【請求項 21】

前記刺激試薬が、抗CD3抗体である一次作用物質と、抗CD28抗体である二次作用物質とを含む、請求項1～20のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 22】

前記一次作用物質および/または二次作用物質が、固体支持体の表面上に存在し、任意で該固体支持体が、ビーズであるかまたはそれを含む、請求項21に記載の方法。

【請求項 23】

前記ビーズが、3.5 μmよりも大きいかまたは約3.5 μmよりも大きいが、約9 μm以下または約8 μm以下または約7 μm以下または約6 μm以下または約5 μm以下の直径を含む、請求項22に記載の方法。

【請求項 24】

前記ビーズが、4.5 μmのまたは約4.5 μmの直径を含む、請求項22または請求項23に記載の方法。

【請求項 25】

前記刺激条件が、1:1～10:1または約1:1～10:1、1:1～8:1または約1:1～8:1、1:1～6:1または約1:1～6:1、1:1～4:1または約1:1～4:1、1:1～3:1または約1:1～3:1、2:1～4:1または約2:1～4:1、2:1～3:1または約2:1～3:1、1:1～2:1または約1:1～2:1、4:1～10:1または約4:1～10:1、4:1～8:1または約4:1～8:1、4:1～6:1または約4:1～6:1、6:1～10:1または約6:1～10:1、6:1～8:1または約6:1～8:1、8:1～10:1または約8:1～10:1、1:1～1:10または約1:1～1:10、1:1～1:8または約1:1～1:8、1:1～1:6または約1:1～1:6、1:1～1:4または約1:1～1:4、1:2～1:3または約1:2～1:3であるビーズ対細胞の比で、細胞をインキュベートすることを含む、請求項22～24のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 26】

(a) 2～6日間、刺激条件下で、ナイーブ様T細胞および非ナイーブ様T細胞を含むT細胞の集団を含むインプット組成物をインキュベートする工程であって、該刺激条件が、ビーズに付着している、抗CD3抗体と抗CD28抗体である二次作用物質とを含む刺激試薬を含み、該インキュベートする工程中のビーズ対細胞の比が、1:1～4:1または約1:1～4:1である、工程；ならびに

(b) 遺伝子操作された組換え受容体をコードする核酸を、前記刺激されたT細胞の組成物中に導入する工程であって、該導入する工程が、前記インキュベートする工程の少なくとも一部分の最中に実施される、工程を含む、T細胞を遺伝子操作するための方法。

【請求項 27】

2～6日間、刺激条件下で、ナイーブ様T細胞および非ナイーブ様T細胞を含むT細胞の集団を含むインプット組成物をインキュベートする工程を含む、T細胞を遺伝子操作するための方法であって、

前記刺激条件が、ビーズに付着している、抗CD3抗体と抗CD28抗体である二次作用物質とを含む刺激試薬を含み、前記インキュベートする工程中のビーズ対細胞の比が、1:1～4:1または約1:1～4:1であり；かつ

刺激条件下でインプット組成物をインキュベートする工程が、遺伝子操作された組換え受容体をコードする核酸を導入する工程の前に、その最中に、および/またはその後に行われる、方法。

【請求項 28】

前記T細胞が、生物学的試料由来であり、該生物学的試料が、全血試料、パフィーコート試料、末梢血単核細胞（PBMC）試料、未分画T細胞試料、リンパ球試料、白血球試料、アフエーシス産物、または白血球アフエーシス産物であるかまたはそれを含む、請求項1～27のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 29】

前記T細胞が、CD4+および/またはCD8+細胞を含む、請求項1～28のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 30】

前記T細胞が、CD4+およびCD8+ T細胞を含み、かつCD4+対CD8+のT細胞の比が、2:1または約2:1～1:5または約1:5である、請求項1～29のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 31】

前記T細胞が、CD4+およびCD8+ T細胞を含み、かつCD4+細胞対CD8+細胞の比が、1:1、1:2、2:1、1:3、もしくは3:1であるか、または約1:1、約1:2、約2:1、約1:3、もしくは約3:1である、請求項1～30のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 32】

前記刺激条件が、

(a) N-アセチルシステイン（NAC）を含まない；または

(b) IL-15および/もしくはIL-7を含まない、

請求項1～31のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 33】

前記刺激条件が、非ナイーブ様T細胞またはその亜集団の活性化誘導細胞死（AICD）を結果としてもたらす、請求項1～32のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 34】

前記刺激された組成物における、ナイーブ様T細胞に由来する細胞のパーセントが、前記インプット組成物におけるナイーブ様細胞のパーセントと比較して、1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、50倍、100倍よりも大きく、または約1.5倍、約2倍、約3倍、約4倍、約5倍、約6倍、約7倍、約8倍、約9倍、約10倍、約50倍、約100倍よりも大きく増加している；

前記刺激された組成物における、非ナイーブ様T細胞に由来する細胞と比較したナイーブ様T細胞に由来する細胞の比が、前記インプット組成物における非ナイーブ様T細胞と比較したナイーブ様T細胞の比と比較して、1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、50倍、100倍よりも大きく、または約1.5倍、約2倍、約3倍、約4倍、約5倍、約6倍、約7倍、約8倍、約9倍、約10倍、約50倍、約100倍よりも大きく増加している；

前記刺激された組成物における、非ナイーブ様T細胞と比較したナイーブ様T細胞の比が、前記インプット組成物における非ナイーブ様T細胞に対するナイーブ様T細胞の比と比較

して、1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、50倍、100倍よりも大きく、または約1.5倍、約2倍、約3倍、約4倍、約5倍、約6倍、約7倍、約8倍、約9倍、約10倍、約50倍、約100倍よりも大きく増加している；

前記刺激された組成物が、75%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%よりも多くの、前記インプット組成物のナイーブ様T細胞に由来する細胞を含む；

前記刺激された組成物が、10%未満の、非ナイーブ様T細胞に由来する細胞を含む；かつ/または

前記刺激された組成物が、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、または0.1%未満の、非ナイーブT細胞に由来する細胞を含む、

請求項1～33のいずれか一項に記載の方法。

【請求項35】

(i) 非ナイーブ様T細胞が、エフェクターT(T_{EFF})細胞、メモリーT細胞、セントラルメモリーT細胞(T_{CM})、エフェクターメモリーT(T_{EM})細胞、およびそれらの組み合わせからなる群より選択されるか、または(ii) 非ナイーブ様T細胞が、エフェクターT(T_{EFF})細胞および/もしくはメモリーT細胞を含むかもしくはそれからなる複数のT細胞であり、該メモリーT細胞がセントラルメモリーT細胞(T_{CM})および/もしくはエフェクターメモリーT(T_{EM})細胞を任意で含む、請求項1～34のいずれか一項に記載の方法。

【請求項36】

前記刺激された組成物が、前記インプット組成物と比較してよりポリクローナルまたはマルチクローナルである、請求項1～35のいずれか一項に記載の方法。

【請求項37】

インピットまたはエキスピットで行われる、請求項1～36のいずれか一項に記載の方法。

【請求項38】

請求項1～37のいずれか一項に記載の方法によって作製される、アウトプット組成物。

【請求項39】

請求項38に記載のアウトプット組成物を含む、薬学的組成物。

【請求項40】

感染性疾患もしくは障害、自己免疫疾患、炎症性疾患、または腫瘍もしくはがんの処置のための医薬の製造のための、請求項1～37のいずれか一項に記載の方法によって作製されるアウトプット組成物または請求項39に記載の薬学的組成物の使用。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0041

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0041】

記載される方法のいずれかによって作製されるアウトプット組成物または記載される薬学的組成物のいずれかを哺乳動物対象へ投与する工程を含む、処置の方法が提供される。いくつかの態様において、細胞は、細胞が投与される対象に由来する。

[本発明1001]

(a) 2～6日間、刺激条件下で、ナイーブ様T細胞および非ナイーブ様T細胞を含むT細胞の集団を含むインプット組成物をインキュベートする工程であって、該刺激条件が、TCR複合体の1つもしくは複数の構成要素の1つもしくは複数の細胞内シグナル伝達ドメインおよび/または1つもしくは複数の共刺激分子の1つもしくは複数の細胞内シグナル伝達ドメインを活性化することができる刺激試薬を含み、それによって、刺激された組成物を生成する、工程；ならびに

(b) 遺伝子操作された組換え受容体をコードする核酸を、前記刺激されたT細胞の組成物中に導入する工程であって、該導入する工程が、前記インキュベートする工程の少なくとも一部分の最中に実施される、工程

を含む、T細胞を遺伝子操作するための方法。

[本発明1002]

2～6日間、刺激条件下で、ナイーブ様T細胞および非ナイーブ様T細胞を含むT細胞の集団を含むインプット組成物をインキュベートする工程を含む、T細胞を遺伝子操作するための方法であって、

前記刺激条件が、TCR複合体の1つもしくは複数の構成要素の1つもしくは複数の細胞内シグナル伝達ドメインおよび/または1つもしくは複数の共刺激分子の1つもしくは複数の細胞内シグナル伝達ドメインを活性化することができる刺激試薬の存在を含み、それによって、刺激された組成物を生成し；かつ

刺激条件下でインプット組成物をインキュベートする工程が、遺伝子操作された組換え受容体をコードする核酸を導入する工程の前に、その最中に、および/またはその後に行われる、

方法。

[本発明1003]

前記インキュベートする工程が、少なくとも3日間実施される、本発明1001または本発明1002の方法。

[本発明1004]

前記インキュベートする工程が、少なくとも4日間実施される、本発明1001または本発明1002の方法。

[本発明1005]

前記インキュベートする工程が、少なくとも5日間実施される、本発明1001または本発明1002の方法。

[本発明1006]

前記インキュベートする工程が、少なくとも6日間実施される、本発明1001または本発明1002の方法。

[本発明1007]

(a) 刺激条件下で、培養開始量のナイーブ様T細胞またはそのCD8⁺ T細胞サブセットを含むT細胞を含むインプット組成物をインキュベートし、それによって、刺激された組成物を生じさせる、インキュベートする工程であって、該刺激条件が、TCR複合体の1つもしくは複数の構成要素の1つもしくは複数の細胞内シグナル伝達ドメインおよび/または1つもしくは複数の共刺激分子の1つもしくは複数の細胞内シグナル伝達ドメインを活性化することができる刺激試薬の存在を含み、それによって、刺激された組成物を生成する、工程；ならびに

(b) 遺伝子操作された組換え受容体をコードする核酸を、前記刺激された細胞組成物中に導入する工程

を含む、T細胞を刺激するための方法であって、それによって、遺伝子操作された組換え受容体を発現するT細胞を含むアウトプット組成物を生成する、方法。

[本発明1008]

前記T細胞が、ナイーブ様T細胞および非ナイーブ様T細胞を含み、前記刺激条件が、前記刺激された組成物において非ナイーブ様T細胞と比較してナイーブ様T細胞の増大または増殖を優先的に誘導する、本発明1007の方法。

[本発明1009]

前記導入する工程が、前記インキュベートする工程の少なくとも一部分の最中に実施されるか、または前記インキュベートする工程の後に実施される、本発明1007または本発明1008の方法。

[本発明1010]

前記培養開始量のナイーブ様T細胞またはそのCD8⁺ T細胞サブセットが、 $0.1 \times 10^8 \sim 5 \times 10^8$ 個または約 $0.1 \times 10^8 \sim 5 \times 10^8$ 個、 $0.1 \times 10^8 \sim 4 \times 10^8$ 個または約 $0.1 \times 10^8 \sim 4 \times 10^8$ 個、 $0.1 \times 10^8 \sim 2 \times 10^8$ 個または約 $0.1 \times 10^8 \sim 2 \times 10^8$ 個、 $0.1 \times 10^8 \sim 1 \times 10^8$ 個または約 $0.1 \times 10^8 \sim 1 \times 10^8$ 個、 $1 \times 10^8 \sim 5 \times 10^8$ 個または約 $1 \times 10^8 \sim 5 \times 10^8$ 個、 $1 \times 10^8 \sim 4 \times 10^8$ 個または約

1 × 10⁸ ~ 4 × 10⁸ 個、1 × 10⁸ ~ 2 × 10⁸ 個または約 1 × 10⁸ ~ 2 × 10⁸ 個、2 × 10⁸ ~ 5 × 10⁸ 個または約 2 × 10⁸ ~ 5 × 10⁸ 個、2 × 10⁸ ~ 4 × 10⁸ 個または約 2 × 10⁸ ~ 4 × 10⁸ 個のナイーブ様 T 細胞またはその CD8+ T 細胞サブセットである、本発明 1007 ~ 1009 のいずれかの方法。

[本発明 1011]

前記培養開始量のナイーブ様 T 細胞またはその CD8+ T 細胞サブセットが、少なくとも 0.5 × 10⁸ 個、0.75 × 10⁸ 個、1 × 10⁸ 個、1.5 × 10⁸ 個、2 × 10⁸ 個、もしくは 4 × 10⁸ 個のナイーブ様 T 細胞もしくはその CD8+ T 細胞サブセットであるか、または少なくとも約 0.5 × 10⁸ 個、0.75 × 10⁸ 個、1 × 10⁸ 個、1.5 × 10⁸ 個、2 × 10⁸ 個、もしくは 4 × 10⁸ 個のナイーブ様 T 細胞もしくはその CD8+ T 細胞サブセットであるか、または 0.5 × 10⁸ 個、0.75 × 10⁸ 個、1 × 10⁸ 個、1.5 × 10⁸ 個、2 × 10⁸ 個、もしくは 4 × 10⁸ 個のナイーブ様 T 細胞もしくはその CD8+ T 細胞サブセットであるか、または約 0.5 × 10⁸ 個、0.75 × 10⁸ 個、1 × 10⁸ 個、1.5 × 10⁸ 個、2 × 10⁸ 個、もしくは 4 × 10⁸ 個のナイーブ様 T 細胞もしくはその CD8+ T 細胞サブセットである、本発明 1007 ~ 1010 のいずれかの方法。

[本発明 1012]

前記培養開始量のナイーブ様 T 細胞またはその CD8+ T 細胞サブセットが、少なくとも 2 × 10⁸ 個のナイーブ様 T 細胞もしくはその CD8+ T 細胞サブセットであるか、または少なくとも約 2 × 10⁸ 個のナイーブ様 T 細胞もしくはその CD8+ T 細胞サブセットであるか、または 2 × 10⁸ 個のナイーブ様 T 細胞もしくはその CD8+ T 細胞サブセットであるか、または約 2 × 10⁸ 個のナイーブ様 T 細胞もしくはその CD8+ T 細胞サブセットである、本発明 1007 ~ 1011 のいずれかの方法。

[本発明 1013]

刺激条件下で、1 × 10⁸ ~ 4 × 10⁸ 個または約 1 × 10⁸ ~ 4 × 10⁸ 個のナイーブ様 T 細胞またはその CD8+ T 細胞サブセットである培養開始量のナイーブ様 T 細胞またはその CD8+ T 細胞サブセットを含む T 細胞を含むインプット組成物をインキュベートし、それによって、刺激された組成物を生じさせる、インキュベートする工程であって、該刺激条件が、TCR 複合体の 1 つもしくは複数の構成要素の 1 つもしくは複数の細胞内シグナル伝達ドメインおよび/または 1 つもしくは複数の共刺激分子の 1 つもしくは複数の細胞内シグナル伝達ドメインを活性化することができる刺激試薬の存在を含み、それによって、刺激された組成物を生成する、工程を含む、T 細胞を刺激するための方法。

[本発明 1014]

前記 T 細胞が、ナイーブ様 T 細胞および非ナイーブ様 T 細胞を含み、前記刺激条件が、前記刺激された組成物において非ナイーブ様 T 細胞と比較してナイーブ様 T 細胞の増大または増殖を優先的に誘導する、本発明 1013 の方法。

[本発明 1015]

前記培養開始量のナイーブ様 T 細胞またはその CD8+ T 細胞サブセットが、少なくとも 2 × 10⁸ 個のナイーブ様 T 細胞もしくはその CD8+ T 細胞サブセットであるか、または少なくとも約 2 × 10⁸ 個のナイーブ様 T 細胞もしくはその CD8+ T 細胞サブセットであるか、または 2 × 10⁸ 個のナイーブ様 T 細胞もしくはその CD8+ T 細胞サブセットであるか、または約 2 × 10⁸ 個のナイーブ様 T 細胞もしくはその CD8+ T 細胞サブセットである、本発明 1013 または本発明 1014 の方法。

[本発明 1016]

前記培養開始量が、ナイーブ様 CD8+ T 細胞の量である、本発明 1007 ~ 1015 のいずれかの方法。

[本発明 1017]

前記ナイーブ様 T 細胞またはナイーブ様 CD8+ T 細胞が、CD45RA、CD27、CD28、および CCR7 からなる群より選択される T 細胞活性化マーカーについて表面陽性である；かつ/または CD25、CD45RO、CD56、CD62L、KLRG1 からなる群より選択されるマーカーについて表面陰性である；かつ/または

低発現のCD95を有する；かつ/または
IL-2、IFN-、IL-4、IL-10からなる群より選択されるサイトカインの細胞内発現につ
いて陰性である、
本発明1001～1016のいずれかの方法。

[本発明1018]

前記ナイーブ様細胞またはナイーブ様CD8+細胞が、
CD45RA、CD27、CD28、およびCCR7からなる群より選択されるT細胞活性化マーカーにつ
いて表面陽性である；かつ/または
CD45RO、CD56、KLRG1からなる群より選択されるマーカーについて表面陰性である；か
つ/または
低発現のCD95を有する、
本発明1001～1016のいずれかの方法。

[本発明1019]

前記ナイーブ様T細胞またはナイーブ様CD8+細胞が、CD45RA+、CD27+、CCR7+、および/
またはCD45RO-である、本発明1001～1018のいずれかの方法。

[本発明1020]

前記非ナイーブ様T細胞が、
CD45RA、CD27、CD28、およびCCR7からなる群より選択されるT細胞活性化マーカーにつ
いて表面陰性である；かつ/または
CD25、CD45RO、CD56、CD62L、KLRG1、およびパーフォリンからなる群より選択されるマ
ーカーについて表面陽性である；かつ/または
IL-2、IFN-、IL-4、IL-10からなる群より選択されるサイトカインの細胞内発現につ
いて陽性である；かつ/または
高発現のCD95を有する、
本発明1001～1007、1008～1012、および1014～1019のいずれかの方法。

[本発明1021]

前記非ナイーブ様T細胞が、CD45RA-、CD27-、CCR7-、および/またはCD45RO+である、本
発明1001～1007、1008～1012、および1014～1020のいずれかの方法。

[本発明1022]

前記インプット組成物の細胞が、前記インキュベーションの前に、ナイーブ様T細胞と
非ナイーブ様T細胞とを区別する内在性T細胞表面マーカーに基づく選択工程に供されてい
ないまたは供されない、本発明1001～1021のいずれかの方法。

[本発明1023]

遺伝子操作された組換え受容体を、前記刺激された細胞中に導入する工程をさらに含み
、それによって、遺伝子操作された組換え受容体を発現するT細胞を含むアウトプット組
成物を生成する、本発明1013～1022のいずれかの方法。

[本発明1024]

刺激条件下で組成物をインキュベートする工程が、遺伝子操作された組換え受容体をコ
ードする核酸を導入する工程の前に、その最中に、および/またはその後に行われる、本
発明1023の方法。

[本発明1025]

前記組換え受容体が、
ある疾患、障害、または状態の、細胞または組織に関連している、それに特異的である、
かつ/またはその上に発現している標的抗原
に結合することができる、本発明1001～1012および1023～1024のいずれかの方法。

[本発明1026]

前記疾患、障害、または状態が、感染性疾患もしくは障害、自己免疫疾患、炎症性疾患
、または腫瘍もしくはがんである、本発明1025の方法。

[本発明1027]

前記標的抗原が腫瘍抗原である、本発明1025または本発明1026の方法。

[本発明1028]

前記標的抗原が、v 6インテグリン (avb6インテグリン)、B細胞成熟抗原 (BCMA)、炭酸アンヒドラーゼ9 (CAIX)、Her2/neu (受容体チロシンキナーゼerbB2)、L1-CAM、B7-H3、B7-H6、炭酸アンヒドラーゼ9 (CA9 ; CAIXまたはG250としても知られる)、がん-精巢抗原、がん/精巢抗原1B (CTAG ; NY-ESO-1およびLAGE-2としても知られる)、がん胎児性抗原 (CEA)、およびB型肝炎表面抗原、抗葉酸受容体、サイクリン、サイクリンA2、C-Cモチーフケモカインリガンド1 (CCL-1)、CD19、CD20、CD22、CD23、CD24、CD30、CD33、CD38、CD44、CD44v6、CD44v7/8、CD123、CD133、CD138、CD171、コンドロイチン硫酸プロテオグリカン4 (CSPG4)、上皮成長因子タンパク質 (EGFR)、上皮糖タンパク質2 (EPG-2)、上皮糖タンパク質40 (EPG-40)、エフリンB2、エフリン受容体A2 (EPHA2)、erb-B2、erb-B3、erb-B4、erbB二量体、III型上皮成長因子受容体変異 (EGFR vIII)、葉酸結合タンパク質 (FBP)、Fc受容体様5 (FCRL5 ; Fc受容体ホモログ5またはFCRH5としても知られる)、胎児アセチルコリン受容体 (胎児AChR)、葉酸結合タンパク質 (FBP)、葉酸受容体、ガングリオシドGD2、O-アセチル化GD2 (OGD2)、ガングリオシドGD3、グリピカン-3 (GPC3)、Gタンパク質共役受容体5D (GPRC5D)、Her2/neu (受容体チロシンキナーゼerbB2)、Her3 (erb-B3)、Her4 (erb-B4)、erbB二量体、ヒト高分子量黒色腫関連抗原 (HMW-MAA)、B型肝炎表面抗原、ヒト白血球抗原A1 (HLA-A1)、ヒト白血球抗原A2 (HLA-A2)、IL-22受容体 (IL-22R-)、IL-13R-アルファ2 (IL-13R 2)、キナーゼインサートドメイン受容体 (kdr)、軽鎖、ルイスY、L1細胞接着分子 (L1-CAM)、L1-CAMのCE7エピトープ、ロイシンリッチリピート含有8ファミリーメンバーA (LRRC8A)、ルイスY、黒色腫関連抗原 (MAGE) -A1、MAGE-A3、MAGE-A6、MAGE-A10、メソテリン (MSLN)、c-Met、マウスサイトメガロウイルス (CMV)、ムチン1 (MUC1)、MUC16、ナチュラルキラーグループ2メンバーD (NKG2D) リガンド、メラニンA (MART-1)、神経細胞接着分子 (NCAM)、胎児腫瘍性抗原、黒色腫の優先発現抗原 (PRAME)、プロゲステロン受容体、前立腺特異抗原、前立腺幹細胞抗原 (PSCA)、前立腺特異的膜抗原 (PSMA)、受容体チロシンキナーゼ様オーファン受容体1 (ROR1)、サバイビン、栄養膜糖タンパク質 (TPBG ; 5T4としても知られる)、腫瘍関連糖タンパク質72 (TAG72)、チロシナーゼ関連タンパク質1 (TRP1 ; TYRP1またはgp75としても知られる)、チロシナーゼ関連タンパク質2 (TRP2 ; ドパクロムトートメラゼ、ドパクロムデルタ-イソメラゼ、またはDCTとしても知られる)、葉酸受容体-a、8H9、二重抗原、糖タンパク質100 (gp100)、血管内皮増殖因子受容体 (VEGFR)、血管内皮増殖因子受容体2 (VEGF-R2)、エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体、ウィルムス腫瘍1 (WT-1)、病原体特異的または病原体発現抗原、およびユニバーサルタグに関連する抗原の中から選択される、本発明1025～1027のいずれかの方法。

[本発明1029]

前記組換え受容体が、機能的非TCR抗原受容体もしくはTCRまたはその抗原結合断片であるかまたはそれを含む、本発明1001～1012および1023～1028のいずれかの方法。

[本発明1030]

前記組換え受容体がキメラ抗原受容体 (CAR)である、本発明1001～1012および1023～1029のいずれかの方法。

[本発明1031]

前記組換え受容体が、標的抗原に特異的に結合する抗原結合ドメインを含む細胞外ドメインと、ITAMを含む細胞内シグナル伝達ドメインとを含む、本発明1001～1012および1023～1030のいずれかの方法。

[本発明1032]

前記抗原結合ドメインが、抗体、または任意で一本鎖断片であるその抗体断片であるかまたはそれを含む、本発明1031の方法。

[本発明1033]

前記細胞内シグナル伝達ドメインが、CD3鎖、任意でCD3-ゼータ (CD3) 鎖の細胞内シグナル伝達ドメイン、またはそのシグナル伝達部分であるかまたはそれを含む、本発明1031または本発明1032の方法。

[本発明1034]

細胞内シグナル伝達領域が、共刺激シグナル伝達領域をさらに含む、本発明1031～1033のいずれかの方法。

[本発明1035]

前記共刺激シグナル伝達領域が、T細胞共刺激分子の細胞内シグナル伝達ドメインまたはそのシグナル伝達部分を含む、本発明1034の方法。

[本発明1036]

前記共刺激シグナル伝達領域が、CD28、4-1BB、もしくはICOSの細胞内シグナル伝達ドメインまたはそのシグナル伝達部分を含む、本発明1034または本発明1035の方法。

[本発明1037]

前記CARが、抗原に特異的なscFv、膜貫通ドメイン、任意で4-1BBであるかもしくはそれを含む共刺激分子に由来する細胞質シグナル伝達ドメイン、および、任意でCD3シグナル伝達ドメインであるかもしくはそれを含む、一次シグナル伝達ITAM含有分子に由来する細胞質シグナル伝達ドメインを含み、かつ任意で、膜貫通ドメインとscFvとの間にスパーサーをさらに含む；

前記CARが、順番に、抗原に特異的なscFv、膜貫通ドメイン、任意で4-1BBシグナル伝達ドメインであるかもしくはそれを含む、共刺激分子に由来する細胞質シグナル伝達ドメイン、および、任意でCD3シグナル伝達ドメインである、一次シグナル伝達ITAM含有分子に由来する細胞質シグナル伝達ドメインを含む；または

前記CARが、順番に、抗原に特異的なscFv、スパーサー、膜貫通ドメイン、任意で4-1BBシグナル伝達ドメインである、共刺激分子に由来する細胞質シグナル伝達ドメイン、および、任意でCD3シグナル伝達ドメインであるかもしくはそれを含む、一次シグナル伝達ITAM含有分子に由来する細胞質シグナル伝達ドメインを含む、
本発明1030～1036のいずれかの方法。

[本発明1038]

前記刺激試薬が、TCR複合体のメンバーに特異的に結合する一次作用物質を含む、本発明1001～1037のいずれかの方法。

[本発明1039]

前記刺激試薬が、CD3に特異的に結合する一次試薬を含む、本発明1001～1038のいずれかの方法。

[本発明1040]

前記一次作用物質が、抗体または抗原結合断片である、本発明1038または本発明1039の方法。

[本発明1041]

前記刺激物質が、T細胞共刺激分子に特異的に結合する二次作用物質をさらに含み、任意で、該共刺激分子が、CD28、CD137(4-1-BB)、OX40、またはICOSからなる群より選択される、本発明1038または本発明1039の方法。

[本発明1042]

前記一次作用物質が、抗体または抗原結合断片である、本発明1041の方法。

[本発明1043]

前記刺激試薬が、抗CD3抗体である一次作用物質と、抗CD28抗体である二次作用物質とを含む、本発明1001～1040のいずれかの方法。

[本発明1044]

前記一次物および/または二次物が、固体支持体の表面上に存在する、本発明1038～1043のいずれかの方法。

[本発明1045]

前記固体支持体が、ビーズであるかまたはそれを含む、本発明1044の方法。

[本発明1046]

前記ビーズが、3.5μmよりも大きいかまたは約3.5μmよりも大きいが、約9μm以下または約8μm以下または約7μm以下または約6μm以下または約5μm以下の直径を含む、本発明

1045の方法。

[本発明1047]

前記ビーズが、4.5 μ mのまたは約4.5 μ mの直径を含む、本発明1045または本発明1046の方法。

[本発明1048]

前記ビーズが、リンパ球または抗原提示細胞と同じサイズである直径、またはほぼ同じサイズである直径を含む、本発明1045～1047のいずれかの方法。

[本発明1049]

前記ビーズが不活性である、本発明1045～1048のいずれかの方法。

[本発明1050]

前記ビーズが、ポリスチレン表面であるかまたはそれを含む、本発明1045～1049のいずれかの方法。

[本発明1051]

前記ビーズが、磁性または超常磁性コアを含む、本発明1045～1050のいずれかの方法。

[本発明1052]

前記刺激条件が、1:1～10:1または約1:1～10:1、1:1～8:1または約1:1～8:1、1:1～6:1または約1:1～6:1、1:1～4:1または約1:1～4:1、1:1～3:1または約1:1～3:1、2:1～4:1または約2:1～4:1、2:1～3:1または約2:1～3:1、1:1～2:1または約1:1～2:1、4:1～10:1または約4:1～10:1、4:1～8:1または約4:1～8:1、4:1～6:1または約4:1～6:1、6:1～10:1または約6:1～10:1、6:1～8:1または約6:1～8:1、8:1～10:1または約8:1～10:1、1:1～1:10または約1:1～1:10、1:1～1:8または約1:1～1:8、1:1～1:6または約1:1～1:6、1:1～1:4または約1:1～1:4、1:2～1:3または約1:2～1:3であるビーズ対細胞の比で、細胞をインキュベートすることを含む、本発明1045～1051のいずれかの方法。

[本発明1053]

(a) 2～6日間、刺激条件下で、ナイーブ様T細胞および非ナイーブ様T細胞を含むT細胞の集団を含むインプット組成物をインキュベートする工程であって、該刺激条件が、ビーズに付着している、抗CD3抗体と抗CD28抗体である二次作用物質とを含む刺激試薬を含み、該インキュベートする工程中のビーズ対細胞の比が、1:1～4:1または約1:1～4:1である、工程；ならびに

(b) 遺伝子操作された組換え受容体をコードする核酸を、前記刺激されたT細胞の組成物中に導入する工程であって、該導入する工程が、前記インキュベートする工程の少なくとも一部分の最中に実施される、工程を含む、T細胞を遺伝子操作するための方法。

[本発明1054]

2～6日間、刺激条件下で、ナイーブ様T細胞および非ナイーブ様T細胞を含むT細胞の集団を含むインプット組成物をインキュベートする工程を含む、T細胞を遺伝子操作するための方法であって、

前記刺激条件が、ビーズに付着している、抗CD3抗体と抗CD28抗体である二次作用物質とを含む刺激試薬を含み、前記インキュベートする工程中のビーズ対細胞の比が、1:1～4:1または約1:1～4:1であり；かつ

刺激条件下でインプット組成物をインキュベートする工程が、遺伝子操作された組換え受容体をコードする核酸を導入する工程の前に、その最中に、および/またはその後に行われる、方法。

[本発明1055]

前記ビーズ対細胞の比が、3:1からまたは約3:1からである、本発明1052～1054のいずれかの方法。

[本発明1056]

前記ビーズ対細胞の比が、1:1からまたは約1:1からである、本発明1052～1054のいずれかの方法。

[本発明1057]

前記T細胞が、生物学的試料由来であり、任意で、該生物学的試料が、ヒト対象由来である、本発明1001～1056のいずれかの方法。

[本発明1058]

前記生物学的試料が、全血試料、パフィーコート試料、末梢血単核細胞（PBMC）試料、未分画T細胞試料、リンパ球試料、白血球試料、アフェレーシス産物、または白血球アフェレーシス産物であるかまたはそれを含む、本発明1057の方法。

[本発明1059]

前記T細胞が、CD4+および/またはCD8+細胞を含む、本発明1001～1058のいずれかの方法。

[本発明1060]

前記T細胞が、CD4+およびCD8+ T細胞を含み、かつCD4+対CD8+のT細胞の比が、2:1または約2:1～1:5または約1:5である、本発明1001～1059のいずれかの方法。

[本発明1061]

前記T細胞が、CD4+およびCD8+ T細胞を含み、かつCD4+細胞対CD8+細胞の比が、1:1、1:2、2:1、1:3、もしくは3:1であるか、または約1:1、約1:2、約2:1、約1:3、もしくは約3:1である、本発明1001～1060のいずれかの方法。

[本発明1062]

前記ナイーブ様T細胞が、ナイーブ様CD4+ T細胞および/またはナイーブ様CD8+ T細胞を含む、本発明1001～1061のいずれかの方法。

[本発明1063]

前記ナイーブ様T細胞がポリクローナルである、本発明1001～1062のいずれかの方法。

[本発明1064]

前記刺激条件が、N-アセチルシステイン（NAC）を含まない、本発明1001～1063のいずれかの方法。

[本発明1065]

前記刺激条件が、IL-15および/またはIL-7を含まない、本発明1001～1063のいずれかの方法。

[本発明1066]

前記刺激条件が、死または非ナイーブ様T細胞またはその亜集団を結果としてもたらずかまたは誘導する、本発明1001～1065のいずれかの方法。

[本発明1067]

前記刺激条件が、非ナイーブ様T細胞またはその亜集団の活性化誘導細胞死（AICD）を結果としてもたらず、本発明1001～1066のいずれかの方法。

[本発明1068]

前記インキュベーションの最中におよび/または前記刺激された組成物に、DNアーゼを添加する工程をさらに含む、本発明1001～1067のいずれかの方法。

[本発明1069]

前記インキュベーションが、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、もしくは16日間よりも長く、または約1、約2、約3、約4、約5、約6、約7、約8、約9、約10、約11、約12、約13、約14、約15、もしくは約16日間実施される、本発明1007～1065のいずれかの方法。

[本発明1070]

前記刺激された組成物における、ナイーブ様T細胞に由来する細胞のパーセントが、前記インプット組成物におけるナイーブ様細胞のパーセントと比較して、1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、50倍、100倍よりも大きく、または約1.5倍、約2倍、約3倍、約4倍、約5倍、約6倍、約7倍、約8倍、約9倍、約10倍、約50倍、約100倍よりも大きく増加している、本発明1001～1069のいずれかの方法。

[本発明1071]

前記刺激された組成物における、非ナイーブ様T細胞に由来する細胞と比較したナイーブ様T細胞に由来する細胞の比が、前記インプット組成物における非ナイーブ様T細胞と比

較したナイーブ様T細胞の比と比較して、1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、50倍、100倍よりも大きく、または約1.5倍、約2倍、約3倍、約4倍、約5倍、約6倍、約7倍、約8倍、約9倍、約10倍、約50倍、約100倍よりも大きく増加している、本発明1001～1070のいずれかの方法。

[本発明1072]

前記刺激された組成物が、75%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%よりも多くの、前記インプット組成物のナイーブ様T細胞に由来する細胞を含む、本発明1001～1071のいずれかの方法。

[本発明1073]

前記刺激された組成物が、10%未満の、非ナイーブ様T細胞に由来する細胞を含む、本発明1001～1072のいずれかの方法。

[本発明1074]

前記刺激された組成物が、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、または0.1%未満の、非ナイーブT細胞に由来する細胞を含む、本発明1001～1073のいずれかの方法。

[本発明1075]

前記インプット組成物における細胞のうち、非ナイーブ様T細胞と比較してより大きなパーセンテージのナイーブ様T細胞が、増殖するようにかつ/または活性化されるように誘導される、本発明1001～1074のいずれかの方法。

[本発明1076]

前記インプット組成物において非ナイーブ様であったT細胞のパーセンテージと比較してより大きなパーセンテージの、前記インプット組成物においてナイーブ様であったT細胞が、前記インキュベーションの開始後1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10日目に分裂している、本発明1001～1075のいずれかの方法。

[本発明1077]

前記刺激条件が、該条件下でのインキュベーションの開始後1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10日目に、ヒト非ナイーブ様T細胞と比較してより大きなパーセンテージの、ヒトナイーブ様T細胞集団の細胞の増殖を誘導することができる、本発明1001～1076のいずれかの方法。

[本発明1078]

(i) 非ナイーブ様T細胞が、エフェクターT(T_{EFF})細胞、メモリーT細胞、セントラルメモリーT細胞(T_{CM})、エフェクターメモリーT(T_{EM})細胞、およびそれらの組み合わせからなる群より選択されるか、または(ii) 非ナイーブ様T細胞が、エフェクターT(T_{EFF})細胞および/もしくはメモリーT細胞を含むかもしくはそれからなる複数のT細胞であり、該メモリーT細胞がセントラルメモリーT細胞(T_{CM})および/もしくはエフェクターメモリーT(T_{EM})細胞を任意で含む、本発明1001～1077のいずれかの方法。

[本発明1079]

前記インプット組成物におけるナイーブ様T細胞のパーセンテージが、前記インプット組成物におけるナイーブ様T細胞に由来する、前記刺激された組成物における操作された細胞のパーセンテージより小さい、本発明1001～1078のいずれかの方法。

[本発明1080]

核酸が導入された細胞のうちのより大きなパーセンテージが、前記インプット組成物における非ナイーブ様T細胞と比較した、前記インプット組成物におけるナイーブ様T細胞であるか、またはその増殖に由来する、本発明1001～1012および1023～1079のいずれかの方法。

[本発明1081]

前記導入が、組換え受容体をコードする核酸を含むウイルスベクターでの形質導入による、本発明1001～1012および1023～1080のいずれかの方法。

[本発明1082]

前記ウイルスベクターが、レトロウイルスベクターである、本発明1081の方法。

[本発明1083]

前記ウイルスベクターが、レンチウイルスベクターまたはガンマレトロウイルスベクターである、本発明1081または本発明1082の方法。

[本発明1084]

前記刺激された組成物における非ナイーブ様T細胞と比較したナイーブ様T細胞の比が、前記インプット組成物における非ナイーブ様T細胞と比較したナイーブ様T細胞の比と比較して、1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、50倍、100倍よりも大きく、または約1.5倍、約2倍、約3倍、約4倍、約5倍、約6倍、約7倍、約8倍、約9倍、約10倍、約50倍、約100倍よりも大きく増加している、本発明1001～1083のいずれかの方法。

[本発明1085]

前記刺激された組成物が、前記インプット組成物と比較してよりポリクローナルまたはマルチクローナルである、本発明1001～1084のいずれかの方法。

[本発明1086]

インピットロまたはエキスピボで行われる、本発明1001～1085のいずれかの方法。

[本発明1087]

本発明1001～1086のいずれかの方法によって作製される、アウトプット組成物。

[本発明1088]

本発明1087のアウトプット組成物を含む、薬学的組成物。

[本発明1089]

薬学的担体をさらに含む、本発明1088の薬学的組成物。

[本発明1090]

本発明1001～1006のいずれかの方法によって作製されるアウトプット組成物を、または本発明1088もしくは本発明1089の薬学的組成物を、哺乳動物対象へ投与する工程を含む、処置の方法。

[本発明1091]

細胞が、該細胞が投与される対象に由来する、本発明1090の方法。