

【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6月10日(2021.6.10)

【公表番号】特表2020-517261(P2020-517261A)

【公表日】令和2年6月18日(2020.6.18)

【年通号数】公開・登録公報2020-024

【出願番号】特願2019-556929(P2019-556929)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/113	(2010.01)
C 1 2 N	5/0789	(2010.01)
C 1 2 N	5/0786	(2010.01)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)
C 0 7 K	16/28	(2006.01)
C 1 2 N	5/0783	(2010.01)
C 1 2 N	15/63	(2006.01)
C 1 2 N	15/21	(2006.01)
C 1 2 N	15/22	(2006.01)
A 6 1 K	35/15	(2015.01)
A 6 1 K	35/28	(2015.01)
A 6 1 K	38/21	(2006.01)
A 6 1 K	38/19	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/405	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/04	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/113	Z
C 1 2 N	5/0789	Z N A
C 1 2 N	5/0786	
C 1 2 N	5/10	
C 0 7 K	16/28	
C 1 2 N	5/0783	
C 1 2 N	15/63	Z
C 1 2 N	15/21	
C 1 2 N	15/22	
A 6 1 K	35/15	Z
A 6 1 K	35/28	
A 6 1 K	38/21	
A 6 1 K	38/19	
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 K	31/405	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 K	39/395	T
A 6 1 K	39/395	U
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	43/00	1 0 7

【手続補正書】

【提出日】令和3年4月20日(2021.4.20)

【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】

患者における癌の処置又は予防における使用のための、ベクターを含む造血幹細胞(HSC)、造血前駆細胞(HPC)、骨髓/単球にコミットした前駆細胞、マクロファージ又は単球であって、前記ベクターが、サイトカインをコードするヌクレオチド配列に作動可能に連結した少なくとも1つのmir-130a及び/又はmir-126標的配列を含み、前記HSC、HPC、骨髓/単球にコミットした前駆細胞、マクロファージ又は単球が、腫瘍関連抗原(TAA)特異的T細胞、免疫チェックポイント阻害薬及び/又は1-メチル-トリプトファン(1-MT)と組み合わせて使用され、

好ましくは、サイトカインが、インターフェロン(IFN)、IL-12又は顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)であり、

好ましくは、IFNが、I型IFN(好ましくは、IFN 又はIFN)、又はII型IFN(好ましくは、IFN)であり、

より好ましくは、I型IFNがIFN である、

前記造血幹細胞(HSC)、造血前駆細胞(HPC)、骨髓/単球にコミットした前駆細胞、マクロファージ又は単球。

【請求項2】

免疫チェックポイント阻害薬及びTAA特異的T細胞と組み合わせて使用される、請求項1記載の使用のためのHSC、HPC、骨髓/単球にコミットした前駆細胞、マクロファージ又は単球。

【請求項3】

TAA特異的T細胞が、キメラ抗原受容体(CAR)及び/又はトランスジェニックT細胞受容体(TCR)を発現する、請求項1又は2記載の使用のためのHSC、HPC、骨髓/単球にコミットした前駆細胞、マクロファージ又は単球。

【請求項4】

TAAが、癌胎児抗原(CEA)、エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体、エフリンB2、ROR1、メソテリン、c-Met、GD-2、及びMAGE A3 TCR、4-1BB、腺癌抗原、アルファ-フェトプロテイン、BAFF、Bリンパ腫細胞、C242抗原、炭酸脱水酵素9(CA-IX)、CCR4、CD152、CD200、CD22、CD19、CD22、CD123、CD221、CD23(IgE受容体)、CD28、CD4、CD40、CD44、CD44 v6、CD51、CD52、CD56、CD74、CD80、CS-1、CNT0888、CTLA-4、DR5、EpCAM、CD3、フィプロネクチンエキストラドメインB、葉酸受容体1、糖タンパク質75、GPNMB、HGF、ヒト散乱因子受容体キナーゼ、IGF-1受容体、IGF-I、IgG1、L1-CAM、IL-13、IL-6、インスリン様増殖因子1受容体、インテグリン 5 1、インテグリン v 3、MORAb-009、MS4A1、ムチンCanAg、N-グリコリルノイラミン酸、NPC-1C、PDGF-R 、PDL192、ホスファチジルセリン、前立腺癌細胞、RANKL、RON、SCH900105、SDC1、SLAMF7、テネイシンC、TGFベータ2、TGF- 、TRAIL-R1、TRAIL-R2、腫瘍抗原CTAA16.88、血管内皮増殖因子(VEGF)、VEGF-A、VEGFR-1、VEGFR2、ビメンチン、5T4、CD5、CD19、CD20、CD21、CD25、CD37、CD30、CD33、CD45、CAMPATH-1(CDw52)、HLA-DR、抗イディオタイプ、TAG-72、Ep-CAM、MUC1、葉酸結合タンパク質、A33、G250、前立腺特異的膜抗原(PSMA)、前立腺特異的抗原(PSA)、フェリチン、ガングリオシド(例えは、GD2、GD3、GM2)、Le^y、CA-125、CA19-9、上皮増殖因子受容体(EGFR)、p185HER2、IL-2受容体、de2-7EGFR、線維芽細胞活性化タンパク質(FAP)、

テネイシン、メタロプロテイナーゼ、エンドシアリン、炭酸脱水酵素、ガレクチン9、アルドラーゼA、eIF 4、チロシナーゼ、ガレクチン4、HERKV-K10、p53、NY-LU-12、レスチン、NY-CO-38、MAGE-1、MAGE-4a、SSX2、NY-ESO-1、SCP-1、707-AP、AFP、ART-4、BAGE、b-カテニン/m、Bcr-abl、CAMEL、CAP-1、CASP-8、CDC27m、CDK4/m、CT、Cyp-B、DAM-6(MAGE-B2)及びDAM-10(MAGE-B1)、ELF2M、ETV6-AML1、G250、GAGE、GnT-V、Gp100、HAGE、HER-2/neu、HLA-A^{*}0201-R1701、HPV-E7、HSP70-2M、HST-2、hTERT(hTRT)、iCE、KIAA0205、LAGE、LDLR/FUT、MAGE、MART-1/メラン-A、MC1R、ミオシン/m、MUC1、MUM-1、MUM-2、MUM-3、NA88-A、NY-ESO-1、P15、p190マイナー-bcr-abl、Pml/RAR α 、PRAME、RAGE、RU1、RU2、SAGE、SART-1、SART-3、TEL/AML1、TP1/m、TRP-1、タンパク質1、gp75、TRP-2、TRP-2/INT2及びWT1から成る群より選択され、

好ましくは、TAA特異的T細胞が、CD19特異的CARを発現する、
請求項1～3のいずれか1項記載の使用のためのHSC、HPC、骨髓/単球にコミットした前駆細胞、マクロファージ又は単球。

【請求項5】

TAA特異的T細胞が、患者から単離された細胞に由来する、請求項1～4のいずれか1項記載の使用のためのHSC、HPC、骨髓/単球にコミットした前駆細胞、マクロファージ又は単球。

【請求項6】

TAA特異的T細胞が、少なくとも1つの内在性遺伝子を破壊するように操作され、好ましくは、少なくとも1つの内在性遺伝子が、TCR鎖、TCR鎖及び主要組織適合複合体(MHC)をコードする内在性遺伝子から選択される、請求項1～5のいずれか1項記載の使用のためのHSC、HPC、骨髓/単球にコミットした前駆細胞、マクロファージ又は単球。

【請求項7】

免疫チェックポイント阻害薬が、

(i)抗体であり、好ましくは、免疫チェックポイント阻害薬抗体が、抗CTLA4抗体、抗PD1抗体、抗PDL1抗体、抗PDL2抗体及び抗LAG-3抗体から成る群より選択されるか、且つ/又は、

(ii)A2AR(アデノシンA2A受容体)、B7-H3(CD276)、B7-H4(VTCN1)、BTLA(B及びTリンパ球アティュエーター;CD272)、HVEM(ヘルペスウイルスエントリーメディエーター)、CTLA-4(細胞傷害性Tリンパ球関連タンパク質4;CD152)、IDO(インドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ)、TDO(トリプトファン2,3-ジオキシゲナーゼ)、KIR(キラー細胞免疫グロブリン様受容体)、LAG3(リンパ球活性化遺伝子3)、PD-1(プログラム細胞死1受容体)、PD-L1(PD-1リガンド1)、PD-L2(PD-1リガンド2)、TIM-3(T細胞免疫グロブリンドメイン及びムチンドメイン3)、VISTA(T細胞活性化のVドメインIg抑制因子)、B7-1(CD80)及びB7-2(CD86)から成る群より選択される阻害性チェックポイント分子を阻害する、

請求項1～6のいずれか1項記載の使用のためのHSC、HPC、骨髓/単球にコミットした前駆細胞、マクロファージ又は単球。

【請求項8】

ベクターが、少なくとも1つのmir-130a標的配列及び少なくとも1つのmir-126標的配列を含み、好ましくは、ベクターが、2つのmir-130a標的配列及び2つのmir-126標的配列を含む、請求項1～7のいずれか1項記載の使用のためのHSC、HPC、骨髓/単球にコミットした前駆細胞、マクロファージ又は単球。

【請求項9】

ベクターが、サイトカインをコードするヌクレオチド配列に作動可能に連結した組織特異的プロモーターをさらに含み、好ましくは、組織特異的プロモーターが、TEK(Tie2)プロモーターである、請求項1～8のいずれか1項記載の使用のためのHSC、HPC、骨髓/単球にコミットした前駆細胞、マクロファージ又は単球。

【請求項10】

癌が、血液悪性腫瘍又は固形腫瘍であり、好ましくは、血液悪性腫瘍が、急性骨髓性白血病(AML)、リンパ芽球性白血病、急性リンパ芽球性白血病(ALL)、骨髓異形成症候群(MDS

)、骨髓増殖性腫瘍(MPN)、原発性骨髓線維症、本態性血小板血症、真性多血症、非定型慢性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病(CML)、リンパ腫、多発性骨髓腫、非ホジキンリンパ腫及びホジキンリンパ腫から成る群より選択されるか、又は好ましくは、 固形腫瘍が、肺癌、乳癌、食道癌、胃癌、結腸癌、胆管細胞癌、膵臓癌、卵巣癌、頭頸部癌、滑膜肉腫、血管肉腫、骨肉腫、甲状腺癌、子宮内膜癌、ニューロblastoma、横紋筋肉腫、肝臓癌、メラノーマ、前立腺癌、腎臓癌、軟部組織肉腫、尿路上皮癌、胆道癌、神経膠芽腫、子宮頸部癌及び結腸直腸癌から成る群より選択される、請求項1～9のいずれか1項記載の使用のためのHSC、HPC、骨髓/単球にコミットした前駆細胞、マクロファージ又は単球。

【請求項11】

患者における癌の処置又は予防における使用のための腫瘍関連抗原(TAA)特異的T細胞であって、前記患者が、ベクターを含む造血幹細胞(HSC)、造血前駆細胞(HPC)、骨髓/単球にコミットした前駆細胞、マクロファージ又は単球を以前に投与されており、前記ベクターが、サイトカインをコードするヌクレオチド配列に作動可能に連結した少なくとも1つのmir-130a及び/又はmir-126標的配列を含み、好ましくは、TAAが、癌胎児抗原(CEA)、エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体、エフリンB2、ROR1、メソテリン、c-Met、GD-2、及びMAGE A3 TCR、4-1BB、腺癌抗原、アルファ-フェトプロテイン、BAFF、Bリンパ腫細胞、C242抗原、炭酸脱水酵素9(CA-IX)、CCR4、CD152、CD200、CD22、CD19、CD22、CD123、CD221、CD23(IgE受容体)、CD28、CD4、CD40、CD44、CD44 v6、CD51、CD52、CD56、CD74、CD80、CS-1、CNT0888、CTLA-4、DR5、EpCAM、CD3、フィブロネクチンエキストラドメインB、葉酸受容体1、糖タンパク質75、GPNMB、HGF、ヒト散乱因子受容体キナーゼ、IGF-1受容体、IGF-I、IgG1、L1-CAM、IL-13、IL-6、インスリン様増殖因子I受容体、インテグリン5 1、インテグリンv3、MORAb-009、MS4A1、ムチンCanAg、N-グリコリルノイタミン酸、NPC-1C、PDGF-R、PDL192、ホスファチジルセリン、前立腺癌細胞、RANKL、RON、SCH 900105、SDC1、SLAMF7、テネイシンC、TGFベータ2、TGF-、TRAIL-R1、TRAIL-R2、腫瘍抗原CTAA16.88、血管内皮増殖因子(VEGF)、VEGF-A、VEGFR-1、VEGFR2、ビメンチン、5T4、CD5、CD19、CD20、CD21、CD25、CD37、CD30、CD33、CD45、CAMPATH-1(CDw52)、HLA-DR、抗イディオタイプ、TAG-72、Ep-CAM、MUC1、葉酸結合タンパク質、A33、G250、前立腺特異的膜抗原(PSMA)、前立腺特異的抗原(PSA)、フェリチン、ガングリオシド(例えば、GD2、GD3、GM2)、Le^y、CA-125、CA19-9、上皮増殖因子受容体(EGFR)、p185HER2、IL-2受容体、de2-7EGFR、線維芽細胞活性化タンパク質(FAP)、テネイシン、メタロプロテオナーゼ、エンドシアリン、炭酸脱水酵素、ガレクチン9、アルドラーーゼA、eIF 4、チロシナーゼ、ガレクチン4、HERKV-K10、p53、NY-LU-12、レスチン、NY-CO-38、MAGE-1、MAGE-4a、SSX2、NY-ESO-1、SCP-1、707-AP、AFP、ART-4、BAGE、b-カテニン/m、Bcr-abl、CAMEL、CAP-1、CASP-8、CDC27m、CDK4/m、CT、Cyp-B、DAM-6(MAGE-B2)及びDAM-10(MAGE-B1)、ELF2M、ETV6-AML1、G250、GAGE、GnT-V、Gp100、HAGE、HER-2/neu、HLA-A*0201-R1701、HPV-E7、HSP70-2M、HST-2、hTERT(hTRT)、iCE、KIAA0205、LAGE、LDLR/FUT、MAGE、MART-1/メラン-A、MC1R、ミオシン/m、MUC1、MUM-1、MUM-2、MUM-3、NA88-A、NY-ESO-1、P15、p190マイナーbcr-abl、Pml/RARa、PRAME、RAGE、RU1、RU2、SAGE、SART-1、SART-3、TEL/AML1、TP1/m、TRP-1、タンパク質1、gp75、TRP-2、TRP-2/INT2及びWT1から成る群より選択され、好ましくは、TAA特異的T細胞が、キメラ抗原受容体(CAR)及び/又はトランスジェニックT細胞受容体(TCR)を発現し、

好ましくは、サイトカインが、インターフェロン(IFN)、IL-12又は顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)であり、

好ましくは、IFNが、I型IFN(好ましくは、IFN 又はIFN)、又はII型IFN(好ましくは、IFN)であり、

より好ましくは、I型IFNが、IFN であり、

好ましくは、TAA特異的T細胞が、CD19特異的CARを発現する、前記腫瘍関連抗原(TAA)特異的T細胞。

【請求項12】

患者における癌の処置又は予防における使用のための免疫チェックポイント阻害薬であ

って、前記患者が、ベクターを含む造血幹細胞(HSC)、造血前駆細胞(HPC)、骨髓/単球にコミットした前駆細胞、マクロファージ又は単球を以前に投与されており、前記ベクターが、サイトカインをコードするヌクレオチド配列に作動可能に連結した少なくとも1つのmir-130a及び/又はmir-126標的配列を含み、好ましくは、前記免疫チェックポイント阻害薬が、抗体であり、より好ましくは、免疫チェックポイント阻害薬抗体が、抗CTLA4抗体、抗PD1抗体、抗PDL1抗体、抗PDL2抗体及び抗LAG-3抗体から成る群より選択され、

好ましくは、サイトカインが、インターフェロン(IFN)、IL-12又は顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)であり、

好ましくは、IFNが、I型IFN(好ましくは、IFN_α又はIFN_β)、又はII型IFN(好ましくは、IFN_γ)であり、

より好ましくは、I型IFNが、IFN_αである、
前記免疫チェックポイント阻害薬。

【請求項13】

患者における癌の処置又は予防における使用のための1-メチル-トリプトファン(1-MT)であって、前記患者が、ベクターを含む造血幹細胞(HSC)、造血前駆細胞(HPC)、骨髓/単球にコミットした前駆細胞、マクロファージ又は単球を以前に投与されており、前記ベクターが、サイトカインをコードするヌクレオチド配列に作動可能に連結した少なくとも1つのmir-130a及び/又はmir-126標的配列を含み、

好ましくは、サイトカインが、インターフェロン(IFN)、IL-12又は顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)であり、

好ましくは、IFNが、II型IFN(好ましくは、IFN_γ)である、
前記1-メチル-トリプトファン(1-MT)。

【請求項14】

患者における癌の処置又は予防における使用のための免疫チェックポイント阻害薬と腫瘍関連抗原(TAA)特異的T細胞の組合せ物であって、前記患者が、ベクターを含む造血幹細胞(HSC)又は造血前駆細胞(HPC)を以前に投与されており、前記ベクターが、サイトカインをコードするヌクレオチド配列に作動可能に連結した少なくとも1つのmir-130a及び/又はmir-126標的配列を含み、好ましくは、TAA特異的T細胞が、キメラ抗原受容体(CAR)及び/又はトランスジェニックT細胞受容体(TCR)を発現し、

好ましくは、サイトカインが、インターフェロン(IFN)、IL-12又は顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)であり、

好ましくは、IFNが、I型IFN(好ましくは、IFN_α又はIFN_β)、又はII型IFN(好ましくは、IFN_γ)であり、

より好ましくは、I型IFNが、IFN_αである、
前記組合せ物。

【請求項15】

ベクターが、少なくとも1つのmir-130a標的配列及び少なくとも1つのmir-126標的配列を含み、好ましくは、ベクターが、2つのmir-130a標的配列及び2つのmir-126標的配列を含む、請求項11記載の使用のためのTAA特異的T細胞、請求項12記載の使用のための免疫チェックポイント阻害薬、請求項13記載の使用のための1-メチル-トリプトファン(1-MT)又は請求項14記載の使用のための組合せ物。

【請求項16】

ベクターが、サイトカインをコードするヌクレオチド配列に作動可能に連結した組織特異的プロモーターをさらに含み、好ましくは、組織特異的プロモーターが、TEK(Tie2)プロモーターである、請求項11若しくは15記載の使用のためのTAA特異的T細胞、請求項12若しくは15記載の使用のための免疫チェックポイント阻害薬、請求項13若しくは15記載の使用のための1-メチル-トリプトファン(1-MT)、又は請求項14若しくは15記載の使用のための組合せ物。

【請求項17】

癌が、血液悪性腫瘍又は固形腫瘍であり、好ましくは、血液悪性腫瘍が、急性骨髓性白

血病(AML)、リンパ芽球性白血病、急性リンパ芽球性白血病(ALL)、骨髓異形成症候群、リンパ腫、多発性骨髓腫、非ホジキンリンパ腫及びホジキンリンパ腫から成る群より選択されるか、又は好ましくは、 固形腫瘍が、肺癌、乳癌、食道癌、胃癌、結腸癌、胆管細胞癌、胰臓癌、卵巣癌、頭頸部癌、滑膜肉腫、血管肉腫、骨肉腫、甲状腺癌、子宮内膜癌、ニューロblastoma、横紋筋肉腫、肝臓癌、メラノーマ、前立腺癌、腎臓癌、軟部組織肉腫、尿路上皮癌、胆道癌、神経膠芽腫、子宮頸部癌及び結腸直腸癌から成る群より選択される、請求項11及び15～16のいずれか1項記載の使用のためのTAA特異的T細胞、請求項12及び15～16のいずれか1項記載の使用のための免疫チェックポイント阻害薬、請求項13若しくは15～16のいずれか1項記載の使用のための1-メチル-トリプトファン(1-MT)、又は請求項14～16のいずれか1項記載の使用のための組合せ物。

【請求項18】

癌を処置又は予防する方法であって、サイトカインをコードするヌクレオチド配列に作動可能に連結した少なくとも1つのmir-130a及び/又はmir-126標的配列を含むベクターを含む造血幹細胞(HSC)、造血前駆細胞(HPC)、骨髓/単球にコミットした前駆細胞、マクロファージ又は単球を、それを必要とする患者に投与する工程を含み、前記HSC、HPC、骨髓/単球にコミットした前駆細胞、マクロファージ又は単球が、免疫チェックポイント阻害薬、腫瘍関連抗原(TAA)特異的T細胞及び/又は1-メチル-トリプトファン(1-MT)と組み合わせて患者に投与され、好ましくは、TAA特異的T細胞が、キメラ抗原受容体(CAR)及び/又はトランスジェニックT細胞受容体(TCR)を発現し、

好ましくは、サイトカインが、インターフェロン(IFN)、IL-12又は顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)であり、

好ましくは、IFNが、I型IFN(好ましくは、IFN 又はIFN)、又はII型IFN(好ましくは、IFN)であり、

より好ましくは、I型IFNが、IFN である、
前記方法。

【請求項19】

サイトカインをコードするヌクレオチド配列に作動可能に連結した少なくとも1つのmir-130a及び/又はmir-126標的配列を含むベクターを含む造血幹細胞(HSC)、造血前駆細胞(HPC)、骨髓/単球にコミットした前駆細胞、マクロファージ又は単球を以前に投与された患者における癌を処置又は予防する方法であって、腫瘍関連抗原(TAA)特異的T細胞を投与する工程、免疫チェックポイント阻害薬を投与する工程、及び/又は1-メチル-トリプトファン(1-MT)を投与する工程を含み、好ましくは、TAA特異的T細胞が、キメラ抗原受容体(CAR)及び/又はトランスジェニックT細胞受容体(TCR)を発現し、

好ましくは、サイトカインが、インターフェロン(IFN)、IL-12又は顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)であり、

好ましくは、IFNが、I型IFN(好ましくは、IFN 又はIFN)、又はII型IFN(好ましくは、IFN)であり、

より好ましくは、I型IFNが、IFN である、
前記方法。

【請求項20】

患者における癌の処置又は予防における使用のための、第1のサイトカインをコードするヌクレオチド配列に作動可能に連結された少なくとも1つのmir-130a及び/又はmir-126標的配列を含むベクター、並びに第2のサイトカインをコードするヌクレオチド配列に作動可能に連結した少なくとも1つのmir-130a及び/又はmir-126標的配列を含むベクターを含む造血幹細胞(HSC)、造血前駆細胞(HPC)、骨髓/単球にコミットした前駆細胞、マクロファージ又は単球であって、第1及び第2のサイトカインが、異なり、

好ましくは、第1及び第2のサイトカインが、インターフェロン(IFN)又は腫瘍壊死因子アルファ(TNF)からそれぞれ独立して選択され、

好ましくは、第1及び第2のサイトカインが、I型IFN(好ましくは、IFN 又はIFN)、II型IFN(好ましくは、IFN)及びTNF から成る群よりそれぞれ独立して選択され、

好ましくは、第1及び第2のサイトカインが、IFN₁、IFN₂、IFN₃及びTNF₁から成る群よりそれぞれ独立して選択される、
前記造血幹細胞(HSC)、造血前駆細胞(HPC)、骨髄/単球にコミットした前駆細胞、マクロファージ又は単球。

【請求項21】

患者における癌の処置又は予防における使用のための、第1のサイトカインをコードするヌクレオチド配列に作動可能に連結された少なくとも1つのmir-130a及び/又はmir-126標的配列を含むベクター、並びに第2のサイトカインをコードするヌクレオチド配列に作動可能に連結された少なくとも1つのmir-130a及び/又はmir-126標的配列を含むベクターが形質導入された造血幹細胞(HSC)、造血前駆細胞(HPC)、骨髄/単球にコミットした前駆細胞、マクロファージ又は単球の集団であって、第1及び第2のサイトカインが、異なり、

好ましくは、第1及び第2のサイトカインが、インターフェロン(IFN)又は腫瘍壞死因子アルファ(TNF₁)からそれぞれ独立して選択され、

好ましくは、第1及び第2のサイトカインが、I型IFN(好ましくは、IFN₁又はIFN₂)、II型IFN(好ましくは、IFN₃)及びTNF₁から成る群よりそれぞれ独立して選択され、

好ましくは、第1及び第2のサイトカインが、IFN₁、IFN₂、IFN₃及びTNF₁から成る群よりそれぞれ独立して選択される、

前記造血幹細胞(HSC)、造血前駆細胞(HPC)、骨髄/単球にコミットした前駆細胞、マクロファージ又は単球の集団。

【請求項22】

(a) 第1のサイトカインがIFN₁であり、且つ、第2のサイトカインがIFN₂であるか、
(b) 第1のサイトカインがIFN₁であり、且つ、第2のサイトカインがTNF₁あるか、又は

(c) 第1のサイトカインがIFN₁であり、且つ、第2のサイトカインがTNF₁である、

好ましくは、第1のサイトカインがIFN₁であり、且つ、第2のサイトカインがTNF₁である、

請求項20又は21記載の使用のためのHSC、HPC、骨髄/単球にコミットした前駆細胞、マクロファージ、単球又は集団。

【請求項23】

患者における癌の処置又は予防における使用のための、サイトカインをコードするヌクレオチド配列に作動可能に連結した少なくとも1つのmir-130a及び/又はmir-126標的配列を含むベクターを含む造血幹細胞(HSC)、造血前駆細胞(HPC)、骨髄/単球にコミットした前駆細胞、マクロファージ又は単球であって、サイトカインが、インターフェロン(IFN)又は腫瘍壞死因子アルファ(TNF₁)であり、

好ましくは、IFN₁が、II型IFN(好ましくは、IFN₃)又はI型IFN(好ましくは、IFN₁又はIFN₂)であり、

より好ましくは、II型IFNが、IFN₃である、

前記造血幹細胞(HSC)、造血前駆細胞(HPC)、骨髄/単球にコミットした前駆細胞、マクロファージ又は単球。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0407

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0407】

本発明の様々な好ましい特色及び実施形態は、ここで、非限定的な例として記載される。
。

以下、本発明の実施形態を示す。

(1) 患者におけるがんの処置又は予防における使用のための、ベクターを含む造血幹細

胞(HSC)、造血前駆細胞(HPC)、骨髓/単球にコミットした前駆細胞、マクロファージ又は単球であって、前記ベクターが、サイトカインをコードするヌクレオチド配列に作動可能に連結した少なくとも1つのmir-130a及び/又はmir-126標的配列を含み、前記HSC、HPC、骨髓/単球にコミットした前駆細胞、マクロファージ又は単球が、免疫チェックポイント阻害薬、腫瘍関連抗原(TAA)特異的T細胞及び/又は1-メチル-トリプトファン(1-MT)と組み合わせて使用され、

好ましくは、サイトカインが、インターフェロン(IFN)、IL-12又は顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)であり、

好ましくは、IFNが、I型IFN(好ましくは、IFN_α又はIFN_β)、又はII型IFN(好ましくは、IFN_γ)であり、

より好ましくは、I型IFNがIFN_αである、

前記造血幹細胞(HSC)、造血前駆細胞(HPC)、骨髓/単球にコミットした前駆細胞、マクロファージ又は単球。

(2) 免疫チェックポイント阻害薬及びTAA特異的T細胞と組み合わせて使用される、(1)に記載の使用のためのHSC、HPC、骨髓/単球にコミットした前駆細胞、マクロファージ又は単球。

(3) TAA特異的T細胞が、キメラ抗原受容体(CAR)及び/又はトランスジェニックT細胞受容体(TCR)を発現する、(1)又は(2)に記載の使用のためのHSC、HPC、骨髓/単球にコミットした前駆細胞、マクロファージ又は単球。

(4) TAAが、癌胎児抗原(CEA)、エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体、エフリンB2、ROR1、メソテリン、c-Met、GD-2、及びMAGE A3 TCR、4-1BB、腺癌抗原、アルファ-フェトプロテイン、BAFF、Bリンパ腫細胞、C242抗原、炭酸脱水酵素9(CA-IX)、CCR4、CD152、CD200、CD22、CD19、CD22、CD123、CD221、CD23(IgE受容体)、CD28、CD4、CD40、CD44、CD44 v6、CD51、CD52、CD56、CD74、CD80、CS-1、CNT0888、CTLA-4、DR5、EpCAM、CD3、フィブロネクチンエキストラドメインB、葉酸受容体1、糖タンパク質75、GPNMB、HGF、ヒト散乱因子受容体キナーゼ、IGF-1受容体、IGF-I、IgG1、L1-CAM、IL-13、IL-6、インスリン様増殖因子1受容体、インテグリン_v5₁、インテグリン_v3、MORAb-009、MS4A1、ムチンCanAg、N-グリコリルノイラミン酸、NPC-1C、PDGF-R、PDL192、ホスファチジルセリン、前立腺癌細胞、RANKL、RON、SCH900105、SDC1、SLAMF7、テネイシンC、TGFベータ2、TGF-_β、TRAIL-R1、TRAIL-R2、腫瘍抗原CTAA16.88、血管内皮増殖因子(VEGF)、VEGFR-1、VEGFR2、ビメンチン、5T4、CD5、CD19、CD20、CD21、CD25、CD37、CD30、CD33、CD45、CAMPATH-1(CDw52)、HLA-DR、抗イディオタイプ、TAG-72、Ep-CAM、MUC1、葉酸結合タンパク質、A33、G250、前立腺特異的膜抗原(PSMA)、前立腺特異的抗原(PSA)、フェリチン、ガングリオシド(例えば、GD2、GD3、GM2)、Le^y、CA-125、CA19-9、上皮増殖因子受容体(EGFR)、p185HER2、IL-2受容体、de2-7EGFR、線維芽細胞活性化タンパク質(FAP)、テネイシン、メタロプロテイナーゼ、エンドシアリン、炭酸脱水酵素、ガレクチン9、アルドラーゼA、eIF-4、チロシナーゼ、ガレクチン4、HERK4-K10、p53、NY-LU-12、レスチン、NY-CO-38、MAGE-1、MAGE-4a、SSX2、NY-ESO-1、SCP-1、707-AP、AFP、ART-4、BAGE、b-カテニン/m、Bcr-abl、CAMEL、CAP-1、CASP-8、CDC27m、CDK4/m、CT、Cyp-B、DAM-6(MAGE-B2)及びDAM-10(MAGE-B1)、ELF2M、ETV6-AML1、G250、GAGE、GnT-V、Gp100、HAGE、HER-2/neu、HLA-A*0201-R1701、HPV-E7、HSP70-2M、HST-2、hTERT(hTRT)、iCE、KIAA0205、LAGE、LDLR/FUT、MAGE、MART-1/メラン-A、MC1R、ミオシン/m、MUC1、MUM-1、MUM-2、MUM-3、NA88-A、NY-ESO-1、P15、p190マイナー-bcr-abl、Pml/RARa、PRAME、RAGE、RU1、RU2、SAGE、SART-1、SART-3、TEL/AML1、TP1/m、TRP-1、タンパク質1、gp75、TRP-2、TRP-2/INT2及びWT1からなる群から選択され、

好ましくは、TAA特異的T細胞が、CD19特異的CARを発現する、

(1)～(3)のいずれか一に記載の使用のためのHSC、HPC、骨髓/単球にコミットした前駆細胞、マクロファージ又は単球。

(5) TAA特異的T細胞が、患者から単離された細胞に由来する、(1)～(4)のいずれか一に記載の使用のためのHSC、HPC、骨髓/単球にコミットした前駆細胞、マクロファージ

又は単球。

(6) TAA特異的T細胞が、少なくとも1つの内在性遺伝子を破壊するように操作され、好ましくは、少なくとも1つの内在性遺伝子が、TCR鎖、TCR鎖及び主要組織適合複合体(MHC)をコードする内在性遺伝子から選択される、(1)～(5)のいずれか一に記載の使用のためのHSC、HPC、骨髓/単球にコミットした前駆細胞、マクロファージ又は単球。

(7) 免疫チェックポイント阻害薬が、抗体であり、好ましくは、免疫チェックポイント阻害薬抗体が、抗CTLA4抗体、抗PD1抗体、抗PDL1抗体、抗PDL2抗体及び抗LAG-3抗体からなる群から選択される、(1)～(6)のいずれか一に記載の使用のためのHSC、HPC、骨髓/単球にコミットした前駆細胞、マクロファージ又は単球。

(8) ベクターが、少なくとも1つのmir-130a標的配列及び少なくとも1つのmir-126標的配列を含み、好ましくは、ベクターが、2つのmir-130a標的配列及び2つのmir-126標的配列を含む、(1)～(7)のいずれか一に記載の使用のためのHSC、HPC、骨髓/単球にコミットした前駆細胞、マクロファージ又は単球。

(9) ベクターが、サイトカインをコードするヌクレオチド配列に作動可能に連結した組織特異的プロモーターをさらに含み、好ましくは、組織特異的プロモーターが、TEK(Tie2)プロモーターである、(1)～(8)のいずれか一に記載の使用のためのHSC、HPC、骨髓/単球にコミットした前駆細胞、マクロファージ又は単球。

(10) がんが、血液悪性腫瘍又は固形腫瘍であり、好ましくは、血液悪性腫瘍が、急性骨髓性白血病(AML)、リンパ芽球性白血病、急性リンパ芽球性白血病(ALL)、骨髓異形成症候群(MDS)、骨髓増殖性腫瘍(MPN)、原発性骨髓線維症、本態性血小板血症、真性多血症、非定型慢性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病(CML)、リンパ腫、多発性骨髓腫、非ホジキンリンパ腫及びホジキンリンパ腫からなる群から選択されるか、又は好ましくは、固形腫瘍が、肺がん、乳がん、食道がん、胃がん、結腸がん、胆管細胞癌、膵臓がん、卵巣がん、頭頸部がん、滑膜肉腫、血管肉腫、骨肉腫、甲状腺がん、子宮内膜がん、ニューロblastoma、横紋筋肉腫、肝臓がん、メラノーマ、前立腺がん、腎臓がん、軟部組織肉腫、尿路上皮がん、胆道がん、神経膠芽腫、子宮頸部がん及び結腸直腸がんからなる群から選択される、(1)～(9)のいずれか一に記載の使用のためのHSC、HPC、骨髓/単球にコミットした前駆細胞、マクロファージ又は単球。

(11) 患者におけるがんの処置又は予防における使用のための腫瘍関連抗原(TAA)特異的T細胞であって、前記患者が、ベクターを含む造血幹細胞(HSC)、造血前駆細胞(HPC)、骨髓/単球にコミットした前駆細胞、マクロファージ又は単球を以前に投与されており、前記ベクターが、サイトカインをコードするヌクレオチド配列に作動可能に連結した少なくとも1つのmir-130a及び/又はmir-126標的配列を含み、好ましくは、TAAが、癌胎児抗原(CEA)、エストロゲン受容体、プログステロン受容体、エフリンB2、ROR1、メソテリン、c-Met、GD-2、及びMAGE A3 TCR、4-1BB、腺癌抗原、アルファ-フェトプロテイン、BAFF、Bリンパ腫細胞、C242抗原、炭酸脱水酵素9(CA-IX)、CCR4、CD152、CD200、CD22、CD19、CD22、CD123、CD221、CD23(IgE受容体)、CD28、CD4、CD40、CD44、CD44 v6、CD51、CD52、CD56、CD74、CD80、CS-1、CNT0888、CTLA-4、DR5、EpCAM、CD3、フィブロネクチンエキストラドメインB、葉酸受容体1、糖タンパク質75、GPNMB、HGF、ヒト散乱因子受容体キナーゼ、IGF-1受容体、IGF-I、IgG1、L1-CAM、IL-13、IL-6、インスリン様増殖因子1受容体、インテグリン 5 1、インテグリン v 3、MORAb-009、MS4A1、ムチンCanAg、N-グリコリルノイラミン酸、NPC-1C、PDGF-R、PDL192、ホスファチジルセリン、前立腺癌細胞、RANKL、RON、SCH 900105、SDC1、SLAMF7、テネイシンC、TGFベータ2、TGF-、TRAIL-R1、TRAIL-R2、腫瘍抗原CTAA16.88、血管内皮増殖因子(VEGF)、VEGF-A、VEGFR-1、VEGFR2、ビメンチン、5T4、CD5、CD19、CD20、CD21、CD25、CD37、CD30、CD33、CD45、CAMPATH-1(CDw52)、HLA-DR、抗イディオタイプ、TAG-72、Ep-CAM、MUC1、葉酸結合タンパク質、A33、G250、前立腺特異的膜抗原(PSMA)、前立腺特異的抗原(PSA)、フェリチン、ガングリオシド(例えば、GD2、GD3、GM2)、Le^y、CA-125、CA19-9、上皮増殖因子受容体(EGFR)、p185HER2、IL-2受容体、de2-7EGFR、線維芽細胞活性化タンパク質(FAP)、テネイシン、メタロプロテイナーゼ、エンドシアリン、炭酸脱水酵素、ガレクチン9、アルドラーーゼA、eIF 4

、チロシナーゼ、ガレクチン4、HERKV-K10、p53、NY-LU-12、レスチン、NY-CO-38、MAGE-1、MAGE-4a、SSX2、NY-ESO-1、SCP-1、707-AP、AFP、ART-4、BAGE、b-カテニン/m、Bcr-abl、CAMEL、CAP-1、CASP-8、CDC27m、CDK4/m、CT、Cyp-B、DAM-6(MAGE-B2)及びDAM-10(MAGE-B1)、ELF2M、ETV6-AML1、G250、GAGE、GnT-V、Gp100、HAGE、HER-2/neu、HLA-A*0201-R170I、HPV-E7、HSP70-2M、HST-2、hTERT(hTRT)、iCE、KIAA0205、LAGE、LDLR/FUT、MAGE-MART-1/メラン-A、MC1R、ミオシン/m、MUC1、MUM-1、MUM-2、MUM-3、NA88-A、NY-ESO-1、P15、p190マイナー-bcr-abl、Pml/RARa、PRAME、RAGE、RU1、RU2、SAGE、SART-1、SART-3、TEL/AML1、TP1/m、TRP-1、タンパク質1、gp75、TRP-2、TRP-2/INT2及びWT1からなる群から選択され、好ましくは、TAA特異的T細胞が、キメラ抗原受容体(CAR)及び/又はトランスジェニックT細胞受容体(TCR)を発現し、

好ましくは、サイトカインが、インターフェロン(IFN)、IL-12又は顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)であり、

好ましくは、IFNが、I型IFN(好ましくは、IFN 又はIFN)、又はII型IFN(好ましくは、IFN)であり、

より好ましくは、I型IFNが、IFN であり、

好ましくは、TAA特異的T細胞が、CD19特異的CARを発現する、

前記腫瘍関連抗原(TAA)特異的T細胞。

(12) 患者におけるがんの処置又は予防における使用のための免疫チェックポイント阻害薬であって、前記患者が、ベクターを含む造血幹細胞(HSC)、造血前駆細胞(HPC)、骨髄/単球にコミットした前駆細胞、マクロファージ又は単球を以前に投与されており、前記ベクターが、サイトカインをコードするヌクレオチド配列に作動可能に連結した少なくとも1つのmir-130a及び/又はmir-126標的配列を含み、好ましくは、前記免疫チェックポイント阻害薬が、抗体であり、より好ましくは、免疫チェックポイント阻害薬抗体が、抗CTLA4抗体、抗PD1抗体、抗PDL1抗体、抗PDL2抗体及び抗LAG-3抗体からなる群から選択され

好ましくは、サイトカインが、インターフェロン(IFN)、IL-12又は顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)であり、

好ましくは、IFNが、I型IFN(好ましくは、IFN 又はIFN)、又はII型IFN(好ましくは、IFN)であり、

より好ましくは、I型IFNが、IFN である、

前記免疫チェックポイント阻害薬。

(13) 患者におけるがんの処置又は予防における使用のための1-メチル-トリプトファン(1-MT)であって、前記患者が、ベクターを含む造血幹細胞(HSC)、造血前駆細胞(HPC)、骨髄/単球にコミットした前駆細胞、マクロファージ又は単球を以前に投与されており、前記ベクターが、サイトカインをコードするヌクレオチド配列に作動可能に連結した少なくとも1つのmir-130a及び/又はmir-126標的配列を含み、

好ましくは、サイトカインが、インターフェロン(IFN)、IL-12又は顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)であり、

好ましくは、IFNが、II型IFN(好ましくは、IFN)である、
前記1-メチル-トリプトファン(1-MT)。

(14) 患者におけるがんの処置又は予防における使用のための免疫チェックポイント阻害薬と腫瘍関連抗原(TAA)特異的T細胞の組合せ物であって、前記患者が、ベクターを含む造血幹細胞(HSC)又は造血前駆細胞(HPC)を以前に投与されており、前記ベクターが、サイトカインをコードするヌクレオチド配列に作動可能に連結した少なくとも1つのmir-130a及び/又はmir-126標的配列を含み、好ましくは、TAA特異的T細胞が、キメラ抗原受容体(CAR)及び/又はトランスジェニックT細胞受容体(TCR)を発現し、

好ましくは、サイトカインが、インターフェロン(IFN)、IL-12又は顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)であり、

好ましくは、IFNが、I型IFN(好ましくは、IFN 又はIFN)、又はII型IFN(好ましくは、IFN)であり、

より好ましくは、I型IFNが、IFNである、
前記組合せ物。

(15) ベクターが、少なくとも1つのmir-130a標的配列及び少なくとも1つのmir-126標的配列を含み、好ましくは、ベクターが、2つのmir-130a標的配列及び2つのmir-126標的配列を含む、(11)に記載の使用のためのTAA特異的T細胞、(12)に記載の使用のための免疫チェックポイント阻害薬、(13)に記載の使用のための1-メチル-トリプトファン(1-MT)又は(14)に記載の使用のための組合せ物。

(16) ベクターが、サイトカインをコードするヌクレオチド配列に作動可能に連結した組織特異的プロモーターをさらに含み、好ましくは、組織特異的プロモーターが、TEK(Tie2)プロモーターである、(11)若しくは(15)に記載の使用のためのTAA特異的T細胞、(12)若しくは(15)に記載の使用のための免疫チェックポイント阻害薬、(13)若しくは(15)に記載の使用のための1-メチル-トリプトファン(1-MT)、又は(14)若しくは(15)に記載の使用のための組合せ物。

(17) がんが、血液悪性腫瘍又は固形腫瘍であり、好ましくは、血液悪性腫瘍が、急性骨髓性白血病(AML)、リンパ芽球性白血病、急性リンパ芽球性白血病(ALL)、骨髓異形成症候群、リンパ腫、多発性骨髓腫、非ホジキンリンパ腫及びホジキンリンパ腫からなる群から選択されるか、又は好ましくは、固形腫瘍が、肺がん、乳がん、食道がん、胃がん、結腸がん、胆管細胞癌、膵臓がん、卵巣がん、頭頸部がん、滑膜肉腫、血管肉腫、骨肉腫、甲状腺がん、子宮内膜がん、ニューロblastoma、横紋筋肉腫、肝臓がん、メラノーマ、前立腺がん、腎臓がん、軟部組織肉腫、尿路上皮がん、胆道がん、神経膠芽腫、子宮頸部がん及び結腸直腸がんからなる群から選択される、(11)及び(15)～(16)のいずれか一に記載の使用のためのTAA特異的T細胞、(12)及び(15)～(16)のいずれか一に記載の使用のための免疫チェックポイント阻害薬、(13)若しくは(15)～(16)に記載の使用のための1-メチル-トリプトファン(1-MT)、又は(14)～(16)のいずれか一に記載の使用のための組合せ物。

(18) がんを処置又は予防する方法であって、サイトカインをコードするヌクレオチド配列に作動可能に連結した少なくとも1つのmir-130a及び/又はmir-126標的配列を含むベクターを含む造血幹細胞(HSC)、造血前駆細胞(HPC)、骨髓/単球にコミットした前駆細胞、マクロファージ又は単球を、それを必要とする患者に投与する工程を含み、前記HSC、HPC、骨髓/単球にコミットした前駆細胞、マクロファージ又は単球が、免疫チェックポイント阻害薬、腫瘍関連抗原(TAA)特異的T細胞及び/又は1-メチル-トリプトファン(1-MT)と組み合わせて患者に投与され、好ましくは、TAA特異的T細胞が、キメラ抗原受容体(CAR)及び/又はトランスジェニックT細胞受容体(TCR)を発現し、

好ましくは、サイトカインが、インターフェロン(IFN)、IL-12又は顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)であり、

好ましくは、IFNが、I型IFN(好ましくは、IFN又はIFN)、又はII型IFN(好ましくは、IFN)であり、

より好ましくは、I型IFNが、IFNである、
前記方法。

(19) サイトカインをコードするヌクレオチド配列に作動可能に連結した少なくとも1つのmir-130a及び/又はmir-126標的配列を含むベクターを含む造血幹細胞(HSC)、造血前駆細胞(HPC)、骨髓/単球にコミットした前駆細胞、マクロファージ又は単球を以前に投与された患者におけるがんを処置又は予防する方法であって、腫瘍関連抗原(TAA)特異的T細胞を投与する工程、免疫チェックポイント阻害薬を投与する工程、及び/又は1-メチル-トリプトファン(1-MT)を投与する工程を含み、好ましくは、TAA特異的T細胞が、キメラ抗原受容体(CAR)及び/又はトランスジェニックT細胞受容体(TCR)を発現し、

好ましくは、サイトカインが、インターフェロン(IFN)、IL-12又は顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)であり、

好ましくは、IFNが、I型IFN(好ましくは、IFN又はIFN)、又はII型IFN(好ましくは、IFN)であり、

より好ましくは、I型IFNが、IFNである、
前記方法。

(20) 患者におけるがんの処置又は予防における使用のための、第1のサイトカインをコードするヌクレオチド配列に作動可能に連結された少なくとも1つのmir-130a及び/又はmir-126標的配列を含むベクター、並びに第2のサイトカインをコードするヌクレオチド配列に作動可能に連結した少なくとも1つのmir-130a及び/又はmir-126標的配列を含むベクターを含む造血幹細胞(HSC)、造血前駆細胞(HPC)、骨髓/単球にコミットした前駆細胞、マクロファージ又は単球であって、第1及び第2のサイトカインが、異なり、
好ましくは、第1及び第2のサイトカインが、インターフェロン(IFN)又は腫瘍壞死因子アルファ(TNF)からそれぞれ独立して選択され、

好ましくは、第1及び第2のサイトカインが、I型IFN(好ましくは、IFN 又はIFN)、II型IFN(好ましくは、IFN)及びTNF からなる群からそれぞれ独立して選択され、

好ましくは、第1及び第2のサイトカインが、IFN 、IFN 、IFN 及びTNF からなる群からそれぞれ独立して選択される、

前記造血幹細胞(HSC)、造血前駆細胞(HPC)、骨髓/単球にコミットした前駆細胞、マクロファージ又は単球。

(21) 患者におけるがんの処置又は予防における使用のための、第1のサイトカインをコードするヌクレオチド配列に作動可能に連結された少なくとも1つのmir-130a及び/又はmir-126標的配列を含むベクター、並びに第2のサイトカインをコードするヌクレオチド配列に作動可能に連結された少なくとも1つのmir-130a及び/又はmir-126標的配列を含むベクターが形質導入された造血幹細胞(HSC)、造血前駆細胞(HPC)、骨髓/単球にコミットした前駆細胞、マクロファージ又は単球の集団であって、第1及び第2のサイトカインが、異なり、

好ましくは、第1及び第2のサイトカインが、インターフェロン(IFN)又は腫瘍壞死因子アルファ(TNF)からそれぞれ独立して選択され、

好ましくは、第1及び第2のサイトカインが、I型IFN(好ましくは、IFN 又はIFN)、II型IFN(好ましくは、IFN)及びTNF からなる群からそれぞれ独立して選択され、

好ましくは、第1及び第2のサイトカインが、IFN 、IFN 、IFN 及びTNF からなる群からそれぞれ独立して選択される、

前記造血幹細胞(HSC)、造血前駆細胞(HPC)、骨髓/単球にコミットした前駆細胞、マクロファージ又は単球の集団。

(22) (a) 第1のサイトカインが、IFN であり、且つ、第2のサイトカインが、IFN であるか、

(b) 第1のサイトカインが、IFN であり、且つ、第2のサイトカインが、TNF あるか、又は

(c) 第1のサイトカインが、IFN であり、且つ、第2のサイトカインが、TNF であり、

好ましくは、第1のサイトカインが、IFN であり、且つ、第2のサイトカインが、TNF である、

(20) 又は(21)に記載の使用のためのHSC、HPC、骨髓/単球にコミットした前駆細胞、マクロファージ、単球又は集団。

(23) 患者におけるがんの処置又は予防における使用のための、サイトカインをコードするヌクレオチド配列に作動可能に連結した少なくとも1つのmir-130a及び/又はmir-126標的配列を含むベクターを含む造血幹細胞(HSC)、造血前駆細胞(HPC)、骨髓/単球にコミットした前駆細胞、マクロファージ又は単球であって、サイトカインが、インターフェロン(IFN)又は腫瘍壞死因子アルファ(TNF)であり、

好ましくは、IFNが、II型IFN(好ましくは、IFN)又はI型IFN(好ましくは、IFN 又はIFN)であり、

より好ましくは、II型IFNが、IFN である、

前記造血幹細胞(HSC)、造血前駆細胞(HPC)、骨髓/単球にコミットした前駆細胞、マクロファージ又は単球。

