

【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3部門第2区分

【発行日】令和4年8月8日(2022.8.8)

【国際公開番号】WO2020/047462

【公表番号】特表2021-535225(P2021-535225A)

【公表日】令和3年12月16日(2021.12.16)

【出願番号】特願2021-536660(P2021-536660)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00(2006.01)

10

A 6 1 P 43/00(2006.01)

A 6 1 P 1/18(2006.01)

A 6 1 P 1/16(2006.01)

A 6 1 P 11/00(2006.01)

A 6 1 P 9/00(2006.01)

A 6 1 P 19/00(2006.01)

A 6 1 P 25/00(2006.01)

A 6 1 P 27/02(2006.01)

A 6 1 P 17/00(2006.01)

A 6 1 P 21/00(2006.01)

20

A 6 1 P 7/00(2006.01)

A 6 1 K 35/17(2015.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 P 35/02(2006.01)

A 6 1 P 37/02(2006.01)

A 6 1 P 3/00(2006.01)

A 6 1 P 25/28(2006.01)

A 6 1 P 3/04(2006.01)

A 6 1 P 3/10(2006.01)

A 6 1 P 3/06(2006.01)

30

A 6 1 P 25/16(2006.01)

A 6 1 P 9/10(2006.01)

A 6 1 P 9/12(2006.01)

A 6 1 P 17/02(2006.01)

A 6 1 P 17/14(2006.01)

A 6 1 P 19/10(2006.01)

A 6 1 P 19/02(2006.01)

A 6 1 K 38/16(2006.01)

A 6 1 K 38/20(2006.01)

A 6 1 K 38/19(2006.01)

40

A 6 1 K 39/395(2006.01)

【F I】

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 P 1/18

A 6 1 P 1/16

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 19/00

A 6 1 P 25/00

50

A 6 1 P 27/02

A 6 1 P 17/00

A 6 1 P 21/00

A 6 1 P 7/00

A 6 1 K 35/17

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 37/02

A 6 1 P 3/00

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 3/04

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 3/06

A 6 1 P 25/16

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 9/12

A 6 1 P 17/02

A 6 1 P 17/14

A 6 1 P 19/10

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 43/00 1 0 7

A 6 1 K 38/16

A 6 1 K 38/20

A 6 1 K 38/19

A 6 1 K 39/395

10

20

30

40

50

## 【手続補正書】

【提出日】令和4年7月29日(2022.7.29)

## 【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】

1つ以上のナチュラルキラー（NK）細胞活性化物質または活性化されたNK細胞を含む、加齢関連疾患または状態の治療を必要とする対象において加齢関連疾患または状態を治療する方法に使用するための医薬組成物であって、  
前記方法は、加齢関連疾患または状態を有すると特定された対象に、治療有効量の1つ以上のナチュラルキラー（NK）細胞活性化物質または治療有効数の活性化されたNK細胞を投与することを含む、医薬組成物。

【請求項2】

1つ以上のナチュラルキラー（NK）細胞活性化物質または活性化されたNK細胞を含む、老化細胞の死滅または老化細胞の数の減少を必要とする対象において老化細胞を死滅させるまたは老化細胞の数を減少させる方法に使用するための医薬組成物であって、  
前記方法は、前記対象に、治療有効量の1つ以上のNK細胞活性化物質または治療有効数の活性化されたNK細胞を投与することを含む、医薬組成物。

【請求項3】

前記対象が、加齢関連疾患または状態を有すると特定または診断されている、請求項1または2に記載の医薬組成物。

## 【請求項 4】

前記加齢関連疾患または状態が、がん、自己免疫疾患、代謝性疾患、神経変性疾患、心臓血管疾患、皮膚疾患、老年症疾患、および脆弱性疾患からなる群から選択される、請求項 1 または 3 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 5】

前記加齢関連疾患または状態が、加齢関連黄斑変性、骨関節炎、脂肪萎縮、特発性肺線維症、腎移植不全、肝線維症、骨量喪失、サルコペニア、加齢関連肺組織弾性喪失、骨粗しょう症、加齢関連腎機能障害、化学的に誘導された腎機能障害、2 型糖尿病、およびアテローム性動脈硬化症からなる群から選択される、請求項 1 または 3 に記載の医薬組成物。

10

## 【請求項 6】

1 つ以上のナチュラルキラー（NK）細胞活性化物質または活性化された NK 細胞を含む、皮膚および / または毛髪の質感および / または外観の改善を必要とする対象においてある期間にわたって皮膚および / または毛髪の質感および / または外観を改善する方法に使用するための医薬組成物であって、

前記方法は、前記対象に、治療有効量の 1 つ以上のナチュラルキラー（NK）細胞活性化物質または治療有効数の活性化された NK 細胞を投与することを含む、医薬組成物。

## 【請求項 7】

1 つ以上のナチュラルキラー（NK）細胞活性化物質または活性化された NK 細胞を含む、肥満の治療の支援を必要とする対象においてある期間にわたって肥満の治療を支援する方法に使用するための医薬組成物であって、

20

前記方法は、前記対象に、治療有効量の 1 つ以上のナチュラルキラー（NK）細胞活性化物質または治療有効数の活性化された NK 細胞を投与することを含む、医薬組成物。

## 【請求項 8】

前記方法が、

休止 NK 細胞を得ることと、

1 つ以上の NK 細胞活性化物質を含む液体培養培地中でインビトロで前記休止 NK 細胞を接触させることであって、前記対象にその後投与される前記活性化された NK 細胞の生成をもたらす、接触させることと

をさらに含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

30

## 【請求項 9】

前記 1 つ以上の NK 細胞活性化物質のうちの少なくとも 1 つが、IL - 2 受容体、IL - 7 受容体、IL - 12 受容体、IL - 15 受容体、IL - 18 受容体、IL - 21 受容体、IL - 33 受容体、CD 16、CD 69、CD 25、CD 36、CD 59、CD 35 2、NK p 80、DNAM - 1、2B4、NK p 30、NK p 44、NK p 46、NKG 2D、KIR 2DS 1、KIR 2Ds 2 / 3、KIR 2DL 4、KIR 2DS 4、KIR 2DS 5、および KIR 3DS 1 のうちの 1 つ以上の活性化をもたらす；並びに / または前記 1 つ以上の NK 細胞活性化物質のうちの少なくとも 1 つが、PD - 1、TGF - 受容体、TIGIT、CD 1、TIM - 3、Siglec - 7、IRP 60、Tactile、IL 1R 8、NKG 2A / KLRD 1、KIR 2DL 1、KIR 2DL 2 / 3、KIR 2DL 5、KIR 3DL 1、KIR 3DL 2、ILT 2 / LIR - 1、および LAG - 2 のうちの 1 つ以上の活性化の減少をもたらす、

40

請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

## 【請求項 10】

前記 1 つ以上の NK 細胞活性化物質のうちの少なくとも 1 つが、

( i ) 第 1 の標的結合ドメイン、

( i i ) 可溶性組織因子ドメイン、および

( i i i ) 第 2 の標的結合ドメイン

を含む一本鎖キメラポリペプチドである、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

50

## 【請求項 1 1】

前記第 1 の標的結合ドメインと前記可溶性組織因子ドメインが、互いに直接隣接している、請求項 1 0 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 1 2】

前記一本鎖キメラポリペプチドが、前記第 1 の標的結合ドメインと前記可溶性組織因子ドメインとの間にリンカー配列をさらに含む、請求項 1 0 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 1 3】

前記可溶性組織因子ドメインと前記第 2 の標的結合ドメインが、互いに直接隣接している、請求項 1 0 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

## 【請求項 1 4】

前記一本鎖キメラポリペプチドが、前記可溶性組織因子ドメインと前記第 2 の標的結合ドメインとの間にリンカー配列をさらに含む、請求項 1 0 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

## 【請求項 1 5】

前記 1 つ以上の NK 細胞活性化物質のうち少なくとも 1 つが、多鎖キメラポリペプチドであり、前記多鎖キメラポリペプチドが、

( a ) 第 1 のキメラポリペプチドであって、

( i ) 第 1 の標的結合ドメイン、

( i i ) 可溶性組織因子ドメイン、および

( i i i ) 一对の親和性ドメインの第 1 のドメイン

を含む、第 1 のキメラポリペプチドと、

( b ) 第 2 のキメラポリペプチドであって、

( i ) 一对の親和性ドメインの第 2 のドメイン、および

( i i ) 第 2 の標的結合ドメイン

を含む、第 2 のキメラポリペプチドと  
を含み、

前記第 1 のキメラポリペプチドと前記第 2 のキメラポリペプチドが、前記一对の親和性ドメインの前記第 1 のドメインと前記第 2 のドメインとの結合を介して会合している、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

## 【請求項 1 6】

前記第 1 の標的結合ドメインと前記可溶性組織因子ドメインが、前記第 1 のキメラポリペプチド内で互いに直接隣接している、請求項 1 5 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 1 7】

前記第 1 のキメラポリペプチドが、前記第 1 のキメラポリペプチド内の前記第 1 の標的結合ドメインと前記可溶性組織因子ドメインとの間にリンカー配列をさらに含む、請求項 1 5 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 1 8】

前記可溶性組織因子ドメインと前記一对の親和性ドメインの第 1 のドメインが、前記第 1 のキメラポリペプチド内で互いに直接隣接している、請求項 1 5 ~ 1 7 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

## 【請求項 1 9】

前記第 1 のキメラポリペプチドが、前記第 1 のキメラポリペプチド内の前記可溶性組織因子ドメインと前記一对の親和性ドメインの第 1 のドメインとの間にリンカー配列をさらに含む、請求項 1 5 ~ 1 7 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

## 【請求項 2 0】

前記一对の親和性ドメインの第 2 のドメインと前記第 2 の標的結合ドメインが、前記第 2 のキメラポリペプチド内で互いに直接隣接している、請求項 1 5 ~ 1 9 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

## 【請求項 2 1】

第 2 のキメラポリペプチドが、前記第 2 のキメラポリペプチド内の前記一对の親和性ド

10

20

30

40

50

メインの第2のドメインと前記第2の標的結合ドメインとの間にリンカー配列をさらに含む、請求項15～19のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項22】

前記第1の標的結合ドメインおよび前記第2の標的結合ドメインの一方または両方が、CD16a、CD33、CD20、CD19、CD22、CD123、PDL-1、TIGIT、PD-1、TIM3、CTLA4、MICA、MICB、IL-6、IL-8、TNF、CD26、CD36、ULBP2、CD30、CD200、IGF-1R、MUC4AC、MUC5AC、Trop-2、CMET、EGFR、HER1、HER2、HER3、PSMA、CEA、B7H3、EPCAM、BCMA、P-カドヘリン、CEACAM5、UL16結合タンパク質、HLA-DR、DLL4、TYRO3、AXL、MER、CD122、CD155、PDGF-DD、TGF-受容体II(TGF-RII)リガンド、TGF-RIIRIリガンド、DNAM1リガンド、NKp46リガンド、NKp44リガンド、NKG2Dリガンド、NKp30リガンド、scMHCIRIリガンド、scMHCIIリガンド、scTCRリガンド、PDGF-DD受容体、幹細胞因子(SCF)受容体、幹細胞様チロシンキナーゼ3リガンド(FLT3L)受容体、MICA受容体、MICB受容体、ULP16結合タンパク質受容体、CD155受容体、およびCD122受容体からなる群から選択される標的に特異的に結合する、請求項10～21のいずれか1項に記載の医薬組成物。

10

【請求項23】

前記第1の標的結合ドメインおよび前記第2の標的結合ドメインの一方または両方が、可溶性インターロイキンまたはサイトカインタンパク質である、請求項10～21のいずれか1項に記載の医薬組成物。

20

【請求項24】

前記第1の標的結合ドメインおよび前記第2の標的結合ドメインの一方または両方が、可溶性インターロイキンまたはサイトカイン受容体である、請求項10～21のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項25】

前記可溶性組織因子ドメインが、血液凝固を刺激しない可溶性ヒト組織因子ドメインである、請求項10～21のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【手続補正2】

30

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0147

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0147】

[本発明1001]

加齢関連疾患または状態の治療を必要とする対象において加齢関連疾患または状態を治療する方法であって、加齢関連疾患または状態を有すると特定された対象に、治療有効量の1つ以上のナチュラルキラー(NK)細胞活性化物質を投与することを含む、方法。

[本発明1002]

40

老化細胞の死滅または老化細胞の数の減少を必要とする対象において老化細胞を死滅させるまたは老化細胞の数を減少させる方法であって、前記対象に、治療有効量の1つ以上のNK細胞活性化物質を投与することを含む、方法。

[本発明1003]

前記投与することが、前記対象における標的組織の老化細胞の数の減少をもたらす、本発明1001または1002の方法。

[本発明1004]

前記標的組織が、脂肪組織、膵臓組織、肝臓組織、肺組織、血管系、骨組織、中枢神経系(CNS)組織、眼組織、皮膚組織、筋肉組織、および二次リンパ器官組織からなる群から選択される、本発明1003の方法。

50

## [本発明1005]

加齢関連疾患または状態の治療を必要とする対象において加齢関連疾患または状態を治療する方法であって、加齢関連疾患または状態を有すると特定された対象に、治療有効数の活性化されたNK細胞を投与することを含む、方法。

## [本発明1006]

老化細胞の死滅または老化細胞の数の減少を必要とする対象において老化細胞を死滅させるまたは老化細胞の数を減少させる方法であって、前記対象に、治療有効数の活性化されたNK細胞を投与することを含む、方法。

## [本発明1007]

前記対象が、加齢関連疾患または状態を有すると特定または診断されている、本発明1001~1006のいずれかの方法。

10

## [本発明1008]

前記加齢関連疾患または状態が、がん、自己免疫疾患、代謝性疾患、神経変性疾患、心臓血管疾患、皮膚疾患、早老症疾患、および脆弱性疾患からなる群から選択される、本発明1007の方法。

## [本発明1009]

前記がんが、固形腫瘍、血液腫瘍、肉腫、骨肉腫、膠芽細胞腫、神経芽細胞腫、黒色腫、横紋筋肉腫、ユーイング肉腫、骨肉腫、B細胞新生物、多発性骨髄腫、B細胞リンパ腫、B細胞非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、慢性リンパ球性白血病(CLL)、急性骨髄性白血病(AML)、慢性骨髄性白血病(CML)、急性リンパ性白血病(ALL)、骨髄異形成症候群(MDS)、皮膚T細胞リンパ腫、網膜芽細胞腫、胃癌、尿路上皮癌、肺癌、腎細胞癌、胃食道癌、膵臓癌、前立腺癌、乳癌、結腸直腸癌、卵巣癌、非小細胞肺癌、扁平上皮細胞頭頸部癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、肝臓癌、および肝細胞癌からなる群から選択される、本発明1008の方法。

20

## [本発明1010]

前記自己免疫疾患が1型糖尿病である、本発明1008の方法。

## [本発明1011]

前記代謝性疾患が、肥満、リポジストロフィー、および2型真性糖尿病からなる群から選択される、本発明1008の方法。

## [本発明1012]

前記神経変性疾患が、アルツハイマー病、パーキンソン病、および認知症からなる群から選択される、本発明1008の方法。

30

## [本発明1013]

前記心臓血管疾患が、冠動脈疾患、アテローム性動脈硬化症、および肺動脈高血圧症からなる群から選択される、本発明1008の方法。

## [本発明1014]

前記皮膚疾患が、創傷治癒、脱毛症、しわ、老年性黒子、皮膚の菲薄化、色素性乾皮症、および先天性角化異常症からなる群から選択される、本発明1008の方法。

## [本発明1015]

前記早老症疾患が、早老症およびハッチンソン・ギルフォード早老症症候群からなる群から選択される、本発明1008の方法。

40

## [本発明1016]

前記脆弱性疾患が、脆弱、ワクチン接種に対する応答、骨粗しょう症、およびサルコペニアからなる群から選択される、本発明1008の方法。

## [本発明1017]

前記加齢関連疾患または状態が、加齢関連黄斑変性、骨関節炎、脂肪萎縮、特発性肺線維症、腎移植不全、肝線維症、骨量喪失、サルコペニア、加齢関連肺組織弾性喪失、骨粗しょう症、加齢関連腎機能障害、および化学的に誘導された腎機能障害からなる群から選択される、本発明1001~1006のいずれかの方法。

## [本発明1018]

50

前記加齢関連疾患または状態が、2型糖尿病またはアテローム性動脈硬化症である、本発明1001~1006のいずれかの方法。

[本発明1019]

皮膚および/または毛髪の質感および/または外観の改善を必要とする対象においてある期間にわたって皮膚および/または毛髪の質感および/または外観を改善する方法であって、前記対象に、治療有効量の1つ以上のナチュラルキラー（NK）細胞活性化物質を投与することを含む、方法。

[本発明1020]

皮膚および/または毛髪の質感および/または外観の改善を必要とする対象においてある期間にわたって皮膚および/または毛髪の質感および/または外観を改善する方法であって、前記対象に、治療有効数の活性化されたNK細胞を投与することを含む、方法。

10

[本発明1021]

前記期間にわたって前記対象の皮膚の質感および/または外観の改善を提供する、本発明1019または1020の方法。

[本発明1022]

前記期間にわたって前記対象の皮膚のしわの形成速度の減少をもたらす、本発明1021の方法。

[本発明1023]

前記期間にわたって前記対象の皮膚の着色の改善をもたらす、本発明1021または1022の方法。

20

[本発明1024]

前記期間にわたって前記対象の皮膚の質感の改善をもたらす、本発明1021~1023のいずれかの方法。

[本発明1025]

前記期間にわたって前記対象の毛髪の質感および/または外観の改善を提供する、本発明1020~1024のいずれかの方法。

[本発明1026]

前記期間にわたって前記対象の白髪の形成速度の減少をもたらす、本発明1025の方法。

[本発明1027]

前記期間にわたって前記対象の白髪の数の減少をもたらす、本発明1025または1026の方法。

30

[本発明1028]

経時的に前記対象の毛髪脱落速度の減少をもたらす、本発明1025~1027のいずれかの方法。

[本発明1029]

前記期間にわたって前記対象の毛髪の質感の改善をもたらす、本発明1025~1028のいずれかの方法。

[本発明1030]

前記期間にわたって前記対象の皮膚の老化皮膚線維芽細胞の数の減少をもたらす、本発明1019~1029のいずれかの方法。

40

[本発明1031]

肥満の治療の支援を必要とする対象においてある期間にわたって肥満の治療を支援する方法であって、前記対象に、治療有効量の1つ以上のナチュラルキラー（NK）細胞活性化物質を投与することを含む、方法。

[本発明1032]

肥満の治療の支援を必要とする対象においてある期間にわたって肥満の治療を支援する方法であって、前記対象に、治療有効数の活性化されたNK細胞を投与することを含む、方法。

[本発明1033]

休止NK細胞を得ることと、

50

1つ以上のNK細胞活性化物質を含む液体培養培地中でインビトロで前記休止NK細胞を接触させることであって、前記対象にその後投与される前記活性化されたNK細胞の生成をもたらす、接触させることとをさらに含む、本発明1001~1032のいずれかの方法。

[本発明1034]

前記休止NK細胞が、キメラ抗原受容体または組換えT細胞受容体を有する遺伝子操作されたNK細胞である、本発明1033の方法。

[本発明1035]

前記対象への投与前に、キメラ抗原受容体または組換えT細胞受容体をコードする核酸を、前記休止NK細胞または前記活性化されたNK細胞に導入することをさらに含む、本発明1033の方法。

10

[本発明1036]

前記期間にわたって前記対象の質量の減少をもたらす、本発明1031~1035のいずれかの方法。

[本発明1037]

前記期間にわたって前記対象の肥満度指数(BMI)の減少をもたらす、本発明1031~1036のいずれかの方法。

[本発明1038]

前記対象における前糖尿病から2型糖尿病への進行速度の減少をもたらす、本発明1031~1035のいずれかの方法。

20

[本発明1039]

前記対象における空腹時血清グルコース値の減少をもたらす、本発明1031~1035のいずれかの方法。

[本発明1040]

前記対象におけるインスリン感受性の増加をもたらす、本発明1031~1035のいずれかの方法。

[本発明1041]

前記対象におけるアテローム性動脈硬化症の重症度の減少をもたらす、本発明1031~1035のいずれかの方法。

[本発明1042]

前記1つ以上のNK細胞活性化物質のうちの少なくとも1つが、IL-2受容体、IL-7受容体、IL-12受容体、IL-15受容体、IL-18受容体、IL-21受容体、IL-33受容体、CD16、CD69、CD25、CD36、CD59、CD352、NKp80、DNAM-1、2B4、NKp30、NKp44、NKp46、NKG2D、KIR2DS1、KIR2DS2/3、KIR2DL4、KIR2DS4、KIR2DS5、およびKIR3DS1のうちの1つ以上の活性化をもたらす、本発明1001~1041のいずれかの方法。

30

[本発明1043]

前記1つ以上のNK細胞活性化物質のうちの少なくとも1つが、PD-1、TGF-受容体、TIGIT、CD1、TIM-3、Siglec-7、IRP60、Tactile、IL1R8、NKG2A/KLRD1、KIR2DL1、KIR2DL2/3、KIR2DL5、KIR3DL1、KIR3DL2、ILT2/LIR-1、およびLAG-2のうちの1つ以上の活性化の減少をもたらす、本発明1001~1042のいずれかの方法。

40

[本発明1044]

前記1つ以上のNK細胞活性化物質のうちの少なくとも1つが、

(i) 第1の標的結合ドメイン、

(ii) 可溶性組織因子ドメイン、および

(iii) 第2の標的結合ドメイン

を含む一本鎖キメラポリペプチドである、本発明1001~1041のいずれかの方法。

[本発明1045]

前記第1の標的結合ドメインと前記可溶性組織因子ドメインが、互いに直接隣接してい

50

る、本発明1044の方法。

[本発明1046]

前記一本鎖キメラポリペプチドが、前記第1の標的結合ドメインと前記可溶性組織因子ドメインとの間にリンカー配列をさらに含む、本発明1044の方法。

[本発明1047]

前記可溶性組織因子ドメインと前記第2の標的結合ドメインが、互いに直接隣接している、本発明1044～1046のいずれかの方法。

[本発明1048]

前記一本鎖キメラポリペプチドが、前記可溶性組織因子ドメインと前記第2の標的結合ドメインとの間にリンカー配列をさらに含む、本発明1044～1046のいずれかの方法。

10

[本発明1049]

前記1つ以上のNK細胞活性化物質のうちの少なくとも1つが、多鎖キメラポリペプチドであり、前記多鎖キメラポリペプチドが、

(e) 第1のキメラポリペプチドであって、

(i) 第1の標的結合ドメイン、

(ii) 可溶性組織因子ドメイン、および

(iii) 一对の親和性ドメインの第1のドメイン

を含む、第1のキメラポリペプチドと、

(f) 第2のキメラポリペプチドであって、

(i) 一对の親和性ドメインの第2のドメイン、および

(ii) 第2の標的結合ドメイン

を含む、第2のキメラポリペプチドと

を含み、

前記第1のキメラポリペプチドと前記第2のキメラポリペプチドが、前記一对の親和性ドメインの前記第1のドメインと前記第2のドメインとの結合を介して会合している、本発明1001～1041のいずれかの方法。

20

[本発明1050]

前記第1の標的結合ドメインと前記可溶性組織因子ドメインが、前記第1のキメラポリペプチド内で互いに直接隣接している、本発明1049の方法。

[本発明1051]

前記第1のキメラポリペプチドが、前記第1のキメラポリペプチド内の前記第1の標的結合ドメインと前記可溶性組織因子ドメインとの間にリンカー配列をさらに含む、本発明1049の方法。

30

[本発明1052]

前記可溶性組織因子ドメインと前記一对の親和性ドメインの第1のドメインが、前記第1のキメラポリペプチド内で互いに直接隣接している、本発明1049～1051のいずれかの方法。

[本発明1053]

前記第1のキメラポリペプチドが、前記第1のキメラポリペプチド内の前記可溶性組織因子ドメインと前記一对の親和性ドメインの第1のドメインとの間にリンカー配列をさらに含む、本発明1049～1051いずれかの方法。

40

[本発明1054]

前記一对の親和性ドメインの第2のドメインと前記第2の標的結合ドメインが、前記第2のキメラポリペプチド内で互いに直接隣接している、本発明1049～1053のいずれかの方法。

[本発明1055]

第2のキメラポリペプチドが、前記第2のキメラポリペプチド内の前記一对の親和性ドメインの第2のドメインと前記第2の標的結合ドメインとの間にリンカー配列をさらに含む、本発明1049～1053のいずれかの方法。

[本発明1056]

50

前記1つ以上のNK細胞活性化物質のうちの少なくとも1つが、多鎖キメラポリペプチドであり、前記多鎖キメラポリペプチドが、

(a) 第1および第2のキメラポリペプチドであって、各々が、

(i) 第1の標的結合ドメイン、

(ii) Fcドメイン、および

(iii) 一对の親和性ドメインの第1のドメイン

を含む、第1および第2のキメラポリペプチドと、

(b) 第3および第4のキメラポリペプチドであって、各々が、

(i) 一对の親和性ドメインの第2のドメイン、および

(ii) 第2の標的結合ドメイン

を含む、第3および第4のキメラポリペプチドと

を含み、

前記第1および第2のキメラポリペプチドと前記第3および第4のキメラポリペプチドが、前記一对の親和性ドメインの前記第1のドメインと前記第2のドメインとの結合を介して会合しており、かつ前記第1および第2のキメラポリペプチドが、それらのFcドメインを介して会合している、本発明1001~1041のいずれかの方法。

[本発明1057]

前記第1の標的結合ドメインおよび前記第2の標的結合ドメインの一方または両方が、CD16a、CD33、CD20、CD19、CD22、CD123、PDL-1、TIGIT、PD-1、TIM3、CTLA4、MICA、MICB、IL-6、IL-8、TNF、CD26、CD36、ULBP2、CD30、CD200、IGF-1R、MUC4AC、MUC5AC、Trop-2、CMET、EGFR、HER1、HER2、HER3、PSMA、CEA、B7H3、EPCAM、BCMA、P-カドヘリン、CEACAM5、UL16結合タンパク質、HLA-DR、DLL4、TYRO3、AXL、MER、CD122、CD155、PDGF-DD、TGF-受容体II(TGF-RII)リガンド、TGF-RIIRIリガンド、DNAM1リガンド、NKp46リガンド、NKp44リガンド、NKG2Dリガンド、NKp30リガンド、scMHCIRIリガンド、scMHCIRIRIリガンド、scTCRIRIリガンド、PDGF-DD受容体、幹細胞因子(SCF)受容体、幹細胞様チロシンキナーゼ3リガンド(FLT3L)受容体、MICA受容体、MICB受容体、ULP16結合タンパク質受容体、CD155受容体、およびCD122受容体からなる群から選択される標的に特異的に結合する、本発明1044~1056のいずれかの方法。

[本発明1058]

前記第1の標的結合ドメインおよび前記第2の標的結合ドメインの一方または両方が、可溶性インターロイキンまたはサイトカインタンパク質である、本発明1044~1056のいずれかの方法。

[本発明1059]

前記可溶性インターロイキンまたはサイトカインタンパク質が、IL-1、IL-2、IL-3、IL-7、IL-8、IL-10、IL-12、IL-15、IL-17、IL-18、IL-21、PDGF-DD、およびSCFからなる群から選択される、本発明1058の方法。

[本発明1060]

前記第1の標的結合ドメインおよび前記第2の標的結合ドメインの一方または両方が、可溶性インターロイキンまたはサイトカイン受容体である、本発明1044~1056のいずれかの方法。

[本発明1061]

前記可溶性受容体が、可溶性TGF-受容体II(TGF-RII)、可溶性TGF-RIIRI、可溶性TNF受容体、可溶性IL-4受容体、または可溶性IL-10受容体である、本発明1060の方法。

[本発明1062]

前記可溶性組織因子ドメインが、血液凝固を刺激しない可溶性ヒト組織因子ドメインで

10

20

30

40

50

ある、本発明1044～1055のいずれかの方法。

[本発明1063]

前記可溶性組織因子ドメインが、野生型可溶性ヒト組織因子由来の配列を含むか、またはそれからなる、本発明1043～1055のいずれかの方法。

本発明の他の特徴および利点は、以下の発明を実施するための形態および図、ならびに特許請求の範囲から明らかになるであろう。

10

20

30

40

50