【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2年2月27日(2020.2.27)

【公表番号】特表2019-502725(P2019-502725A)
【公表日】平成31年1月31日(2019.1.31)
【年通号数】公開・登録公報2019-004
【出願番号】特願2018-537803(P2018-537803)
【国際特許分類】
Ａ６１Ｋ　35/17　(2015.01)
Ｃ１２Ｎ　5/10　(2006.01)
Ｃ１２Ｎ　5/0783　(2010.01)
Ａ６１Ｋ　35/14　(2015.01)
Ａ６１Ｋ　35/26　(2015.01)
Ａ６１Ｋ　35/28　(2015.01)
Ａ６１Ｋ　35/51　(2015.01)
Ａ６１Ｋ　45/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　31/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　35/00　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/436　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　38/04　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　38/19　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　38/18　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　39/395　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　43/00　(2006.01)
Ｃ１２Ｎ　15/12　(2006.01)
Ｃ１２Ｎ　15/62　(2006.01)
Ｃ１２Ｎ　15/13　(2006.01)
Ｃ１２Ｎ　15/09　(2006.01)
【ＦＩ】
Ａ６１Ｋ　35/17
Ｃ１２Ｎ　5/10
Ｃ１２Ｎ　5/0783
Ａ６１Ｋ　35/14
Ａ６１Ｋ　35/26
Ａ６１Ｋ　35/28
Ａ６１Ｋ　35/51
Ａ６１Ｋ　45/00
Ａ６１Ｐ　31/00
Ａ６１Ｐ　35/00
Ａ６１Ｋ　31/436
Ａ６１Ｋ　38/04
Ａ６１Ｋ　38/19
Ａ６１Ｋ　38/18
Ａ６１Ｋ　39/395　Ｄ
Ａ６１Ｋ　39/395　Ｎ
Ａ６１Ｐ　43/00　１２１
Ｃ１２Ｎ　15/12
Ｃ１２Ｎ　15/62　Ｚ
Ｃ１２Ｎ　15/13

Ｃ１２Ｎ　15/09　　Ｚ

【手続補正書】
【提出日】令和2年1月17日(2020.1.17)
【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】
免疫細胞の集団、ならびに表１において挙げられる化合物、ならびにその誘導体及び類似体からなる群から選択される１つ又は複数の薬剤を含む組成物であって、前記１つ又は複数の薬剤が、接触の際に前記免疫細胞の調節を介して免疫細胞の治療可能性を改善する、組成物。
【請求項２】
請求項1に記載の組成物であって、
(a)　１つ又は複数の薬剤が、
(i)　T細胞拡大、維持、分化、脱分化、及び／又は生存率を改善し；
(ii)　T細胞増殖、細胞毒性、持続性、サイトカイン応答及び分泌、ならびに／又は細胞リコールを改善し；ならびに／又は
(iii)　T細胞に接触すると１つもしくは複数の所望される免疫細胞亜集団の数又は割合を増大する、
ことができる薬剤であって、
(b)　T細胞の集団が以下の特徴の少なくとも一つを持つ集団であって：
(i)　末梢血、骨髄、リンパ節組織、臍帯血、胸腺組織、感染の部位由来の組織、腹水、胸水、脾臓組織、もしくは腫瘍から単離されるか、又はそれに含まれ；
(ii)　(1) 健常対象；
(2) 自己免疫疾患、造血器悪性腫瘍、ウイルス感染症もしくは固形腫瘍を有する対象；
(3) 遺伝子的に修飾された免疫細胞を既に投与された対象；又は
(4) ＣＭＶ血清陽性である対象；
から単離され、
(iii)　ゲノム的に操作され、挿入、欠失、もしくは核酸置換を含む；
(iv)　少なくとも１つの遺伝子的に修飾されたモダリティを含む；
(v)　Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）、及び／又はキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）をコードする外来核酸を含む；
(vi)　幹細胞、造血幹細胞もしくは造血前駆細胞、又は前駆細胞から試験管内で分化するか；又は
(vii)　造血系又は非造血系の非多能性細胞から試験管内で分化転換する；
(c)　誘導体又は類似体が、表１の前記薬剤の塩、エステル、エーテル、溶媒和物、水和物、立体異性体、及びプロドラッグを含む；又は
(d)　前記組成物が1つ又は複数の添加剤をさらに含む、
組成物。
【請求項３】
請求項2に記載の組成物であって、以下の特徴のうち少なくとも一つを有する：
(a)　増大した数もしくは割合を有するT細胞の前記１つ又は複数の所望される亜集団が:
(i)　ナイーブＴ細胞、幹細胞メモリーＴ細胞、及び／もしくはセントラルメモリーＴ細胞；
(ii)　少なくとも１つの遺伝子的に修飾されたモダリティを含む；及び／又は

(iii) Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）、及び／又はキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）をコードする外来核酸；
を含み
(b) 前記幹細胞が、誘導された多能性幹細胞（ｉＰＳＣ）又は胚性幹細胞（ＥＳＣ）を含み；
(c) 前記前駆細胞が、ＣＤ３４＋造血性内皮細胞、多能性前駆細胞、Ｔ細胞前駆細胞、ＮＫ前駆細胞、又はＮＫＴ前駆細胞であって；
(d) 前記幹細胞、造血幹細胞もしくは造血前駆細胞、又は前駆細胞が、
(i) ゲノム的に操作され、挿入、欠失、もしくは核酸置換を含む；
(ii) 少なくとも１つの遺伝子的に修飾されたモダリティを含む；又は
(iii) Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）、及び／又はキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）をコードする外来核酸を含む；
細胞であって、
(e) 前記遺伝子的に修飾されたモダリティが、セーフティスイッチタンパク質、ターゲティングモダリティ、受容体、シグナル伝達分子、転写因子、医薬的に有効なタンパク質及びペプチド、薬物標的候補；又は前記免疫細胞の生着、輸送、ホーミング、バイアビリティー、自己再生、持続性、免疫応答制御及び調節、ならびに／もしくは生存を促進するタンパク質の少なくとも１つを含み；
(f)前記少なくとも一つの遺伝子的に修飾されたモダリティが、
(i)欠失もしくは低減した発現のＢ２Ｍ、ＴＡＰ１、ＴＡＰ２、タパシン、ＮＬＲＣ５、ＰＤ１、ＬＡＧ３、ＴＩＭ３、ＲＦＸＡＮＫ、ＣＩＩＴＡ、ＲＦＸ５、又はＲＦＸＡＰ、及び染色体６ｐ２１領域中の任意の遺伝子；ならびに
(ii)誘導されたもしくは増大した発現のＨＬＡ－Ｅ、ＨＬＡ－Ｇ、ＨＡＣＤ１６、ｈｎＣＤ１６、４１ＢＢＬ、ＣＤ３、ＣＤ４、ＣＤ８、ＣＤ４７、ＣＤ１１３、ＣＤ１３１、ＣＤ１３７、ＣＤ８０、ＰＤＬ１、Ａ２ＡＲ、Ｆｃ受容体、又は二重もしくは多特異性又は普遍的エンゲイジャーとのカップリングのための表面トリガー受容体の１つ又は複数を含み；
(g) 前記組成物が：
(i) ｍＴＯＲ阻害剤；
(ii) ラパマイシン、ならびにその類似体及び誘導体；
(iii) ｄｍＰＧＥ２（１６，１６－ジメチルＰＧＥ２）、又はｄｍＰＧＥ２の類似体もしくは誘導体；
(iv) ｍＴＯＲ阻害剤、及びｄｍＰＧＥ２（１６，１６－ジメチルＰＧＥ２）、又はｄｍＰＧＥ２の類似体もしくは誘導体；
(v) ラパマイシン、ならびにその類似体及び誘導体、及びｄｍＰＧＥ２（１６，１６－ジメチルＰＧＥ２）、又はｄｍＰＧＥ２の類似体もしくは誘導体；又は
(vi) ラパマイシン及びｄｍＰＧＥ２；
(h)前記一つ又は複数の添加剤が：
(i) ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）、ジメトキシエタン（ＤＭＥ）、ジメチルアセトアミド、エタノール及びその組み合わせからなる群から選択される少なくとも１つの有機溶媒；
(ii) ペプチド、抗体、抗体フラグメント、サイトカイン、マイトジェン、成長因子、スモールＲＮＡ、ｄｓＲＮＡ、単核血液細胞、フィーダー細胞、フィーダー細胞成分もしくは置換因子、対象となる１つもしくは複数のポリ核酸を含むベクター、化学療法剤もしくは放射性部分、及び免疫調節薬（ＩＭｉＤ）の少なくとも一つ；及び／又は
(iii) IL2、IL15、IL12、IL18及びIL21を含む刺激性サイトカインの少なくとも一つ、
を含む、組成物。
【請求項４】
(a) ラパマイシンの前記類似体及び誘導体が、シロリムス、シロリムス誘導体、テムシロリムス、４０－Ｏ－（２－ヒドロキシ）エチル－ラパマイシン（エベロリムス）、４０－

Ｏ－（３－ヒドロキシ）プロピル－ラパマイシン、４０－Ｏ－［２－（２－ヒドロキシ）エトキシ］エチル－ラパマイシン、及び４０－Ｏ－テトラゾール－ラパマイシンからなる群から選択される；及び／又は
(b) ｄｍＰＧＥ２の前記類似体又は誘導体が、ＰＧＥ$_2$、１６，１６－ジメチルＰＧＥ$_2$ｐ－（ｐ－アセタミドベンズアミド）フェニルエステル、１１－デオキシ－１６，１６－ジメチルＰＧＥ$_2$、９－デオキシ－９－メチレン－１６，１６－ジメチルＰＧＥ$_2$、９－デオキシ－９－メチレンＰＧＥ$_2$、９－ケトフルプロステノール、５－トランスＰＧＥ$_2$、１７－フェニル－オメガ－トリノルＰＧＥ$_2$、ＰＧＥ$_2$セリノールアミド、ＰＧＥ$_2$メチルエステル、１６－フェニルテトラノルＰＧＥ$_2$、１５（Ｓ）－１５－メチルＰＧＥ$_2$、１５（Ｒ）－１５－メチルＰＧＥ$_2$、８－イソ－１５－ケトＰＧＥ$_2$、８－イソＰＧＥ２イソプロピルエステル、８－イソ－１６－シクロヘキシル－テトラノルＰＧＥ$_2$、２０－ヒドロキシＰＧＥ$_2$、２０－エチルＰＧＥ$_2$、１１－デオキシＰＧＥｉ、ノクロプロスト、スルプロストン、ブタプロスト、１５－ケトＰＧＥ$_2$、及び１９（Ｒ）ヒドロキシＰＧＥ$_2$からなる群から選択される、
請求項3の組成物。
【請求項５】
表１において挙げられる化合物、ならびにその誘導体及び類似体からなる群から選択される１つ又は複数の薬剤を含む、養子細胞ベースの療法に適した免疫細胞の治療可能性を改善するための組成物であって、前記１つ又は複数の薬剤が、前記免疫細胞の調節を介して、免疫細胞の治療可能性を改善する、組成物。
【請求項６】
請求項5に記載の組成物であって、以下の特徴の少なくとも一つを有する：
(a) 前記組成物が：
(i) ｍＴＯＲ阻害剤；
(ii) ラパマイシン、ならびにその類似体及び誘導体；
(iii) ｄｍＰＧＥ２、又はその類似体もしくは誘導体；
(iv) ｍＴＯＲ阻害剤、及びｄｍＰＧＥ２、又はその類似体もしくは誘導体；
(v)ラパマイシン、ならびにその類似体及び誘導体、及びｄｍＰＧＥ２、又はその類似体もしくは誘導体；
(vi) ラパマイシン及びｄｍＰＧＥ２；
の少なくとも一つを持ち、
(b) 前記一つ又は複数の添加剤が：
(i) ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）、ジメトキシエタン（ＤＭＥ）、ジメチルアセトアミド、エタノール及びその組み合わせからなる群から選択される少なくとも１つの有機溶媒；
(ii) ペプチド、抗体、抗体フラグメント、サイトカイン、マイトジェン、成長因子、スモールＲＮＡ、ｄｓＲＮＡ、単核血液細胞、フィーダー細胞、フィーダー細胞成分もしくは置換因子、対象となる１つもしくは複数のポリ核酸を含むベクター、化学療法剤もしくは放射性部分、及び免疫調節薬（ＩＭｉＤ）の少なくとも一つ；及び／又は
(iii) IL2、IL15、IL12、IL18及びIL21を含む少なくとも一つの刺激性サイトカイン、
を含み；又は
(c) 前記免疫細胞が、Ｔ細胞、ＮＫＴ細胞、及び／又はＮＫ細胞を含み、少なくとも一つの以下の特徴を有する：
(i) 前記免疫細胞が、末梢血、骨髄、リンパ節組織、臍帯血、胸腺組織、感染の部位由来の組織、腹水、胸水、脾臓組織、もしくは腫瘍から単離されるか、又はそれに含まれる；
(ii) (1) 健常対象；
(2) 自己免疫疾患、造血器悪性腫瘍、ウイルス感染症もしくは固形腫瘍を有する対象；
(3) 遺伝子的に修飾された免疫細胞を既に投与された対象；又は
(4) ＣＭＶ血清陽性である対象
から単離される、

(iii) ゲノム的に操作され、挿入、欠失、もしくは核酸置換を含み；
(iv) 少なくとも１つの遺伝子的に修飾されたモダリティを含む；
(v) Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）、及び／又はキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）をコードする外来核酸を含む；
(vi) 幹細胞、造血幹細胞もしくは造血前駆細胞、又は前駆細胞から試験管内で分化するか；又は
(vii) 造血系又は非造血系の非多能性細胞から試験管内で分化転換する；
免疫細胞であって、
(d) 前記1つ又は複数の薬剤が免疫細胞を調節することができ、
(i) 免疫細胞拡大、維持及び／もしくは分化を改善する、
(ii) 免疫細胞増殖、細胞毒性、サイトカイン応答及び分泌、リコール、ならびに／もしくは持続性を改善する；
(iii) 細胞生存率を改善する；ならびに／又は
(iv) 前記免疫細胞の１つもしくは複数の所望される細胞亜集団の割合を増大する、
(e) 式中、表１に列挙された化合物の誘導体又は類似体は、その塩、エステル、エーテル、溶媒和物、水和物、立体異性体、及びプロドラッグを含む、
組成物。
【請求項７】
請求項6の組成物であって、以下の特徴の1つ又は複数を有する：
(a) 増大した割合を有する前記１つ又は複数の所望される細胞亜集団が、
（i）ナイーブＴ細胞、幹細胞メモリーＴ細胞、及び／もしくはセントラルメモリーＴ細胞；
（ii）タイプＩ　ＮＫＴ細胞；又は
（iii）養子ＮＫ細胞
を含む、又は
(b) 前記幹細胞が、誘導された多能性幹細胞（ｉＰＳＣ）又は胚性幹細胞（ＥＳＣ）を含む；
(c) 前記前駆細胞が、ＣＤ３４＋造血性内皮細胞、多能性前駆細胞、Ｔ細胞前駆細胞、ＮＫ前駆細胞、又はＮＫＴ前駆細胞である；
(d) 前記幹細胞、造血幹細胞もしくは造血前駆細胞、又は前駆細胞が、
（i）ゲノム的に操作され、挿入、欠失、もしくは核酸置換を含む；
（ii）少なくとも１つの遺伝子的に修飾されたモダリティを含む；又は
（iii）Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）、及び／又はキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）をコードする外来核酸を含み、
(e) 前記遺伝子的に修飾されたモダリティが、セーフティスイッチタンパク質、ターゲティングモダリティ、受容体、シグナル伝達分子、転写因子、医薬的に有効なタンパク質及びペプチド、薬物標的候補；又は前記免疫細胞の生着、輸送、ホーミング、バイアビリティー、自己再生、持続性、免疫応答制御及び調節、ならびに／もしくは生存を促進するタンパク質の少なくとも１つを含み；
(f) 前記免疫細胞の少なくとも１つの前記遺伝子的に修飾されたモダリティが、
(i)欠失もしくは低減した発現のＢ２Ｍ、ＴＡＰ１、ＴＡＰ２、タパシン、ＮＬＲＣ５、ＰＤ１、ＬＡＧ３、ＴＩＭ３、ＲＦＸＡＮＫ、ＣＩＩＴＡ、ＲＦＸ５、又はＲＦＸＡＰ、及び染色体６ｐ２１領域中の任意の遺伝子；ならびに
(ii)誘導されたもしくは増大した発現のＨＬＡ－Ｅ、ＨＬＡ－Ｇ、ＨＡＣＤ１６、ｈｎＣＤ１６、４１ＢＢＬ、ＣＤ３、ＣＤ４、ＣＤ８、ＣＤ４７、ＣＤ１１３、ＣＤ１３１、ＣＤ１３７、ＣＤ８０、ＰＤＬ１、Ａ２ＡＲ、Ｆｃ受容体、又は二重もしくは多特異性又は普遍的エンゲイジャーとのカップリングのための表面トリガー受容体の１つ又は複数を含み；
(g) ラパマイシンの前記類似体及び誘導体が、シロリムス、シロリムス誘導体、テムシロリムス、４０－Ｏ－（２－ヒドロキシ）エチル－ラパマイシン（エベロリムス）、４０－

Ｏ－（３－ヒドロキシ）プロピル－ラパマイシン、４０－Ｏ－［２－（２－ヒドロキシ）エトキシ］エチル－ラパマイシン、及び４０－Ｏ－テトラゾール－ラパマイシンからなる群から選択される；及び
(h) ｄｍＰＧＥ２の前記類似体又は誘導体が、ＰＧＥ$_2$、１６，１６－ジメチルＰＧＥ$_2$ｐ－（ｐ－アセタミドベンズアミド）フェニルエステル、１１－デオキシ－１６，１６－ジメチルＰＧＥ$_2$、９－デオキシ－９－メチレン－１６，１６－ジメチルＰＧＥ$_2$、９－デオキシ－９－メチレンＰＧＥ$_2$、９－ケトフルプロステノール、５－トランスＰＧＥ$_2$、１７－フェニル－オメガ－トリノルＰＧＥ$_2$、ＰＧＥ$_2$セリノールアミド、ＰＧＥ$_2$メチルエステル、１６－フェニルテトラノルＰＧＥ$_2$、１５（Ｓ）－１５－メチルＰＧＥ$_2$、１５（Ｒ）－１５－メチルＰＧＥ$_2$、８－イソ－１５－ケトＰＧＥ$_2$、８－イソＰＧＥ２イソプロピルエステル、８－イソ－１６－シクロヘキシル－テトラノルＰＧＥ$_2$、２０－ヒドロキシＰＧＥ$_2$、２０－エチルＰＧＥ$_2$、１１－デオキシＰＧＥｉ、ノクロプロスト、スルプロストン、ブタプロスト、１５－ケトＰＧＥ$_2$、及び１９（Ｒ）ヒドロキシＰＧＥ$_2$からなる群から選択される、
組成物。
【請求項８】
調節されたT細胞を含む組成物であって、前記調節されたT細胞が調節されていないT細胞と比較して改善された治療可能性を有し、前記調節されたT細胞が、以下の特徴の少なくとも一つを有する：
(a) 改善された細胞拡大、維持、分化、脱分化、及び／又は生存率；
(b) 改善された細胞増殖、細胞毒性、持続性、サイトカイン応答、サイトカイン放出、及び／又はリコール；ならびに／又は
(c) 増大した数もしくは割合の、免疫細胞の１つ又は複数の所望される亜集団、
組成物。
【請求項９】
請求項8の組成物であって、以下の特徴の少なくとも一つを有する：
(a) 前記調節されたT細胞がＣＡＲをコードする外来核酸を含む；
(b) 前記調節されたT細胞が以下の少なくとも一つを含む組成物とT細胞を接触させることにより得られる：
(i) ｍＴＯＲ阻害剤；
(ii) ラパマイシン、ならびにその類似体及び誘導体；
(iii) ｄｍＰＧＥ２、又はｄｍＰＧＥ２の類似体もしくは誘導体；
(iv) ｍＴＯＲ阻害剤、ｄｍＰＧＥ２、又はｄｍＰＧＥ２の類似体もしくは誘導体；及び
(v) ラパマイシン、ならびにその類似体及び誘導体、及びｄｍＰＧＥ２、又はｄｍＰＧＥ２の類似体もしくは誘導体；
及び
(c) 増大した数もしくは割合を有する、T細胞の前記１つ又は複数の所望される亜集団が、ナイーブＴ細胞、幹細胞メモリーＴ細胞、及び／もしくはセントラルメモリーＴ細胞を含み；及び／又は前記調節されたT細胞が調節されていないT細胞と比較して以下の少なくとも一つを含む：
(i) ＣＤ２７、ＣＣＲ７、ＣＤ６２Ｌ、ＴＣＦ７、ＬＥＦ１、ＢＬＩＭＰ－１、ＡＬＤＯＣ、及びＥＮＯ２の少なくとも１つにおける増大した遺伝子発現；
(ii) ＰＤ－１及びＴｉｍ－３の少なくとも１つにおける低下した遺伝子発現；
(iii) 増大した予備呼吸容量（ＳＲＣ）；
(iv) 増大したセントラルメモリーＴ細胞亜集団；
(v) 低減したエフェクターＴ細胞亜集団；及び
(vi) 腫瘍クリアランス及び持続性における改善された能力、
組成物。
【請求項１０】
請求項５～７のいずれかの組成物を含む、十分な量のT細胞の集団と接触させることに

より、調節されたT細胞の集団を得ることを含む、T細胞を調節する方法。
【請求項１１】
１つ又は複数の所望される亜集団を、前記調節されたT細胞から単離することを更に含む、請求項１０の方法。
【請求項１２】
前記１つ又は複数の所望される亜集団が、ナイーブＴ細胞、幹細胞メモリーＴ細胞、及び／もしくはセントラルメモリーＴ細胞を含む、請求項１１の方法。
【請求項１３】
請求項１０の方法であって、前記T細胞が、
(a) 末梢血、骨髄、リンパ節組織、臍帯血、胸腺組織、感染の部位由来の組織、腹水、胸水、脾臓組織、もしくは腫瘍から単離されるか、又はそれに含まれる；
(b)
(i)健常対象；
(ii) 自己免疫疾患、造血器悪性腫瘍、ウイルス感染症もしくは固形腫瘍を有する対象；
(iii) 遺伝子的に修飾された免疫細胞を既に投与された対象；又は
(iv) ＣＭＶ血清陽性である対象；
から単離される；
(c) ゲノム的に操作され、挿入、欠失、もしくは核酸置換を含むか、又は、少なくとも１つの遺伝子的に修飾されたモダリティを含む；
(d) 少なくとも１つの遺伝子的に修飾されたモダリティを含む；
(e) Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）、及び／又はキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）をコードする外来核酸を含む；
(f) 幹細胞、造血幹細胞もしくは造血前駆細胞、又は前駆細胞から試験管内で分化する；及び／又は、
(g) 造血系又は非造血系の非多能性細胞から試験管内で分化転換する、
方法。
【請求項１４】
請求項１３の方法であって、
(a) 前記幹細胞が、誘導された多能性幹細胞（ｉＰＳＣ）又は胚性幹細胞（ＥＳＣ）を含む、
(b) 前記前駆細胞が、ＣＤ３４＋造血性内皮細胞、多能性前駆細胞、Ｔ細胞前駆細胞である；
(c) 前記幹細胞、造血幹細胞もしくは造血前駆細胞、又は前駆細胞が、
(i) ゲノム的に操作され、挿入、欠失、もしくは核酸置換を含む、
(ii) 少なくとも１つの遺伝子的に修飾されたモダリティを含む、又は
(iii) Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）、及び／又はキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）をコードする外来核酸を含む；
(d) 前記遺伝子的に修飾されたモダリティが、セーフティスイッチタンパク質、ターゲティングモダリティ、受容体、シグナル伝達分子、転写因子、医薬的に有効なタンパク質及びペプチド、薬物標的候補；又は前記免疫細胞の生着、輸送、ホーミング、バイアビリティー、自己再生、持続性、免疫応答制御及び調節、ならびに／もしくは生存を促進するタンパク質の少なくとも１つを含む；又は
(e) 前記遺伝子的に修飾されたモダリティが、
(i)欠失もしくは低減した発現のＢ２Ｍ、ＴＡＰ１、ＴＡＰ２、タパシン、ＮＬＲＣ５、ＰＤ１、ＬＡＧ３、ＴＩＭ３、ＲＦＸＡＮＫ、ＣＩＩＴＡ、ＲＦＸ５、又はＲＦＸＡＰ、及び染色体６ｐ２１領域中の任意の遺伝子；ならびに
(ii)誘導されたもしくは増大した発現のＨＬＡ－Ｅ、ＨＬＡ－Ｇ、ＨＡＣＤ１６、ｈｎＣＤ１６、４１ＢＢＬ、ＣＤ３、ＣＤ４、ＣＤ８、ＣＤ４７、ＣＤ１１３、ＣＤ１３１、ＣＤ１３７、ＣＤ８０、ＰＤＬ１、Ａ２ＡＲ、Ｆｃ受容体、又は二重もしくは多特異性又は普遍的エンゲイジャーとのカップリングのための表面トリガー受容体の１つ又は複数を

含む、
方法。
【請求項１５】
請求項１０の方法であって、調節されたT細胞の集団が、請求項5～7のいずれかに記載の組成物を含む、調節されていないＴ細胞の集団と比較して、
（ａ）ＣＤ２７、ＣＣＲ７、ＣＤ６２Ｌ、ＴＣＦ７、ＬＥＦ１、ＢＬＩＭＰ－１、ＡＬＤＯＣ、及びＥＮＯ２の少なくとも１つにおける増大した遺伝子発現；
（ｂ）ＰＤ－１及びＴｉｍ－３の少なくとも１つにおける低下した遺伝子発現；
（ｃ）増大した予備呼吸容量（ＳＲＣ）；
（ｄ）増大したセントラルメモリーＴ細胞亜集団；
（ｅ）低減したエフェクターＴ細胞亜集団；
（ｆ）改善された拡大及びバイアビリティー；ならびに
（ｇ）腫瘍クリアランス及び持続性における改善された能力、
の少なくとも１つを有する、方法。
【請求項１６】
請求項１０～１５のいずれか１項に記載の調節されたＴ細胞を含む治療組成物を製造する方法。
【請求項１７】
請求項１０～１５のいずれか１項により製造される調節されたT細胞、及び治療上許容される培地を含む、治療組成物。
【請求項１８】
養子細胞療法を必要とする対象に投与することにより、対象を処置する方法であって、前記細胞療法が、自家性又は同種であり；前記対象が、自己免疫異常；血液系腫瘍；固形腫瘍；癌、又はＨＩＶ、ＲＳＶ、ＥＢＶ、ＣＭＶ、アデノウイルス、もしくはＢＫポリオーマウイルスと関連する感染症を有する、請求項１７の治療組成物。
【請求項１９】
抗体、化学療法剤、又は放射性処置を必要とする対象を処置する方法であって、前記抗体、化学療法剤、又は放射性処置を組み合わせて使用する、請求項１７の治療組成物。
【請求項２０】
請求項１０～１５の方法による細胞療法のための治療組成物の製造のための混合物の使用であって、前記混合物が：
（ａ）T細胞の単離された集団、及び
（ｂ）（ｉ）ｍＴＯＲ阻害剤、又は（ｉｉ）ｍＴＯＲ阻害剤と、場合により、ｄｍＰＧＥ２又はｄｍＰＧＥ２の類似体もしくは誘導体の組み合わせを含む組成物、
を含み、
（ｂ）の前記組成物が、（ａ）の前記細胞を調節する能力がある使用。
【請求項２１】
請求項２０の使用であって、
(a) 前記ｍＴＯＲ阻害剤が、ラパマイシン、ならびにその類似体及び誘導体から選択される；
(b) ｄｍＰＧＥ２の前記類似体又は誘導体が、PGE_2、１６，１６－ジメチルPGE_2ｐ－（ｐ－アセタミドベンズアミド）フェニルエステル、１１－デオキシ－１６，１６－ジメチルPGE_2、９－デオキシ－９－メチレン－１６，１６－ジメチルPGE_2、９－デオキシ－９－メチレンPGE_2、９－ケトフルプロステノール、５－トランスPGE_2、１７－フェニル－オメガ－トリノルPGE_2、PGE_2セリノールアミド、PGE_2メチルエステル、１６－フェニルテトラノルPGE_2、１５（Ｓ）－１５－メチルPGE_2、１５（Ｒ）－１５－メチルPGE_2、８－イソ－１５－ケトPGE_2、８－イソＰＧＥ２イソプロピルエステル、８－イソ－１６－シクロヘキシル－テトラノルPGE_2、２０－ヒドロキシPGE_2、２０－エチルPGE_2、１１－デオキシＰＧＥｉ、ノクロプロスト、スルプロストン、ブタプロスト、１５－ケトPGE_2、及び１９（Ｒ）ヒドロキシＰ

ＧＥ$_2$からなる群から選択される；
(c) (b)の前記組成物が、ラパマイシンとｄｍＰＧＥ２の組み合わせを含む；及び／又は
(d) 調節される際、T細胞の前記単離された集団が、Ｔ細胞を含む調節されていない免疫細胞の集団と比較して：
（ｉ）ＣＤ２７、ＣＣＲ７、ＣＤ６２Ｌ、ＴＣＦ７、ＬＥＦ１、ＢＬＩＭＰ－１、ＡＬＤＯＣ、及びＥＮＯ２の少なくとも１つにおける増大した遺伝子発現；
（ii）ＰＤ－１及びＴｉｍ－３の少なくとも１つにおける低下した遺伝子発現；
（iii）増大した予備呼吸容量（ＳＲＣ）；
（iv）増大したセントラルメモリーＴ細胞亜集団；
（v）低減したエフェクターＴ細胞亜集団；
（vi）改善された拡大及びバイアビリティー；ならびに
の少なくとも１つを有するＴ細胞を含む使用。
【請求項２２】
ラパマイシンの前記類似体及び誘導体が、シロリムス、シロリムス誘導体、テムシロリムス、４０－Ｏ－（２－ヒドロキシ）エチル－ラパマイシン（エベロリムス）、４０－Ｏ－（３－ヒドロキシ）プロピル－ラパマイシン、４０－Ｏ－［２－（２－ヒドロキシ）エトキシ］エチル－ラパマイシン、及び４０－Ｏ－テトラゾール－ラパマイシンからなる群から選択される、請求項２１の使用。