

【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 1 年 9 月 26 日 (2019.9.26)

【公開番号】特開 2019-88334 (P2019-88334A)

【公開日】令和 1 年 6 月 13 日 (2019.6.13)

【年通号数】公開・登録公報 2019-022

【出願番号】特願 2019-52699 (P2019-52699)

【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 15/63 (2006.01)

C 1 2 N 15/85 (2006.01)

A 6 1 L 27/60 (2006.01)

A 6 1 L 27/38 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 35/12 (2015.01)

A 6 1 K 35/545 (2015.01)

A 6 1 K 35/36 (2015.01)

A 6 1 K 35/39 (2015.01)

A 6 1 K 35/28 (2015.01)

A 6 1 K 35/33 (2015.01)

A 6 1 K 35/30 (2015.01)

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

C 1 2 N 15/113 (2010.01)

C 0 7 K 14/705 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/12

C 1 2 N 5/10 Z N A

C 1 2 N 15/63 Z

C 1 2 N 15/85 Z

A 6 1 L 27/60

A 6 1 L 27/38 1 0 0

A 6 1 L 27/38

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 17/00

A 6 1 P 43/00 1 0 7

A 6 1 K 35/12

A 6 1 K 35/545

A 6 1 K 35/36

A 6 1 K 35/39

A 6 1 K 35/28

A 6 1 K 35/33

A 6 1 K 35/30

A 6 1 P 37/06

C 1 2 N 15/113 Z

C 0 7 K 14/705

## 【手続補正書】

【提出日】令和1年8月14日(2019.8.14)

## 【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】

遺伝子改変を有さない哺乳動物細胞と比較して、低減された免疫原性および/または改善された免疫抑制を有する、前記遺伝子改変がされた哺乳動物細胞であって、

(i) 前記遺伝子改変がされた哺乳動物細胞は、

(a) 配列番号：2のアミノ酸配列との配列同一性が少なくとも95%であるアミノ酸配列を含むヒト白血球抗原-G(HLA-G)タンパク質をコードする核酸配列；ここで、HLA-Gタンパク質をコードする核酸配列は、HLA-Gタンパク質の334位アミノ酸としてアラニンを、335位アミノ酸としてアラニンをコードする；および

(b) 配列番号：3の核酸配列との配列同一性が少なくとも95%である核酸配列を含む3'非翻訳領域(UTR)を含む、外因性核酸を含み、

(ii) コードされたHLA-Gタンパク質は、前記遺伝子改変がされた哺乳動物細胞により発現される、遺伝子改変がされた哺乳動物細胞。

【請求項2】

前記HLA-Gタンパク質は、少なくとも7週間発現される、請求項1に記載の遺伝子改変がされた哺乳動物細胞。

【請求項3】

前記HLA-Gタンパク質は、少なくとも20週間発現される、請求項2に記載の遺伝子改変がされた哺乳動物細胞。

【請求項4】

前記HLA-Gタンパク質は、少なくとも50週間発現される、請求項3に記載の遺伝子改変がされた哺乳動物細胞。

【請求項5】

前記UTRは、配列番号：4を含まない、請求項1に記載の遺伝子改変がされた哺乳動物細胞。

【請求項6】

延長因子-1アルファ(EF-1)プロモーターをさらに含み、前記HLA-Gタンパク質をコードする前記核酸配列は、作用可能に前記EF-1プロモーターに結合する、請求項1に記載の遺伝子改変がされた哺乳動物細胞。

【請求項7】

前記EF-1プロモーターは、配列番号：6の配列を含む、請求項6に記載の遺伝子改変がされた哺乳動物細胞。

【請求項8】

前記発現されたHLA-Gが、前記遺伝子改変がされた哺乳動物細胞の細胞表面上に存在する、請求項1に記載の遺伝子改変がされた細胞。

【請求項9】

前記改変がされた哺乳動物細胞は、ヒト細胞である、請求項1に記載の遺伝子改変がされた哺乳動物細胞。

【請求項10】

前記遺伝子改変がされた細胞は、幹細胞、前駆細胞、前記幹細胞もしくは前記前駆細胞の*in vitro*分化により得られる細胞、完全に分化した細胞、表皮前駆細胞、臍臓前駆細胞、造血幹細胞、ケラチノサイト、線維芽細胞、肝細胞、間葉系幹細胞、心筋細胞

、神経幹細胞、ニューロン、または星状膠細胞である、請求項 1 に記載の遺伝子改変がされた哺乳動物細胞。

【請求項 1 1】

前記遺伝子改変がされた細胞は、ヒト胚性幹細胞、ヒト間葉系幹細胞、ヒト胚性表皮前駆細胞、またはヒト皮膚線維芽細胞である、請求項 1 に記載の遺伝子改変がされた哺乳動物細胞。

【請求項 1 2】

請求項 1 1 に記載の遺伝子改変がされた哺乳動物細胞を含む、皮膚移植、修復、または再生組成物。

【請求項 1 3】

前記遺伝子改変を有さない前記哺乳動物細胞と比較して、前記遺伝子改変がされた細胞の前記低減された免疫原性および / または改善された免疫抑制が、( 1 ) 前記遺伝子改変を有さない前記哺乳動物細胞と比較した、前記遺伝子改変がされた細胞に対する NK - 9 2 細胞毒性の低減、( 2 ) 前記遺伝子改変を有さない前記哺乳動物細胞と比較した、前記遺伝子改変がされた細胞による *in vitro* 末梢血単核細胞増殖の低減、または( 3 ) ヒト化 NOD scid gamma ( NSG ) マウスにおける、前記遺伝子改変を有さない前記哺乳動物細胞と比較した、前記遺伝子改変がされた細胞による腫瘍形成のサイズおよび重量の増加、のいずれかにより決定される、請求項 1 に記載の遺伝子改変がされた細胞。

【請求項 1 4】

請求項 1 に記載の遺伝子改変がされた哺乳動物細胞を含む人工組織。

【請求項 1 5】

前記外因性核酸は、発現ベクターである、請求項 1 に記載の遺伝子改変がされた哺乳動物細胞。

【請求項 1 6】

前記哺乳動物発現ベクターは、トランスポゾンベクターである、請求項 1 5 に記載の遺伝子改変がされた哺乳動物細胞。

【請求項 1 7】

前記ベクターは、レポータータンパク質をコードする核酸配列をさらに含む、請求項 1 5 に記載の遺伝子改変がされた哺乳動物細胞。

【請求項 1 8】

必要とする対象に投与される、請求項 1 に記載の遺伝子改変がされた細胞の集団を含む細胞または組織組成物であって、前記対象に注入され、埋め込まれ、または移植され、前記対象は、前記遺伝子改変がされた細胞の集団と比較して、少なくとも 1 つのミスマッチ古典的 H L A クラス I または H L A クラス I I 分子を有し、前記遺伝子改変がされた細胞の集団は、前記遺伝子改変を有さない同じ型の細胞と比較して、低減された免疫原性および / または改善された免疫抑制を示す、組成物。

【請求項 1 9】

前記少なくとも 1 つのミスマッチ古典的 H L A クラス I または H L A クラス I I 分子は、H L A - A、H L A - B、H L A - C、H L A - D P、H L A - D Q、および H L A - D R からなる群から選択される、請求項 1 8 に記載の組成物。

【請求項 2 0】

前記対象は、H L A - A、H L A - B、H L A - C、H L A - D P、H L A - D Q、および H L A - D R に関して、前記遺伝子改変がされた細胞とのマッチを有さない、請求項 1 8 に記載の組成物。

【請求項 2 1】

前記低減された免疫原性および / または改善された免疫抑制は、NK - 9 2 細胞毒性アッセイ、ヒト化 NSG 腫瘍成長アッセイ、および / または末梢血単核細胞増殖アッセイにより決定される、請求項 1 8 に記載の組成物。

【請求項 2 2】

前記遺伝子改変がされた細胞の集団は、ヒト皮膚線維芽細胞の集団、ヒト表皮前駆細胞

の集団、ヒト胚性幹細胞の集団、またはヒト間葉系幹細胞の集団を含む、請求項 18 に記載の組成物。

【請求項 23】

前記遺伝子改変がされた細胞の集団は、*in vitro* で分化した遺伝子改変がされたヒト胚性幹細胞を含む、請求項 18 に記載の組成物。

【請求項 24】

前記遺伝子改変がされた細胞の集団は、少なくとも 2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、24、36、48、または 52 週間、前記対象の免疫系により拒絶されない、請求項 18 に記載の組成物。

【請求項 25】

(i) 配列番号：2 のアミノ酸配列との配列同一性が少なくとも 95 % であるアミノ酸配列を含む HLA - G タンパク質をコードする第 1 の核酸配列；ここで、HLA - G タンパク質をコードする核酸配列は、HLA - G タンパク質の 334 位アミノ酸としてアラニンを、335 位アミノ酸としてアラニンをコードする；および

(ii) 配列番号：3 の核酸配列との配列同一性が少なくとも 95 % である核酸配列を含む 3' UTR を含む第 2 の核酸配列を含む、単離された核酸。

【請求項 26】

前記第 2 の核酸配列は、配列番号：4 を含まない、請求項 25 に記載の単離された核酸。

【請求項 27】

請求項 25 に記載の単離された核酸および前記第 1 の核酸配列に作用可能に結合したプロモーターを含む哺乳動物発現ベクターであって、前記プロモーターは、幹細胞内、または前記幹細胞の分化により生成された細胞内でサイレンシングされていない、哺乳動物発現ベクター。

【請求項 28】

前記プロモーターは、チャイニーズハムスター EF - 1 プロモーターの核酸配列を含む、請求項 27 に記載の哺乳動物発現ベクター。

【請求項 29】

レポータータンパク質をコードする第 3 の核酸配列をさらに含む、請求項 27 に記載の哺乳動物発現ベクター。

【請求項 30】

前記哺乳動物発現ベクターは、トランスポゾンベクターである、請求項 27 に記載の哺乳動物発現ベクター。

【請求項 31】

(a) チャイニーズハムスター EF - 1 プロモーター；

(b) 前記プロモーターに作用可能に結合し、配列番号：2 のアミノ酸配列との配列同一性が少なくとも 95 % であるアミノ酸配列を含む HLA - G タンパク質をコードする核酸配列；ここで、HLA - G タンパク質をコードする核酸配列は、HLA - G タンパク質の 334 位アミノ酸としてアラニンを、335 位アミノ酸としてアラニンをコードする；および

(c) 配列番号：3 の核酸配列との配列同一性が少なくとも 95 % である核酸配列を含む 3' UTR を含む核酸配列を含む、哺乳動物発現ベクター。

【請求項 32】

請求項 31 に記載の哺乳動物発現ベクターを含む、遺伝子改変がされた哺乳動物細胞。

【請求項 33】

遺伝子改変を有さない哺乳動物細胞と比較して、低減された免疫原性および/または改善された免疫抑制を有する、前記遺伝子改変がされた哺乳動物細胞を製造する方法であって、

(a) 配列番号：2のアミノ酸配列との配列同一性が少なくとも95%であるアミノ酸配列を含むHLA-Gタンパク質をコードする核酸配列；ここで、HLA-Gタンパク質をコードする核酸配列は、HLA-Gタンパク質の334位アミノ酸としてアラニンを、335位アミノ酸としてアラニンをコードする；および

(b) 配列番号：3の核酸配列との配列同一性が少なくとも95%である核酸配列を含む3'UTR

を含む外因性核酸で哺乳動物細胞を遺伝子改変することを含み、

ここで、前記遺伝子改変がされた細胞の前記低減された免疫原性および/または改善された免疫抑制が、

(1) 前記遺伝子改変を有さない前記哺乳動物細胞と比較した、前記遺伝子改変がされた細胞に対するNK-92細胞毒性の低減、

(2) 前記遺伝子改変を有さない前記哺乳動物細胞と比較した、前記遺伝子改変がされた細胞による*in vitro*末梢血単核細胞増殖の低減、または

(3) ヒト化NSGマウスにおける、前記遺伝子改変を有さない前記哺乳動物細胞と比較した、前記遺伝子改変がされた細胞による腫瘍形成のサイズおよび重量の増加のいずれかにより決定される、方法。

【請求項34】

前記遺伝子改変がされた哺乳動物細胞が、HLA-Gタンパク質を少なくとも7週間発現する、請求項33に記載の方法。

【請求項35】

前記遺伝子改変がされた哺乳動物細胞が、HLA-Gタンパク質を少なくとも20週間発現する、請求項34に記載の方法。

【請求項36】

前記遺伝子改変がされた哺乳動物細胞が、HLA-Gタンパク質を少なくとも50週間発現する、請求項35に記載の方法。

【請求項37】

前記UTRは、配列番号：4を含まない、請求項33に記載の方法。

【請求項38】

前記遺伝子改変がされた哺乳動物細胞が、HLA-Gタンパク質を、前記遺伝子改変がされた哺乳動物細胞の細胞表面上に発現する、請求項33に記載の方法。

【請求項39】

前記遺伝子改変がされた哺乳動物細胞が、ヒト細胞である、請求項33に記載の方法。

【請求項40】

前記遺伝子改変がされた細胞が、幹細胞、前駆細胞、前記幹細胞または前記前駆細胞の*in vitro*分化により得られる細胞、完全に分化した細胞、表皮前駆細胞、脾臓前駆細胞、造血幹細胞、ケラチノサイト、線維芽細胞、肝細胞、間葉系幹細胞、心筋細胞、神経幹細胞、ニューロン、および星状膠細胞からなる群から選択される、請求項33に記載の方法。

【請求項41】

前記遺伝子改変がされた細胞が、ヒト胚性幹細胞、ヒト間葉系幹細胞、ヒト胚性表皮前駆細胞、およびヒト皮膚線維芽細胞からなる群から選択される、請求項33に記載の方法。

【請求項42】

前記HLA-Gタンパク質をコードする前記核酸配列を含む核酸が、EF-1プロモーターをさらに含み、前記HLA-Gタンパク質をコードする前記核酸配列が、作用可能に前記EF-1プロモーターに結合する、請求項33に記載の方法。

【請求項43】

前記EF-1プロモーターが、配列番号：6の配列を含む、請求項42に記載の方法。

【請求項44】

前記外因性核酸が、発現ベクターである、請求項 3 3 に記載の方法。

【請求項 4 5】

前記発現ベクターが、トランスポゾンベクターである、請求項 4 4 に記載の方法。

【請求項 4 6】

前記発現ベクターが、レポータータンパク質をコードする核酸配列をさらに含む、請求項 4 4 に記載の方法。

【請求項 4 7】

請求項 3 3 に記載の方法により製造される遺伝子改変がされた哺乳動物細胞を含む、人工組織、皮膚移植、皮膚修復または皮膚再生組成物を製造する方法。

【請求項 4 8】

外因性核酸で哺乳動物細胞を遺伝子改変することが、外因性核酸で哺乳動物細胞を一過性にトランスフェクトすることすることを含む、請求項 3 3 に記載の方法。

【請求項 4 9】

外因性核酸で哺乳動物細胞を遺伝子改変することが、外因性核酸で哺乳動物細胞を安定にトランスフェクトすることすることを含む、請求項 3 3 に記載の方法。

【請求項 5 0】

前記遺伝子改変がされた哺乳動物細胞を、抗生物質耐性および / またはフローサイトメトリーを用いて選択する、請求項 3 3 に記載の方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 2 6

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 2 6】

別の実施形態において、本発明の外因性ヒト 2 - ミクログロブリン ( 2 m ) 分子および e H L A - G 導入遺伝子を含む遺伝子改変された哺乳動物細胞の集団を、細胞治療方法を必要とする対象に投与することを含む、細胞治療方法が提供される。

本発明の実施形態を、以下にさらに記載する：

[ 項 1 ]

遺伝子改変を有さない哺乳動物細胞と比較して、低減された免疫原性および / または改善された免疫抑制を有する、前記遺伝子改変された哺乳動物細胞であって、

( i ) 前記遺伝子改変された哺乳動物細胞は、( a ) コンセンサス野生型ヒト H L A - G と少なくとも 9 5 % 同一であるアミノ酸配列を有し、小胞体 - ゴルジ再循環経路において H L A - G の保持を低減する 1 つ以上のアミノ酸突然変異を含む H L A - G タンパク質をコードする、核酸配列と、( b ) コンセンサス野生型ヒト H L A - G 遺伝子の 3 ' 非翻訳領域 ( U T R ) 配列と少なくとも 8 5 % 同一であり、配列番号 4 を含まない 3 ' 非翻訳領域とを含む、外因性核酸を含み、

( i i ) コードされた H L A - G タンパク質は、少なくとも 7 週間、前記遺伝子改変された哺乳動物細胞により発現される、遺伝子改変された哺乳動物細胞。

[ 項 2 ]

前記 H L A - G タンパク質は、少なくとも 2 0 週間発現される、上記項 1 の遺伝子改変された哺乳動物細胞。

[ 項 3 ]

前記 H L A - G タンパク質は、少なくとも 5 0 週間発現される、上記項 2 に記載の遺伝子改変された哺乳動物細胞。

[ 項 4 ]

小胞体 - ゴルジ再循環経路において H L A - G の保持を低減する前記 1 つ以上のアミノ酸突然変異は、K 3 3 4 A 突然変異、K 3 3 5 A 突然変異、または両方の突然変異を含む、上記項 1 に記載の遺伝子改変された細胞。

[ 項 5 ]

前記核酸配列は、配列番号：２のアミノ酸配列を有するＨＬＡ－Ｇタンパク質をコードする、上記項１に記載の遺伝子改変された哺乳動物細胞。

[ 項 ６ ]

延長因子－１アルファ（ＥＦ－１）プロモーターをさらに含み、前記ＨＬＡ－Ｇタンパク質をコードする前記核酸配列は、作用可能に前記ＥＦ－１プロモーターに結合する、上記項１に記載の遺伝子改変された哺乳動物細胞。

[ 項 ７ ]

前記ＥＦ－１プロモーターは、配列番号：７の配列を含む、上記項６に記載の遺伝子改変された哺乳動物細胞。

[ 項 ８ ]

前記３' UTRは、配列番号：３を含む、上記項１に記載の遺伝子改変された哺乳動物細胞。

[ 項 ９ ]

前記核酸配列は、配列番号：２のアミノ酸配列を有するＨＬＡ－Ｇタンパク質をコードし、前記３' UTRが、配列番号：３を含み、前記ＨＬＡ－Ｇタンパク質をコードする前記核酸に作用可能に結合した配列番号：７を含むＥＦ－１プロモーターをさらに含む、上記項１に記載の遺伝子改変された哺乳動物細胞。

[ 項 １０ ]

前記発現されたＨＬＡ－Ｇが、前記遺伝子改変された哺乳動物細胞の細胞表面上に存在する、上記項１に記載の遺伝子改変された細胞。

[ 項 １１ ]

前記改変された哺乳動物細胞は、ヒト細胞である、上記項１に記載の遺伝子改変された哺乳動物細胞。

[ 項 １２ ]

前記遺伝子改変された細胞は、幹細胞、前駆細胞、前記幹細胞もしくは前記前駆細胞の*in vitro*分化により得られる細胞、完全に分化した細胞、表皮前駆細胞、膵臓前駆細胞、造血幹細胞、ケラチノサイト、線維芽細胞、幹細胞、間葉系幹細胞、心筋細胞、神経幹細胞、ニューロン、または星状膠細胞である、上記項１に記載の遺伝子改変された哺乳動物細胞。

[ 項 １３ ]

前記遺伝子改変された細胞は、ヒト胚性幹細胞、ヒト間葉系幹細胞、またはヒト胚性表皮前駆細胞である、上記項１に記載の遺伝子改変された哺乳動物細胞。

[ 項 １４ ]

前記遺伝子改変された細胞は、ヒト皮膚線維芽細胞である、上記項１に記載の遺伝子改変された哺乳動物細胞。

[ 項 １５ ]

前記遺伝子改変を有さない前記哺乳動物細胞と比較して、前記遺伝子改変された細胞の前記低減された免疫原性および／または改善された免疫抑制が、（１）前記遺伝子改変を有さない前記哺乳動物細胞と比較した、前記遺伝子改変された細胞のＮＫ－９２細胞毒性の低減、（２）前記遺伝子改変を有さない前記哺乳動物細胞と比較した、前記遺伝子改変された細胞の*in vitro*末梢血単核細胞増殖の低減、ならびに（３）ヒト化ＮＳＧマウスにおける、前記遺伝子改変を有さない前記哺乳動物細胞と比較した、前記遺伝子改変された細胞による腫瘍形成のサイズおよび重量の増加により決定される、上記項１に記載の遺伝子改変された細胞。

[ 項 １６ ]

上記項１に記載の遺伝子改変された哺乳動物細胞を含む人工組織。

[ 項 １７ ]

上記項１３または上記項１４に記載の遺伝子改変された哺乳動物細胞を含む皮膚移植、修復、または再生組成物。

[ 項 １８ ]

前記外因性核酸は、発現ベクターである、上記項 1 に記載の遺伝子改変された哺乳動物細胞。

[ 項 1 9 ]

前記哺乳動物発現ベクターは、トランスポゾンベクターである、上記項 1 8 に記載の遺伝子改変された哺乳動物細胞。

[ 項 2 0 ]

前記ベクターは、レポータータンパク質をコードする核酸配列をさらに含む、上記項 1 8 に記載の遺伝子改変された哺乳動物細胞。

[ 項 2 1 ]

単離された核酸であって、

( i ) ヒト H L A - G と少なくとも 9 5 % 同一であるアミノ酸配列をコードする第 1 の核酸配列であって、前記アミノ酸配列は、小胞体 - ゴルジ再循環経路において H L A - G の保持を低減する突然変異を含む、第 1 の核酸配列と、

( i i ) 前記ヒト H L A - G 遺伝子の 3 ' 非翻訳領域配列と少なくとも 9 5 % 同一であり、前記第 1 の核酸配列に作用可能に結合した第 2 の核酸配列であって、その 3 ' 非翻訳領域内に突然変異結合部位を含む m R N A への同族 m i c r o R N A の結合を阻害する少なくとも 1 つの突然変異を含む、第 2 の核酸配列とを含む、単離された核酸。

[ 項 2 2 ]

前記第 1 の核酸配列は、配列番号： 2 のアミノ酸配列をコードする、上記項 2 1 に記載の単離された核酸。

[ 項 2 3 ]

前記第 2 の核酸配列は、配列番号： 4 を含まない、上記項 2 1 に記載の単離された核酸。

[ 項 2 4 ]

前記第 2 の核酸配列は、配列番号： 3 を含む、上記項 2 1 に記載の単離された核酸。

[ 項 2 5 ]

上記項 2 1 に記載の単離された核酸および前記第 1 の核酸配列に作用可能に結合したプロモーターを含む哺乳動物発現ベクターであって、前記プロモーターは、幹細胞内、または前記幹細胞の分化により生成された細胞内でサイレンシングされていない、哺乳動物発現ベクター。

[ 項 2 6 ]

前記プロモーターは、チャイニーズハムスター E F - 1 プロモーターの核酸配列を含む、上記項 2 5 に記載の哺乳動物発現ベクター。

[ 項 2 7 ]

レポータータンパク質をコードする第 3 の核酸配列をさらに含む、上記項 2 5 に記載の哺乳動物発現ベクター。

[ 項 2 8 ]

前記哺乳動物発現ベクターは、トランスポゾンベクターである、上記項 2 5 に記載の哺乳動物発現ベクター。

[ 項 2 9 ]

( a ) チャイニーズハムスター E F - 1 プロモーター、( b ) 前記プロモーターに作用可能に結合し、配列番号： 2 のアミノ酸配列を有するヒト H L A - G をコードする核酸配列、および ( c ) 配列番号： 3 を含む 3 ' U T R 配列を含む、哺乳動物発現ベクター。

[ 項 3 0 ]

上記項 2 9 に記載の哺乳動物発現ベクターを含む、遺伝子改変された哺乳動物細胞。

[ 項 3 1 ]

細胞または組織修復または再生を必要とする対象へのその普遍的方法であって、上記項 1 に記載の遺伝子改変された細胞の集団を含む細胞または組織組成物を前記対象に注入する、埋め込む、または移植することを含み、前記対象は、前記遺伝子改変された細胞の集団と比較して、少なくとも 1 つのミスマッチ古典的 H L A クラス I または H L A クラス I



I 分子を有し、前記遺伝子改変された細胞の集団は、前記遺伝子改変を有さない同じ型の細胞と比較して、低減された免疫原性および / または改善された免疫抑制を示す、普遍的方法。

[ 項 3 2 ]

前記少なくとも 1 つのミスマッチ古典的 H L A クラス I または H L A クラス I I 分子は、H L A - A、H L A - B、H L A - C、H L A - D P、H L A - D Q、および H L A - D R からなる群から選択される、上記項 3 1 に記載の方法。

[ 項 3 3 ]

前記対象は、H L A - A、H L A - B、H L A - C、H L A - D P、H L A - D Q、および H L A - D R に関して、前記遺伝子改変された細胞とのマッチを有さない、上記項 3 1 に記載の方法。

[ 項 3 4 ]

前記低減された免疫原性および / または改善された免疫抑制は、N K - 9 2 細胞毒性アッセイ、ヒト化 N S G 腫瘍成長アッセイ、および / または末梢血単核細胞増殖アッセイにより決定される、上記項 3 1 に記載の方法。

[ 項 3 5 ]

前記遺伝子改変された細胞の集団は、ヒト皮膚線維芽細胞の集団を含む、上記項 3 1 に記載の方法。

[ 項 3 6 ]

前記遺伝子改変された細胞の集団は、ヒト表皮前駆細胞の集団を含む、上記項 3 1 に記載の方法。

[ 項 3 7 ]

前記遺伝子改変された細胞の集団は、ヒト胚性幹細胞の集団を含む、上記項 3 1 に記載の方法。

[ 項 3 8 ]

前記遺伝子改変された細胞の集団は、ヒト間葉系幹細胞の集団を含む、上記項 3 1 に記載の方法。

[ 項 3 9 ]

前記遺伝子改変された細胞の集団は、i n v i t r o で分化した遺伝子改変されたヒト胚性幹細胞を含む、上記項 3 1 に記載の方法。

[ 項 4 0 ]

前記遺伝子改変された細胞の集団は、少なくとも 2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、24、36、48、または 52 週間、前記対象の免疫系により拒絶されない、上記項 3 1 に記載の方法。