

【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 19 日 (2019.9.19)

【公表番号】特表 2018-537076 (P2018-537076A)

【公表日】平成 30 年 12 月 20 日 (2018.12.20)

【年通号数】公開・登録公報 2018-049

【出願番号】特願 2018-520493 (P2018-520493)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/62 (2006.01)

C 1 2 N 15/12 (2006.01)

C 1 2 N 15/13 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

C 1 2 N 15/867 (2006.01)

C 1 2 N 15/861 (2006.01)

C 1 2 N 15/864 (2006.01)

A 6 1 K 35/17 (2015.01)

A 6 1 K 35/15 (2015.01)

A 6 1 K 47/68 (2017.01)

A 6 1 K 47/64 (2017.01)

A 6 1 K 47/56 (2017.01)

A 6 1 P 31/12 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

C 0 7 K 16/00 (2006.01)

C 1 2 P 21/08 (2006.01)

C 1 2 N 5/0786 (2010.01)

C 1 2 N 5/0783 (2010.01)

C 1 2 N 5/0781 (2010.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/62 Z

C 1 2 N 15/12 Z N A

C 1 2 N 15/13

C 1 2 N 5/10

C 1 2 N 15/867 Z

C 1 2 N 15/861 Z

C 1 2 N 15/864 1 0 0 Z

A 6 1 K 35/17 Z

A 6 1 K 35/15 Z

A 6 1 K 47/68

A 6 1 K 47/64

A 6 1 K 47/56

A 6 1 P 31/12

A 6 1 P 35/00

C 0 7 K 16/00

C 1 2 P 21/08

C 1 2 N 5/0786

C 1 2 N 5/0783

C 1 2 N 5/0781

【手続補正書】

【提出日】令和1年8月8日(2019.8.8)

【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】

プログラム可能な普遍的細胞受容体をコードする単離核酸配列であって、ここで、該プログラム可能な普遍的細胞受容体が

- a. 反応性アミノ酸残基を含む触媒的抗体またはその触媒的部分；
- b. 膜貫通ドメイン；および
- c. 細胞内ドメイン

を含む、単離核酸配列。

【請求項2】

触媒的抗体またはその触媒的部分がアルドラーゼ触媒的抗体、ペータラクタマーゼ触媒的抗体、アミダーゼ触媒的抗体、チオエステラーゼ触媒的抗体およびその触媒的部分からなる群から選択される、請求項1に記載の単離核酸配列。

【請求項3】

触媒的抗体またはその触媒的部分がアルドラーゼ触媒的抗体またはその触媒的部分である、請求項1または2に記載の単離核酸配列。

【請求項4】

反応性アミノ酸残基が反応性システイン残基、反応性チロシン残基、反応性リシン残基および反応性チロシン残基からなる群から選択される、請求項1～3の何れかに記載の単離核酸配列。

【請求項5】

反応性アミノ酸残基が反応性リシン残基である、請求項1～4の何れかに記載の単離核酸配列。

【請求項6】

触媒的抗体またはその触媒的部分がヒト化モノクローナル抗体38C2またはその触媒的部分である、請求項1～5の何れかに記載の単離核酸配列。

【請求項7】

触媒的抗体またはその触媒的部分が配列番号4のアミノ酸配列またはその触媒的部分を含む、請求項1に記載の単離核酸配列。

【請求項8】

触媒的抗体またはその触媒的部分がヒト化モノクローナル抗体33F12またはその触媒的部分である、請求項1に記載の単離核酸配列。

【請求項9】

触媒的抗体またはその触媒的部分がマウスモノクローナル抗体38C2または33F12またはその触媒的部分である、請求項1に記載の単離核酸配列。

【請求項10】

触媒的部分が一本鎖可変フラグメント(scFv)である、請求項1～9の何れかに記載の単離核酸配列。

【請求項11】

触媒的部分がFabフラグメントである、請求項1～10の何れかに記載の単離核酸配列。

【請求項12】

触媒的部分がscFab、二重特異性抗体、F(ab')<sub>2</sub>フラグメント、VHドメインとCH1ドメインからなるFdフラグメントおよびdAbフラグメントからなる群から選択される、請求項1～11の何れかに記載の単離核酸配列。

## 【請求項 13】

細胞内ドメインがシグナル伝達ドメインを含む、請求項 1～12 の何れかに記載の単離核酸配列。

## 【請求項 14】

シグナル伝達ドメインが CD3 - シグナル伝達ドメインである、請求項 13 に記載の単離核酸配列。

## 【請求項 15】

シグナル伝達ドメインが CD28 シグナル伝達ドメインである、請求項 13 に記載の単離核酸配列。

## 【請求項 16】

細胞内ドメインが共刺激性シグナル伝達ドメインを含む、請求項 1～15 の何れかに記載の単離核酸配列。

## 【請求項 17】

共刺激性シグナル伝達ドメインが CD27、CD28、4-1BB、OX40、CD30、CD40、ICOS、リンパ球機能関連抗原-1(LFA-1)、CD2、CD7、LIGHT、NKG2C、CD83 リガンドおよびこれらの任意の組み合わせからなる群から選択されるタンパク質の細胞内ドメインを含む、請求項 16 に記載の単離核酸配列。

## 【請求項 18】

膜貫通ドメインが T 細胞受容体のアルファ鎖、T 細胞受容体のベータ鎖、T 細胞受容体のゼータ鎖、CD28、CD3 イプシロン、CD45、CD4、CD5、CD8、CD9、CD16、CD22、CD33、CD37、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137、CD154、LFA-1 T 細胞共受容体、CD2 T 細胞共受容体/接着分子、CD8 アルファおよびこれらのフラグメントからなる群から選択される、タンパク質の膜貫通ドメインを含む、請求項 1～17 の何れかに記載の単離核酸配列。

## 【請求項 19】

プログラム可能な普遍的細胞受容体がさらにヒンジ領域を含む、請求項 1～18 の何れかに記載の単離核酸配列。

## 【請求項 20】

ヒンジ領域が CD8 ヒンジ領域である、請求項 19 に記載の単離核酸配列。

## 【請求項 21】

プログラム可能な普遍的細胞受容体がさらに検出可能部分を含む、請求項 1～20 の何れかに記載の単離核酸配列。

## 【請求項 22】

検出可能部分がポリペプチドである、請求項 21 に記載の単離核酸配列。

## 【請求項 23】

検出可能部分が GST タグ、HIS タグ、myc タグおよび HA タグからなる群から選択される、請求項 21 に記載の単離核酸配列。

## 【請求項 24】

プログラム可能な普遍的細胞受容体が配列番号 10 に示すアミノ酸配列を含む、プログラム可能な普遍的細胞受容体をコードする単離核酸配列。

## 【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0260

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0260】

図 12 および 13 に示すとおり、NK 細胞において発現された PUCR は、1  $\mu$ M または 10  $\mu$ M の AZD - PEG8 - ビオチンを使用してプログラムが成功した。AZD - PEG8 - ビオチン濃度を上げたとき、非特異的背景染色の濃度が増加したが、発現 PUCR の特異的コンジュゲーション(すなわち、プログラミング)が観察され、非 PUCR 発

現NK細胞とPUCR発現NK細胞は、標識の程度の比較により容易に確認された(図12参照)。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0277

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0277】

図16Aに示すとおり、野生型KHYG-1 NK細胞はPSMA陽性LNCaP細胞を殺せなかった。対照的に、DK-PEG5-DUPAでプログラムされたPUCRを発現するKHYG-1 NK細胞は、PSMA陽性LNCaP細胞を特異的に殺した。図16Bに示すとおり、DK-PEG5-DUPAでプログラムされたPUCRを発現するKHYG-1 NK細胞の細胞毒性の特異性を、PSMA陰性PC-3細胞を使用してさらに確認した。野生型KHYG-1 NK細胞およびDK-PEG5-DUPAでプログラムされたPUCRを発現するKHYG-1 NK細胞でPSMA陰性PC-3細胞殺滅に有意差は見られなかった。それ故に、この実験は、PSMAターゲティング特異性作用物質でプログラムされたPUCRを発現するNK細胞が、PSMA陽性細胞を特異的に標的とし、殺すために首尾よく使用できることを示す。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0282

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0282】

【表 3 8】

	ナログ)	Aph(Ac)6-Leu7-Ilys8-Pro9-D-Ala10-NH2
95	アンタレリックス(G n R H アナログ)	Ac-D-Nal1-D-Cpa2-D-Pal3-Ser4-Tyr5-D-Hci6-Leu7-Ilys8-Pro9-D-Ala10-NH2
96	アンチド(G n R H アナログ)	Ac-D-Nal1-D-Cpa2-D-Pal3-Ser4-Lys(Nic)5-D-Lys(Nic)6-Leu7-Ilys8-Pro9-D-Ala10-NH2
97	アザリンB(G n R H アナログ)	Ac-D-Nal1-D-Cpa2-D-Pal3-Ser4-Aph(Atz)5-D-Aph(Atz)6-Leu7-Ilys8-Pro9-D-Ala10-NH2
98	セトロレリックス(G n R H アナログ)	Ac-D-Nal1-D-Cpa2-D-Pal3-Ser4-Tyr5-D-Cit6-Leu7-Arg8-Pro9-D-Ala10-NH2
99	デガレリックス(G n R H アナログ)	Ac-D-Nal1-D-Cpa2-D-Pal3-Ser4-Aph(L-ヒト <sup>α</sup> ロオチル)5-D-Aph (カルバ <sup>α</sup> モイル)6-Leu7-Ilys8-Pro9-D-Ala10-NH2
100	ガニレリックス(G n R H アナログ)	Ac-D-Nal1-D-Cpa2-D-Pal3-Ser4-Tyr5-D-hArg(Et2)6-Leu7-hArg(Et2) 8-Pro9-D-Ala10-NH2
101	オザレリックス(G n R H アナログ)	Ac-D-Nal1-D-Cpa2-D-Pal3-Ser4-N-MeTyr5-D-hCit6-Nle7-Arg8-Pro9-D-Ala10-NH2
102	シグナルペプチドアミノ酸配列を伴わないMycタグを伴うマウスPUCR	DVVMQTQPLSLPVRIGDQASISCRSSQSLLHTY GSPYLNWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVDP RFSGSGSGTDFTLRISRVEAEDLGVYFCSQGT LPYTFGGGTKEIKGGGSGGGGSGGGGSEVK LVESGGGLVQPGGTMKLSCEISGLTFRNYWMS WVRQSPEKGLEWVAEIRLRSDNYATHYAESV KGKFTISRDDSKSRLYLQMNSLRTEDTGIYYCK TYFYFSFYWGQGTLLVTVSAEQKLISEEDLAKPT TTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAV HTRGLDFALDPKLCYLLDGILFIYGVILTALFLR VKRSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQP YAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQ LYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPQ RRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGER RRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPP R
103	シグナルペプチドアミノ酸配列を伴わないMycタグを伴うヒト化PUCR	ELQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSLLHTY GSPYLNWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYFCSQGT LPYTFGGGTKEIKGGGSGGGGSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYWMS WVRQSPEKGLEWVSEIRLRSDNYATHYAESVK GRFTISRDNKNTLYLQMNSLRRAEDTGIYYCK TYFYFSFYWGQGTLLVTVSSEKQLISEEDLAKPT TTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAV HTRGLDFALDPKLCYLLDGILFIYGVILTALFLR VKRSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQP YAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQ LYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPQ RRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGER RRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPP R
104	シグナルペプチドを伴	ELQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSLLHTY

【表 3 9】

	わない完全長ヒト化3 8 C 2 s c F a b ア ミノ酸配列	GSPYLNWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYFCSQGTHL PYTFGGGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECGGGSGGGGS GGGSGGGGSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG SEVQLVESGGGLVQPGLSLRLSCAASGFTFSN YWMSWVRQSPEKGLEWVSEIRLRSDNYATHY AESVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTGI YYCKTYFYSFSYWGQGT LVT VSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HT
105	シグナルペプチドアミ ノ酸配列を伴わない3 8 C 2 s c F a b を 含む完全長PUCR	ELQMTQSPSSLSASVGDRVITICRSSQSLLHTY GSPYLNWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYFCSQGTHL PYTFGGGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECGGGSGGGGS GGGSGGGGSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG SEVQLVESGGGLVQPGLSLRLSCAASGFTFSN YWMSWVRQSPEKGLEWVSEIRLRSDNYATHY AESVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTGI YYCKTYFYSFSYWGQGT LVT VSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRP AAGGAVHTRGLDFAPRKIEVMYPPPYLDNEKS NGTIIHVKGKHLCPSP LFPGPSKPFWVLVVVG VLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLHSDYMN MTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFS RSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVL KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKM AEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATK DTYDALHMQALPPR
106	シグナルペプチド核酸 配列を伴わない38C 2 s c F a b を含む 完全長PUCR	AGCGAACTGCAGATGACCCAGTCCCCATCCA GTCTGAGCGCTAGCGTTGGTGACAGAGTTAC TATCACCTGCCGCTCTTCACAGAGCCTGTTG CACACTTACGGCTCTCCTTACCTGAACTGGT ATCTTCAGAAGCCTGGCCAAAGCCCTAAGCT GCTCATCTACAAGGTGTCTAACAGGTTCTCC GGGGTTCCGTCCTGCTTTTCAGGGAGCGGGT CAGGAACAGACTTCACCTTGACAATCTCAAG CCTCCAGCCCGAGGATTTTGCCGTCTATTTCT GCTCACAAGGCACACATCTGCCGTATACCTT TGGGGGCGGGACAAAAGTCGAGATCAAAAG

【表 4 0】

	<p> GACCGTCGCTGCACCATCCGTGTTTATCTTCC  CACCAAGTGACGAACAGCTCAAGAGCGGTA  CTGCCTCCGTGTTTGTCTGCTGAACAACCTC  TATCCAAGGGAAGCAAAGGTGCAATGGAAA  GTAGACAACGCTCTGCAGTCAGGCAACTCCC  AGGAGTCAGTGACCGAGCAGGATAGCAAAG  ATTCAACATACAGCCTGAGCAGCACCCCTCAC  CCTGAGTAAGGCCGATTACGAGAAGCACAA  GGTTTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGC  CTTTCATCCCCAGTCACCAAATCTTTTAACCG  CGGCGAATGCGGGGGAGGCTCTGGTGGAGG  CGGTTCTGGAGGGGGCTCAGGAGGAGGCGG  TAGCGGCGGTGGTAGTGGGGGTGGCGGATCT  GGCGGAGGTGGCTCAGGAGGAGGTAGCGGC  GGCGGGGGCAGCGAGGTCCAGCTGGTAGAG  TCAGGTGGAGGATTGGTGCAGCCCGGCGGC  AGTCTTAGACTCAGCTGTGCGGCCAGCGGAT  TTACTTTCTCAAATTATTGGATGTCTTGGGTC  AGGCAGAGCCCAGAGAAAGGCCTGGAATGG  GTGTCAGAGATCCGACTGAGAAGCGATAATT  ACGCGACTCATTATGCGGAAAGCGTTAAAGG  TCGGTTCACTATTTACGAGATAATTCTAAG  AATACCCTTTATCTGCAGATGAACAGCTTGC  GCGCCGAGGACACAGGCATCTACTACTGTAA  AACTTACTTCTATTCTTTTTCCTACTGGGGAC  AGGGGACTCTCGTTACAGTCAGTAGCGCCTC  CACCAAGGGTCCTAGTGTCTTTCCCCTGGCC  CCCTCATCCAAGTCCACGTCAGGAGGCACCG  CGGCTCTGGGCTGTCTGGTCAAAGACTACTT  TCCTGAGCCAGTCACCGTGTCTGGAATTCC  GGCGCGCTTACTTCTGGCGTGCACACTTTCC  CCGCCGTCTCCAGAGCAGTGGGCTGTATTC  CCTGTCTTCCGTAGTCACTGTGCCAAGCTCC  AGTCTGGGAACCCAGACCTATATTTGTAATG  TGAATCATAAGCCGAGCAACACCAAGGTGG  ACAAGAAGGTGGAACCGAAGTCATGTGACA  AAACCCACACTGCTAAGCCCACCACGACGCC  AGCGCCGCGACCACCAACACCGGCGCCAC  CATCGCGTCGCAGCCCCTGTCCCTGCGCCCA  GAGGCGTGCCGGCCAGCGGCGGGGGGCGCA  GTGCACACGAGGGGGCTGGACTTCGCCCCTA  GGAAAATTGAAGTTATGTATCCTCCTCCTTA  CCTAGACAATGAGAAGAGCAATGGAACCAT  TATCCATGTGAAAGGGAAACACCTTTGTCCA  AGTCCCCTATTTCCCGGACCTTCTAAGCCCTT  TTGGGTGCTGGTGGTGGTTGGTGGAGTCCTG  GCTTGCTATAGCTTGCTAGTAACAGTGGCCT  TTATTATTTTCTGGGTGAGGAGTAAGAGGAG  CAGGCTCCTGCACAGTGAATGAACATG  ACTCCCCGCCGCCCGGGCCACCCGCAAGC </p>
--	--

【表 4 1】

	ATTACCAGCCCTATGCCCCACCACGCGACTT CGCAGCCTATCGCTCCAGAGTGAAGTTCAGC AGGAGCGCAGACGCCCCCGCGTACCAGCAG GGCCAGAACCAGCTCTATAACGAGCTCAATC TAGGACGAAGAGAGGAGTACGATGTTTTGG ACAAGAGACGTGGCCGGGACCCTGAGATGG GGGGAAAGCCGAGAAGGAAGAACCCTCAGG AAGGCCTGTACAATGAACTGCAGAAAGATA AGATGGCGGAGGCCTACAGTGAGATTGGGA TGAAAGGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGC ACGATGGCCTTTACCAGGGTCTCAGTACAGC CACCAAGGACACCTACGACGCCCTTCACATG CAGGCCCTGCCCCCTCGCTAA
--	--

さらに、本発明は次の態様を包含する。

1. プログラム可能な普遍的細胞受容体をコードする単離核酸配列であって、ここで、該プログラム可能な普遍的細胞受容体が

a. 反応性アミノ酸残基を含む触媒的抗体またはその触媒的部分；

b. 膜貫通ドメイン；および

c. 細胞内ドメイン

を含む、単離核酸配列。

2. 触媒的抗体またはその触媒的部分がアルドラーゼ触媒的抗体、ベータラクタマーゼ触媒的抗体、アミダーゼ触媒的抗体、チオエステラーゼ触媒的抗体およびその触媒的部分からなる群から選択される、項 1 に記載の単離核酸配列。

3. 触媒的抗体またはその触媒的部分がアルドラーゼ触媒的抗体またはその触媒的部分である、項 1 または 2 に記載の単離核酸配列。

4. 反応性アミノ酸残基が反応性システイン残基、反応性チロシン残基、反応性リシン残基および反応性チロシン残基からなる群から選択される、項 1 ～ 3 の何れかに記載の単離核酸配列。

5. 反応性アミノ酸残基が反応性リシン残基である、項 1 ～ 4 の何れかに記載の単離核酸配列。

6. 触媒的抗体またはその触媒的部分がヒト化モノクローナル抗体 3 8 C 2 またはその触媒的部分である、項 1 ～ 5 の何れかに記載の単離核酸配列。

7. 触媒的抗体またはその触媒的部分が配列番号 4 のアミノ酸配列またはその触媒的部分を含む、項 1 に記載の単離核酸配列。

8. 触媒的抗体またはその触媒的部分がヒト化モノクローナル抗体 3 3 F 1 2 またはその触媒的部分である、項 1 に記載の単離核酸配列。

9. 触媒的抗体またはその触媒的部分がマウスモノクローナル抗体 3 8 C 2 または 3 3 F 1 2 またはその触媒的部分である、項 1 に記載の単離核酸配列。

10. 触媒的部分が一本鎖可変フラグメント(s c F v)である、項 1 ～ 9 の何れかに記載の単離核酸配列。

11. 触媒的部分が F a b フラグメントである、項 1 ～ 10 の何れかに記載の単離核酸配列。

12. 触媒的部分が s c F a b、二重特異性抗体、F(a b')<sub>2</sub> フラグメント、V H ドメインと C H 1 ドメインからなる F d フラグメントおよび d A b フラグメントからなる群から選択される、項 1 ～ 11 の何れかに記載の単離核酸配列。

13. 細胞内ドメインがシグナル伝達ドメインを含む、項 1 ～ 12 の何れかに記載の単離核酸配列。

14. シグナル伝達ドメインが C D 3 - シグナル伝達ドメインである、項 13 に記載の単離核酸配列。



15. シグナル伝達ドメインがCD28シグナル伝達ドメインである、項13に記載の単離核酸配列。

16. 細胞内ドメインが共刺激性シグナル伝達ドメインを含む、項1～15の何れかに記載の単離核酸配列。

17. 共刺激性シグナル伝達ドメインがCD27、CD28、4-1BB、OX40、CD30、CD40、ICOS、リンパ球機能関連抗原-1(LFA-1)、CD2、CD7、LIGHT、NKG2C、CD83リガンドおよびこれらの任意の組み合わせからなる群から選択されるタンパク質の細胞内ドメインを含む、項16に記載の単離核酸配列。

18. 膜貫通ドメインがT細胞受容体のアルファ鎖、T細胞受容体のベータ鎖、T細胞受容体のゼータ鎖、CD28、CD3イプシロン、CD45、CD4、CD5、CD8、CD9、CD16、CD22、CD33、CD37、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137、CD154、LFA-1T細胞共受容体、CD2T細胞共受容体/接着分子、CD8アルファおよびこれらのフラグメントからなる群から選択される、タンパク質の膜貫通ドメインを含む、項1～17の何れかに記載の単離核酸配列。

19. プログラム可能な普遍的細胞受容体がさらにヒンジ領域を含む、項1～18の何れかに記載の単離核酸配列。

20. ヒンジ領域がCD8ヒンジ領域である、項19に記載の単離核酸配列。

21. プログラム可能な普遍的細胞受容体がさらに検出可能部分を含む、項1～20の何れかに記載の単離核酸配列。

22. 検出可能部分がポリペプチドである、項21に記載の単離核酸配列。

23. 検出可能部分がGSTタグ、HISタグ、mycタグおよびHAタグからなる群から選択される、項21に記載の単離核酸配列。

24. プログラム可能な普遍的細胞受容体が配列番号10に示すアミノ酸配列を含む、プログラム可能な普遍的細胞受容体をコードする単離核酸配列。

25. 項1～24の何れかに記載の核酸配列を含む、ベクター。

26. ウイルスベクターである、項25に記載のベクター。

27. ウイルスベクターがレトロウイルスベクター、レンチウイルスベクター、アデノウイルスベクターおよびアデノ随伴ウイルスベクターからなる群から選択される、項26に記載のベクター。

28. 項1～27の何れかに記載の単離核酸を含む、単離宿主細胞。

29. プログラム可能な普遍的細胞受容体が反応性部分により特異性作用物質にコンジュゲートし、ここで、反応性部分が触媒的抗体またはその触媒的部分の反応性アミノ酸残基に結合される、項28に記載の宿主細胞。

30. プログラム可能な普遍的細胞受容体が反応性部分により特異性作用物質に共有結合により結合される、項29に記載の宿主細胞。

31. 反応性部分がジケトン、N-スルホニル-ベータ-ラクタムおよびアゼチジノンからなる群から選択される、項29または30に記載の宿主細胞。

32. 特異性作用物質がリンカーによりコンジュゲートされる反応性部分を含む、項29～31の何れかに記載の宿主細胞。

33. リンカーがペプチド、小分子、アルキルリンカーおよびPEGリンカーからなる群から選択される、項28に記載の宿主細胞。

34. 特異性作用物質が癌と関連するタンパク質と結合する、項29～33の何れかに記載の宿主細胞。

35. 癌と関連するタンパク質がCD19、インテグリン、VEGFR2、PSMA、CEA、GM2、GD2、GD3、EGFR、EGFRvIII、HER2、IL-13RおよびMUC-1からなる群から選択される、項34に記載の宿主細胞。

36. 特異性作用物質がウイルスタンパク質に結合する、項29～34の何れかに記載の宿主細胞。

37. ウイルスタンパク質がHIVタンパク質、肝炎ウイルスタンパク質、インフルエンザウイルスタンパク質、ヘルペスウイルスタンパク質、ロタウイルスタンパク質、呼吸器

多核体ウイルスタンパク質、ポリオウイルスタンパク質、ライノウイルスタンパク質、サイトメガロウイルスタンパク質、サル免疫不全ウイルスタンパク質、脳炎ウイルスタンパク質、水痘帯状疱疹ウイルスタンパク質またはエプスタイン・バーウイルスタンパク質である、項 3 6 に記載の宿主細胞。

3 8. 特異性作用物質が疾患原因生物により発現されるタンパク質に結合する、項 2 9 ~ 3 4 の何れかに記載の宿主細胞。

3 9. 疾患原因生物が単細胞である、項 3 8 に記載の宿主細胞。

4 0. 疾患原因生物が多細胞である、項 3 8 に記載の宿主細胞。

4 1. 疾患原因生物がウイルス、プリオン、細菌、真菌、原生動物および寄生虫からなる群から選択される、項 3 8 に記載の宿主細胞。

4 2. 特異性作用物質が結合タンパク質、小分子、ペプチド、ペプチド模倣体、治療剤、ターゲティング剤、タンパク質アゴニスト、タンパク質アンタゴニスト、代謝制御因子、ホルモン、毒素または増殖因子を含む、項 2 9 ~ 4 1 の何れかに記載の宿主細胞。

4 3. 小分子が葉酸または D U P A である、項 4 2 に記載の宿主細胞。

4 4. 結合タンパク質が抗体、抗体の抗原結合部分、リガンド、サイトカインまたは受容体である、項 4 2 に記載の宿主細胞。

4 5. 第一抗原に特異的な特異性作用物質にコンジュゲートしたプログラム可能な普遍的細胞受容体および

第一抗原と異なる第二抗原に特異的な特異性作用物質にコンジュゲートしたプログラム可能な普遍的細胞受容体

を含む、項 2 9 ~ 4 1 の何れかに記載の宿主細胞。

4 6. 免疫細胞である、項 2 9 ~ 4 5 の何れかに記載の宿主細胞。

4 7. 免疫細胞が樹状細胞、単球、肥満細胞、好酸球、T 細胞、B 細胞、細胞毒性 T リンパ球、マクロファージ、ナチュラルキラー細胞、単球およびナチュラルキラー T ( N K T ) 細胞からなる群から選択される、項 4 6 に記載の宿主細胞。

4 8. N K 細胞が N K - 9 2 細胞または修飾 N K - 9 2 細胞である、項 4 7 に記載の宿主細胞。

4 9. 免疫細胞が修飾 N K - 9 2 細胞 ( A T C C 受託番号 P T A - 6 6 7 2 ) である、項 4 8 に記載の宿主細胞。

5 0. 癌を有するヒト対象から単離される、項 4 6 に記載の宿主細胞。

5 1. a. 第一抗原に結合する特異性作用物質に結合したプログラム可能な普遍的細胞受容体を含む宿主細胞の亜集団および

b. 第一抗原と異なる第二抗原に結合する特異性作用物質に結合したプログラム可能な普遍的細胞受容体を含む宿主細胞の亜集団

を含む、項 2 9 ~ 5 0 の何れかに記載の宿主細胞の集団。

5 2. 対象における癌を処置するまたは腫瘍増殖を阻害する方法であって、対象に項 2 9 ~ 3 5 または 4 2 ~ 5 0 の何れかに記載の宿主細胞または項 5 1 に記載の宿主細胞の集団を投与し、それにより対象における癌を処置するまたは腫瘍増殖を阻害することを含む、方法。

5 3. 処置を必要とする対象における疾患原因生物により引き起こされる医学的状態を処置する方法であって、対象に項 3 6 ~ 4 1 の何れかに記載の宿主細胞または項 5 1 に記載の宿主細胞の集団を投与し、それにより対象における疾患原因生物により引き起こされる医学的状態を処置することを含む、方法。

5 4. 処置を必要とする対象における癌処置に使用するためのカスタマイズされた治療的宿主細胞を製造する方法であって、

免疫細胞と、該免疫細胞の細胞膜に発現されるプログラム可能な普遍的細胞受容体に結合する特異性作用物質を接触させることを含み、ここで、特異性作用物質が処置を必要とする対象の癌抗原プロファイルに対応する癌関連抗原と結合する、方法。

5 5. 免疫細胞が樹状細胞、肥満細胞、単球、好酸球、T 細胞、B 細胞、細胞毒性 T リンパ球、マクロファージ、ナチュラルキラー ( N K ) 細胞、単球およびナチュラルキラー T (

N K T)細胞からなる群から選択される、項 5 4 に記載の方法。

5 6. 免疫細胞が T 細胞または N K 細胞である、項 5 4 または 5 5 に記載の方法。

5 7. N K 細胞が N K - 9 2 細胞または修飾 N K - 9 2 細胞である、項 5 5 または 5 6 に記載の方法。

5 8. N K 細胞が修飾 N K - 9 2 細胞 ( A T C C 受託番号 P T A - 6 6 7 2 ) である、項 5 7 に記載の方法。

5 9. 癌関連抗原が C D 1 9、インテグリン、V E G F R 2、P S M A、C E A、G M 2、G D 2、G D 3、シアリル T n ( S T n)、E G F R、E G F R v I I I、H E R 2、I L - 1 3 R および M U C - 1 からなる群から選択される、項 5 4 ~ 5 8 の何れかに記載の方法。

6 0. 特異性作用物質が結合タンパク質、小分子、ペプチド、ペプチド模倣体、治療剤、ターゲティング剤、タンパク質アゴニスト、タンパク質アンタゴニスト、代謝制御因子、ホルモン、毒素または増殖因子を含む、項 5 4 ~ 5 8 の何れかに記載の方法。

6 1. 結合タンパク質が抗体またはその抗原結合フラグメントである、項 6 0 に記載の方法。

6 2. 抗原結合フラグメントが s c F v または F a b フラグメントである、項 6 1 に記載の方法。

6 3. 抗体またはその抗体結合フラグメントが可変カッパ軽鎖を含む、項 6 1 に記載の方法。

6 4. 処置を必要とする対象における癌を処置する方法であって、

( a ) 対象における癌抗原プロファイルを決定し、

( b ) ( a ) において同定された抗原に結合する特異性作用物質を選択し、そして

( c ) ( b ) において同定された特異性作用物質に結合するプログラム可能な普遍的細胞受容体を含む免疫細胞を投与し、

それにより処置を必要とする対象における癌を処置することを含む、方法。

6 5. プログラム可能な普遍的細胞受容体を含む宿主細胞の集団を含む容器を含むキットであって、

プログラム可能な普遍的細胞受容体が

基質に結合しない反応性アミノ酸残基を含む触媒的抗体またはその触媒的部分；

膜貫通ドメインおよび

細胞内ドメイン

を含むものである、キット。

6 6. 宿主細胞が免疫細胞である、項 6 5 に記載のキット。

6 7. 免疫細胞が修飾 N K - 9 2 細胞 ( A T C C 受託番号 P T A - 6 6 7 2 ) である、項 6 6 に記載のキット。

6 8. さらに特異性作用物質を含む、項 6 5 ~ 6 7 の何れかに記載のキット。

6 9. 約  $1 \times 10^2$  ~ 約  $1 \times 10^{16}$  免疫細胞を含む、項 6 5 ~ 6 8 の何れかに記載のキット。

7 0. 項 1 ~ 2 4 の何れかに記載の核酸を含む容器を含む、キット。

7 1. 項 2 5 ~ 2 7 の何れかに記載のベクターを含む容器を含む、キット。