【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5年6月9日(2023.6.9)

【国際公開番号】WO2020/247392
【公表番号】特表2022-535429(P2022-535429A)
【公表日】令和4年8月8日(2022.8.8)
【年通号数】公開公報(特許)2022-144
【出願番号】特願2021-571993(P2021-571993)
【国際特許分類】
Ｃ１２Ｎ　5/0783(2010.01)
Ｃ１２Ｎ　5/12(2006.01)
Ａ６１Ｋ 35/17(2015.01)
Ａ６１Ｐ 33/08(2006.01)
Ａ６１Ｋ 39/395(2006.01)
Ｃ１２Ｎ 15/09(2006.01)
Ｃ１２Ｎ 15/13(2006.01)
Ｃ１２Ｎ 15/12(2006.01)
Ｃ１２Ｎ 15/24(2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ１２Ｎ　5/0783
Ｃ１２Ｎ　5/12　　ＺＮＡ
Ａ６１Ｋ 35/17　　Ｚ
Ａ６１Ｐ 33/08
Ａ６１Ｋ 39/395　　Ｎ
Ａ６１Ｋ 39/395　　Ｄ
Ｃ１２Ｎ 15/09　１００
Ｃ１２Ｎ 15/13
Ｃ１２Ｎ 15/12
Ｃ１２Ｎ 15/24

【手続補正書】
【提出日】令和5年6月1日(2023.6.1)
【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】
複数のナチュラルキラー（ＮＫ）細胞を含む、がん免疫療法のための遺伝子操作されたＮＫ細胞集団であって、ここで、
複数のＮＫ細胞は、（ｉ）細胞外リガンド結合ドメイン、（ｉｉ）膜貫通ドメイン、および（ｉｉｉ）ＯＸ－４０サブドメインおよびＣＤ３ゼータサブドメインを含む細胞傷害性シグナル伝達複合体を含む細胞傷害性受容体を発現するように操作され、
ＮＫ細胞は膜結合インターロイキン１５（ＩＬ－１５）を発現するように操作され、
ＮＫ細胞は、ＣＩＳＨ遺伝子によってコードされるサイトカイン誘導性ＳＨ２含有（ＣＩＳ）タンパク質を減少したレベルで発現するように遺伝子編集されていないＮＫ細胞と比較して、減少したレベルでＣＩＳを発現するように遺伝子編集され、ここで減少したＣＩＳ発現はＣＩＳＨ遺伝子の編集を介して操作され、ならびに

遺伝子操作されたＮＫ細胞は、天然レベルのＣＩＳを発現するＮＫ細胞と比較して、増大した増殖能力、標的細胞に対する増大した細胞傷害性、および増大した持続性のうちの１つ以上を示す、遺伝子操作されたＮＫ細胞集団。

【請求項２】

細胞外リガンド結合ドメインが、ＣＤ１９、ＣＤ７０、ＣＤ１２３、Ｈｅｒ２、メソテリン、クラウジン６、ＢＣＭＡ、ＰＤ－Ｌ１またはＥＧＦＲに対する指向性を有する受容体を含む、請求項１に記載の遺伝子操作されたＮＫ細胞集団。

【請求項３】

細胞外リガンド結合ドメインが、ＣＤ１９に対する指向性を有する受容体を含む、請求項１または２に記載の遺伝子操作されたＮＫ細胞集団。

【請求項４】

細胞外リガンド結合ドメインが、ＣＤ７０に対する指向性を有する受容体を含む、請求項１または２に記載の遺伝子操作されたＮＫ細胞集団。

【請求項５】

膜貫通ドメインがＣＤ８αヒンジを含む、請求項１～４のいずれか一項に記載の遺伝子操作されたＮＫ細胞集団。

【請求項６】

膜貫通ドメインがＣＤ８α膜貫通領域を含む、請求項１～５のいずれか一項に記載の遺伝子操作されたＮＫ細胞集団。

【請求項７】

細胞傷害性受容体が、（ｉ）ＣＤ１９またはＣＤ７０に対する指向性を有する受容体を含む細胞外リガンド結合ドメイン、（ｉｉ）ＣＤ８膜貫通ドメイン、および（ｉｉｉ）ＯＸ４０共刺激サブドメインおよびＣＤ３ｚ共刺激サブドメインを含む細胞傷害性シグナル伝達複合体を含む、請求項１～６のいずれか一項に記載の遺伝子操作されたＮＫ細胞集団。

【請求項８】

ＮＫ細胞が検出可能なレベルのＣＩＳを発現しない、請求項１～７のいずれか一項に記載の遺伝子操作されたＮＫ細胞集団。

【請求項９】

ＮＫ細胞が、Ｃｂｌプロトオンコジーンｂタンパク質（ＣＢＬＢ）、形質転換増殖因子ベータ受容体（ＴＧＦＢＲ）、ベータ－２マイクログロブリン（Ｂ２Ｍ）、クラスＩＩ主要組織適合性複合体トランスアクチベーター（ＣＩＩＴＡ）、ナチュラルキラーグループ２、メンバーＡ（ＮＫＧ２Ａ）ＴＲＩＭ２９、ＳＯＣＳ２、ＣＤ４７またはその組み合わせからなる群より選択される標的タンパク質を、該標的タンパク質を減少したレベルで発現するように遺伝子編集されていないＮＫ細胞と比較して、減少したレベルで発現するように遺伝子編集される、請求項１～８のいずれか一項に記載の遺伝子操作されたＮＫ細胞集団。

【請求項１０】

ＮＫ細胞が、ＣＢＬＢを減少したレベルで発現するように遺伝子編集されていないＮＫ細胞と比較して、減少したレベルでＣＢＬＢを発現するようにさらに遺伝子編集される、請求項１～９のいずれか一項に記載の遺伝子操作されたＮＫ細胞集団。

【請求項１１】

複数のナチュラルキラー（ＮＫ）細胞を含む、遺伝子操作されたＮＫ細胞集団であって、ここで、

複数のＮＫ細胞は、（ｉ）ＣＤ１９またはＣＤ７０に対する指向性を有する受容体を含む細胞外リガンド結合ドメイン、（ｉｉ）膜貫通ドメイン、および（ｉｉｉ）ＯＸ－４０サブドメインおよびＣＤ３ゼータサブドメインを含む細胞傷害性シグナル伝達複合体を含む細胞傷害性受容体を発現するように操作され、

ＮＫ細胞は膜結合インターロイキン１５（ＩＬ－１５）を発現するように操作され、

ＮＫ細胞は、（ａ）ＣＩＳＨ遺伝子によってコードされるサイトカイン誘導性ＳＨ２含

有（ＣＩＳ）タンパク質、および（ｂ）ＣＢＬＢ遺伝子によってコードされるＣｂｌプロトオンコジーンＢタンパク質（ＣＢＬＢ）タンパク質を、ＣＩＳおよびＣＢＬＢを減少したレベルで発現するように遺伝子編集されていないＮＫ細胞と比較して、減少したレベルで発現するように遺伝子編集され、ここで減少したＣＩＳおよびＣＢＬＢ発現はＣＩＳＨおよびＣＢＬＢ遺伝子の編集を介して操作され、ならびに

遺伝子操作されたＮＫ細胞は、天然レベルのＣＩＳを発現するＮＫ細胞と比較して、増大した増殖能力、標的細胞に対する増大した細胞傷害性、および増大した持続性のうちの１つ以上を示す、遺伝子操作されたＮＫ細胞集団。

【請求項１２】

ＮＫ細胞が、ＣＤ４７またはＨＬＡ－Ｅを発現するようにさらに遺伝子編集される、請求項１～１１のいずれか一項に記載の遺伝子操作されたＮＫ細胞集団。

【請求項１３】

ＮＫ細胞が、ＮＫ細胞による少なくとも１つの免疫チェックポイントタンパク質の発現を破壊するようにさらに遺伝子編集される、請求項１～１２のいずれか一項に記載の遺伝子操作されたＮＫ細胞集団。

【請求項１４】

少なくとも１つの免疫チェックポイントタンパク質が、ＣＴＬＡ４、ＰＤ－１、リンパ球活性化遺伝子（ＬＡＧ－３）、ＮＫＧ２Ａ受容体、ＫＩＲ２ＤＬ－１、ＫＩＲ２ＤＬ－２、ＫＩＲ２ＤＬ－３、ＫＩＲ２ＤＳ－１および／またはＫＩＲ２ＤＡ－２、ならびにその組み合わせから選択される、請求項１３に記載の遺伝子操作されたＮＫ細胞集団。

【請求項１５】

遺伝子操作されたＮＫ細胞集団が遺伝子操作されたＴ細胞集団をさらに含み、ここで、

Ｔ細胞集団が実質的に非同種反応性である、および少なくとも１つの遺伝子編集されたＴ細胞受容体（ＴＣＲ）のサブユニットを含み、それにより、非同種反応性Ｔ細胞がレシピエント対象の細胞に対して同種反応性作用を示さない、

Ｔ細胞集団が、ＣＤ１９、ＣＤ１２３、ＣＤ７０、Ｈｅｒ２、メソテリン、クラウジン６、ＢＣＭＡ、ＰＤ－Ｌ１、ＥＧＦＲ、およびその組み合わせからなる群から選択される腫瘍マーカーに対する指向性を有するキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）を発現するように操作される、請求項１～１４のいずれか一項に記載の遺伝子操作されたＮＫ細胞集団。

【請求項１６】

Ｔ細胞により発現されるＣＡＲがＣＤ１９に対する指向性を有する、請求項１５に記載の遺伝子操作されたＮＫ細胞集団。

【請求項１７】

修飾されたＴ細胞のＴＣＲサブユニットがＴＣＲαである、請求項１５または１６に記載の遺伝子操作されたＮＫ細胞集団。

【請求項１８】

Ｔ細胞のＴＣＲへの修飾により、Ｔ細胞集団の少なくとも９０％が検出可能なレベルのＴＣＲを発現しなくなる、請求項１５～１７のいずれか一項に記載の遺伝子操作されたＮＫ細胞集団。

【請求項１９】

Ｔ細胞が、

（ａ）ＣＩＳ、ＴＧＦＢＲ、Ｂ２Ｍ、およびＣＩＩＴＡのうちの１つ以上の発現を減少させるように遺伝子編集されていないＴ細胞と比較して、ＣＩＳ、ＴＧＦＢＲ、Ｂ２Ｍ、およびＣＩＩＴＡのうちの１つ以上の発現を減少させる、

（ｂ）ＴＲＩＭ２９およびＳＯＣＳ２のうちの１つ以上の発現を減少させる、

（ｃ）ＣＴＬＡ４、ＰＤ－１、およびＬＡＧ－３から選択される少なくとも１つの免疫チェックポイントタンパク質の発現を破壊する、または

（ｄ）ＣＤ４７もしくはＨＬＡ－Ｅを発現する、

ようにさらに遺伝子編集される、請求項１５～１８のいずれか一項に記載の遺伝子操作されたＮＫ細胞集団。

【請求項２０】
発現を減少させるための遺伝子編集または発現を誘導するための遺伝子編集が、ＣＲＩＳＰＲ－Ｃａｓシステム、ジンクフィンガーヌクレアーゼ（ＺＦＮ）、または転写アクチベーター様エフェクターヌクレアーゼ（ＴＡＬＥＮ）を用いて行われる、請求項１～１９のいずれか一項に記載の遺伝子操作されたＮＫ細胞集団。
【請求項２１】
ＣＲＩＳＰＲ－Ｃａｓシステムが、Ｃａｓ９、Ｃｓｎ２、Ｃａｓ４、Ｃｐｆ１、Ｃ２ｃ１、Ｃ２ｃ３、Ｃａｓ１３ａ、Ｃａｓ１３ｂ、Ｃａｓ１３ｃ、およびその組み合わせから選択されるＣａｓを含む、請求項２０に記載の遺伝子操作されたＮＫ細胞集団。
【請求項２２】
ＣＤ８αヒンジが配列番号２に記載のアミノ酸配列を含む、請求項１～２１のいずれか一項に記載の遺伝子操作されたＮＫ細胞集団。
【請求項２３】
ＣＤ８α膜貫通領域が配列番号４に記載のアミノ酸配列を含む、請求項１～２２のいずれか一項に記載の遺伝子操作されたＮＫ細胞集団。
【請求項２４】
ＯＸ４０サブドメインが、配列番号６に記載のアミノ酸配列を含む、請求項１～２３のいずれか一項に記載の遺伝子操作されたＮＫ細胞集団。
【請求項２５】
ＣＤゼータサブドメインが、配列番号８に記載のアミノ酸配列を含む、請求項１～２４のいずれか一項に記載の遺伝子操作されたＮＫ細胞集団。
【請求項２６】
ｍｂＩＬ１５が、配列番号１２に記載のアミノ酸配列を含む、請求項１～２５のいずれか一項に記載の遺伝子操作されたＮＫ細胞集団。
【請求項２７】
請求項１～２６のいずれか一項に記載の遺伝子操作されたＮＫ細胞集団を含む、対象におけるがんの処置のための医薬組成物。
【請求項２８】
請求項１～２６のいずれか一項に記載の遺伝子操作されたＮＫ細胞集団を含む、対象におけるがんの処置における使用のための医薬組成物。
【請求項２９】
がんが、乳がん、子宮頸がん、結腸がん、神経膠芽腫、白血病、リンパ腫、肺がん、黒色腫、卵巣がん、鼻咽頭がんおよび腎細胞がんである、請求項２７または２８に記載の医薬組成物。
【請求項３０】
遺伝子操作されたＮＫ細胞が、対象と同種である、請求項２７または２８に記載の医薬組成物。
【請求項３１】
遺伝子操作されたＮＫ細胞および遺伝子操作されたＴ細胞が、対象と同種である、請求項２７または２８に記載の医薬組成物。