【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4年5月2日(2022.5.2)

【国際公開番号】WO2019/210057
【公表番号】特表2021-521848(P2021-521848A)
【公表日】令和3年8月30日(2021.8.30)
【出願番号】特願2020-560314(P2020-560314)
【国際特許分類】
C12N 15/12(2006.01)
C12N 15/11(2006.01)
C12N 15/55(2006.01)
C12N 15/31(2006.01)
C12N 15/09(2006.01)
C12N 5/10(2006.01)
C12N 1/15(2006.01)
C12N 1/19(2006.01)
C12N 1/21(2006.01)
C12N 15/86(2006.01)
C12N 5/0783(2010.01)
A61K 35/17(2015.01)
A61P 37/02(2006.01)
A61P 37/06(2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ１２Ｎ １５/１２
Ｃ１２Ｎ １５/１１ ＺＺＮＡ
Ｃ１２Ｎ １５/５５
Ｃ１２Ｎ １５/３１
Ｃ１２Ｎ １５/０９ １１０
Ｃ１２Ｎ ５/１０
Ｃ１２Ｎ １/１５
Ｃ１２Ｎ １/１９
Ｃ１２Ｎ １/２１
Ｃ１２Ｎ １５/８６ Ｚ
Ｃ１２Ｎ ５/０７８３
Ａ６１Ｋ ３５/１７ Ｚ
Ａ６１Ｐ ３７/０２
Ａ６１Ｐ ３７/０６

【手続補正書】
【提出日】令和4年4月21日(2022.4.21)
【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】
ネイキッドなFKBP－ラパマイシン結合（FRB）ドメインポリペプチドをコードするポリヌクレオチド配列を含む核酸であって、

該ネイキッドなFRBドメインポリペプチドが、配列番号１に示されるアミノ酸配列と少なくとも90％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、核酸。
【請求項２】
請求項１に記載の核酸を含む、ベクター。
【請求項３】
ウイルスを使用しないベクターである、請求項２に記載のベクター。
【請求項４】
ウイルスベクターである、請求項２に記載のベクター。
【請求項５】
レンチウイルスベクターである、請求項４に記載のベクター。
【請求項６】
アデノ随伴ウイルス（AAV）ベクターである、請求項４に記載のベクター。
【請求項７】
前記ネイキッドなFRBドメインポリペプチドが、配列番号１に示されるアミノ酸配列と少なくとも95％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項２～６のいずれか一項に記載のベクター。
【請求項８】
前記ネイキッドなFRBドメインポリペプチドが、配列番号１に示されるアミノ酸配列を含む、請求項２～７のいずれか一項に記載のベクター。
【請求項９】
前記ネイキッドなFRBドメインポリペプチドが、T2098L置換を含む、請求項２～６のいずれか一項に記載のベクター。
【請求項１０】
前記ネイキッドなFRBドメインポリペプチドが、配列番号２に示されるアミノ酸配列を含む、請求項２～６のいずれか一項に記載のベクター。
【請求項１１】
FK506結合タンパク質（FKBP）ドメインを含む第１の細胞外結合ドメイン、第１の膜貫通ドメインおよび第１のシグナル伝達ドメインを含む第１の化学誘導シグナル伝達複合体（CISC）構成要素をコードする第１のポリヌクレオチド；
FKBP－ラパマイシン結合（FRB）ドメインを含む第２の細胞外結合ドメイン、第２の膜貫通ドメインおよび第２のシグナル伝達ドメインを含む第２のCISC構成要素をコードする第２のポリヌクレオチド；および
請求項１に記載の核酸
を含むシステムであって、
該第１のCISC構成要素および該第２のCISC構成要素が、ラパマイシン、ラパログ、ラパマイシン代謝物またはIMID系薬物の存在下で二量体化して、シグナル伝達能を有するCISCを形成することを特徴とする、システム。
【請求項１２】
前記ラパログが、エベロリムス、CCI-779、C20-メタリルラパマイシン、C16-（S）-3-メチルインドールラパマイシン、C16-iRap、AP21967、ミコフェノール酸ナトリウム、塩酸ベニジピン、AP1903もしくはAP23573；または
前記IMID系薬物が、サリドマイド、ポマリドミド、レナリドミドもしくはIMID系薬物類似体である、
請求項１１に記載のシステム。
【請求項１３】
前記第１のCISC構成要素が第１のヒンジドメインを含み、前記第２のCISC構成要素が第２のヒンジドメインを含む、請求項１１または１２に記載のシステム。
【請求項１４】
ベクターが、前記第１のポリヌクレオチド、前記第２のポリヌクレオチド、および／または前記核酸を含む、請求項１１～１３のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項１５】
前記第１のシグナル伝達ドメインが、IL-2受容体サブユニットγ（IL2Rγ）ドメインを含み、前記第２のシグナル伝達ドメインが、IL-2受容体サブユニットβ（IL2Rβ）ドメインを含む；または
前記第２のシグナル伝達ドメインが、IL2Rγドメインを含み、前記第１のシグナル伝達ドメインが、IL2Rβドメインを含む、
請求項１１～１４のいずれか一項に記載のシステム。
【請求項１６】
前記IL2Rγドメインが、配列番号５に示されるアミノ酸配列と少なくとも95％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項１５に記載のシステム。
【請求項１７】
前記IL2Rβドメインが、配列番号７に示されるアミノ酸配列と少なくとも95％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項１５または１６に記載のシステム。
【請求項１８】
前記第１の細胞外結合ドメインの前記FKBPドメインが、配列番号６に示されるアミノ酸配列と少なくとも95％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項１１～１７のいずれか一項に記載のシステム。
【請求項１９】
前記第２の細胞外結合ドメインの前記FRBドメインが、配列番号１に示されるアミノ酸配列と少なくとも95％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項１１～１８のいずれか一項に記載のシステム。
【請求項２０】
請求項１に記載の核酸、請求項２～１０のいずれか一項に記載のベクター、または請求項１１～１９のいずれか一項に記載のシステムを含む、細胞。
【請求項２１】
Ｔリンパ球または前駆Ｔ細胞である、請求項２０に記載の細胞。
【請求項２２】
制御性Ｔ細胞である、請求項２０または２１に記載の細胞。
【請求項２３】
ＦＯＸＰ３＋制御性Ｔ細胞である、請求項２０～２２のいずれか一項に記載の細胞。
【請求項２４】
ＣＤ４＋Ｔ細胞またはＣＤ８＋Ｔ細胞である、請求項２０～２３のいずれか一項に記載の細胞。
【請求項２５】
前記第１のCISC構成要素が、FKBPドメイン、第１の膜貫通ドメインおよびIL2Rγドメインを含み、ならびに
前記第２のCISC構成要素が、FRBドメイン、第２の膜貫通ドメインおよびIL2Rβドメインを含む、
請求項２０～２４のいずれか一項に記載の細胞。
【請求項２６】
前記第１の膜貫通ドメインが、IL2Rγ膜貫通ドメインを含み、前記第２の膜貫通ドメインが、IL2Rβ膜貫通ドメインを含む、請求項２５に記載の細胞。
【請求項２７】
前記第１のCISC構成要素のタンパク質配列が、配列番号９、配列番号１０、配列番号１１または配列番号１２に示される配列と少なくとも95％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項２０～２６のいずれか一項に記載の細胞。
【請求項２８】
前記第２のCISC構成要素のタンパク質配列が、配列番号１３、配列番号１４、配列番号１５または配列番号２４に示される配列と少なくとも95％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項２０～２６のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項２９】
前記第１のCISC構成要素のタンパク質配列が、配列番号９、配列番号１０、配列番号１１または配列番号１２に示される配列と少なくとも98％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項２０～２６のいずれか一項に記載の細胞。
【請求項３０】
前記第２のCISC構成要素のタンパク質配列が、配列番号１３、配列番号１４、配列番号１５または配列番号２４に示される配列と少なくとも98％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項２０～２７のいずれか一項に記載の細胞。
【請求項３１】
細胞を作製するための方法であって、請求項１に記載の核酸、請求項２～１０のいずれか一項に記載のベクター、または請求項１１～１９のいずれか一項に記載のシステムを細胞に導入する工程を含む、方法。
【請求項３２】
前記細胞が、Ｔリンパ球または前駆Ｔ細胞である、請求項３１に記載の方法。
【請求項３３】
前記細胞が、ＣＤ４＋Ｔ細胞またはＣＤ８＋Ｔ細胞である、請求項３１または３２に記載の方法。
【請求項３４】
前記細胞が、制御性Ｔ細胞である、請求項３１～３３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３５】
前記細胞が、ＦＯＸＰ３＋制御性Ｔ細胞である、請求項３１～３４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３６】
前記第１のCISC構成要素をコードする第１のポリヌクレオチド；
前記第２のCISC構成要素をコードする第２のポリヌクレオチド；および
標的ゲノム遺伝子座内の標的配列に相補的なスペーサーを含むガイドRNA（gRNA）、
または該gRNAをコードする核酸
を細胞に導入する工程をさらに含み、
ここで前記第１のCISC構成要素をコードする第１のポリヌクレオチド、前記第２のCISC構成要素をコードする第２のポリヌクレオチドおよび請求項２～１０のいずれか一項に記載のベクターからなる群から選択される１つ以上がドナーカセットを含むドナー鋳型に含まれる、
請求項３１～３５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３７】
前記gRNAが、配列番号４０、配列番号４１、配列番号４２、配列番号４３、配列番号４４および配列番号４５のいずれかに示される核酸配列を含む、請求項３６に記載の方法。
【請求項３８】
DNAエンドヌクレアーゼまたはDNAエンドヌクレアーゼをコードする核酸をさらに含み、
該DNAエンドヌクレアーゼと前記gRNAの会合により形成された複合体によって、細胞の前記標的ゲノム遺伝子座への前記ドナーカセットの標的化された組み込みが促され、遺伝子組換え細胞が作製されるように、前記DNAエンドヌクレアーゼ、前記gRNAおよび前記ドナー鋳型が構成されている、請求項３６または３７に記載の方法。