

【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23日(2023.6.23)

【国際公開番号】WO2020/227474
【公表番号】特表2022-531719(P2022-531719A)
【公表日】令和4年7月8日(2022.7.8)
【年通号数】公開公報(特許)2022-124
【出願番号】特願2021-566152(P2021-566152)
【国際特許分類】

10

C 1 2 N 15/62(2006.01)
C 1 2 N 5/10(2006.01)
C 0 7 K 19/00(2006.01)
C 1 2 N 15/63(2006.01)
C 1 2 N 15/864(2006.01)
C 1 2 N 15/861(2006.01)
C 1 2 N 15/869(2006.01)
C 1 2 N 15/867(2006.01)
C 1 2 N 15/863(2006.01)
A 6 1 K 35/17(2015.01)
A 6 1 P 35/00(2006.01)
A 6 1 P 31/00(2006.01)
A 6 1 P 29/00(2006.01)
A 6 1 P 35/02(2006.01)
C 0 7 K 14/705(2006.01)
C 1 2 N 5/0783(2010.01)
C 0 7 K 14/085(2006.01)
C 0 7 K 16/28(2006.01)
C 1 2 P 21/08(2006.01)
C 1 2 P 21/02(2006.01)

20

【F I】

C 1 2 N 15/62 Z
C 1 2 N 5/10 Z N A
C 0 7 K 19/00
C 1 2 N 15/63 Z
C 1 2 N 15/864 1 0 0 Z
C 1 2 N 15/861 Z
C 1 2 N 15/869 Z
C 1 2 N 15/867 Z
C 1 2 N 15/863 Z
A 6 1 K 35/17 Z
A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 31/00
A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 35/02
C 0 7 K 14/705
C 1 2 N 5/0783
C 0 7 K 14/085
C 0 7 K 16/28
C 1 2 P 21/08

30

40

50

C 1 2 P 21/02

C

【手続補正書】

【提出日】令和5年6月15日(2023.6.15)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0186

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0186】

10

1. CD33 D A R I C シグナル伝達構成要素

「D A R I C シグナル伝達構成要素」、「CD33 D A R I C シグナル伝達構成要素」、「D A R I C シグナル伝達ポリペプチド」、または「CD33 D A R I C シグナル伝達ポリペプチド」は、同義に使用され、一つ以上の多量体形成ドメイン、膜貫通ドメイン、および一つ以上の細胞内シグナル伝達ドメインを含むポリペプチドを指す。特定の実施形態において、D A R I C シグナル伝達構成要素は、多量体形成ドメイン、膜貫通ドメイン、共刺激ドメイン、および／または一次シグナル伝達ドメインを含む。特定の実施形態において、D A R I C シグナル伝達構成要素は、第一の多量体形成ドメイン、第一の膜貫通ドメイン、第一の共刺激ドメイン、および／または一次シグナル伝達ドメインを含む。

20

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0312

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0312】

本明細書において使用される場合、「条件付き発現」とは、限定されないが、誘導性発現、抑制性発現、特定の生理学的状態、生物学的状態もしくは疾患状態にある細胞または組織での発現をはじめとする条件付き発現の任意の型を指す場合がある。この定義は、細胞型または組織に特異的な発現を除外することは意図されない。ある実施形態は、対象となるポリヌクレオチドの条件付き発現を提供するものであり、例えば発現は、細胞、組織、生物体を、ポリヌクレオチドが発現される処理または条件、または対象となるポリヌクレオチドにコードされるポリペプチドの発現が増加もしくは減少する処理または条件に曝すことにより制御される。

30

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0438

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0438】

40

全般に、以下の特許請求の範囲において、使用された用語は、特許請求の範囲を、本明細書および特許請求の範囲に開示されている特定の実施形態に限定させるものと解釈されるべきではないが、かかる特許請求の範囲が権利を与える等価物の完全な範囲と共に全ての可能な実施形態を含むものと解釈されるべきである。したがって、請求の範囲は、本開示により限定されない。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目1)

非天然細胞であって、

(a) F R B 多量体形成ドメインポリペプチドもしくはそのバリエーション、C D 8 α 膜貫通ドメインもしくはC D 4 膜貫通ドメイン、C D 1 3 7 共刺激ドメイン、および／または

50

C D 3 ζ 一次シグナル伝達ドメインを含む、第一のポリペプチドと、

(b) 配列番号 2 ～ 2 1 のいずれか一つに記載のアミノ酸配列を有する抗 C D 3 3 V H H 抗体、F K B P 多量体形成ドメインポリペプチドまたはそのバリエーション、および C D 4 膜貫通ドメインまたは C D 8 α 膜貫通ドメインを含む第二のポリペプチド、を含み、架橋因子は、前記非天然細胞表面上のポリペプチド複合体の形成を促進し、前記架橋因子は、前記第一および第二のポリペプチドの多量体形成ドメインと関連付けられ、それらの間に配置される、非天然細胞。

(項目 2)

前記 F K B P 多量体形成ドメインが、F K B P 1 2 である、項目 1 に記載の非天然細胞。

10

(項目 3)

前記 F R B ポリペプチドが、F R B T 2 0 9 8 L である、項目 1 または項目 2 に記載の非天然細胞。

(項目 4)

前記架橋因子が、A P 2 1 9 6 7、シロリムス、エベロリムス、ノボリムス、ピメクロリムス、リダフォロリムス、タクロリムス、テムシロリムス、ウミロリムス、およびゾタロリムスからなる群から選択される、項目 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目 5)

前記第一のポリペプチドが、シグナルペプチド、C D 8 α 膜貫通ドメイン、C D 1 3 7 共刺激ドメイン、および C D 3 ζ 一次シグナル伝達ドメインを含む、項目 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

20

(項目 6)

前記第二のポリペプチドが、シグナルペプチドおよび C D 4 膜貫通ドメインを含む、項目 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目 7)

前記第二のポリペプチドが、共刺激ドメインを含む、項目 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目 8)

前記第二のポリペプチドの前記共刺激ドメインが、T o l l 様受容体 1 (T L R 1)、T L R 2、T L R 3、T L R 4、T L R 5、T L R 6、T L R 7、T L R 8、T L R 9、T L R 1 0、カスパーゼ動員ドメインファミリーメンバー 1 1 (C A R D 1 1)、C D 2、C D 7、C D 2 7、C D 2 8、C D 3 0、C D 4 0、C D 5 4 (I C A M)、C D 8 3、C D 9 4、C D 1 3 4 (O X 4 0)、C D 1 3 7 (4-1 B B)、C D 2 7 8 (I C O S)、D N A X 活性化タンパク質 1 0 (D A P 1 0)、T 細胞ファミリーメンバー 1 の活性化のためのリンカー (L A T)、7 6 k D の S H 2 ドメイン含有白血球タンパク質 (S L P 7 6)、T 細胞受容体関連膜貫通アダプター 1 (T R A T 1)、T N F R 2、T N F R S 1 4、T N F R S 1 8、T N R F S 2 5、および T 細胞受容体関連タンパク質キナーゼ 7 0 のゼータ鎖 (Z A P 7 0) からなる群から選択される共刺激分子から選択される、項目 7 に記載の非天然細胞。

30

(項目 9)

前記第二のポリペプチドの前記共刺激ドメインが、O X 4 0 または T N F R 2 から単離された共刺激ドメインである、項目 7 または項目 8 に記載の非天然細胞。

40

(項目 1 0)

前記第二のポリペプチドが、配列番号 2 2 ～ 3 1 のいずれか一つに記載される配列を含む、項目 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目 1 1)

非天然細胞であって、

(a) F R B 多量体形成ドメインポリペプチドもしくはそのバリエーション、C D 8 α 膜貫通ドメインもしくは C D 4 膜貫通ドメイン、C D 1 3 7 共刺激ドメイン、および / または C D 3 ζ 一次シグナル伝達ドメインを含む、第一のポリペプチドと、

50

(b) 配列番号 2 ～ 21 のいずれか一つに記載のアミノ酸配列を有する抗 CD33 VHH 抗体、FKBP 多量体形成ドメインポリペプチドまたはそのバリエーション、および CD4 膜貫通ドメインまたは CD8 α 膜貫通ドメインを含む、第二のポリペプチドと、

(c) 前記第一および第二のポリペプチドの多量体形成ドメインと関連付けられ、それらの間に配置される架橋因子、を含むポリペプチド複合体を含む、非天然細胞。

(項目 12)

前記 FKBP 多量体形成ドメインが、FKBP12 である、項目 11 に記載の非天然細胞。

(項目 13)

前記 FRB ポリペプチドが、FRB T2098L である、項目 11 または項目 12 に記載の非天然細胞。

10

(項目 14)

前記架橋因子が、AP21967、シロリムス、エベロリムス、ノボリムス、ピメクロリムス、リダフォロリムス、タクロリムス、テムシロリムス、ウミロリムス、およびゾタロリムスからなる群から選択される、項目 11 ～ 13 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目 15)

前記第一のポリペプチドが、シグナルペプチド、CD8 α 膜貫通ドメイン、CD137 共刺激ドメイン、および CD3 ζ 一次シグナル伝達ドメインを含む、項目 11 ～ 14 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

20

(項目 16)

前記第二のポリペプチドが、シグナルペプチドおよび CD4 膜貫通ドメインを含む、項目 11 ～ 15 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目 17)

前記第二のポリペプチドが、共刺激ドメインを含む、項目 11 ～ 16 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目 18)

前記第二のポリペプチドの前記共刺激ドメインが、Toll様受容体 1 (TLR1)、TLR2、TLR3、TLR4、TLR5、TLR6、TLR7、TLR8、TLR9、TLR10、カスパーゼ動員ドメインファミリーメンバー 11 (CARD11)、CD2、CD7、CD27、CD28、CD30、CD40、CD54 (ICAM)、CD83、CD94、CD134 (OX40)、CD137 (4-1BB)、CD278 (ICOS)、DNAX 活性化タンパク質 10 (DAP10)、T 細胞ファミリーメンバー 1 の活性化のためのリンカー (LAT)、76 kD の SH2 ドメイン含有白血球タンパク質 (SLP76)、T 細胞受容体関連膜貫通アダプター 1 (TRAT1)、TNFR2、TNFRS14、TNFRS18、TNFRS25、および T 細胞受容体関連タンパク質キナーゼ 70 のゼータ鎖 (ZAP70) からなる群から選択される共刺激分子から選択される、項目 17 に記載の非天然細胞。

30

(項目 19)

前記第二のポリペプチドの前記共刺激ドメインが、OX40 または TNFR2 から単離された共刺激ドメインである、項目 17 または項目 18 に記載の非天然細胞。

40

(項目 20)

前記第二のポリペプチドが、配列番号 22 ～ 31 のいずれか一つに記載される配列を含む、項目 11 ～ 19 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目 21)

前記細胞が、造血細胞である、項目 1 ～ 20 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目 22)

前記細胞が、T 細胞、 $\alpha\beta$ T 細胞、または $\gamma\delta$ T 細胞である、項目 1 ～ 21 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目 23)

50

前記細胞が、 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ および／または $CD8^+$ 細胞である、項目1～22のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目24)

前記細胞が、免疫エフェクター細胞である、項目1～23のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目25)

前記細胞が、細胞傷害性Tリンパ球(CTL)、腫瘍浸潤リンパ球(TIL)、またはヘルパーT細胞である、項目1～24のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目26)

前記細胞が、ナチュラルキラー(NK)細胞またはナチュラルキラーT(NKT)細胞である、項目1～25のいずれか一項に記載の非天然細胞。

10

(項目27)

前記細胞の源は、末梢血単核細胞、骨髄、リンパ節組織、臍帯血、胸腺組織、感染部位の組織、腹水、胸水、脾臓組織または腫瘍である、項目1～26のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目28)

前記FRB多量体形成ドメインおよび前記FKBP多量体形成ドメインが、前記第一のポリペプチドおよび前記第二のポリペプチドが発現されるとき、細胞外に局在する、項目1～27のいずれか一項に記載の非天然細胞。

(項目29)

20

融合ポリペプチドであって、

(a) FRB多量体形成ドメインポリペプチドもしくはそのバリエーション、 $CD8\alpha$ 膜貫通ドメインもしくは $CD4$ 膜貫通ドメイン、 $CD137$ 共刺激ドメイン、および／または $CD3\zeta$ 一次シグナル伝達ドメインを含む、第一のポリペプチドと、

(b) ポリペプチド切断シグナル、ならびに

(c) 配列番号2～21のいずれか一項に記載のアミノ酸配列を有する抗 $CD33$ VHH抗体、FKBP多量体形成ドメインポリペプチドまたはそのバリエーション、および $CD4$ 膜貫通ドメインまたは $CD8\alpha$ 膜貫通ドメインを含む、第二のポリペプチド、を含む、融合ポリペプチド。

(項目30)

30

前記FKBP多量体形成ドメインが、FKBP12である、項目29に記載の融合ポリペプチド。

(項目31)

前記FRBポリペプチドが、FRB T2098Lである、項目29または項目30に記載の融合ポリペプチド。

(項目32)

前記架橋因子が、AP21967、シロリムス、エベロリムス、ノボリムス、ピメクロリムス、リダフォロリムス、タクロリムス、テムシロリムス、ウミロリムス、およびゾタロリムスからなる群から選択される、項目29～31のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

40

(項目33)

前記第一のポリペプチドが、シグナルペプチド、 $CD8\alpha$ 膜貫通ドメイン、 $CD137$ 共刺激ドメイン、および $CD3\zeta$ 一次シグナル伝達ドメインを含む、項目29～32のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

(項目34)

前記第二のポリペプチドが、シグナルペプチドおよび $CD4$ 膜貫通ドメインを含む、項目29～33のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

(項目35)

前記融合ポリペプチドが、配列番号32～41のいずれか一つに記載の配列を含む、項目29～34のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

50

(項目 36)

前記第二のポリペプチドが、共刺激ドメインを含む、項目 29～35 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

(項目 37)

前記第二のポリペプチドの前記共刺激ドメインが、Toll様受容体 1 (TLR1)、TLR2、TLR3、TLR4、TLR5、TLR6、TLR7、TLR8、TLR9、TLR10、カスパーゼ動員ドメインファミリーメンバー 11 (CARD11)、CD2、CD7、CD27、CD28、CD30、CD40、CD54 (ICAM)、CD83、CD94、CD134 (OX40)、CD137 (4-1BB)、CD278 (ICOS)、DNA X 活性化タンパク質 10 (DAP10)、T細胞ファミリーメンバー 1 の活性化のためのリンカー (LAT)、76 kD の SH2 ドメイン含有白血球タンパク質 (SLP76)、T細胞受容体関連膜貫通アダプター 1 (TRAT1)、TNFR2、TNFRS14、TNFRS18、TNFRS25、および T細胞受容体関連タンパク質キナーゼ 70 のゼータ鎖 (ZAP70) からなる群から選択される共刺激分子から選択される、項目 36 に記載の融合ポリペプチド。

10

(項目 38)

前記第二のポリペプチドの前記共刺激ドメインが、OX40 または TNFR2 から単離された共刺激ドメインである、項目 36 または項目 37 に記載の融合ポリペプチド。

(項目 39)

前記ポリペプチド切断シグナルが、ウイルス自己切断ポリペプチドである、項目 29～38 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

20

(項目 40)

前記ポリペプチド切断シグナルが、ウイルス自己切断 2A ポリペプチドである、項目 29～39 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

(項目 41)

前記ポリペプチド切断シグナルは、口蹄疫ウイルス (FMDV) (F2A) ペプチド、ウマ鼻炎 A ウイルス (ERAV) (E2A) ペプチド、Thos e a a s i g n a ウイルス (TaV) (T2A) ペプチド、ブタテッシュウウイルス-1 (PTV-1) (P2A) ペプチド、タイロウイルス 2A ペプチド、および脳心筋炎ウイルス 2A ペプチドからなる群から選択されるウイルス自己切断ポリペプチドである、項目 29～40 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

30

(項目 42)

前記融合ポリペプチドが、配列番号 42～61 のいずれか一つに記載の配列を含む、項目 29～41 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

(項目 43)

前記 FRB 多量体形成ドメインおよび前記 FKBP 多量体形成ドメインが、前記第一のポリペプチドおよび前記第二のポリペプチドが発現されるとき、細胞外に局在する、項目 29～42 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

(項目 44)

ポリペプチド複合体であって、

40

(a) FRB 多量体形成ドメインポリペプチドもしくはそのバリエーション、CD8α 膜貫通ドメインもしくは CD4 膜貫通ドメイン、CD137 共刺激ドメイン、および／または CD3ζ 一次シグナル伝達ドメインを含む、第一のポリペプチドと、

(b) 配列番号 2～21 のいずれか一つに記載のアミノ酸配列を有する抗 CD33 VHH 抗体、FKBP 多量体形成ドメインポリペプチドまたはそのバリエーション、および CD4 膜貫通ドメインまたは CD8α 膜貫通ドメインを含む、第二のポリペプチドと、

(c) 前記第一および第二のポリペプチドの前記多量体形成ドメインと関連付けられ、それらの間に配置される架橋因子、を含む、ポリペプチド複合体。

(項目 45)

前記 FKBP 多量体形成ドメインが、FKBP12 である、項目 44 に記載のポリペ

50

チド複合体。

(項目 4 6)

前記 F R B ポリペプチドが、F R B T 2 0 9 8 L である、項目 4 4 または項目 4 5 に記載のポリペプチド複合体。

(項目 4 7)

前記架橋因子が、A P 2 1 9 6 7、シロリムス、エベロリムス、ノボリムス、ピメクロリムス、リダフォロリムス、タクロリムス、テムシロリムス、ウミロリムス、およびゾタロリムスからなる群から選択される、項目 4 4 ~ 4 6 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

(項目 4 8)

前記第一のポリペプチドが、C D 8 α 膜貫通ドメイン、C D 1 3 7 共刺激ドメイン、および C D 3 ζ 一次シグナル伝達ドメインを含む、項目 4 4 ~ 4 7 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

(項目 4 9)

前記第二のポリペプチドが、C D 4 膜貫通ドメインを含む、項目 4 4 ~ 4 8 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

(項目 5 0)

前記第二のポリペプチドが、共刺激ドメインを含む、項目 4 4 ~ 4 9 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

(項目 5 1)

前記第二のポリペプチドの前記共刺激ドメインが、T o l l 様受容体 1 (T L R 1)、T L R 2、T L R 3、T L R 4、T L R 5、T L R 6、T L R 7、T L R 8、T L R 9、T L R 1 0、カスパーゼ動員ドメインファミリーメンバー 1 1 (C A R D 1 1)、C D 2、C D 7、C D 2 7、C D 2 8、C D 3 0、C D 4 0、C D 5 4 (I C A M)、C D 8 3、C D 9 4、C D 1 3 4 (O X 4 0)、C D 1 3 7 (4-1 B B)、C D 2 7 8 (I C O S)、D N A X 活性化タンパク質 1 0 (D A P 1 0)、T 細胞ファミリーメンバー 1 の活性化のためのリンカー (L A T)、7 6 k D の S H 2 ドメイン含有白血球タンパク質 (S L P 7 6)、T 細胞受容体関連膜貫通アダプター 1 (T R A T 1)、T N F R 2、T N F R S 1 4、T N F R S 1 8、T N R F S 2 5、および T 細胞受容体関連タンパク質キナーゼ 7 0 のゼータ鎖 (Z A P 7 0) からなる群から選択される共刺激分子から選択される、項目 5 0 に記載のポリペプチド複合体。

(項目 5 2)

前記第二のポリペプチドの前記共刺激ドメインが、O X 4 0 または T N F R 2 から単離された共刺激ドメインである、項目 5 0 または項目 5 1 に記載のポリペプチド複合体。

(項目 5 3)

前記細胞が、造血細胞である、項目 4 4 ~ 5 2 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

(項目 5 4)

前記細胞が、T 細胞、 $\alpha \beta$ T 細胞、または $\gamma \delta$ T 細胞である、項目 4 4 から項目 5 3 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

(項目 5 5)

前記細胞が、C D 3 $^{+}$ 、C D 4 $^{+}$ 、および / または C D 8 $^{+}$ 細胞である、項目 4 4 ~ 5 4 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

(項目 5 6)

前記細胞が、免疫エフェクター細胞である、項目 4 4 ~ 5 5 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

(項目 5 7)

前記細胞が、細胞傷害性 T リンパ球 (C T L)、腫瘍浸潤リンパ球 (T I L)、またはヘルパー T 細胞である、項目 4 4 ~ 5 6 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

(項目 5 8)

前記細胞が、ナチュラルキラー（NK）細胞またはナチュラルキラーT（NKT）細胞である、項目44～57のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

（項目59）

前記細胞の源が、末梢血単核細胞、骨髄、リンパ節組織、臍帯血、胸腺組織、感染部位由来組織、腹水、胸水、脾臓組織、または腫瘍である、項目44～58のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

（項目60）

前記FRB多量体形成ドメインおよび前記FKBP多量体形成ドメインが、前記第一のポリペプチドおよび前記第二のポリペプチドが発現されるとき、細胞外に局在する、項目44～59のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

10

（項目61）

キメラ抗原受容体（CAR）であって、

- a) 配列番号2～21のいずれか一つに記載のアミノ酸配列を有する抗CD33 VHH抗体、
- b) ヒンジドメイン、
- c) 膜貫通ドメイン、
- d) 一つ以上の細胞内共刺激シグナル伝達ドメイン、および／または
- e) 一次シグナル伝達ドメインを含む、キメラ抗原受容体（CAR）。

（項目62）

前記CARが、5'～3'に：

- a) 配列番号2～21のいずれか一つに記載のアミノ酸配列を有する抗CD33 VHH抗体、
- b) ヒンジドメイン、
- c) 膜貫通ドメイン、
- d) 一つ以上の細胞内共刺激シグナル伝達ドメイン、および／または
- e) 一次シグナル伝達ドメインを含む、項目61に記載のCAR。

20

（項目63）

前記ヒンジドメインおよび膜貫通ドメインが、CD8α、CD27、CD28、CD33、CD37、CD45、CD64、CD71、CD80、CD86、CD134、CD137、CD152、CD154、AMN、およびPD1から単離される、項目61または項目62に記載のCAR。

30

（項目64）

前記一つ以上の共刺激シグナル伝達ドメインが、CD28、CD134、CD137、およびCD278からなる群から選択される共刺激分子から単離される、項目61～63のいずれか一項に記載のCAR。

（項目65）

前記CARが、CD8αシグナルペプチド、CD8αヒンジおよび膜貫通ドメイン、CD134共刺激ドメイン、およびCD3ζ一次シグナル伝達ドメインを含む、61～64のいずれか一つに記載のCAR。

（項目66）

配列番号62～81のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を含むCAR。

40

（項目67）

項目1～28のいずれか一項に記載の第一または第二のポリペプチド、項目29～43のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド、または項目61～66のいずれか一項に記載のCARをコードする、ポリヌクレオチド。

（項目68）

項目1～28のいずれか一項に記載の第一または第二のポリペプチド、項目29～43のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド、または項目61～66のいずれか一項に記載のCARをコードする、cDNA。

（項目69）

50

項目 1 ～ 2 8 のいずれか一項に記載の第一または第二のポリペプチド、項目 2 9 ～ 4 3 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド、または項目 6 1 ～ 6 6 のいずれか一項に記載の C A R をコードする、R N A。

(項目 7 0)

項目 6 7 ～ 6 9 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチドを含む、ベクター。

(項目 7 1)

前記ベクターが、発現ベクターである、項目 7 0 に記載のベクター。

(項目 7 2)

前記ベクターが、トランスポゾンである、項目 7 0 に記載のベクター。

(項目 7 3)

前記ベクターが、p i g g y B A C トランスポゾンまたは S l e e p i n g B e a u t y トランスポゾンである、項目 7 2 に記載のベクター。

(項目 7 4)

前記ベクターが、ウイルスベクターである、項目 7 0 に記載のベクター。

(項目 7 5)

前記ベクターが、アデノウイルスベクター、アデノ随伴ウイルス (A A V) ベクター、ヘルペスウイルスベクター、ワクシニアウイルスベクター、またはレトロウイルスベクターである、項目 7 4 に記載のベクター。

(項目 7 6)

前記レトロウイルスベクターが、レンチウイルスベクターである、項目 7 5 に記載のベクター。

(項目 7 7)

前記レンチウイルスベクターが、ヒト免疫不全ウイルス 1 (H I V - 1)、ヒト免疫不全ウイルス 2 (H I V - 2)、ビスナーマエディウイルス (V M V) ウイルス、ヤギ関節炎脳炎ウイルス (C A E V)、ウマ伝染性貧血ウイルス (E I A V)、ネコ免疫不全ウイルス (F I V)、ウシ免疫不全ウイルス (B I V)、およびサル免疫不全ウイルス (S I V) からなる群から選択される、項目 7 6 に記載のベクター。

(項目 7 8)

項目 1 ～ 2 8 のいずれか一項に記載の第一または第二のポリペプチド、項目 2 9 ～ 4 3 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド、または項目 6 1 ～ 6 6 のいずれか一項に記載の C A R を含む、細胞。

(項目 7 9)

前記細胞が造血細胞である、項目 7 8 に記載の細胞。

(項目 8 0)

前記細胞が免疫エフェクター細胞である、項目 7 8 または 7 9 に記載の細胞。

(項目 8 1)

前記細胞が、T 細胞、 $\alpha \beta$ T 細胞、または $\gamma \delta$ T 細胞である、項目 7 8 ～ 8 0 のいずれか一項に記載の細胞。

(項目 8 2)

前記細胞が、C D 3 ⁺、C D 4 ⁺、C D 8 ⁺、またはその組み合わせを発現する、項目 7 8 ～ 8 1 のいずれか一項に記載の細胞。

(項目 8 3)

前記細胞が、細胞傷害性 T リンパ球 (C T L)、腫瘍浸潤リンパ球 (T I L)、またはヘルパー T 細胞である、項目 7 8 ～ 8 2 のいずれか一項に記載の細胞。

(項目 8 4)

前記細胞が、ナチュラルキラー (N K) 細胞またはナチュラルキラー T (N K T) 細胞である、項目 7 8 ～ 8 3 のいずれか一項に記載の細胞。

(項目 8 5)

項目 1 ～ 2 8 および 7 8 ～ 8 4 のいずれか一項に記載の細胞を含む、組成物。

(項目 8 6)

10

20

30

40

50

生理学的に許容可能な担体および項目 1 ～ 2 8 および 7 8 ～ 8 4 のいずれか一項に記載の細胞を含む、組成物。

(項目 8 7)

項目 8 5 または項目 8 6 に記載の組成物の有効量を対象に投与することを含む、その必要のある前記対象を治療する方法。

(項目 8 8)

癌、感染性疾患、自己免疫性疾患、炎症性疾患および免疫不全の少なくとも一つの症状、もしくはそれらと関連する状態を治療、予防または改善する方法であって、項目 8 5 または項目 8 6 に記載の組成物の有効量を前記対象に投与することを含む、方法。

(項目 8 9)

項目 8 5 または項目 8 6 に記載の組成物の有効量を前記対象に投与することを含む、固形癌を治療する方法。

(項目 9 0)

前記固形癌が、肺癌、扁平上皮癌、結腸直腸癌、膵癌、乳癌、甲状腺癌、膀胱癌、子宮頸癌、食道癌、卵巣癌、胃癌、子宮内膜癌、または脳癌からなる群から選択される、項目 8 9 に記載の方法。

(項目 9 1)

前記固形癌が、非小細胞肺癌、頭頸部扁平上皮癌、結腸直腸癌、膵癌、乳癌、甲状腺癌、膀胱癌、子宮頸癌、食道癌、卵巣癌、胃癌、子宮内膜癌、神経膠腫、神経膠芽腫、または乏突起神経膠腫である、項目 8 9 または項目 9 0 に記載の方法。

(項目 9 2)

項目 8 5 または項目 8 6 に記載の組成物の有効量を前記対象に投与することを含む、悪性血液疾患を治療する方法。

(項目 9 3)

前記悪性血液疾患は、白血病、リンパ腫または多発性骨髄腫である、項目 9 2 に記載の方法。

(項目 9 4)

前記悪性血液疾患が、急性骨髄性白血病 (AML) である、項目 9 2 に記載の方法。

10

20

30

40

50