

【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 3 月 8 日(2023.3.8)

【国際公開番号】WO2020/181094

【公表番号】特表 2022-523961(P2022-523961A)

【公表日】令和 4 年 4 月 27 日(2022.4.27)

【年通号数】公開公報(特許)2022-076

【出願番号】特願 2021-552537(P2021-552537)

【国際特許分類】

10

C 1 2 N 15/62(2006.01)

C 1 2 N 5/10(2006.01)

C 1 2 N 5/0783(2010.01)

C 1 2 N 15/13(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 P 35/00(2006.01)

A 6 1 P 15/00(2006.01)

A 6 1 K 31/675(2006.01)

20

A 6 1 K 35/17(2015.01)

A 6 1 P 35/04(2006.01)

A 6 1 K 48/00(2006.01)

A 6 1 K 39/395(2006.01)

A 6 1 K 35/12(2015.01)

A 6 1 K 45/00(2006.01)

A 6 1 K 31/7076(2006.01)

C 0 7 K 14/705(2006.01)

C 0 7 K 16/30(2006.01)

C 0 7 K 19/00(2006.01)

30

C 1 2 N 15/42(2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/62 Z

C 1 2 N 5/10 Z N A

C 1 2 N 5/0783

C 1 2 N 15/13

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 P 35/00

40

A 6 1 P 15/00

A 6 1 K 31/675

A 6 1 K 35/17 Z

A 6 1 P 35/04

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 39/395 C

A 6 1 K 39/395 L

A 6 1 K 39/395 E

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 K 35/12

50

A 6 1 K 45/00
A 6 1 K 31/7076
C 0 7 K 14/705
C 0 7 K 16/30
C 0 7 K 19/00
C 1 2 N 15/42

【手続補正書】

【提出日】令和5年2月28日(2023.2.28)

【手続補正1】

10

【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】

(a) 抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン、および細胞内ドメインを含む、前立腺特異的膜抗原(PSMA)に結合することが可能なキメラ抗原受容体(CAR)であって、抗原結合ドメインが、SEQ ID NO:183のコンセンサス配列を含む重鎖可変領域(VH); およびSEQ ID NO:184のコンセンサス配列を含む軽鎖可変領域(VL)を含む、CAR
と;

20

(b) ドミナントネガティブ型受容体および/またはスイッチ受容体とを含む、改変された免疫細胞またはその前駆細胞。

【請求項2】

VHが、SEQ ID NO:191の配列を含む、および/またはVLが、SEQ ID NO:192の配列を含む、請求項1記載の改変された細胞。

【請求項3】

抗原結合ドメインが、

(a) 抗体、または

(b) Fab、一本鎖可変フラグメント(scFv)、もしくは単一ドメイン抗体からなる群より選択される抗体フラグメント

30

を含む、請求項1または2記載の改変された細胞。

【請求項4】

(a) 膜貫通ドメインが、CD8に由来する膜貫通領域を含む、

(b) CD8に由来する膜貫通領域が、SEQ ID NO:88に示されるアミノ酸配列を含む、

(c) 膜貫通ドメインが、CD8に由来するヒンジ領域をさらに含む、または

(d) 膜貫通ドメインが、SEQ ID NO:86に示されるアミノ酸配列を含むヒンジ領域をさらに含む、請求項1~3のいずれか一項記載の改変された細胞。

【請求項5】

細胞内ドメインが、

(a) 4-1BBシグナル伝達ドメインと、CD3ゼータシグナル伝達ドメインとを含む、

(b) ICOSシグナル伝達ドメインと、CD3ゼータシグナル伝達ドメインとを含む、

(c) バリアントICOSシグナル伝達ドメインと、CD3ゼータシグナル伝達ドメインとを含む、

40

(d) SEQ ID NO:92、95、もしくは203に示されるアミノ酸配列を含む、および/または

(e) SEQ ID NO:97もしくは100に示されるアミノ酸配列を含む、

請求項1~4いずれか一項記載の改変された細胞。

【請求項6】

ドミナントネガティブ型受容体が、

50

(a) 負のシグナルに関連する野生型タンパク質の切断型バリエーションである、または
 (b) SEQ ID NO: 115 に示されるアミノ酸配列を含む、
 請求項 1 ~ 5 のいずれか一項記載の改変された細胞。

【請求項 7】

スイッチ受容体が、

(a) 負のシグナルに関連する第 1 のポリペプチドに由来する第 1 のドメインと；正のシグナルに関連する第 2 のポリペプチドに由来する第 2 のドメインとを含む、
 (b) 負のシグナルに関連する第 1 のポリペプチドの細胞外ドメインの少なくとも一部分を含む第 1 のドメインと；正のシグナルに関連する第 2 のポリペプチドの細胞内ドメインの少なくとも一部分を含む第 2 のドメインとを含む、
 (c) CTLA4、PD-1、BTLA、TIM-3、および TGF R からなる群より選択される、負のシグナルに関連する第 1 のポリペプチド；ならびに / もしくは CD28、ICOS、4-1BB、および IL-12R からなる群より選択される、正のシグナルに関連する第 2 のポリペプチドを含む、
 (d) アミノ酸位置 132 にアラニン (A) からロイシン (L) への置換を含む PD1 の細胞外ドメインの少なくとも一部分を含む第 1 のドメインと；正のシグナルに関連する第 2 のポリペプチドの細胞内ドメインの少なくとも一部分を含む第 2 のドメインとを含む、かつ / または
 (e) スwitch受容体の膜貫通ドメインをさらに含み、該膜貫通ドメインが、負のシグナルに関連する第 1 のポリペプチドの膜貫通ドメイン；もしくは正のシグナルに関連する第 2 のポリペプチドの膜貫通ドメインを含む、
 請求項 1 ~ 6 のいずれか一項記載の改変された細胞。

10

20

【請求項 8】

スイッチ受容体が、

(a) PD1 の細胞外ドメインの少なくとも一部分を含む第 1 のドメインと；CD28 の膜貫通ドメインの少なくとも一部分を含むスitch受容体の膜貫通ドメインと；CD28 の細胞内ドメインの少なくとも一部分を含む第 2 のドメインとを含む、
 (b) アミノ酸位置 132 にアラニン (A) からロイシン (L) への置換を含む PD1 の細胞外ドメインの少なくとも一部分を含む第 1 のドメインと；CD28 の細胞内ドメインの少なくとも一部分を含む第 2 のドメインとを含む、
 (c) PD1 の細胞外ドメインの少なくとも一部分を含む第 1 のドメインと；PD1 の膜貫通ドメインの少なくとも一部分を含むスitch受容体の膜貫通ドメインと；CD28 の細胞内ドメインの少なくとも一部分を含む第 2 のドメインとを含む、
 (d) アミノ酸位置 132 にアラニン (A) からロイシン (L) への置換を含む PD1 の細胞外ドメインの少なくとも一部分を含む第 1 のドメインと；4-1BB の細胞内ドメインの少なくとも一部分を含む第 2 のドメインとを含む、
 (e) TIM-3 の細胞外ドメインの少なくとも一部分を含む第 1 のドメインと；CD28 の細胞内ドメインの少なくとも一部分を含む第 2 のドメインとを含む、
 (f) TGF R の細胞外ドメインの少なくとも一部分を含む第 1 のドメインと；IL12R I の細胞内ドメインの少なくとも一部分を含む第 2 のドメインとを含む、
 (g) TGF R の細胞外ドメインの少なくとも一部分を含む第 1 のドメインと；IL12R 1 の細胞内ドメインの少なくとも一部分を含む第 2 のドメインとを含む、
 (h) SEQ ID NO: 117 に示されるアミノ酸配列を含む、
 (i) SEQ ID NO: 119 に示されるアミノ酸配列を含む、
 (j) SEQ ID NO: 121 に示されるアミノ酸配列を含む、
 (k) SEQ ID NO: 215 に示されるアミノ酸配列を含む、
 (l) SEQ ID NO: 127 に示されるアミノ酸配列を含む、
 (m) SEQ ID NO: 123 に示されるアミノ酸配列を含む、または
 (n) SEQ ID NO: 125 に示されるアミノ酸配列を含む、
 請求項 7 記載の改変された細胞。

30

40

50

【請求項 9】

(a) 標的細胞上の前立腺特異的膜抗原 (PSMA) に対して親和性を有するキメラ抗原受容体 (CAR) であって、SEQ ID NO: 191 の配列を含む重鎖可変領域 (VH) ; および SEQ ID NO: 192 の配列を含む軽鎖可変領域 (VL) を含む PSMA 結合ドメインを含む、CAR ;

(b) SEQ ID NO: 115 に示されるアミノ酸配列を含むドミナントネガティブ型受容体 ; ならびに / または

(c) SEQ ID NO: 117、119、121、123、125、127、213、もしくは215に示されるアミノ酸配列を含むスイッチ受容体

を含む、改変された免疫細胞またはその前駆細胞。

10

【請求項 10】

(a) 改変された T 細胞である、

(b) 自己細胞である、

(c) 同種細胞である、および / または

(d) 細胞傷害性 T リンパ球 (CTL) である、

請求項 1 ~ 9 のいずれか一項記載の改変された細胞。

【請求項 11】

ヒト細胞に由来する、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項記載の改変された細胞。

【請求項 12】

(a) 抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン、および細胞内ドメインを含む、前立腺特異的膜抗原 (PSMA) に結合することが可能なキメラ抗原受容体 (CAR) をコードする第 1 の核酸配列であって、抗原結合ドメインが、SEQ ID NO: 183 のコンセンサス配列を含む重鎖可変領域 (VH) ; および SEQ ID NO: 184 のコンセンサス配列を含む軽鎖可変領域 (VL) を含む、第 1 の核酸配列と ;

20

(b) ドミナントネガティブ型受容体および / またはスイッチ受容体をコードする第 2 の核酸配列と
を含む、単離された核酸。

【請求項 13】

VH が、SEQ ID NO: 191 の配列を含み、および / または VL が、SEQ ID NO: 192 の配列を含む、請求項 12 記載の単離された核酸。

30

【請求項 14】

(a) 第 1 の核酸配列が、SEQ ID NO: 246、248、250、252、254、もしくは256 のいずれか 1 つに示される核酸配列を含む、および / または

(b) 第 2 の核酸配列が、SEQ ID NO: 116、118、120、122、124、126、128、214、もしくは216のいずれか 1 つに示される核酸配列を含む、

請求項 12 記載の単離された核酸。

【請求項 15】

第 1 の核酸配列および第 2 の核酸配列が、リンカーにより隔てられている、請求項 12 ~ 14 のいずれか一項記載の単離された核酸。

【請求項 16】

リンカーが、

(a) 配列内リボソーム進入部位 (IRES) をコードする核酸配列を含む、

(b) 自己切断型ペプチドをコードする核酸配列を含む、

(c) 2A ペプチドをコードする核酸配列を含む、

(d) プタテッシュウイルス-1 2A (P2A)、ゾセアアシグナ (Thoseaasigna) ウイルス 2A (T2A)、ウマ鼻炎 A ウイルス 2A (E2A)、および口蹄疫ウイルス 2A (F2A) からなる群より選択される自己切断型ペプチドをコードする核酸配列を含む、または

(e) T2A もしくは F2A 自己切断型ペプチドをコードする核酸配列を含むである、

請求項 15 記載の単離された核酸。

40

【請求項 17】

50

(a) 5'から3'方向に：第1の核酸配列と、リンカーと、第2の核酸配列とを含む、または
(b) 5'から3'方向に：第2の核酸配列と、リンカーと、第1の核酸配列とを含む、
 請求項12～16のいずれか一項記載の単離された核酸。

【請求項18】

(a) 抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン、および細胞内ドメインを含む、前立腺特異的
膜抗原（PSMA）に結合することが可能なキメラ抗原受容体（CAR）をコードする第1の
核酸配列であって、抗原結合ドメインが、SEQ ID NO：191の配列を含む重鎖可変領域
（VH）；およびSEQ ID NO：192の配列を含む軽鎖可変領域（VL）を含む、第1の核
酸配列；

(b) SEQ ID NO：116に示される核酸配列を含む、ドミナントネガティブ型受容体を
コードする第2の核酸配列；ならびに/または

(c) SEQ ID NO：116、118、120、122、124、126、128、214、もしくは216
のいずれか1つに示される核酸配列を含む、スイッチ受容体をコードする核酸配列
を含む、単離された核酸。

【請求項19】

第1の核酸配列および第2の核酸配列が、T2AまたはF2A自己切断型ペプチドをコード
 する核酸配列を含むリンカーにより隔てられている、請求項18記載の単離された核酸。

【請求項20】

請求項12～19のいずれか一項記載の単離された核酸を含む、発現構築物。

【請求項21】

(a) 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より選択されるウイルスベクターである、

(b) レンチウイルスベクターである、

(c) 自己不活化レンチウイルスベクターである、ならびに/あるいは

(d) EF-1αプロモーター、rev応答エレメント（RRE）、ウッドチャック肝炎ウイルス
転写後調節エレメント（WPRE）、もしくはcPPT配列をさらに含むレンチウイルスベク
ターである、または

(e) EF-1αプロモーター、rev応答エレメント（RRE）、ウッドチャック肝炎ウイルス
転写後調節エレメント（WPRE）、およびcPPT配列をさらに含むレンチウイルスベク
ターである、

請求項20記載の発現構築物。

【請求項22】

請求項12～19のいずれか一項記載の核酸または請求項20もしくは21記載の発現構築
 物の1つまたは複数を経路細胞に導入する段階を含む、請求項1～11のいずれか一項記載
 の改変された免疫細胞またはその前駆細胞を生成するための方法。

【請求項23】

請求項1～11のいずれか一項記載の改変された免疫細胞を含む、対象におけるがんを処
 置するための医薬。

【請求項24】

リンパ球枯渇化学療法と組み合わせて用いるための、請求項23記載の医薬。

【請求項25】

リンパ球枯渇化学療法が、シクロホスファミドおよび/またはフルダラビンの治療有効
 量を対象に投与することを含む、請求項24記載の医薬。

【請求項26】

(a) シクロホスファミド；および

(b) 以下を含む、改変されたT細胞；

(i) 標的細胞上の前立腺特異的膜抗原（PSMA）に対して親和性を有するキメラ抗原受
容体（CAR）であって、CARが、抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン、および細胞内ド
メインを含み、抗原結合ドメインが、SEQ ID NO：191の配列を含む重鎖可変領域（V
H）；およびSEQ ID NO：192の配列を含む軽鎖可変領域（VL）を含む、CARと；

10

20

30

40

50

(ii) SEQ ID NO : 115に示されるアミノ酸配列を含むドミナントネガティブ型受容体を組み合わせてなる、対象における前立腺がんを処置するための医薬。

【請求項 27】

(i) 標的細胞上の前立腺特異的膜抗原 (PSMA) に対して親和性を有するキメラ抗原受容体 (CAR) であって、CARが、抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン、および細胞内ドメインを含み、抗原結合ドメインが、SEQ ID NO : 191の配列を含む重鎖可変領域 (VH) ; およびSEQ ID NO : 192の配列を含む軽鎖可変領域 (VL) を含む、CARと ;

(ii) SEQ ID NO : 115に示されるアミノ酸配列を含むドミナントネガティブ型受容体を含む改変されたT細胞を含み、シクロホスファミドと組み合わせて用いられることを特徴とする、対象における前立腺がんを処置するための医薬。

10

【請求項 28】

前立腺がんが、転移性去勢抵抗性前立腺がんである、請求項26または27記載の医薬。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0049

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0049】

[本発明1001]

(a) 抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン、および細胞内ドメインを含む、前立腺特異的膜抗原 (PSMA) に結合することが可能なキメラ抗原受容体 (CAR) であって、抗原結合ドメインが、SEQ ID NO : 183のコンセンサス配列を含む重鎖可変領域 (VH) ; およびSEQ ID NO : 184のコンセンサス配列を含む軽鎖可変領域 (VL) を含む、CARと ;

20

(b) ドミナントネガティブ型受容体および / またはスイッチ受容体とを含む、改変された免疫細胞またはその前駆細胞。

[本発明1002]

VHが、SEQ ID NO : 191の配列を含む、本発明1001の改変された細胞。

[本発明1003]

VLが、SEQ ID NO : 192の配列を含む、本発明1001または1002の改変された細胞。

30

[本発明1004]

抗原結合ドメインが、抗体またはその抗原結合フラグメントを含む、本発明1001 ~ 1003のいずれかの改変された細胞。

[本発明1005]

抗原結合フラグメントが、Fab、一本鎖可変フラグメント (scFv)、または単ドメイン抗体からなる群より選択される、本発明1004の改変された細胞。

[本発明1006]

膜貫通ドメインが、CD8に由来する膜貫通領域を含む、本発明1001の改変された細胞。

[本発明1007]

CD8に由来する膜貫通領域が、SEQ ID NO : 88に示されるアミノ酸配列を含む、本発明1006の改変された細胞。

40

[本発明1008]

膜貫通ドメインが、CD8に由来するヒンジ領域をさらに含む、本発明1006または1007の改変された細胞。

[本発明1009]

CD8に由来するヒンジ領域が、SEQ ID NO : 86に示されるアミノ酸配列を含む、本発明1008の改変された細胞。

[本発明1010]

細胞内ドメインが、4-1BBシグナル伝達ドメインと、CD3ゼータシグナル伝達ドメインとを含む、本発明1006 ~ 1009のいずれかの改変された細胞。

50

[本発明1011]

細胞内ドメインが、ICOSシグナル伝達ドメインと、CD3ゼータシグナル伝達ドメインとを含む、本発明1006～1010のいずれかの改変された細胞。

[本発明1012]

細胞内ドメインが、バリエーションICOSシグナル伝達ドメインと、CD3ゼータシグナル伝達ドメインとを含む、本発明1006～1011のいずれかの改変された細胞。

[本発明1013]

4-1BBシグナル伝達ドメインが、SEQ ID NO：92に示されるアミノ酸配列を含む、本発明1010の改変された細胞。

[本発明1014]

ICOSシグナル伝達ドメインが、SEQ ID NO：203に示されるアミノ酸配列を含む、本発明1011の改変された細胞。

[本発明1015]

バリエーションICOSシグナル伝達ドメインが、SEQ ID NO：95に示されるアミノ酸配列を含む、本発明1012の改変された細胞。

[本発明1016]

CD3ゼータシグナル伝達ドメインが、SEQ ID NO：97または100に示されるアミノ酸配列を含む、本発明1010～1015いずれかの改変された細胞。

[本発明1017]

ドミナントネガティブ型受容体が、負のシグナルに関連する野生型タンパク質の切断型バリエーションである、前記本発明のいずれかの改変された細胞。

[本発明1018]

負のシグナルに関連する野生型タンパク質の切断型バリエーションが、SEQ ID NO：115に示されるアミノ酸配列を含む、本発明1017の改変された細胞。

[本発明1019]

スイッチ受容体が、負のシグナルに関連する第1のポリペプチドに由来する第1のドメインと；正のシグナルに関連する第2のポリペプチドに由来する第2のドメインとを含む、本発明1001～1018のいずれかの改変された細胞。

[本発明1020]

第1のドメインが、負のシグナルに関連する第1のポリペプチドの細胞外ドメインの少なくとも一部分を含み、第2のドメインが、正のシグナルに関連する第2のポリペプチドの細胞内ドメインの少なくとも一部分を含む、本発明1019の改変された細胞。

[本発明1021]

スイッチ受容体が、スイッチ受容体の膜貫通ドメインをさらに含む、前記本発明のいずれかの改変された細胞。

[本発明1022]

スイッチ受容体の膜貫通ドメインが、負のシグナルに関連する第1のポリペプチドの膜貫通ドメイン；または正のシグナルに関連する第2のポリペプチドの膜貫通ドメインを含む、本発明1021の改変された細胞。

[本発明1023]

負のシグナルに関連する第1のポリペプチドが、CTLA4、PD-1、BTLA、TIM-3、およびTGF Rからなる群より選択される、本発明1019～1022のいずれかの改変された細胞。

[本発明1024]

正のシグナルに関連する第2のポリペプチドが、CD28、ICOS、4-1BB、およびIL-12Rからなる群より選択される、本発明1019～1023のいずれかの改変された細胞。

[本発明1025]

スイッチ受容体が、PD1の細胞外ドメインの少なくとも一部分を含む第1のドメインと；CD28の膜貫通ドメインの少なくとも一部分を含むスイッチ受容体の膜貫通ドメインと；CD28の細胞内ドメインの少なくとも一部分を含む第2のドメインとを含む、本発明10

10

20

30

40

50

19～1022のいずれかの改変された細胞。

[本発明1026]

スイッチ受容体が、SEQ ID NO：117に示されるアミノ酸配列を含む、本発明1025の改変された細胞。

[本発明1027]

スイッチ受容体が、PD1の細胞外ドメインの少なくとも一部分を含む第1のドメインと；PD1の膜貫通ドメインの少なくとも一部分を含むスイッチ受容体の膜貫通ドメインと；CD28の細胞内ドメインの少なくとも一部分を含む第2のドメインとを含む、本発明1019～1022のいずれかの改変された細胞。

[本発明1028]

スイッチ受容体が、SEQ ID NO：119に示されるアミノ酸配列を含む、本発明1027の改変された細胞。

[本発明1029]

第1のドメインが、アミノ酸位置132にアラニン（A）からロイシン（L）への置換を含むPD1の細胞外ドメインの少なくとも一部分を含む、本発明1027の改変された細胞。

[本発明1030]

スイッチ受容体が、SEQ ID NO：121に示されるアミノ酸配列を含む、本発明1029の改変された細胞。

[本発明1031]

スイッチ受容体が、アミノ酸位置132にアラニン（A）からロイシン（L）への置換を含むPD1の細胞外ドメインの少なくとも一部分を含む第1のドメインと；CD28の細胞内ドメインの少なくとも一部分を含む第2のドメインとを含む、本発明1019～1022のいずれかの改変された細胞。

[本発明1032]

スイッチ受容体が、SEQ ID NO：121に示されるアミノ酸配列を含む、本発明1031の改変された細胞。

[本発明1033]

スイッチ受容体が、アミノ酸位置132にアラニン（A）からロイシン（L）への置換を含むPD1の細胞外ドメインの少なくとも一部分を含む第1のドメインと；4-1BBの細胞内ドメインの少なくとも一部分を含む第2のドメインとを含む、本発明1019～1021のいずれかの改変された細胞。

[本発明1034]

スイッチ受容体が、SEQ ID NO：215に示されるアミノ酸配列を含む、本発明1033の改変された細胞。

[本発明1035]

スイッチ受容体が、TIM-3の細胞外ドメインの少なくとも一部分を含む第1のドメインと；CD28の細胞内ドメインの少なくとも一部分を含む第2のドメインとを含む、本発明1019～1021のいずれかの改変された細胞。

[本発明1036]

スイッチ受容体が、SEQ ID NO：127に示されるアミノ酸配列を含む、本発明1035の改変された細胞。

[本発明1037]

スイッチ受容体が、TGF Rの細胞外ドメインの少なくとも一部分を含む第1のドメインと；IL12R 1の細胞内ドメインの少なくとも一部分を含む第2のドメインとを含む、本発明1019～1021のいずれかの改変された細胞。

[本発明1038]

スイッチ受容体が、SEQ ID NO：123に示されるアミノ酸配列を含む、本発明1037の改変された細胞。

[本発明1039]

スイッチ受容体が、TGF Rの細胞外ドメインの少なくとも一部分を含む第1のドメイ

10

20

30

40

50

ンと；IL12R 1の細胞内ドメインの少なくとも一部分を含む第2のドメインとを含む、
本発明1019～1021のいずれかの改変された細胞。

[本発明1040]

スイッチ受容体が、SEQ ID NO：125に示されるアミノ酸配列を含む、本発明1039
の改変された細胞。

[本発明1041]

標的細胞上の前立腺特異的膜抗原（PSMA）に対して親和性を有するキメラ抗原受容体
（CAR）であって、SEQ ID NO：191の配列を含む重鎖可変領域（VH）；およびSEQ
ID NO：192の配列を含む軽鎖可変領域（VL）を含むPSMA結合ドメインを含む、CAR
と；

SEQ ID NO：115に示されるアミノ酸配列を含むドミナントネガティブ型受容体と
を含む、改変された免疫細胞またはその前駆細胞。

[本発明1042]

標的細胞上の前立腺特異的膜抗原（PSMA）に対して親和性を有するキメラ抗原受容体
（CAR）であって、SEQ ID NO：191の配列を含む重鎖可変領域（VH）；およびSEQ
ID NO：192の配列を含む軽鎖可変領域（VL）を含むPSMA結合ドメインを含む、CAR
と；

SEQ ID NO：213または215に示されるアミノ酸配列を含むスイッチ受容体と
を含む、改変された免疫細胞またはその前駆細胞。

[本発明1043]

標的細胞上の前立腺特異的膜抗原（PSMA）に対して親和性を有するキメラ抗原受容体
（CAR）であって、SEQ ID NO：191の配列を含む重鎖可変領域（VH）；およびSEQ
ID NO：192の配列を含む軽鎖可変領域（VL）を含むPSMA結合ドメインを含む、CAR
と；

SEQ ID NO：117または119に示されるアミノ酸配列を含むスイッチ受容体と
を含む、改変された免疫細胞またはその前駆細胞。

[本発明1044]

標的細胞上の前立腺特異的膜抗原（PSMA）に対して親和性を有するキメラ抗原受容体
（CAR）であって、SEQ ID NO：191の配列を含む重鎖可変領域（VH）；およびSEQ
ID NO：192の配列を含む軽鎖可変領域（VL）を含むPSMA結合ドメインを含む、CAR
と；

SEQ ID NO：121に示されるアミノ酸配列を含むスイッチ受容体と
を含む、改変された免疫細胞またはその前駆細胞。

[本発明1045]

標的細胞上の前立腺特異的膜抗原（PSMA）に対して親和性を有するキメラ抗原受容体
（CAR）であって、SEQ ID NO：191の配列を含む重鎖可変領域（VH）；およびSEQ
ID NO：192の配列を含む軽鎖可変領域（VL）を含むPSMA結合ドメインを含む、CAR
と；

SEQ ID NO：127に示されるアミノ酸配列を含むスイッチ受容体と
を含む、改変された免疫細胞またはその前駆細胞。

[本発明1046]

標的細胞上の前立腺特異的膜抗原（PSMA）に対して親和性を有するキメラ抗原受容体
（CAR）であって、SEQ ID NO：191の配列を含む重鎖可変領域（VH）；およびSEQ
ID NO：192の配列を含む軽鎖可変領域（VL）を含むPSMA結合ドメインを含む、CAR
と；

SEQ ID NO：123に示されるアミノ酸配列を含むスイッチ受容体と
を含む、改変された免疫細胞またはその前駆細胞。

[本発明1047]

標的細胞上の前立腺特異的膜抗原（PSMA）に対して親和性を有するキメラ抗原受容体
（CAR）であって、SEQ ID NO：191の配列を含む重鎖可変領域（VH）；およびSEQ

10

20

30

40

50

ID NO : 192の配列を含む軽鎖可変領域 (VL) を含むPSMA結合ドメインを含む、CARと;

SEQ ID NO : 125に示されるアミノ酸配列を含むスイッチ受容体とを含む、改変された免疫細胞またはその前駆細胞。

[本発明1048]

改変されたT細胞である、前記本発明のいずれかの改変された細胞。

[本発明1049]

自己細胞である、本発明1048の改変されたT細胞。

[本発明1050]

同種細胞である、本発明1048の改変されたT細胞。

[本発明1051]

細胞傷害性Tリンパ球 (CTL) である、本発明1001~1050のいずれかの改変された細胞。

[本発明1052]

ヒト細胞に由来する、前記本発明のいずれかの改変された細胞。

[本発明1053]

(a) 抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン、および細胞内ドメインを含む、前立腺特異的膜抗原 (PSMA) に結合することが可能なキメラ抗原受容体 (CAR) をコードする第1の核酸配列であって、抗原結合ドメインが、SEQ ID NO : 183のコンセンサス配列を含む重鎖可変領域 (VH) ; およびSEQ ID NO : 184のコンセンサス配列を含む軽鎖可変領域 (VL) を含む、第1の核酸配列と;

(b) ドミナントネガティブ型受容体および/またはスイッチ受容体をコードする第2の核酸配列とを含む、単離された核酸。

[本発明1054]

VHが、SEQ ID NO : 191の配列を含む、本発明1053の単離された核酸。

[本発明1055]

VLが、SEQ ID NO : 192の配列を含む、本発明1053または1054の単離された核酸。

[本発明1056]

第1の核酸配列が、SEQ ID NO : 246、248、250、252、254、または256のいずれか1つに示される核酸配列を含む、本発明1053の単離された核酸。

[本発明1057]

第2の核酸配列が、SEQ ID NO : 116、118、120、122、124、126、128、214、または216のいずれか1つに示される核酸配列を含む、本発明1053の単離された核酸。

[本発明1058]

第1の核酸配列および第2の核酸配列が、リンカーにより隔てられている、本発明1053~1057のいずれかの単離された核酸。

[本発明1059]

リンカーが、配列内リボソーム進入部位 (IRES) をコードする核酸配列を含む、本発明1058の単離された核酸。

[本発明1060]

リンカーが、自己切断型ペプチドをコードする核酸配列を含む、本発明1058の単離された核酸。

[本発明1061]

自己切断型ペプチドが2Aペプチドである、本発明1060の単離された核酸。

[本発明1062]

2Aペプチドが、ブタテッシュウウイルス-1 2A (P2A)、ゾセアアシグナ (Thoseaasigna) ウイルス2A (T2A)、ウマ鼻炎Aウイルス2A (E2A)、および口蹄疫ウイルス2A (F2A) からなる群より選択される、本発明1061の単離された核酸。

10

20

30

40

50

[本発明1063]

2AペプチドがT2Aである、本発明1061の単離された核酸。

[本発明1064]

2AペプチドがF2Aである、本発明1061の単離された核酸。

[本発明1065]

5'から3'方向に：第1の核酸配列と、リンカーと、第2の核酸配列とを含む、本発明1053～1064のいずれかの単離された核酸。

[本発明1066]

5'から3'方向に：第2の核酸配列と、リンカーと、第1の核酸配列とを含む、本発明1053～1064のいずれかの単離された核酸。

[本発明1067]

抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン、および細胞内ドメインを含む、前立腺特異的膜抗原（PSMA）に結合することが可能なキメラ抗原受容体（CAR）をコードする第1の核酸配列であって、抗原結合ドメインが、SEQ ID NO：191の配列を含む重鎖可変領域（VH）；およびSEQ ID NO：192の配列を含む軽鎖可変領域（VL）を含む、第1の核酸配列と；

SEQ ID NO：116、118、120、122、124、126、128、214、または216のいずれか1つに示される核酸配列を含む、ドミナントネガティブ型受容体および／またはスイッチ受容体をコードする第2の核酸配列とを含む、単離された核酸。

[本発明1068]

抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン、および細胞内ドメインを含む、前立腺特異的膜抗原（PSMA）に結合することが可能なキメラ抗原受容体（CAR）をコードする第1の核酸配列であって、抗原結合ドメインが、SEQ ID NO：191の配列を含む重鎖可変領域（VH）；およびSEQ ID NO：192の配列を含む軽鎖可変領域（VL）を含む、第1の核酸配列と；

SEQ ID NO：116に示される核酸配列を含む、ドミナントネガティブ型受容体および／またはスイッチ受容体をコードする第2の核酸配列とを含む、単離された核酸。

[本発明1069]

第1の核酸配列および第2の核酸配列が、T2Aをコードする核酸配列を含むリンカーにより隔てられている、本発明1068の単離された核酸。

[本発明1070]

第1の核酸配列および第2の核酸配列が、F2Aをコードする核酸配列を含むリンカーにより隔てられている、本発明1068の単離された核酸。

[本発明1071]

本発明1053～1070のいずれかの単離された核酸を含む、発現構築物。

[本発明1072]

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より選択されるウイルスベクターである、本発明1071の発現構築物。

[本発明1073]

レンチウイルスベクターである、本発明1071の発現構築物。

[本発明1074]

レンチウイルスベクターが、EF-1aプロモーターをさらに含む、本発明1073の発現構築物。

[本発明1075]

レンチウイルスベクターが、rev応答エレメント（RRE）をさらに含む、本発明1072～1074の発現構築物。

[本発明1076]

10

20

30

40

50

レンチウイルスベクターが、ウッドチャック肝炎ウイルス転写後調節エレメント（WP
RE）をさらに含む、本発明1072～1075のいずれかの発現構築物。

[本発明1077]

レンチウイルスベクターが、cPPT配列をさらに含む、本発明1072～1076のいずれ
かの発現構築物。

[本発明1078]

レンチウイルスベクターが、EF-1aプロモーター、rev応答エレメント（RRE）、ウッ
ドチャック肝炎ウイルス転写後調節エレメント（WPRE）、およびcPPT配列をさらに含
む、本発明1077の発現構築物。

[本発明1079]

レンチウイルスベクターが、自己不活化レンチウイルスベクターである、本発明1072
～1078のいずれかの発現構築物。

[本発明1080]

本発明1053～1070のいずれかの核酸または本発明1071～1079のいずれかの発現構
築物の1つまたは複数を免疫細胞に導入する段階を含む、本発明1001～1052のいずれ
かの改変された免疫細胞またはその前駆細胞を生成するための方法。

[本発明1081]

それを必要とする対象におけるがんを処置する方法であって、本発明1001～1052の
いずれかの改変された免疫細胞を含む組成物の治療有効量を対象に投与する段階を含む、
方法。

[本発明1082]

リンパ球枯渇化学療法を対象に施す段階をさらに含む、本発明1081の方法。

[本発明1083]

リンパ球枯渇化学療法が、シクロホスファミドおよび/またはフルダラビンの治療有効
量を対象に投与することを含む、本発明1082の方法。

[本発明1084]

それを必要とする対象における前立腺がんを処置する方法であって、該方法が、
シクロホスファミドの治療有効量を対象に投与することを含む、リンパ球枯渇化学療法
を対象に施す段階；および

改変されたT細胞を対象に投与する段階

を含み、

該改変されたT細胞が、

標的細胞上の前立腺特異的膜抗原（PSMA）に対して親和性を有するキメラ抗原受容
体（CAR）であって、CARが、抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン、および細胞内ドメ
インを含み、抗原結合ドメインが、SEQ ID NO：191の配列を含む重鎖可変領域（VH
）；およびSEQ ID NO：192の配列を含む軽鎖可変領域（VL）を含む、CARと；

SEQ ID NO：115に示されるアミノ酸配列を含むドミナントネガティブ型受容体と
を含む、方法。

[本発明1085]

それを必要とする対象における転移性去勢抵抗性前立腺がんを処置する方法であって、
該方法が、

シクロホスファミドの治療有効量を対象に投与することを含む、リンパ球枯渇化学療法
を対象に施す段階；および

改変されたT細胞を対象に投与する段階

を含み、

該改変されたT細胞が、

標的細胞上の前立腺特異的膜抗原（PSMA）に対して親和性を有するキメラ抗原受容
体（CAR）であって、CARが、抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン、および細胞内ドメ
インを含み、抗原結合ドメインが、SEQ ID NO：191の配列を含む重鎖可変領域（VH
）；およびSEQ ID NO：192の配列を含む軽鎖可変領域（VL）を含む、CARと；

10

20

30

40

50

SEQ ID NO : 115に示されるアミノ酸配列を含むドミナントネガティブ型受容体とを含む、方法。

本発明の前述および他の特徴および利点は、添付の図面と併せて以下の例示的な態様の詳細な説明から、より十分に理解されるであろう。本発明は図面に示される態様の厳密な配置および手段に限定されないことが、理解されるべきである。

10

20

30

40

50