

【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3部門第2区分

【発行日】令和7年4月2日(2025.4.2)

【公開番号】特開2025-38093(P2025-38093A)

【公開日】令和7年3月18日(2025.3.18)

【年通号数】公開公報(特許)2025-049

【出願番号】特願2024-219599(P2024-219599)

【国際特許分類】

A 6 1 K 40/11(2025.01)

10

A 6 1 K 40/15(2025.01)

A 6 1 K 35/17(2025.01)

A 6 1 K 35/545(2015.01)

A 6 1 K 40/31(2025.01)

A 6 1 K 40/32(2025.01)

A 6 1 K 45/00(2006.01)

A 6 1 K 31/5575(2006.01)

A 6 1 K 31/436(2006.01)

A 6 1 K 45/06(2006.01)

A 6 1 K 47/20(2006.01)

20

A 6 1 K 47/18(2017.01)

A 6 1 K 47/08(2006.01)

A 6 1 K 47/10(2017.01)

A 6 1 K 35/28(2015.01)

A 6 1 K 35/26(2015.01)

A 6 1 K 35/51(2015.01)

A 6 1 P 31/00(2006.01)

A 6 1 P 37/04(2006.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

30

C 1 2 N 5/0783(2010.01)

C 1 2 N 5/10(2006.01)

C 1 2 N 15/62(2006.01)

C 1 2 N 15/13(2006.01)

C 1 2 N 15/12(2006.01)

C 0 7 K 19/00(2006.01)

C 0 7 K 14/725(2006.01)

C 0 7 K 14/705(2006.01)

C 0 7 K 14/52(2006.01)

C 0 7 K 16/18(2006.01)

40

【F I】

A 6 1 K 40/11

A 6 1 K 40/15

A 6 1 K 35/17

A 6 1 K 35/545

A 6 1 K 40/31

A 6 1 K 40/32

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 31/5575

A 6 1 K 31/436

50

A 6 1 K 45/06	
A 6 1 K 47/20	
A 6 1 K 47/18	
A 6 1 K 47/08	
A 6 1 K 47/10	
A 6 1 K 35/28	
A 6 1 K 35/26	
A 6 1 K 35/51	
A 6 1 P 31/00	
A 6 1 P 37/04	10
A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00 1 2 1	
A 6 1 P 43/00 1 1 1	
C 1 2 N 5/0783	
C 1 2 N 5/10	
C 1 2 N 15/62	Z
C 1 2 N 15/13	
C 1 2 N 15/12	
C 0 7 K 19/00	
C 0 7 K 14/725	20
C 0 7 K 14/705	
C 0 7 K 14/52	
C 0 7 K 16/18	

【手続補正書】

【提出日】令和7年3月25日(2025.3.25)

【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

30

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

T細胞の調節方法であって、免疫細胞の集団を、インビトロ又は生体外で、十分量の組成物と接触させて調節されたT細胞の集団を得ることを含み、前記組成物は、(i)ラパマイシンの哺乳類標的(mTOR)阻害剤と、(ii)ジメチルプロスタグランジンE2(dmPGE2)またはその類似体もしくは誘導体を含み、

前記調節されたT細胞の集団は、前記組成物により調節されていないT細胞の集団と比較して、(a)1つ以上のT細胞枯渇マーカーの低減した発現、又は(b)増大したミトコンドリア予備呼吸容量を示し、かつ、

40

前記1つ以上のT細胞枯渇マーカーが、1以上のPD-1及びTim-3を含む、方法。

【請求項2】

前記調節されたT細胞から1つ以上の所望の亜集団を単離することをさらに含む、請求項1記載の方法。

【請求項3】

前記1つ以上の所望の亜集団は、ナイーブT細胞、幹細胞メモリーT細胞、及び/又はセントラルメモリーT細胞を含む、請求項2記載の方法。

【請求項4】

前記T細胞が、

50

(a)末梢血、骨髓、リンパ節組織、臍帯血、胸腺組織、感染の部位由来の組織、腹水、胸水、脾臓組織、もしくは腫瘍から単離されるか、またはそれに含まれ、

(b)

(i) 健常対象；

(ii) 自己免疫疾患、造血器悪性腫瘍、ウイルス感染症もしくは固形腫瘍を有する対象；

(iii) 遺伝子的に修飾された免疫細胞を既に投与された対象；もしくは

(iv) C M V 血清陽性である対象

から単離され、

(c) 幹細胞、造血幹細胞もしくは造血前駆細胞、または前駆細胞からインビトロで分化するか；または

(d) 造血系または非造血系の非多能性細胞からインビトロで分化転換する、

請求項 1 記載の方法。

【請求項 5】

前記 T 細胞が、幹細胞、造血幹細胞もしくは造血前駆細胞、または前駆細胞からインビトロで分化され、該幹細胞、造血幹細胞もしくは造血前駆細胞、または前駆細胞が、少なくとも 1 つの遺伝的修飾を含み、該少なくとも 1 つの遺伝的修飾が、前記 T 細胞中に維持される、請求項 4 記載の方法。

【請求項 6】

(a) 前記少なくとも 1 つの遺伝的修飾が、セーフティスイッチタンパク質、ターゲティングモダリティ、受容体、シグナル伝達分子、転写因子、医薬的に活性なタンパク質若しくはペプチド、薬物標的候補；または前記免疫細胞の生着、輸送、ホーミング、バイアビリティ、自己再生、持続性、免疫応答制御および調節、ならびに生存を促進するタンパク質の少なくとも 1 つを含み、または

前記少なくとも 1 つの遺伝的修飾が、

(i) B 2 M、T A P 1、T A P 2、タパシン、N L R C 5、P D 1、L A G 3、T I M 3、R F X A N K、C I I T A、R F X 5、R F X A P、又は染色体 6 p 2 1 領域中の任意の遺伝子の欠失もしくは低減した発現；ならびに

(ii) H L A - E、H L A - G、H A C D 1 6、h n C D 1 6、4 1 B B L、C D 3、C D 4、C D 8、C D 4 7、C D 1 1 3、C D 1 3 1、C D 1 3 7、C D 8 0、P D L 1、A 2 A R、F c 受容体、あるいは二重もしくは多特異性または普遍的エンゲイジャーとのカップリングのための表面トリガー受容体の 1 つあるいは複数の誘導されたもしくは増大した発現、

の 1 つ以上を含む、請求項 5 記載の方法。

【請求項 7】

前記少なくとも 1 つの遺伝的修飾が、挿入、欠失、もしくは核酸置換を含む、請求項 5 記載の方法。

【請求項 8】

前記少なくとも 1 つの遺伝的修飾が、T 細胞受容体 (T C R)、および / またはキメラ抗原受容体 (C A R) をコードする外来核酸を含む、請求項 5 記載の方法。

【請求項 9】

前記 T 細胞が、幹細胞からインビトロで分化され、該幹細胞が、誘導された多能性幹細胞 (i P S C) または胚性幹細胞 (E S C) を含む、請求項 4 記載の方法。

【請求項 10】

前記 T 細胞が、前駆細胞からインビトロで分化され、該前駆細胞が、C D 3 4 + 造血性内皮細胞、多能性前駆細胞、又は T 細胞前駆細胞である、請求項 4 記載の方法。

【請求項 11】

前記調節された T 細胞の集団が、

前記組成物で調節されていない T 細胞の集団と比較して、

(a) 増大したセントラルメモリー T 細胞亜集団；及び

(b) 低減したエフェクター T 細胞亜集団

10

20

30

40

50

の少なくとも1つを含む、請求項1記載の方法。

【請求項12】

前記調節されたT細胞の集団が、前記組成物で調節されていないT細胞の集団と比較して、(a) CD27、C-Cケモカイン受容体7型(CCR7)、CD62L、転写因子7(TCF7)、リンパ球エンハンサー-結合因子1(LEF1)、及び(b)亜鉛フィンガータンパク質のPRドメイン(BLIMP-1)、フルクトースニリン酸アルドラーゼC(ALDOC)、ガンマエノラーゼ(ENO2)、PD-1及びTim-3の少なくとも1つにおける増大した遺伝子発現；をさらに含む、請求項11記載の方法。

【請求項13】

前記調節されたT細胞の集団が、前記組成物で調節されていないT細胞の集団と比較して、増大した予備呼吸容量(SRC)を有する、請求項12記載の方法。 10

【請求項14】

前記調節されたT細胞の集団が、前記組成物で調節されていないT細胞の集団と比較して、改善された拡大およびパイアピリティーを有する、請求項12記載の方法。

【請求項15】

前記調節されたT細胞の集団が、前記組成物で調節されていないT細胞の集団と比較して、腫瘍クリアランスおよび持続性における改善された能力を有する、請求項12記載の方法。

【請求項16】

請求項1記載の方法により製造された、調節されたT細胞と、治療上許容される媒体を含む、組成物。 20

【請求項17】

(a) 前記mTOR阻害剤が、ラパマイシン、シロリムス、テムシロリムス、40-O-(2-ヒドロキシ)エチル-ラパマイシン(エベロリムス)、40-O-(3-ヒドロキシ)プロピル-ラパマイシン、40-O-[2-(2-ヒドロキシ)エトキシ]エチル-ラパマイシン、又は40-O-テトラゾール-ラパマイシンであり、

(b) dmPGE2の前記類似体または誘導体が、PGE2、16,16-ジメチルPGE2p-(p-アセタミドベンズアミド)フェニルエステル、11-デオキシ-16,16-ジメチルPGE2、9-デオキシ-9-メチレン-16,16-ジメチルPGE2、9-デオキシ-9-メチレンPGE2、9-ケトフルプロステノール、5-トランスPGE2、17-フェニル-オメガ-トリノルPGE2、PGE2セリノールアミド、PGE2メチルエステル、16-フェニルテトラノルPGE2、15(S)-15-メチルPGE2、15(R)-15-メチルPGE2、8-イソ-15-ケトPGE2、8-イソPGE2イソプロピルエステル、8-イソ-16-シクロヘキシル-テトラノルPGE2、20-ヒドロキシPGE2、20-エチルPGE2、11-デオキシPGEi、ノクロプロスト、スルプロストン、ブタプロスト、15-ケトPGE2、又は19(R)ヒドロキシPGE2である、請求項1記載の方法。 30

【請求項18】

組成物であって、

(a) 調節されたT細胞の単離された集団と、 40

(b) ラパマイシンの哺乳類標的(mTOR)阻害剤と、

(c)ジメチルプロスタグランジンE2(dmPGE2)またはその類似体もしくは誘導体を含み、

前記調節されたT細胞は、前記組成物により調節されていないT細胞の集団と比較して、(a)1つ以上のT細胞枯渇マーカーの低減した発現、又は(b)増大したミトコンドリア予備呼吸容量を示し、かつ、

前記1つ以上のT細胞枯渇マーカーが、1以上のPD-1及びTim-3を含む、方法。

【請求項19】

(a) 前記mTOR阻害剤が、ラパマイシン並びにその類似体及び誘導体から選択され、 50

(b) dmPGE₂の前記類似体または誘導体が、PGE₂、16, 16-ジメチルPGE₂p-(p-アセタミドベンズアミド)フェニルエステル、11-デオキシ-16, 16-ジメチルPGE₂、9-デオキシ-9-メチレン-16, 16-ジメチルPGE₂、9-デオキシ-9-メチレンPGE₂、9-ケトフルプロステノール、5-トランスPGE₂、17-フェニル-オメガ-トリノルPGE₂、PGE₂セリノールアミド、PGE₂メチルエステル、16-フェニルテトラノルPGE₂、15(S)-15-メチルPGE₂、15(R)-15-メチルPGE₂、8-イソ-15-ケトPGE₂、8-イソPGE₂イソプロピルエステル、8-イソ-16-シクロヘキシル-テトラノルPGE₂、20-ヒドロキシPGE₂、20-エチルPGE₂、11-デオキシPGE_i、ノクロプロスト、スルプロストン、ブタプロスト、15-ケトPGE₂、若しくは19(R)ヒドロキシPGE₂であり、又は

(c) 前記調節されたT細胞の集団が、前記組成物で調節されていないT細胞の集団と比較して、

(i) CD27、CCR7、CD62L、TCF7、及びLEF1の少なくとも1つにおける増大した遺伝子発現、

(ii) BLIMP-1、ALDOC、ENO2及びPGK1の少なくとも1つにおける低減した遺伝子発現、

(iii) セントラルメモリーT細胞亜集団の増大、

(iv) エフェクターT細胞亜集団の減少、並びに

(v) 腫瘍クリアランスおよび持続性における改善された能力、
少なくとも以下のうちの1つを有する、請求項18記載の組成物。

【請求項20】

前記mTOR阻害剤が、シロリムス、シロリムス誘導体、テムシロリムス、40-O-(2-ヒドロキシ)エチル-ラパマイシン(エベロリムス)、40-O-(3-ヒドロキシ)プロピル-ラパマイシン、40-O-[2-(2-ヒドロキシ)エトキシ]エチル-ラパマイシン、および40-O-テトラゾール-ラパマイシンからなる群から選択される、請求項18の組成物。

【請求項21】

前記調節されたT細胞が、幹細胞、造血幹細胞もしくは造血前駆細胞、または前駆細胞からインビトロで分化され、前記幹細胞、造血幹細胞もしくは造血前駆細胞、または前駆細胞は、少なくとも1つの遺伝的修飾を含み、該少なくとも1つの遺伝的修飾が、前記調節されたT細胞中に維持されている、請求項18記載の組成物。

【請求項22】

前記少なくとも1つの遺伝的修飾は、挿入、欠失、もしくは核酸置換を含む、請求項21記載の組成物。

【請求項23】

前駆少なくとも1つの遺伝的修飾は、T細胞受容体(TCR)及び/又はキメラ抗原受容体(CAR)をコードする外来性核酸を含む、請求項21記載の組成物。

【請求項24】

前記幹細胞は、誘導多能性幹細胞(iPSC)又は胚性幹細胞(ESC)を含む、請求項21記載の組成物。

【請求項25】

ZENK1

前駆細胞が、CD34+造血性内皮細胞、多能性前駆細胞、又はT細胞前駆細胞である、請求項21記載の組成物。

【請求項26】

(a)前記mTOR阻害剤が、ラパマイシン、シロリムス、テムシロリムス、40-O-(2-ヒドロキシ)エチル-ラパマイシン(エベロリムス)、40-O-(3-ヒドロキシ)プロピル-ラパマイシン、40-O-[2-(2-ヒドロキシ)エトキシ]エチル-ラパマイシン、又は40-O-テトラゾール-ラパマイシンであり、

10

20

30

40

50

(b) dmPGE₂の前記類似体または誘導体が、PGE₂、16, 16-ジメチルPGE₂p-(p-アセタミドベンズアミド)フェニルエステル、11-デオキシ-16, 16-ジメチルPGE₂、9-デオキシ-9-メチレン-16, 16-ジメチルPGE₂、9-デオキシ-9-メチレンPGE₂、9-ケトフルプロステノール、5-トランスPGE₂、17-フェニル-オメガ-トリノルPGE₂、PGE₂セリノールアミド、PGE₂メチルエステル、16-フェニルテトラノルPGE₂、15(S)-15-メチルPGE₂、15(R)-15-メチルPGE₂、8-イソ-15-ケトPGE₂、8-イソPGE₂イソプロピルエステル、8-イソ-16-シクロヘキシル-テトラノルPGE₂、20-ヒドロキシPGE₂、20-エチルPGE₂、11-デオキシPGE_i、ノクロプロスト、スルプロストン、ブタプロスト、15-ケトPGE₂、又は19(R)ヒドロキシPGE₂である、請求項18記載の組成物。

10

20

30

40

50