

【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】平成30年8月2日 (2018.8.2)

【公表番号】特表2016-538854(P2016-538854A)

【公表日】平成28年12月15日 (2016.12.15)

【年通号数】公開・登録公報2016-068

【出願番号】特願2016-532581(P2016-532581)

【国際特許分類】

C 1 2 N 5/0783 (2010.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

A 6 1 K 35/17 (2015.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

C 0 7 K 19/00 (2006.01)

C 0 7 K 14/705 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 5/0783 Z N A

C 1 2 N 15/00 A

C 1 2 N 5/10

A 6 1 K 35/17 Z

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 37/02

C 0 7 K 19/00

C 0 7 K 14/705

【手続補正書】

【提出日】平成30年6月19日 (2018.6.19)

【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】

T 細胞またはナチュラルキラー (NK) 細胞であって、第 1 のキメラ抗原受容体 (CAR) および第 2 の CAR を該細胞表面で共発現し、各 CAR が、

(i) 抗原結合ドメイン

(i i) スペーサー

(i i i) 膜貫通ドメイン、および

(i v) エンドドメイン

を含み、該第 1 の CAR および該第 2 の CAR の該抗原結合ドメインが異なる抗原に結合し、

該第 1 の CAR または該第 2 の CAR の一方が、免疫受容体チロシン活性化モチーフ (ITAM) 含有活性化エンドドメインを含む活性化 CAR であり、他方の CAR が、リン酸化された免疫受容体チロシン活性化モチーフ (ITIM) によってリクルートされる Src ホモログ (SH2) ドメイン含有プロテインチロシンホスファターゼ由来のチロシンホスファターゼドメインを含むライゲーシオン・オン阻害性エンドドメインを含む阻害性 CAR であり、ここで、該第 1 の CAR の該スペーサーおよび該第 2 の CAR の該スペーサ

ーは該第 1 の C A R および該第 2 の C A R のライゲーシヨンの際に共局在する、T 細胞または N K 細胞。

【請求項 2】

前記第 1 の C A R または前記第 2 の C A R の一方が、活性化エンドドメインを含む活性化 C A R であり、他方の C A R が、ライゲーシオン・オン阻害性エンドドメインを含む阻害性 C A R であり、その阻害性 C A R が、阻害性 C A R ライゲーシオンの非存在下では該活性化 C A R による T 細胞活性化を有意に阻害しないが、該阻害性 C A R がライゲーシオンされたときには、該活性化 C A R による T 細胞活性化を阻害する、請求項 1 に記載の T 細胞または N K 細胞。

【請求項 3】

前記ライゲーシオン・オン阻害性エンドドメインが、P T P N 6 の全部または一部を含む、請求項 1 または 2 に記載の T 細胞または N K 細胞。

【請求項 4】

第 1 のキメラ受容体 (C A R) および第 2 の C A R をコードする核酸配列であって、各 C A R が、

(i) 抗原結合ドメイン

(i i) スペーサー

(i i i) 膜貫通ドメイン、および

(i v) エンドドメイン

を含み、該第 1 の C A R および該第 2 の C A R の該抗原結合ドメインが異なる抗原に結合し、

該第 1 の C A R または該第 2 の C A R の一方が、免疫受容体チロシン活性化モチーフ (I T A M) 含有活性化エンドドメインを含む活性化 C A R であり、他方の C A R が、リン酸化された免疫受容体チロシン活性化モチーフ (I T I M) によってリクルートされる S r c ホモログ (S H 2) ドメイン含有プロテインチロシンホスファターゼ由来のチロシンホスファターゼドメインを含むライゲーシオン・オン阻害性エンドドメインを含む阻害性 C A R であり、ここで、該第 1 の C A R の該スペーサーおよび該第 2 の C A R の該スペーサーは該第 1 の C A R および該第 2 の C A R のライゲーシオンの際に共局在する、核酸配列

。

【請求項 5】

次の構造：

A g B 1 - スペーサー 1 - T M 1 - エンド 1 - c o e x p r - A b B 2 - スペーサー 2 - T M 2 - エンド 2

(ここで、

A g B 1 は、前記第 1 の C A R の前記抗原結合ドメインをコードする核酸配列であり；

スペーサー 1 は、該第 1 の C A R の前記スペーサーをコードする核酸配列であり；

T M 1 は、該第 1 の C A R の前記膜貫通ドメインをコードする核酸配列であり；

エンド 1 は、該第 1 の C A R の前記エンドドメインをコードする核酸配列であり；

c o e x p r は、両 C A R の共発現を可能にする核酸配列であり；

A g B 2 は、前記第 2 の C A R の前記抗原結合ドメインをコードする核酸配列であり；

スペーサー 2 は、該第 2 の C A R の前記スペーサーをコードする核酸配列であり；

T M 2 は、該第 2 の C A R の前記膜貫通ドメインをコードする核酸配列であり；

エンド 2 は、該第 2 の C A R の前記エンドドメインをコードする核酸配列である)

を有し、T 細胞で発現されるときに、該第 1 の C A R および該第 2 の C A R が該 T 細胞表面で共発現されるような、切断部位で切断されるポリペプチドをコードする、請求項 4 に記載の核酸配列。

【請求項 6】

c o e x p r が、自己切断性ペプチドを含む配列をコードする、請求項 5 に記載の核酸配列。

【請求項 7】

相同組換えを回避するため、代替的コドンが、同じかまたは類似したアミノ酸配列をコードする配列の領域で使用される、請求項5に記載の核酸配列。

【請求項 8】

第 1 のキメラ抗原受容体 (CAR) をコードする第 1 の核酸配列、および第 2 の CAR をコードする第 2 の核酸配列を含むキットであって、各 CAR が、

(i) 抗原結合ドメイン

(i i) スペーサー

(i i i) 膜貫通ドメイン、および

(i v) エンドドメイン

を含み、該第 1 の CAR および該第 2 の CAR の該抗原結合ドメインが異なる抗原に結合し、

該第 1 の CAR または該第 2 の CAR の一方が、免疫受容体チロシン活性化モチーフ (ITAM) 含有活性化エンドドメインを含む活性化 CAR であり、他方の CAR が、リン酸化された免疫受容体チロシン活性化モチーフ (ITIM) によってリクルートされる Src ホモログ (SH2) ドメイン含有プロテインチロシンホスファターゼ由来のチロシンホスファターゼドメインを含むライゲーション・オン阻害性エンドドメインを含む阻害性 CAR であり、ここで、該第 1 の CAR の該スペーサーおよび該第 2 の CAR の該スペーサーは該第 1 の CAR および該第 2 の CAR のライゲーションの際に共局在し、

該第 1 の核酸配列は、以下の構造：

AgB1 - スペーサー 1 - TM1 - エンド 1

(ここで、AgB1 は、該第 1 の CAR の該抗原結合ドメインをコードする核酸配列であり；

スペーサー 1 は、該第 1 の CAR の該スペーサーをコードする核酸配列であり；

TM1 は、該第 1 の CAR の該膜貫通ドメインをコードする核酸配列であり；

エンド 1 は、該第 1 の CAR の該エンドドメインをコードする核酸配列である)

を有し、

該第 2 の CAR をコードする該第 2 の核酸配列は、以下の構造：

AgB2 - スペーサー 2 - TM2 - エンド 2

(AgB2 は、該第 2 の CAR の該抗原結合ドメインをコードする核酸配列であり；

スペーサー 2 は、該第 2 の CAR の該スペーサーをコードする核酸配列であり；

TM2 は、該第 2 の CAR の該膜貫通ドメインをコードする核酸配列であり；

エンド 2 は、該第 2 の CAR の該エンドドメインをコードする核酸配列である)

を有する、キット。

【請求項 9】

請求項8に記載の前記第 1 の核酸配列を含む第 1 のベクターおよび請求項8に記載の該第 2 の核酸配列を含む第 2 のベクターを含む、キット。

【請求項 10】

請求項4に記載の核酸配列を含むベクター。

【請求項 11】

レトロウイルスベクターまたはレンチウイルスベクターまたはトランスポゾンである、請求項10に記載のベクター。

【請求項 12】

請求項4に記載の核酸配列；請求項8に記載の第 1 の核酸配列および第 2 の核酸配列；および/または請求項9に記載の第 1 のベクターおよび第 2 のベクターまたは請求項10または11に記載のベクターを、T細胞またはNK細胞に導入する工程を含む、請求項1に記載のT細胞またはNK細胞を製造する方法。

【請求項 13】

前記T細胞が被験体から単離された試料に由来する、請求項12に記載の方法。

【請求項 14】

請求項1に記載の複数のT細胞またはNK細胞を含む医薬組成物。

【請求項 15】

疾患を処置および／または予防するための請求項 14 に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

請求項 15 に記載の医薬組成物であって、

前記 T細胞またはNK細胞 が、被験体から単離された T細胞またはNK細胞 含有試料由来の T細胞またはNK細胞 であって、請求項 4 に記載の核酸配列；請求項 8 に記載の第1の核酸配列および第2の核酸配列；または請求項 10 に記載のベクターで形質導入またはトランスフェクションされた T細胞またはNK細胞 であり、
該医薬組成物は、該被験体に投与されることを特徴とする、
医薬組成物。

【請求項 17】

前記疾患ががんである、請求項 16 に記載の医薬組成物。