

【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 3 年 4 月 15 日 (2021.4.15)

【公表番号】特表 2020-511529 (P2020-511529A)

【公表日】令和 2 年 4 月 16 日 (2020.4.16)

【年通号数】公開・登録公報 2020-015

【出願番号】特願 2019-568594 (P2019-568594)

【国際特許分類】

A 6 1 K	45/00	(2006.01)
C 0 7 K	14/705	(2006.01)
C 1 2 N	15/12	(2006.01)
C 1 2 N	15/13	(2006.01)
C 1 2 N	15/62	(2006.01)
C 1 2 N	15/86	(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)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)
A 6 1 K	47/64	(2017.01)
A 6 1 K	38/02	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	38/16	(2006.01)
A 6 1 K	31/7088	(2006.01)
A 6 1 K	31/7105	(2006.01)
A 6 1 K	31/711	(2006.01)
A 6 1 K	35/76	(2015.01)
A 6 1 K	35/17	(2015.01)
A 6 1 K	38/19	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
G 0 1 N	33/53	(2006.01)
C 4 0 B	30/04	(2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K	45/00	
C 0 7 K	14/705	Z N A
C 1 2 N	15/12	
C 1 2 N	15/13	
C 1 2 N	15/62	Z
C 1 2 N	15/86	Z
C 1 2 N	15/867	Z
C 1 2 N	15/861	Z
C 1 2 N	15/864	1 0 0 Z
C 1 2 N	5/10	
A 6 1 K	47/64	
A 6 1 K	38/02	
A 6 1 K	39/395	D
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 K	38/16	
A 6 1 K	39/395	T
A 6 1 K	39/395	E

A 6 1 K	31/7088	
A 6 1 K	31/7105	
A 6 1 K	31/711	
A 6 1 K	35/76	
A 6 1 K	35/17	
A 6 1 K	38/19	
A 6 1 P	35/00	
G 0 1 N	33/53	D
C 4 0 B	30/04	

## 【手続補正書】

【提出日】令和3年3月2日(2021.3.2)

## 【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】

エフェクターモジュールを含む組成物であって、前記エフェクターモジュールが、少なくとも1つのペイロードに作動可能に連結した刺激応答エレメント（SRE）を含み、前記SREが不安定化ドメイン（DD）を含み、前記DDが、ヒトジヒドロ葉酸還元酵素（hDHFR；配列番号2）を、全体的にまたは部分的に含み、配列番号2の122位のアミノ酸（Y122）においてY122I変異をさらに含む、組成物。

【請求項 2】

前記DDが、  
（i）配列番号2の36位のアミノ酸（Q36）におけるQ36K変異；  
（ii）配列番号2の125位のアミノ酸（A125）におけるA125F変異；または  
（iii）配列番号2の65位のアミノ酸（N65）におけるN65F変異、及び配列番号2の36位のアミノ酸（Q36）におけるFまたはKの置換  
をさらに含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項 3】

前記SREが、少なくとも1つの刺激に応答する、請求項1または2に記載の組成物。

【請求項 4】

前記刺激が、トリメトプリム（TMP）及びメトトレキサート（MTX）からなる群から選択される、請求項3に記載の組成物。

【請求項 5】

前記DDが、1以上の安定化比によって前記少なくとも1つのペイロードを安定化し、前記安定化比が、前記刺激の非存在下での前記ペイロードの発現、機能またはレベルに対する、前記刺激の存在下での前記ペイロードの発現、機能またはレベルの比を含む、請求項1～4のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 6】

前記DDが、0～0.09の不安定化比で前記少なくとも1つのペイロードを不安定化し、前記不安定化比が、前記SREに特異的な前記刺激の非存在下で構成的に発現する前記ペイロードの発現、機能またはレベルに対する、前記SREに特異的な前記刺激の非存在下での前記ペイロードの発現、機能またはレベルの比を含む、請求項1～5のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 7】

前記少なくとも1つのペイロードが免疫療法薬である、請求項1～6のいずれか一項に記載の組成物。

**【請求項 8】**

前記免疫療法薬が、キメラ抗原受容体（CAR）、サイトカイン及びサイトカイン - サイトカイン受容体融合ポリペプチドから選択される、請求項 7 に記載の組成物。

**【請求項 9】**

前記免疫療法薬が、（a）細胞外標的化部分；（b）膜貫通ドメイン；（c）細胞内シグナル伝達ドメイン；及び（d）必要に応じて、1 つ以上の共刺激ドメイン、を含むキメラ抗原受容体（CAR）である、請求項 8 に記載の組成物。

**【請求項 10】**

前記 CAR が CD 19 CAR である、請求項 8 または 9 に記載の組成物。

**【請求項 11】**

前記サイトカインが、IL 12 または IL 15 である、請求項 8 に記載の組成物。

**【請求項 12】**

前記サイトカイン - サイトカイン受容体融合ポリペプチドが、IL 15 - IL 15 R $\alpha$  融合ポリペプチドである、請求項 8 に記載の組成物。

**【請求項 13】**

前記エフェクターモジュールが第 2 のペイロードをさらに含み、前記第 2 のペイロードがキメラ抗原受容体（CAR）である、請求項 1 ～ 12 のいずれか一項に記載の組成物。

**【請求項 14】**

前記エフェクターモジュールが、シグナルペプチド、調節配列、リンカー、タンパク質タグ及び / またはタンパク質切断部位をさらに含む、請求項 1 ～ 13 のいずれか一項に記載の組成物。

**【請求項 15】**

請求項 1 ～ 14 のいずれか一項に規定されるエフェクターモジュールをコードするポリヌクレオチド。

**【請求項 16】**

前記ポリヌクレオチドが、DNA 分子または RNA 分子である、請求項 15 に記載のポリヌクレオチド。

**【請求項 17】**

前記ポリヌクレオチドが RNA 分子であり、前記 RNA 分子がメッセンジャー RNA（mRNA）である、請求項 16 に記載のポリヌクレオチド。

**【請求項 18】**

化学的に修飾されている、請求項 15 ～ 17 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

**【請求項 19】**

プロモーター、リンカー、シグナルペプチド、タグ、切断部位及び / またはターゲティングペプチドをさらに含むか、またはコードする、請求項 15 ～ 18 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

**【請求項 20】**

請求項 15 ～ 19 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。

**【請求項 21】**

ウイルスベクターまたはプラスミドである、請求項 20 に記載のベクター。

**【請求項 22】**

ウイルスベクターであり、前記ウイルスベクターがレトロウイルスベクター、レンチウイルスベクター、ガンマレトロウイルスベクター、組換え AAV ベクター、アデノウイルスベクター、または腫瘍溶解性ウイルスベクターである、請求項 21 に記載のベクター。

**【請求項 23】**

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である、請求項 22 に記載のベクター。

**【請求項 24】**

請求項 1 ～ 14 のいずれか一項に規定されるエフェクターモジュールを発現する、かつ

／または請求項 15～19 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチドを含む、かつ／または請求項 20～23 のいずれか一項に記載のベクターで感染または形質移入されている、細胞。

**【請求項 25】**

養子細胞移入（A C T）用の免疫細胞である、請求項 24 に記載の細胞。

**【請求項 26】**

C D 8 + T 細胞、C D 4 + T 細胞、ヘルパー T 細胞、ナチュラルキラー（N K）細胞、N K T 細胞、細胞傷害性 T リンパ球（C T L）、腫瘍浸潤性リンパ球（T I L）、記憶 T 細胞、調節性 T（T r e g）細胞、サイトカイン誘導性キラー（C I K）細胞、樹状細胞、ヒト胚性幹細胞、間葉系幹細胞、造血幹細胞、またはそれらの混合物である、請求項 24 または 25 に記載の細胞。

**【請求項 27】**

キメラ抗原受容体（C A R）を発現するように改変された T 細胞である、請求項 24～26 のいずれか一項に記載の細胞。

**【請求項 28】**

（i）請求項 1～14 のいずれか一項に記載の組成物；  
（i i）請求項 15～19 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド；  
（i i i）請求項 20～23 のいずれか一項に記載のベクター；または  
（i v）請求項 24～27 のいずれか一項に記載の細胞；及び  
薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物。

**【請求項 29】**

改変細胞を産生する方法であって、請求項 15～19 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチドを前記細胞に導入することを含む、方法。

**【請求項 30】**

請求項 24～27 のいずれか一項に記載の細胞において、ペイロードの発現、機能、及び／またはレベルを調節するための、刺激を含むキットであって、前記刺激応答エレメント（S R E）が前記刺激に応答し；前記刺激が前記 S R E に結合する小分子であり；前記ペイロードの前記発現、機能、及び／またはレベルが、前記刺激に応答して調節される、キット。

**【請求項 31】**

疾患の治療を必要とする対象において疾患を治療するための、請求項 1～14 のいずれか一項に記載の組成物、請求項 15～19 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチドを含む組成物、請求項 20～23 のいずれか一項に記載のベクターを含む組成物、または請求項 24～27 のいずれか一項に記載の細胞を含む組成物であって、前記組成物が、刺激と組み合わせて使用され、前記刺激応答エレメント（S R E）が前記刺激に応答し；前記ペイロードの発現が、前記刺激に応答して調節され、それにより前記疾患を治療する、組成物。

**【請求項 32】**

前記刺激が、トリメトプリム（T M P）及びメトトレキサート（M T X）から選択される、請求項 31 に記載の組成物。

**【請求項 33】**

疾患の治療のため、または対象において免疫応答を誘導するための、請求項 1～14 のいずれか一項に記載の組成物、請求項 15～19 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチドを含む組成物、請求項 20～23 のいずれか一項に記載のベクターを含む組成物、または請求項 24～27 のいずれか一項に記載の細胞を含む組成物。

**【請求項 34】**

がんの治療のための、請求項 1～14 のいずれか一項に記載の組成物、請求項 15～19 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチドを含む組成物、請求項 20～23 のいずれか一項に記載のベクターを含む組成物、または請求項 24～27 のいずれか一項に記載の細胞を含む組成物。

## 【請求項 35】

請求項 24～27 のいずれか一項に記載の細胞において、ペイロードの発現、機能、及び/またはレベルを調節する方法であって、前記方法は、刺激を前記細胞に投与することを含み、前記刺激応答エレメント（SRE）が前記刺激に応答し、前記ペイロードの発現、機能、及び/またはレベルが、前記刺激に応答して調節される、方法。

## 【請求項 36】

疾患の治療を必要とする対象において、疾患を治療する方法において使用するための、請求項 1～14 のいずれか一項に記載の組成物、請求項 15～19 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチドを含む組成物、請求項 20～23 のいずれか一項に記載のベクターを含む組成物、または請求項 24～27 のいずれか一項に記載の細胞を含む組成物であって、前記組成物は、刺激と組み合わせて前記対象に投与されることを特徴とし、

前記 SRE が前記刺激に応答し、前記ペイロードの発現が前記刺激に応答して調節され、それにより前記疾患を処置する、組成物。

## 【請求項 37】

前記刺激が、トリメトプリム（TMP）及びメトトレキサート（MTX）から選択される、請求項 36 に記載の使用のための組成物。

## 【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0655

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0655】

本明細書中で言及するすべての刊行物、特許出願、特許、及び他の参考文献は、その全体を参照により援用する。矛盾する場合、定義を含む本明細書が優先される。さらに、節の見出し、材料、方法、及び実施例は説明のみを目的としており、限定することを意図するものではない。

特定の実施形態では、例えば以下の項目が提供される。

## （項目 1）

第 1 のエフェクターモジュールを含む、細胞または対象において免疫応答を誘導するための組成物であって、前記エフェクターモジュールが、少なくとも 1 つの免疫療法薬に作動可能に連結した第 1 の刺激応答エレメント（SRE）を含む、前記組成物。

## （項目 2）

前記少なくとも 1 つの免疫療法薬が、キメラ抗原受容体（CAR）及び抗体から選択される、項目 1 に記載の組成物。

## （項目 3）

前記第 1 の SRE が、少なくとも 1 つの刺激に応答するか、または相互作用する、項目 2 に記載の組成物。

## （項目 4）

前記第 1 の SRE が不安定化ドメイン（DD）である、項目 3 に記載の組成物。

## （項目 5）

前記 DD が、親タンパク質または前記親タンパク質に比べて 1、2、3 またはそれ以上のアミノ酸変異を有する変異タンパク質に由来し、前記親タンパク質が：

（a）配列番号 3 のアミノ酸配列を有するヒトタンパク質 FKB P、

（b）配列番号 1 のアミノ酸配列を有するヒト DHFR（hDHFR）、

（c）配列番号 2 のアミノ酸配列を有する E．coli DHFR（ecDHFR）、

（d）配列番号 4 のアミノ酸配列を有する PDE 5、

（e）配列番号 5 のアミノ酸配列を有する PPAR、

（f）配列番号 6 のアミノ酸配列を有する CA 2、及び

（g）配列番号 7 のアミノ酸配列を有する NQO 2

から選択される、項目4に記載の組成物。

(項目6)

前記親タンパク質がhDHFRであり、前記DDが：

(a) hDHFR(I17V)、hDHFR(F59S)、hDHFR(N65D)、hDHFR(K81R)、hDHFR(A107V)、hDHFR(Y122I)、hDHFR(N127Y)、hDHFR(M140I)、hDHFR(K185E)、hDHFR(N186D)、hDHFR(M140I)、hDHFR(野生型のアミノ酸2～187；N127Y)、hDHFR(野生型のアミノ酸2～187；I17V)、hDHFR(野生型のアミノ酸2～187；Y122I)、及びhDHFR(野生型のアミノ酸2～187；K185E)から選択される単一変異；

(b) hDHFR(C7R、Y163C)、hDHFR(A10V、H88Y)、hDHFR(Q36K、Y122I)、hDHFR(M53T、R138I)、hDHFR(T57A、I72A)、hDHFR(E63G、I176F)、hDHFR(G21T、Y122I)、hDHFR(L74N、Y122I)、hDHFR(V75F、Y122I)、hDHFR(L94A、T147A)、DHFR(V121A、Y22I)、hDHFR(Y122I、A125F)、hDHFR(H131R、E144G)、hDHFR(T137R、F143L)、hDHFR(Y178H、E18IG)、hDHFR(Y183H、K185E)、hDHFR(E162G、I176F) hDHFR(野生型のアミノ酸2～187；I17V、Y122I)、hDHFR(野生型のアミノ酸2～187；Y122I、M140I)、hDHFR(野生型のアミノ酸2～187；N127Y、Y122I)、hDHFR(野生型のアミノ酸2～187；E162G、I176F)、及びhDHFR(野生型のアミノ酸2～187；H131R、E144G)、及びhDHFR(野生型のアミノ酸2～187；Y122I、A125F)から選択される二重変異；

(c) hDHFR(V9A、S93R、P150L)、hDHFR(I8V、K133E、Y163C)、hDHFR(L23S、V121A、Y157C)、hDHFR(K19E、F89L、E181G)、hDHFR(Q36F、N65F、Y122I)、hDHFR(G54R、M140V、S168C)、hDHFR(V110A、V136M、K177R)、hDHFR(Q36F、Y122I、A125F)、hDHFR(N49D、F59S、D153G)、hDHFR(G21E、I72V、I176T)、hDHFR(野生型のアミノ酸2～187；Q36F、Y122I、A125F)、hDHFR(野生型のアミノ酸2～187；Y122I、H131R、E144G)、hDHFR(野生型のアミノ酸2～187；E31D、F32M、V116I)、及びhDHFR(野生型のアミノ酸2～187；Q36F、N65F、Y122I)から選択される三重変異；または

(d) hDHFR(V2A、R33G、Q36R、L100P、K185R)、hDHFR(野生型のアミノ酸2～187；D22S、F32M、R33S、Q36S、N65S)、hDHFR(I17N、L98S、K99R、M112T、E151G、E162G、E172G)、hDHFR(G16S、I17V、F89L、D96G、K123E、M140V、D146G、K156R)、hDHFR(K81R、K99R、L100P、E102G、N108D、K123R、H128R、D142G、F180L、K185E)、hDHFR(R138G、D142G、F143S、K156R、K158E、E162G、V166A、K177E、Y178C、K185E、N186S)、hDHFR(N14S、P24S、F35L、M53T、K56E、R92G、S93G、N127S、H128Y、F135L、F143S、L159P、L160P、E173A、F180L)、hDHFR(F35L、R37G、N65A、L68S、K69E、R71G、L80P、K99G、G117D、L132P、I139V、M140I、D142G、D146G、E173G、D187G)、hDHFR(L28P、N30H、M38V、V44A、L68S、N73G、R78G、A97T、K99R、A107T、K109R、D111N、L134P、F135V、T147A、I152V、K158

R、E 1 7 2 G、V 1 8 2 A、E 1 8 4 R)、h D H F R ( V 2 A、I 1 7 V、N 3 0 D、E 3 1 G、Q 3 6 R、F 5 9 S、K 6 9 E、I 7 2 T、H 8 8 Y、F 8 9 L、N 1 0 8 D、K 1 0 9 E、V 1 1 0 A、I 1 1 5 V、Y 1 2 2 D、L 1 3 2 P、F 1 3 5 S、M 1 4 0 V、E 1 4 4 G、T 1 4 7 A、Y 1 5 7 C、V 1 7 0 A、K 1 7 4 R、N 1 8 6 S)、h D H F R ( L 1 0 0 P、E 1 0 2 G、Q 1 0 3 R、P 1 0 4 S、E 1 0 5 G、N 1 0 8 D、V 1 1 3 A、W 1 1 4 R、Y 1 2 2 C、M 1 2 6 I、N 1 2 7 R、H 1 2 8 Y、L 1 3 2 P、F 1 3 5 P、I 1 3 9 T、F 1 4 8 S、F 1 4 9 L、I 1 5 2 V、D 1 5 3 A、D 1 6 9 G、V 1 7 0 A、I 1 7 6 A、K 1 7 7 R、V 1 8 2 A、K 1 8 5 R、N 1 8 6 S)、及びh D H F R ( A 1 0 T、Q 1 3 R、N 1 4 S、N 2 0 D、P 2 4 S、N 3 0 S、M 3 8 T、T 4 0 A、K 4 7 R、N 4 9 S、K 5 6 R、I 6 1 T、K 6 4 R、K 6 9 R、I 7 2 A、R 7 8 G、E 8 2 G、F 8 9 L、D 9 6 G、N 1 0 8 D、M 1 1 2 V、W 1 1 4 R、Y 1 2 2 D、K 1 2 3 E、I 1 3 9 V、Q 1 4 1 R、D 1 4 2 G、F 1 4 8 L、E 1 5 1 G、E 1 5 5 G、Y 1 5 7 R、Q 1 7 1 R、Y 1 8 3 C、E 1 8 4 G、K 1 8 5 d e l、D 1 8 7 N) から選択される四重もしくはそれ以上の変異；  
 を有する変異タンパク質を含む、項目5に記載の組成物。

(項目7)

前記刺激が、トリメトプリム(TMP)及びメトトレキサート(MTX)からなる群から選択される、項目6に記載の組成物。

(項目8)

前記免疫療法薬がキメラ抗原受容体(CAR)である、項目2に記載の組成物。

(項目9)

前記キメラ抗原受容体(CAR)が、

(a)細胞外標的部分；

(b)膜貫通ドメイン；

(c)細胞内シグナル伝達ドメイン；及び

(d)場合により、1つ以上の共刺激ドメイン。

を含む、項目8に記載の組成物。

(項目10)

前記CARが、標準CAR、スプリットCAR、オフスイッチCAR、オンスイッチCAR、第1世代CAR、第2世代CAR、第3世代CAR、または第4世代CARである、項目9に記載の組成物。

(項目11)

前記細胞外標的部分が、がん細胞の表面上の標的分子を認識し、前記がん細胞の表面上の前記標的分子が、がん抗原、原形質膜脂質、受容体及び膜結合糖タンパク質から選択される、項目9に記載の組成物。

(項目12)

前記細胞外標的部分が：

i . I g N A R、

i i . F a b フラグメント、

i i i . F a b ' フラグメント、

i v . F ( a b ) ' 2 フラグメント、

v . F ( a b ) ' 3 フラグメント、

v i . F v、

v i i . 単鎖可変フラグメント(s c F v)、

v i i i . b i s - s c F v、( s c F v ) 2、

i x . ミニボディ、

x . ダイアボディ、

x i . トライアボディ、

x i i . テトラボディ、

x i i i . 細胞内抗体、

x i v . ジスルフィド安定化 F v タンパク質 ( d s F v ) 、  
x v . ユニボディ、  
x v i . ナノボディ、及び  
x v i i . 目的タンパク質、リガンド、受容体、受容体断片、またはペプチドアプタマ  
ーのいずれかに特異的に結合する抗体に由来する抗原結合領域  
のいずれかから選択される、項目 9 ～ 1 1 のいずれかに記載の組成物。

( 項目 1 3 )

前記細胞外標的部分が、C D 1 9 抗原に特異的に結合する抗体に由来する s c F v であ  
る、項目 1 2 に記載の組成物。

( 項目 1 4 )

前記 s c F v が C D 1 9 であり、前記 s c F v が：

( a ) 配列番号 4 9 ～ 8 0 からなる群から独立して選択されるアミノ酸配列を有する重  
鎖可変領域、及び配列番号 8 1 ～ 1 2 2 のいずれかからなる群から独立して選択されるア  
ミノ酸配列を有する軽鎖可変領域；または

( b ) 配列番号 1 2 3 ～ 2 6 7 及び 6 2 4 のいずれかからなる群から選択されるアミノ  
酸配列  
を有するものから選択される、項目 1 3 に記載の組成物。

( 項目 1 5 )

( a ) 前記 C A R の前記細胞内シグナル伝達ドメインが、T 細胞受容体 C D 3 または  
F c R 、 F c R 、 C D 3 、 C D 3 、 C D 3 、 C D 5 、 C D 2 2 、 C D 7 9 a 、  
C D 7 9 b 、及び C D 6 6 d からなる群から選択される細胞表面分子に由来する前記シグ  
ナル伝達ドメインであり；

( b ) 前記共刺激ドメインが存在し、それが、2 B 4 、 H V E M 、 I C O S 、 L A G 3  
、 D A P 1 0 、 D A P 1 2 、 C D 2 7 、 C D 2 8 、 4 - 1 B B ( C D 1 3 7 ) 、 O X 4 0  
( C D 1 3 4 ) 、 C D 3 0 、 C D 4 0 、 I C O S ( C D 2 7 8 ) 、グルコシルチコイド誘  
発腫瘍壊死因子受容体 ( G I T R ) 、リンパ球機能関連抗原 - 1 ( L F A - 1 ) 、 C D 2  
、 C D 7 、 L I G H T 、 N K G 2 C 、及び B 7 - H 3 からなる群から選択される、項目 9  
に記載の組成物。

( 項目 1 6 )

前記 C A R の前記細胞内シグナル伝達ドメインが、配列番号 3 3 9 のアミノ酸配列を有  
する T 細胞受容体 C D 3 シグナル伝達ドメインである、項目 1 5 に記載の組成物。

( 項目 1 7 )

前記 C A R の前記細胞内シグナル伝達ドメインが、配列番号 6 2 6 のアミノ酸配列を有  
する T 細胞受容体 C D 3 シグナル伝達ドメインであり、共刺激ドメインが存在し、前記  
共刺激ドメインが、配列番号 2 6 8 ～ 3 7 4 のいずれかのアミノ酸配列から選択される、  
項目 9 に記載の組成物。

( 項目 1 8 )

前記膜貫通ドメインが：

( a ) T 細胞受容体の 、 または 鎖の膜貫通領域；

( b ) T 細胞受容体の C D 3 鎖；

( c ) C D 4 、 C D 5 、 C D 8 、 C D 8 、 C D 9 、 C D 1 6 、 C D 2 2 、 C D 3 3 、  
C D 2 8 、 C D 3 7 、 C D 4 5 、 C D 6 4 、 C D 8 0 、 C D 8 6 、 C D 1 4 8 、 D A P 1  
0 、 E p o R I 、 G I T R 、 L A G 3 、 I C O S 、 H e r 2 、 O X 4 0 ( C D 1 3 4 ) 、  
4 - 1 B B ( C D 1 3 7 ) 、 C D 1 5 2 、 C D 1 5 4 、 P D - 1 、または C T L A - 4 か  
ら選択される分子；及び

( d ) I g G 1 、 I g D 、 I g G 4 、及び I g G 4 F c 領域から選択される免疫グロ  
ブリン

からなる群のメンバーのいずれかに由来する、項目 9 に記載の組成物。

( 項目 1 9 )

前記膜貫通ドメインが、配列番号 3 7 5 ～ 4 2 5 及び 8 9 7 ～ 9 0 7 のいずれかからな



る群から選択されるアミノ酸配列を有する、項目 9 に記載の組成物。

( 項目 2 0 )

前記 C A R がさらに、

( e ) 前記膜貫通ドメインの近傍のヒンジ領域であって、前記ヒンジ領域が、配列番号 4 2 6 ~ 5 0 4 のいずれかからなる群から選択されるアミノ酸配列を有する、前記ヒンジ領域

を含む、項目 9 に記載の組成物。

( 項目 2 1 )

前記免疫療法薬が、腫瘍特異性抗原 ( T S A )、腫瘍関連抗原 ( T A A )、または抗原性エピトープから選択される抗原に対して特異的に免疫反応性である抗体である、項目 2 に記載の組成物。

( 項目 2 2 )

前記抗原が抗原性エピトープであり、前記抗原性エピトープが C D 1 9 である、項目 2 1 に記載の組成物。

( 項目 2 3 )

前記抗体が、

( a ) 配列番号 4 9 ~ 8 0 のいずれかからなる群から独立して選択されるアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、及び配列番号 8 1 ~ 1 2 2 のいずれかからなる群から独立して選択されるアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域；または

( b ) 配列番号 1 2 3 ~ 2 6 7 のいずれかからなる群から選択されるアミノ酸配列を有する抗体から選択される、項目 2 2 に記載の組成物。

( 項目 2 4 )

前記第 1 のエフェクターモジュールが、配列番号 6 3 5 ~ 6 4 9、1 0 0 5 ~ 1 0 1 0、1 0 1 5 ~ 1 0 1 8、及び 1 2 1 5 ~ 1 2 3 1 のいずれかのアミノ酸配列を有する、項目 1 に記載の組成物。

( 項目 2 5 )

前記エフェクターモジュールの前記第 1 の S R E が、1 以上の安定化比によって前記免疫療法薬を安定化し、前記安定化比が、刺激の非存在下での前記免疫療法薬の発現、機能またはレベルに対する、刺激の存在下での前記免疫療法薬の発現、機能またはレベルの比を含む、項目 2 4 に記載の組成物。

( 項目 2 6 )

前記 S R E が、0 ~ 0 . 0 9 の不安定化比で前記免疫療法薬を不安定化し、前記不安定化比が、S R E に特異的な刺激の非存在下で構成的に発現する前記免疫療法薬の発現、機能またはレベルに対する、S R E に特異的な刺激の非存在下での前記免疫療法薬の発現、機能またはレベルの比を含む、項目 2 4 ~ 2 5 のいずれかに記載の組成物。

( 項目 2 7 )

項目 1 ~ 2 6 のいずれかの組成物をコードするポリヌクレオチド。

( 項目 2 8 )

前記ポリヌクレオチドが、D N A 分子または R N A 分子である、項目 2 7 に記載のポリヌクレオチド。

( 項目 2 9 )

前記ポリヌクレオチドが R N A 分子であり、前記 R N A 分子がメッセンジャー R N A である、項目 2 8 に記載のポリヌクレオチド。

( 項目 3 0 )

化学修飾されている、項目 2 9 に記載のポリヌクレオチド。

( 項目 3 1 )

時空間的に選択されたコドンを含む、項目 2 8 に記載のポリヌクレオチド。

( 項目 3 2 )

プロモーター、リンカー、シグナルペプチド、タグ、切断部位及び / またはターゲティングペプチドをさらにコードする、項目 2 9 に記載のポリヌクレオチド。

( 項目 3 3 )

項目 2 7 ~ 3 2 のいずれかに記載のポリヌクレオチドを含むベクター。

( 項目 3 4 )

前記ベクターが、ウイルスベクターまたはプラスミドである、項目 3 3 に記載のベクター。

( 項目 3 5 )

ウイルスベクターであり、前記ウイルスベクターがレトロウイルスベクター、レンチウイルスベクター、ガンマレトロウイルスベクター、組換え A A V ベクター、アデノウイルスベクター、または腫瘍溶解性ウイルスベクターである、項目 3 4 に記載のベクター。

( 項目 3 6 )

項目 1 ~ 2 6 のいずれかの組成物のいずれか、項目 2 7 ~ 3 2 のいずれかのポリヌクレオチドを発現し、及び / または項目 3 3 ~ 3 5 のいずれかのベクターで感染または形質移入した養子細胞移入 ( A C T ) 用の免疫細胞。

( 項目 3 7 )

前記免疫細胞が、C D 8 + T 細胞、C D 4 + T 細胞、ヘルパー T 細胞、ナチュラルキラー ( N K ) 細胞、N K T 細胞、細胞傷害性 T リンパ球 ( C T L )、腫瘍浸潤性リンパ球 ( T I L )、記憶 T 細胞、調節性 T ( T r e g ) 細胞、サイトカイン誘導性キラー ( C I K ) 細胞、樹状細胞、ヒト胚性幹細胞、間葉系幹細胞、造血幹細胞、またはそれらの混合物である、項目 3 6 に記載の免疫細胞。

( 項目 3 8 )

前記免疫細胞が、第 2 のエフェクターモジュールを含む組成物をさらに発現し、前記第 2 のエフェクターモジュールが、第 2 の免疫療法薬に連結した第 2 の S R E を含み、前記第 2 の免疫療法薬が、サイトカイン、及びサイトカイン - サイトカイン受容体融合体から選択される、項目 3 6 に記載の免疫細胞。

( 項目 3 9 )

第 2 の免疫療法薬がサイトカインである、項目 3 8 に記載の免疫細胞。

( 項目 4 0 )

前記サイトカインが、I L 1 2 または I L 1 5 である、項目 3 9 に記載の免疫細胞。

( 項目 4 1 )

前記第 2 の免疫療法薬が、サイトカイン - サイトカイン受容体融合ポリペプチドである、項目 3 8 に記載の免疫細胞。

( 項目 4 2 )

前記サイトカイン - サイトカイン受容体融合ポリペプチドが、I L 1 2 - I L 1 2 受容体融合ポリペプチド、I L 1 5 - I L 1 5 受容体融合ポリペプチド、及び I L 1 5 - I L 1 5 受容体 s u s h i ドメイン融合ポリペプチドから選択される、項目 4 1 に記載の免疫細胞。

( 項目 4 3 )

前記免疫細胞が、特定の個々の対象に関して、自己、同種、同系、または異種である、項目 3 6 または 3 7 に記載の免疫細胞。

( 項目 4 4 )

対象の腫瘍体積または腫瘍量の低減方法であって、前記対象を、項目 1 ~ 2 6 のいずれかの組成物、項目 2 7 ~ 3 2 のいずれかのポリヌクレオチド、項目 3 3 ~ 3 5 のいずれかのベクターまたは項目 3 6 ~ 4 3 のいずれかの免疫細胞と接触させることを含み、前記 S R E が刺激に応答し、前記免疫療法薬の発現及び機能を調節する、前記低減方法。

( 項目 4 5 )

対象の免疫応答の誘導方法であって、前記対象に、項目 1 ~ 2 6 の組成物のいずれか、項目 2 7 ~ 3 2 のいずれかのポリヌクレオチド、項目 3 3 ~ 3 5 のいずれかのベクターまたは項目 3 6 ~ 4 3 のいずれかの免疫細胞の有効量を投与することを含む、前記誘導方法。

( 項目 4 6 )

F M C 6 3 抗体に結合しない C D 1 9 抗原のドメイン ( F M C 6 3 とは別個の C D 1 9 結合ドメイン ) の同定方法であって、前記方法が：

( a ) C D 1 9 抗原を含む組成物を調製し、

( b ) 前記 ( a ) の組成物を飽和レベルの F M C 6 3 抗体と接触させ、

( c ) 工程 ( b ) の組成物を、潜在的な C D 1 9 結合剤のライブラリの 1 つ以上の選択されたメンバーと接触させ；及び

( d ) F M C 6 3 の結合に対する、前記 C D 1 9 結合剤のライブラリの前記選択されたメンバーの示差的な結合に基づいて、前記 C D 1 9 抗原上の結合ドメインを同定することを含む、前記同定方法。

( 項目 4 7 )

前記ライブラリの前記結合ドメインを、前記 C D 1 9 抗原をシード配列として用いたファージディスプレイ技術を使用して生成する、項目 4 6 に記載の方法。

( 項目 4 8 )

前記結合ドメインが、F a b フラグメント、F a b ' フラグメント、F ( a b ) ' 2 フラグメント、F ( a b ) ' 3 フラグメント、F v、単鎖可変フラグメント ( s c F v )、b i s - s c F v、( s c F v ) 2、ミニボディ、ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディ、ジスルフィド安定化 F v タンパク質 ( d s F v )、ユニボディ、ナノボディ、または抗体の抗原結合領域、及び抗体断片から選択される、項目 4 7 に記載の方法。

( 項目 4 9 )

前記 C D 1 9 抗原が、ヒト C D 1 9 抗原の全体または一部、及びアカゲザル C D 1 9 抗原の全体または一部から選択される、項目 4 8 に記載の方法。

( 項目 5 0 )

項目 4 6 ~ 4 9 のいずれかに記載の方法に従って得られた、前記 F M C 6 3 とは別個の C D 1 9 結合ドメインを含む、キメラ抗原受容体。

( 項目 5 1 )

項目 5 0 に記載のキメラ抗原受容体に作動可能に連結した刺激応答エレメント ( S R E ) を含む、エフェクターモジュール。