

【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】平成29年4月6日(2017.4.6)

【公表番号】特表2016-519068(P2016-519068A)

【公表日】平成28年6月30日(2016.6.30)

【年通号数】公開・登録公報2016-039

【出願番号】特願2016-502228(P2016-502228)

【国際特許分類】

A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 K	35/76	(2015.01)
A 6 1 K	35/761	(2015.01)
A 6 1 K	35/17	(2015.01)
A 6 1 K	35/28	(2015.01)
A 6 1 K	35/51	(2015.01)
A 6 1 K	35/14	(2015.01)
A 6 1 K	35/15	(2015.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 P	7/00	(2006.01)
A 6 1 P	7/06	(2006.01)
A 6 1 P	19/00	(2006.01)
A 6 1 P	31/18	(2006.01)
A 6 1 P	31/16	(2006.01)
A 6 1 P	31/14	(2006.01)
A 6 1 P	31/20	(2006.01)
A 6 1 P	31/22	(2006.01)
A 6 1 P	33/06	(2006.01)
A 6 1 P	33/02	(2006.01)
A 6 1 P	31/04	(2006.01)
A 6 1 P	31/06	(2006.01)
C 12 N	15/09	(2006.01)
C 12 N	5/10	(2006.01)
A 6 1 P	37/04	(2006.01)
A 6 1 P	3/00	(2006.01)
A 6 1 P	33/04	(2006.01)
A 6 1 K	38/00	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	48/00	Z N A
A 6 1 K	35/76	
A 6 1 K	35/761	
A 6 1 K	35/17	Z
A 6 1 K	35/28	
A 6 1 K	35/51	
A 6 1 K	35/14	Z
A 6 1 K	35/15	Z
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	7/06	

A 6 1 P	19/00
A 6 1 P	31/18
A 6 1 P	31/16
A 6 1 P	31/14
A 6 1 P	31/20
A 6 1 P	31/22
A 6 1 P	33/06
A 6 1 P	33/02
A 6 1 P	31/04
A 6 1 P	31/06
C 1 2 N	15/00
C 1 2 N	5/10
A 6 1 P	37/04
A 6 1 P	3/00
A 6 1 P	33/04
A 6 1 K	37/02

A

【手続補正書】**【提出日】**平成29年2月28日(2017.2.28)**【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】**

誘導可能なキメラシグナル伝達分子をコードするポリヌクレオチドを含む核酸を含む組成物であって、ここで、前記誘導可能なキメラシグナル伝達分子は、膜標的化領域、F K 5 0 6 リガンド結合領域バリアントを含む多量体化領域、C D 2 7、C D 2 8、I C O S、4 - 1 B B、C D 4 0、R A N K / T R A N C E - R、C D 3 ゼータ鎖およびO X 4 0からなる群より選択される共刺激ポリペプチド細胞質シグナル伝達領域、ならびにC D 2 7、C D 2 8、I C O S、4 - 1 B B、C D 4 0、R A N K / T R A N C E - R、C D 3 ゼータ鎖およびO X 4 0からなる群より選択される第2の共刺激ポリペプチド細胞質シグナル伝達領域を含む、組成物。

【請求項2】

前記膜標的化領域が、レセプター由来の、ミリストイル化標的化配列、パルミトイ化標的化配列、ブレニル化配列（すなわち、ファルネシル化、ゲラニル-ゲラニル化、C A A X B o x）、タンパク質間相互作用モチーフおよび膜貫通配列（シグナルペプチドを利用する）からなる群より選択される、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

前記膜標的化領域が、ミリストイル化標的化配列である、請求項1または2に記載の組成物。

【請求項4】

前記共刺激ポリペプチド細胞質シグナル伝達領域が、C D 2 7、C D 2 8、I C O S、4 - 1 B B、およびO X 4 0からなる群より選択される、請求項1～3のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項5】

前記共刺激ポリペプチド細胞質シグナル伝達領域が、O X 4 0細胞質シグナル伝達領域ポリペプチドおよび4 - 1 B B細胞質シグナル伝達領域ポリペプチド、あるいはC D 2 8細胞質シグナル伝達領域および4 - 1 B B細胞質シグナル伝達領域を含む、請求項1～4

のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 6】

前記誘導可能なキメラシグナル伝達分子が、 C D 3 ポリペプチドをさらに含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 7】

前記多量体化領域が、 F K B P 1 2 領域バリアントである、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 8】

前記 F K B 1 2 領域が、 F K B 1 2 v 3 6 領域である、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 9】

前記多量体化領域が、 F v ' F v 1 s である、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 10】

前記多量体化領域が、 F K 5 0 6 二量体および二量体の F K 5 0 6 アナログリガンドからなる群より選択されるリガンドに結合する、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 11】

前記リガンドが、 A P 1 9 0 3 または A P 2 0 1 8 7 である、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 12】

前記多量体化領域が、配列番号 5 8 のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを有するか、あるいは配列番号 5 7 の中のヌクレオチド配列またはその機能的フラグメントによってコードされる、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 13】

前記多量体化領域が、配列番号 6 0 のアミノ酸配列を有するポリペプチドまたはその機能的フラグメントをさらに含むか、あるいは配列番号 5 9 の中のヌクレオチド配列によってコードされるポリペプチドまたはその機能的フラグメントをさらに含む、請求項 12 に記載の組成物。

【請求項 14】

前記多量体化領域が、配列番号 5 8 もしくは配列番号 6 0 のアミノ酸配列を有するポリペプチドまたはその機能的フラグメントをさらに含むか、あるいは配列番号 5 7 もしくは配列番号 5 9 の中のヌクレオチド配列によってコードされるポリペプチドまたはその機能的フラグメントをさらに含む、請求項 12 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 15】

前記核酸が、前記ポリヌクレオチドに作動可能に連結されたプロモーター配列を含む、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 16】

前記核酸が、ウイルスベクター内に含まれている、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 17】

前記ウイルスベクターが、レトロウイルスベクターである、請求項 16 に記載の組成物。

【請求項 18】

前記レトロウイルスベクターが、マウス白血病ウイルスベクターである、請求項 17 に記載の組成物。

【請求項 19】

前記マウス白血病ウイルスベクターが、 M o M L V ベクターである、請求項 18 に記載の組成物。

【請求項 20】

前記レトロウイルスベクターが、SFGベクターである、請求項1_7に記載の組成物。

【請求項21】

前記ウイルスベクターが、アデノ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1_6に記載の組成物。

【請求項22】

前記核酸が、プラスミド内に含まれている、請求項1～1_5のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項23】

請求項1～2_2のいずれか1項に記載の組成物で形質転換されたまたはトランスフェクトされた、細胞。

【請求項24】

前記細胞が、T細胞、NK細胞およびNK-T細胞からなる群より選択される、請求項2_3に記載の細胞。

【請求項25】

(a) 膜標的化領域を含む誘導可能なキメラシグナル伝達分子をコードするポリヌクレオチド、

(b) FK506リガンド結合領域バリアントを含む多量体化領域、および

(c) CD27、CD28、ICOS、4-1BBおよびOX40からなる群より選択される共刺激ポリペプチド細胞質シグナル伝達領域

を含む核酸で形質転換されたまたはトランスフェクトされた細胞であって、T細胞、NK細胞およびNK-T細胞からなる群より選択される、細胞。

【請求項26】

前記膜標的化領域が、レセプター由来の、ミリストイル化標的化配列、パルミトイ化標的化配列、プレニル化配列（すなわち、ファルネシル化、ゲラニル-ゲラニル化、CAXB0X）、タンパク質間相互作用モチーフおよび膜貫通配列（シグナルペプチドを利用する）からなる群より選択される、請求項2_5に記載の細胞。

【請求項27】

前記膜標的化領域が、ミリストイル化標的化配列である、請求項2_5または2_6に記載の細胞。

【請求項28】

前記誘導可能なキメラシグナル伝達分子が、CD3ポリペプチドをさらに含む、請求項2_5～2_7のいずれか1項に記載の細胞。

【請求項29】

前記多量体化領域が、FKBP12バリアント領域である、請求項2_5～2_8のいずれか1項に記載の細胞。

【請求項30】

前記FKB12領域が、FKB12v36領域である、請求項2_5～2_9のいずれか1項に記載の細胞。

【請求項31】

前記多量体化領域が、Fv'Fv1sである、請求項2_5～3_0のいずれか1項に記載の細胞。

【請求項32】

前記FK506リガンド結合領域バリアント領域が、FK506二量体および二量体のFK506アナログリガンドからなる群より選択されるリガンドに結合する、請求項2_5～2_8のいずれか1項に記載の細胞。

【請求項33】

前記リガンドが、AP1903またはAP20187である、請求項2_5～3_2のいずれか1項に記載の細胞。

【請求項34】

前記多量体化領域が、配列番号5_8またはその機能的フラグメントのアミノ酸配列を有

するか、あるいは配列番号 5 7 のまたはその機能的フラグメント中のヌクレオチド配列によってコードされる、請求項 2 5 ~ 3 0 のいずれか 1 項に記載の細胞。

【請求項 3 5】

前記多量体化領域が、配列番号 6 0 のアミノ酸配列を有するポリペプチドまたはその機能的フラグメントをさらに含むか、あるいは配列番号 5 9 の中のヌクレオチド配列によってコードされるポリペプチドまたはその機能的フラグメントをさらに含む、請求項 3 4 に記載の細胞。

【請求項 3 6】

前記多量体化領域が、配列番号 5 8 もしくは配列番号 6 0 のアミノ酸配列を有するポリペプチドまたはその機能的フラグメントをさらに含むか、あるいは配列番号 5 7 もしくは配列番号 5 9 の中のヌクレオチド配列によってコードされるポリペプチドまたはその機能的フラグメントをさらに含む、請求項 3 4 ~ 3 5 のいずれか 1 項に記載の細胞。

【請求項 3 7】

前記細胞が、T 細胞である、請求項 2 3 ~ 3 6 のいずれか 1 項に記載の細胞。

【請求項 3 8】

前記細胞が、骨髄から得られるかまたは調製される、請求項 2 3 ~ 3 6 のいずれか 1 項に記載の細胞。

【請求項 3 9】

前記細胞が、臍帯血、末梢血、または末梢血単核球から得られるかまたは調製される、請求項 2 3 ~ 3 6 のいずれか 1 項に記載の細胞。

【請求項 4 0】

前記細胞が、ヒト細胞である、請求項 2 3 ~ 3 9 のいずれか 1 項に記載の細胞。

【請求項 4 1】

前記細胞が、シグナルペプチド、一本鎖可変フラグメント、CH2 - CH3 ヒンジ領域および CD3 ポリペプチドを含むキメラポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含む核酸でさらにトランスフェクトされるかまたは形質導入される、請求項 2 3 ~ 4 0 のいずれか 1 項に記載の細胞。

【請求項 4 2】

前記一本鎖可変フラグメントが、腫瘍細胞上の抗原に結合するか、または過剰増殖性疾患に関する細胞上の抗原に結合する、請求項 4 1 に記載の細胞。

【請求項 4 3】

前記一本鎖可変フラグメントが、PSMA、PSCA、MUC1、CD19、ROR1、メソテリン、GD2、CD123、MUC16 および Her2 / Neu 一本鎖可変フラグメントからなる群より選択される、請求項 4 1 ~ 4 2 のいずれか 1 項に記載の細胞。

【請求項 4 4】

免疫応答を誘導するための方法であって、

インビトロまたはエキソビオにおいて、請求項 1 ~ 2 2 のいずれか 1 項に記載の組成物で細胞をトランスフェクトするかまたは形質導入する工程であって、前記細胞が、T 細胞、NK 細胞および NK - T 細胞からなる群より選択される、工程、および

インビトロまたはエキソビオにおいて、誘導可能なキメラシグナル伝達分子の多量体化をもたらす多量体化領域に結合するリガンドと前記細胞を接触させる工程を含む、方法。

【請求項 4 5】

前記リガンドが、AP1903 または AP20187 である、請求項 4 4 に記載の方法。

【請求項 4 6】

請求項 4 4 または 4 5 のいずれか 1 項に記載の方法によりトランスフェクトされたまたは形質導入された前記細胞を含み、被験体に投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 4 7】

静脈内投与によって前記被験体に投与されることを特徴とする、請求項4_6に記載の組成物。

【請求項 4_8】

インビボにおいて免疫応答を誘導するための組成物であって、請求項2_3～4_3のいずれか1項に記載の細胞を含み、被験体に投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 4_9】

前記組成物が、誘導可能なキメラシグナル伝達分子の多量体化をもたらす多量体化領域に結合するリガンドを含む組成物と組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項4_8に記載の組成物。

【請求項 5_0】

前記リガンドが、二量体である、請求項4_9に記載の組成物。

【請求項 5_1】

前記リガンドが、二量体のFK506または二量体のFK506様アナログである、請求項4_9に記載の組成物。

【請求項 5_2】

前記リガンドが、AP1903またはAP20187である、請求項4_9に記載の組成物。

【請求項 5_3】

前記被験体が、過剰増殖性疾患と診断されている、請求項4_8～5_2のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 5_4】

前記被験体が、腫瘍と診断されている、請求項4_6～5_2のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 5_5】

前記被験体が、癌を有する、請求項4_6～5_2のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 5_6】

前記被験体が、固形腫瘍を有する、請求項4_6～5_2のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 5_7】

前記細胞が、腫瘍浸潤リンパ球またはT細胞である、請求項5_6に記載の組成物。

【請求項 5_8】

前記細胞が、腫瘍床に送達される、請求項5_6または5_7に記載の組成物。

【請求項 5_9】

前記癌が、前記被験体の血液中または骨髄中に存在する、請求項5_5に記載の組成物。

【請求項 6_0】

前記被験体が、血液または骨髄の疾患を有する、請求項4_6～5_2のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 6_1】

前記被験体が、幹細胞移植によって緩和され得る任意の状態または障害と診断されている、請求項4_6～5_2のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 6_2】

前記被験体が、鎌状赤血球貧血または異染性白質ジストロフィーと診断されている、請求項4_6～5_2のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 6_3】

前記被験体が、原発性免疫不全障害、血球貪食リンパ組織球增多症（HLH）または他の血球貪食障害、遺伝性骨髄不全障害、異常ヘモグロビン症、代謝障害および破骨細胞障害からなる群より選択される状態と診断されている、請求項4_6～5_2のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 6_4】

前記被験体が、重症複合免疫不全症（SCID）、複合免疫不全症（CVID）、先天性T細胞欠損／欠損症、分類不能型免疫不全症（CVID）、慢性肉芽腫症、IPEX（免

疫不全、多腺性内分泌障害、腸疾患、X連鎖)またはIPEX様、ウィスコット・オールドリッチ症候群、CD40リガンド欠損症、白血球接着不全、DOCK8欠損症、IL-10欠損症/IL-10レセプター欠損症、GATA2欠損症、X連鎖リンパ球増殖性疾患(XLP)、軟骨毛髪形成不全、シュバッハマン・ダイアモンド症候群、ダイアモンドブラックファン貧血、先天性角化異常症、ファンコニー貧血、先天性好中球減少症、鎌状赤血球症、サラセミア、ムコ多糖症、スフィンゴリピドーシスおよび大理石骨病からなる群より選択される状態と診断されている、請求項46～52のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項65】

被験体における白血病を処置するための組成物であって、請求項41～43のいずれか1項に記載の細胞を含み、前記一本鎖可変フラグメントがCD19に結合し、前記組成物が、多量体リガンドと組み合わせて前記被験体に投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項66】

前記多量体リガンドの投与後のCD19発現B細胞のレベルが、前記多量体リガンドの投与前のCD19発現B細胞のレベルと比べて減少する、請求項65に記載の組成物。

【請求項67】

前記多量体リガンドが、AP1903またはAP20187である、請求項65または66のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項68】

前記細胞が、T細胞である、請求項65～67のいずれかに記載の組成物。

【請求項69】

前記被験体が、ヒトである、請求項46～68のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項70】

さらなる用量の前記多量体リガンドが、前記被験体に投与されるべきであるか否かが決定されることを特徴とする、請求項46～69のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項71】

前記被験体にさらなる用量の前記多量体リガンドが投与され、ここで、前記疾患または状態の症状が、症状が減少した後に残っているかまたは検出されることを特徴とする、請求項46～70のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項72】

前記被験体が、請求項46～71のいずれか1項に記載の組成物の投与の前に、疾患または状態と診断されており、前記多量体リガンドの投与の後に、前記疾患または状態が検出され、さらなる用量の前記多量体リガンドが、前記被験体に投与される、請求項71に記載の組成物。

【請求項73】

被験体における状態もしくは疾患の存在、不在もしくはステージが特定されていることを特徴とし、

前記被験体において特定された前記状態もしくは疾患の存在、不在もしくはステージが、前記多量体結合領域に結合する多量体リガンドを投与するか否か、前記多量体リガンドのその後の投与量を維持するか否か、または前記患者に投与される前記多量体リガンドのその後の投与量を調整するか否かを示す。

請求項46～72のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項74】

前記状態が、癌である、請求項70～73のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項75】

前記状態が、白血病である、請求項70～73のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項76】

前記状態が、固形腫瘍である、請求項70～73のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項77】

前記多量体リガンドの投与後の腫瘍サイズおよび/または腫瘍細胞数と比べたときの、

被験体における腫瘍サイズの増加および／または腫瘍細胞数の増加の存在または不在が決定されること、ならびに

腫瘍サイズの増加および／または腫瘍細胞数の増加の存在が決定された場合に、前記被験体にさらなる用量の前記多量体リガンドが投与されること
を特徴とする、請求項7 6に記載の組成物。

【請求項 7 8】

前記多量体リガンドの投与後の C D 1 9 発現 B 細胞のレベルと比べたときの、前記被験体における C D 1 9 発現 B 細胞の増加の存在または不在が決定されること、ならびに

前記被験体における C D 1 9 発現 B 細胞の増加の存在が決定された場合に、前記被験体にさらなる用量の前記多量体リガンドが投与されること
を特徴とする、請求項7 5に記載の組成物。

【請求項 7 9】

前記腫瘍サイズおよび／または前記腫瘍細胞数が、前記多量体リガンドの投与前の腫瘍サイズおよび／または腫瘍細胞数と比べて、前記多量体リガンドの投与後に減少する、請求項7 7に記載の組成物。

【請求項 8 0】

前記多量体リガンドの投与後の C D 1 9 発現 B 細胞のレベルが、前記多量体リガンドの投与前の C D 1 9 発現 B 細胞のレベルと比べて減少している、請求項7 8に記載の組成物。

【請求項 8 1】

前記被験体が、H I V、インフルエンザ、疱疹、ウイルス性肝炎、エプスタイン・バー、ポリオ、ウイルス性脳炎、麻疹、水痘、サイトメガロウイルス（C M V）、アデノウイルス（A D V）、H H V - 6（ヒトヘルペスウイルス 6, I）およびパピローマウイルスからなる群より選択されるウイルス病原の感染症と診断されているか、または肺炎、結核および梅毒からなる群より選択される細菌病原の感染症と診断されているか、またはマラリア、トリバノソーマ症、リーシュマニア症、トリコモナス症およびアメーバ症からなる群より選択される寄生生物病原の感染症と診断されている、請求項4 6～7 2のいずれか1項に記載の組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 2 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 2 4】

例えば、本発明は以下の項目を提供する。

（項目 1）

誘導可能なキメラシグナル伝達分子をコードするポリヌクレオチドを含む核酸を含む組成物であって、ここで、前記誘導可能なキメラシグナル伝達分子は、膜標的化領域、多量体化領域、ならびに C D 2 7、C D 2 8、I C O S、4 - 1 B B、C D 4 0、R A N K / T R A N C E - R、C D 3 ゼータ鎖および O X 4 0 からなる群より選択される共刺激ポリペプチド細胞質シグナル伝達領域を含む、組成物。

（項目 2）

前記膜標的化領域が、レセプター由来の、ミリストイル化標的化配列、パルミトイ化標的化配列、プレニル化配列（すなわち、ファルネシル化、ゲラニル-ゲラニル化、C A A X B o x）、タンパク質間相互作用モチーフおよび膜貫通配列（シグナルペプチドを利用する）からなる群より選択される、項目 1 に記載の組成物。

（項目 3）

前記膜標的化領域が、ミリストイル化標的化配列である、項目 1 または 2 に記載の組成

物。

(項目4)

前記誘導可能なキメラシグナル伝達分子が、CD27、CD28、ICOS、4-1B
B、CD40、RANK/TRANCE-R、CD3ゼータ鎖およびOX40からなる群
より選択される第2の共刺激ポリペプチド細胞質シグナル伝達領域をさらに含む、項目1
～3のいずれか1項に記載の組成物。

(項目5)

前記共刺激ポリペプチド細胞質シグナル伝達領域が、CD28細胞質シグナル伝達領域
および4-1BB細胞質シグナル伝達領域を含む、項目1～4のいずれか1項に記載の組
成物。

(項目6)

前記共刺激ポリペプチド細胞質シグナル伝達領域が、OX40細胞質シグナル伝達領域
ポリペプチドおよび4-1BB細胞質シグナル伝達領域ポリペプチドを含む、項目1～5
のいずれか1項に記載の組成物。

(項目7)

前記誘導可能なキメラシグナル伝達分子が、CD3ポリペプチドをさらに含む、項目
1～6のいずれか1項に記載の組成物。

(項目8)

前記多量体化領域が、FKBP、シクロフィリンレセプター、ステロイドレセプター、
テトラサイクリンレセプター、重鎖抗体サブユニット、軽鎖抗体サブユニットおよびそれ
らの変異された配列からなる群より選択される、項目1～7のいずれか1項に記載の組
成物。

(項目9)

前記多量体化領域が、FKB12領域である、項目1～8のいずれか1項に記載の組
成物。

(項目10)

前記FKB12領域が、FKB12v36領域である、項目1～8のいずれか1項に記
載の組成物。

(項目11)

前記多量体化領域が、Fv'Fv1sである、項目1～8のいずれか1項に記載の組成
物。

(項目12)

前記多量体化領域が、FK506二量体および二量体のFK506アナログリガンドか
らなる群より選択されるリガンドに結合する、項目1～8のいずれか1項に記載の組成
物。

(項目13)

前記リガンドが、AP1903またはAP20187である、項目1～12のいずれか
1項に記載の組成物。

(項目14)

前記多量体化領域が、配列番号58のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを有
する、項目1～13のいずれか1項に記載の組成物。

(項目15)

前記多量体化領域が、配列番号57の中のヌクレオチド配列またはその機能的フラグメ
ントによってコードされる、項目1～14のいずれか1項に記載の組成物。

(項目16)

前記多量体化領域が、配列番号60のアミノ酸配列を有するポリペプチドまたはその機
能的フラグメントをさらに含む、項目14に記載の組成物。

(項目17)

前記多量体化領域が、配列番号59の中のヌクレオチド配列によってコードされるポリ
ペプチドまたはその機能的フラグメントをさらに含む、項目15に記載の組成物。

(項目18)

前記多量体化領域が、配列番号60のアミノ酸配列を有するポリペプチドまたはその機能的フラグメントをさらに含む、項目14または16に記載の組成物。

(項目19)

前記多量体化領域が、配列番号59の中のヌクレオチド配列によってコードされるポリペプチドまたはその機能的フラグメントをさらに含む、項目15または17に記載の組成物。

(項目20)

前記多量体化領域が、配列番号58もしくは配列番号60のアミノ酸配列を有するポリペプチドまたはその機能的フラグメントをさらに含む、項目14、16または18のいずれか1項に記載の組成物。

(項目21)

前記多量体化領域が、配列番号57もしくは配列番号59の中のヌクレオチド配列によってコードされるポリペプチドまたはその機能的フラグメントをさらに含む、項目15、17または19のいずれか1項に記載の組成物。

(項目22)

前記核酸が、前記ポリヌクレオチドに作動可能に連結されたプロモーター配列を含む、項目1～21のいずれか1項に記載の組成物。

(項目23)

前記核酸が、ウイルスベクター内に含まれている、項目1～22のいずれか1項に記載の組成物。

(項目24)

前記ウイルスベクターが、レトロウイルスベクターである、項目23に記載の組成物。

(項目25)

前記レトロウイルスベクターが、マウス白血病ウイルスベクターである、項目24に記載の組成物。

(項目26)

前記マウス白血病ウイルスベクターが、M_oM_LVベクターである、項目25に記載の組成物。

(項目27)

前記レトロウイルスベクターが、SFGベクターである、項目26に記載の組成物。

(項目28)

前記ウイルスベクターが、アデノ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、項目23に記載の組成物。

(項目29)

前記核酸が、プラスミド内に含まれている、項目1～22のいずれか1項に記載の組成物。

(項目30)

項目1～29のいずれか1項に記載の組成物で形質転換されたまたはトランスフェクトされた、細胞。

(項目31)

前記細胞が、T細胞、腫瘍浸潤リンパ球、B細胞、NK細胞またはNK-T細胞である、項目30に記載の細胞。

(項目32)

前記細胞が、T細胞である、項目30に記載の細胞。

(項目33)

前記細胞が、骨髄から得られるかまたは調製される、項目30に記載の細胞。

(項目34)

前記細胞が、臍帯血から得られるかまたは調製される、項目30に記載の細胞。

(項目35)

前記細胞が、末梢血から得られるかまたは調製される、項目30に記載の細胞。

(項目36)

前記細胞が、末梢血单核球から得られるかまたは調製される、項目30に記載の細胞。

(項目37)

前記細胞が、ヒト細胞である、項目30～36のいずれか1項に記載の細胞。

(項目38)

前記細胞が、シグナルペプチド、一本鎖可変フラグメント、CH2-CH3ヒンジ領域およびCD3ポリペプチドを含むキメラポリペプチドをコードするポリスクレオチドを含む核酸でさらに形質転換されるかまたは形質導入される、項目30～37のいずれか1項に記載の細胞。

(項目39)

前記一本鎖可変フラグメントが、腫瘍細胞上の抗原に結合する、項目38に記載の細胞。

(項目40)

前記一本鎖可変フラグメントが、過剰増殖性疾患に関与する細胞上の抗原に結合する、項目39に記載の細胞。

(項目41)

前記一本鎖可変フラグメントが、PSMA、PSCA、MUC1、CD19、ROR1、メソテリン、GD2、CD123、MUC16およびHer2/Neu一本鎖可変フラグメントからなる群より選択される、項目38～40のいずれか1項に記載の細胞。

(項目42)

前記一本鎖可変フラグメントが、CD19一本鎖可変フラグメントである、項目38～40のいずれかに記載の細胞。

(項目43)

免疫応答を誘導するための方法であって、インビトロまたはエキソビオにおいて、項目1～29のいずれか1項に記載の組成物で細胞をトランスフェクトするかまたは形質導入する工程を含む、方法。

(項目44)

誘導可能なキメラシグナル伝達分子の多量体化をもたらす多量体化領域に結合するリガンドと前記細胞を接触させる工程をさらに含む、項目43に記載の方法。

(項目45)

前記リガンドが、二量体である、項目44に記載の方法。

(項目46)

前記リガンドが、二量体のFK506または二量体のFK506様アナログである、項目44に記載の方法。

(項目47)

前記リガンドが、AP1903またはAP20187である、項目44に記載の方法。

(項目48)

トランスフェクトされたまたは形質転換された前記細胞を被験体に投与する工程をさらに含む、項目43～47のいずれか1項に記載の方法。

(項目49)

前記細胞が、静脈内投与によって前記被験体に投与される、項目48に記載の方法。

(項目50)

インビオにおいて免疫応答を誘導するための方法であって、項目1～29のいずれか1項に記載の組成物を被験体に投与する工程を含む、方法。

(項目51)

誘導可能なキメラシグナル伝達分子の多量体化をもたらす多量体化領域に結合するリガンドを含む組成物を前記被験体に投与する工程をさらに含む、項目50に記載の方法。

(項目52)

前記リガンドが、二量体である、項目51に記載の方法。

(項目53)

前記リガンドが、二量体のFK506または二量体のFK506様アナログである、項目51に記載の方法。

(項目54)

前記リガンドが、AP1903またはAP20187である、項目51に記載の方法。

(項目55)

前記被験体が、過剰増殖性疾患と診断されている、項目48～54のいずれか1項に記載の方法。

(項目56)

前記被験体が、腫瘍と診断されている、項目48～54のいずれか1項に記載の方法。

(項目57)

前記被験体が、癌を有する、項目48～54のいずれか1項に記載の方法。

(項目58)

前記被験体が、固形腫瘍を有する、項目48～54のいずれか1項に記載の方法。

(項目59)

前記細胞が、腫瘍浸潤リンパ球またはT細胞である、項目58に記載の方法。

(項目60)

前記細胞が、腫瘍床に送達される、項目58または59に記載の方法。

(項目61)

前記癌が、前記被験体の血液中または骨髄中に存在する、項目57に記載の方法。

(項目62)

前記被験体が、血液または骨髄の疾患を有する、項目48～54のいずれか1項に記載の方法。

(項目63)

前記被験体が、幹細胞移植によって緩和され得る任意の状態または障害と診断されている、項目48～54のいずれか1項に記載の方法。

(項目64)

前記被験体が、鐸状赤血球貧血または異染性白質ジストロフィーと診断されている、項目48～54のいずれか1項に記載の方法。

(項目65)

前記被験体が、原発性免疫不全障害、血球貪食リンパ組織球增多症(HLH)または他の血球貪食障害、遺伝性骨髄不全障害、異常ヘモグロビン症、代謝障害および破骨細胞障害からなる群より選択される状態と診断されている、項目48～54のいずれか1項に記載の方法。

(項目66)

前記被験体が、重症複合免疫不全症(SCID)、複合免疫不全症(CID)、先天性T細胞欠損/欠損症、分類不能型免疫不全症(CVID)、慢性肉芽腫症、IPEX(免疫不全、多腺性内分泌障害、腸疾患、X連鎖)またはIPEX様、ウィスコット・オールドリッヂ症候群、CD40リガンド欠損症、白血球接着不全、DOCK8欠損症、IL-10欠損症/IL-10レセプター欠損症、GATA2欠損症、X連鎖リンパ球増殖性疾患(XLP)、軟骨毛髪形成不全、シュバッハマン・ダイアモンド症候群、ダイアモンドブラックファン貧血、先天性角化異常症、ファンコニー貧血、先天性好中球減少症、鐸状赤血球症、サラセミア、ムコ多糖症、スフィンゴリピドーシスおよび大理石骨病からなる群より選択される状態と診断されている、項目48～54のいずれか1項に記載の方法。

(項目67)

被験体における白血病を処置するための方法であって、前記被験体に項目38に記載の組成物を投与する工程および多量体リガンドを投与する工程を含む、方法。

(項目68)

一本鎖可変フラグメントが、CD19に結合する、項目67に記載の方法。

(項目69)

前記多量体リガンドが、A P 1 9 0 3 または A P 2 0 1 8 7 である、項目67または68に記載の方法。

(項目70)

前記細胞が、T細胞である、項目67～69のいずれかに記載の方法。

(項目71)

前記被験体が、ヒトである、項目43～70のいずれか1項に記載の方法。

(項目72)

さらなる用量の前記多量体リガンドが、前記被験体に投与されるべきであるか否かを決定する工程をさらに含む、項目43～71のいずれか1項に記載の方法。

(項目73)

前記被験体にさらなる用量の前記多量体リガンドを投与する工程をさらに含み、ここで、前記疾患または状態の症状が、症状が減少した後に残っているかまたは検出される、項目43～72のいずれか1項に記載の方法。

(項目74)

前記被験体が、項目1～42のいずれか1項に記載の組成物または細胞を投与する前に、疾患または状態と診断されており、前記多量体リガンドを投与した後に、前記疾患または状態が検出され、さらなる用量の前記多量体リガンドが、前記被験体に投与される、項目73に記載の方法。

(項目75)

被験体における状態もしくは疾患の存在、不在もしくはステージを特定する工程、および

前記多量体結合領域に結合する多量体リガンドを投与する指示、前記多量体リガンドのその後の投与量を維持する指示、または前記被験体において特定された前記状態もしくは疾患の存在、不在もしくはステージに基づいて前記患者に投与される前記多量体リガンドのその後の投与量を調整する指示を伝える工程

をさらに含む、項目43～74のいずれか1項に記載の方法。

(項目76)

前記状態が、癌である、項目72～75のいずれか1項に記載の方法。

(項目77)

前記状態が、白血病である、項目72～75のいずれか1項に記載の方法。

(項目78)

前記状態が、固形腫瘍である、項目72～75のいずれか1項に記載の方法。

(項目79)

前記多量体リガンドの投与後の腫瘍サイズおよび／または腫瘍細胞数と比べたときの、被験体における腫瘍サイズの増加および／または腫瘍細胞数の増加の存在または不在を決定する工程、ならびに

腫瘍サイズの増加および／または腫瘍細胞数の増加の存在が決定された場合に、前記被験体にさらなる用量の前記多量体リガンドを投与する工程

を含む、項目78に記載の方法。

(項目80)

前記多量体リガンドの投与後のC D 1 9 発現 B 細胞のレベルと比べたときの、前記被験体におけるC D 1 9 発現 B 細胞の増加の存在または不在を決定する工程、ならびに

前記被験体におけるC D 1 9 発現 B 細胞の増加の存在が決定された場合に、前記被験体にさらなる用量の前記多量体リガンドを投与する工程

を含む、項目77に記載の方法。

(項目81)

前記腫瘍サイズおよび／または前記腫瘍細胞数が、前記多量体リガンドの投与前の腫瘍サイズおよび／または腫瘍細胞数と比べて、前記多量体リガンドの投与後に減少する、項目79に記載の方法。

(項目82)

前記多量体リガンドの投与後のCD19発現B細胞のレベルが、前記多量体リガンドの投与前のCD19発現B細胞のレベルと比べて減少している、項目80に記載の方法。

(項目83)

前記被験体が、HIV、インフルエンザ、疱疹、ウイルス性肝炎、エプスタイン・バー、ポリオ、ウイルス性脳炎、麻疹、水痘、サイトメガロウイルス(CMV)、アデノウイルス(ADV)、HHV-6(ヒトヘルペスウイルス6,I)およびパピローマウイルスからなる群より選択されるウイルス病原因の感染症と診断されているか、または肺炎、結核および梅毒からなる群より選択される細菌病原因の感染症と診断されているか、またはマラリア、トリパノソーマ症、リーシュマニア症、トリコモナス症およびアメーバ症からなる群より選択される寄生生物病原因の感染症と診断されている、項目48~74のいずれか1項に記載の方法。

図面は、本技術の実施形態を図示しており、限定するものではない。図示を明確にするためおよび容易にするために、図面は、一定の比率で拡大縮小して作成されておらず、場合によっては、特定の実施形態の理解を容易にするために、様々な態様が、誇張または拡大されて示されていることがある。