

【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31年1月24日(2019.1.24)

【公表番号】特表2018-501786(P2018-501786A)

【公表日】平成30年1月25日(2018.1.25)

【年通号数】公開・登録公報2018-003

【出願番号】特願2017-531672(P2017-531672)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

A 6 1 K 35/12 (2015.01)

A 6 1 P 7/00 (2006.01)

A 6 1 P 7/06 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

A 6 1 K 31/7088 (2006.01)

A 6 1 K 31/436 (2006.01)

C 1 2 Q 1/02 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

C 1 2 N 5/10

A 6 1 K 35/12

A 6 1 P 7/00

A 6 1 P 7/06

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 37/02

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 K 31/436

C 1 2 Q 1/02

【手続補正書】

【提出日】平成30年12月5日(2018.12.5)

【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】

a) 第 1 のキメラポリペプチドをコードする第 1 のポリヌクレオチドであって、ここで該第 1 のキメラポリペプチドは、膜会合ポリペプチド領域および第 1 の多量体化領域を含む、第 1 のポリヌクレオチド；ならびに

b) 第 2 のキメラポリペプチドをコードする第 2 のポリヌクレオチドであって、ここで該第 2 のキメラポリペプチドは、カスパーゼ - 9 ポリペプチドおよび第 2 の多量体化領域を含み、ここで該第 2 の多量体化領域は、該第 1 の多量体化領域とは異なるアミノ酸配列を有する、第 2 のポリヌクレオチド；

を含む改変された細胞であって、

ここで該第 1 の多量体化領域および第 2 の多量体化領域は、第 1 の多量体リガンドに結合し、

該第 2 の多量体化領域は、該第 1 の多量体化領域に有意に結合しない第 2 の多量体リガンドに結合する、 改変された細胞。

【請求項 2】

a) 第 1 のキメラポリペプチドをコードする第 1 のポリヌクレオチドであって、ここで該第 1 のキメラポリペプチドは、膜会合ポリペプチド領域および第 1 の多量体化領域を含む、第 1 のポリヌクレオチド；ならびに

b) 第 2 のキメラポリペプチドをコードする第 2 のポリヌクレオチドであって、ここで該第 2 のキメラポリペプチドは、カスパーゼ - 9 ポリペプチドおよび第 2 の多量体化領域を含み、ここで該第 2 の多量体化領域は、該第 1 の多量体化領域とは異なるアミノ酸配列を有する、第 2 のポリヌクレオチド；

に作用的に連結されたプロモーターを含む核酸であって、

ここで該第 1 の多量体化領域および第 2 の多量体化領域は、第 1 の多量体リガンドに結合し、

該第 2 の多量体化領域は、該第 1 の多量体化領域に有意に結合しない第 2 の多量体リガンドに結合する、 核酸。

【請求項 3】

前記第 1 のリガンドは、第 1 の部分を含み、

前記第 1 の多量体化領域は、該第 1 の部分に結合し、そして

前記第 2 の多量体化領域は、該第 1 の部分に有意に結合しない、

請求項 1 に記載の改変された細胞。

【請求項 4】

前記第 1 の多量体化領域は、前記第 2 の多量体リガンドに結合できない、請求項 1 または 3 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞。

【請求項 5】

前記第 1 の多量体化領域および第 2 の多量体化領域は、ラパマイシンまたはラパログに結合する、請求項 1 または 3 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞。

【請求項 6】

前記第 1 の多量体化領域は、F K B P 1 2 - ラパマイシン結合 (F R B) 領域または F R B バリエーション領域を含む、請求項 1、または 3 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞。

【請求項 7】

前記第 1 の多量体化領域は、F R B_L を含む、請求項 6 に記載の改変された細胞。

【請求項 8】

前記第 1 の多量体化領域は、少なくとも 2 個の F R B 領域または F R B バリエーション領域を含む、請求項 1、または 3 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞。

【請求項 9】

前記第 2 の多量体化領域は、F K B P 1 2 領域または F K B P 1 2 バリエーション領域を含む、請求項 1、または 3 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞。

【請求項 10】

前記第 2 の多量体化領域は、F K B P 1 2 v 3 6 領域を含む、請求項 9 に記載の改変された細胞。

【請求項 11】

前記膜会合ポリペプチドは、抗原認識部分を含む、請求項 1、もしくは 3 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞、または請求項 2 に記載の核酸。

【請求項 12】

前記膜会合ポリペプチドは、キメラ抗原レセプターまたは T 細胞レセプターを含む、請求項 1 1 に記載の改変された細胞、または請求項 1 1 に記載の核酸。

【請求項 13】

a) 前記第 1 のキメラポリペプチドが、キメラ抗原レセプターを含み、前記第 1 の多量体化領域は、2 個の F R B バリエーション領域を含む；および

b) 前記第2のキメラポリペプチドは、カスパーゼ9ポリペプチドおよびFKBP12 v36領域を含む、

請求項1、もしくは3～12のいずれか1項に記載の改変された細胞、または請求項2、11もしくは12に記載の核酸。

【請求項14】

前記第1の多量体化領域は、2個のFRB領域またはFRBバリエーション領域を含み、前記第2の多量体化領域は、FKBP12領域またはFKBP12バリエーション領域を含む、請求項2、または11～13のいずれか1項に記載の核酸。

【請求項15】

キメラアポトーシスポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに作用的に連結されたプロモーターを含む核酸であって、

a) FKBP12-ラバマイシン結合(FRB)領域またはFRBバリエーション領域を含む多量体化領域；および

b) カスパーゼ-9ポリペプチドを含む核酸。

【請求項16】

前記カスパーゼ-9ポリペプチドは、CARDドメインを欠いている短縮型カスパーゼ-9ポリペプチドである、請求項15に記載の核酸。

【請求項17】

請求項2、または11～16のいずれか1項に記載の核酸で形質導入またはトランスフェクトされた、改変された細胞。

【請求項18】

前記核酸は、表7の中に提供されるdカスパーゼ9アミノ酸配列をコードする、請求項1、3～13もしくは17のいずれか1項に記載の改変された細胞、または請求項2、もしくは11～16のいずれか1項に記載の核酸。

【請求項19】

前記核酸は、表7の中に提供されるFKBP12 v36アミノ酸配列をコードする、請求項1、3～13、もしくは17～18のいずれか1項に記載の改変された細胞、または請求項2、11～16、もしくは18のいずれか1項に記載の核酸。

【請求項20】

前記核酸は、表7の中に提供されるFRBIまたはFRBI^{ΔΔ}アミノ酸配列をコードする、請求項1、3～13、もしくは17～19のいずれか1項に記載の改変された細胞、または請求項2、11～16、もしくは18～19のいずれか1項に記載の核酸。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0033

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0033】

ある特定の実施形態は、以下の説明、実施例、請求項および図面においてさらに論じられる。

特定の実施形態では、例えば、以下が提供される：

(項目1)

a) 第1のキメラポリペプチドをコードする第1のポリヌクレオチドであって、ここで該第1のキメラポリペプチドは、膜会合ポリペプチド領域および第1の多量体化領域を含む、第1のポリヌクレオチド；ならびに

b) 第2のキメラポリペプチドをコードする第2のポリヌクレオチドであって、ここで該第2のキメラポリペプチドは、アポトーシス促進ポリペプチド領域および第2の多量体化領域を含み、ここで該第2の多量体化領域は、該第1の多量体化領域とは異なるアミノ酸配列を有する、第2のポリヌクレオチド；

を含む改変された細胞であって、
ここで該第 1 の多量体化領域および第 2 の多量体化領域は、第 1 の多量体リガンドに結合する、
改変された細胞。

(項目 2)

前記第 2 の多量体化領域は、前記第 1 の多量体リガンドに結合し、前記第 1 の多量体化領域に有意に結合しない第 2 の多量体リガンドに結合する、項目 1 に記載の改変された細胞
。

(項目 3)

前記第 1 のリガンドは、第 1 の部分を含み、
前記第 1 の多量体化領域は、該第 1 の部分に結合し、そして
前記第 2 の多量体化領域は、該第 1 の部分に有意に結合しない、
項目 1 または項目 2 に記載の改変された細胞。

(項目 4)

前記第 1 のリガンドは、第 1 の単量体を含み、
前記第 1 の多量体化領域は、該第 1 の単量体に結合し、そして
前記第 2 の多量体化領域は、該第 1 の単量体に有意に結合しない、
項目 1 または項目 2 に記載の改変された細胞。

(項目 5)

前記第 1 の多量体化領域は、前記第 2 の多量体リガンドに結合できない、項目 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞。

(項目 6)

前記第 1 の多量体化領域および第 2 の多量体化領域は、ラパマイシンまたはラパログに結合する、項目 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞。

(項目 7)

前記ラパログは、S - o , p - ジメトキシフェニル (D M O P) - ラパマイシン、R - イソプロポキシラパマイシン、および S - ブタンスルホンアミドラブからなる群より選択される、項目 6 に記載の改変された細胞。

(項目 8)

前記第 1 の多量体化領域は、F K B P 1 2 - ラパマイシン結合 (F R B) 領域または F R B バリエント領域を含む、項目 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞。

(項目 9)

前記第 1 の多量体化領域は、K L W (T 2 0 9 8 L)、K T F (W 2 1 0 1 F)、および K L F (T 2 0 9 8 L、W 2 1 0 1 F) からなる群より選択される F R B バリエント領域を含む、項目 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞。

(項目 1 0)

前記第 1 の多量体化領域は、F R B₁を含む、項目 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞。

(項目 1 1)

前記第 1 の多量体化領域は、少なくとも 2 個の F R B 領域または F R B バリエント領域を含む、項目 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞。

(項目 1 2)

前記第 1 の多量体化領域は、少なくとも 3 個の F R B 領域または F R B バリエント領域を含む、項目 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞。

(項目 1 3)

前記第 2 の多量体化領域は、F K B P 1 2 領域または F K B P 1 2 バリエント領域を含む、項目 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞。

(項目 1 4)

前記第 2 の多量体化領域は、バリン、ロイシン、イソロイシンおよびアラニンからなる群より選択される 3 6 位でのアミノ酸置換を有する F K B P 1 2 バリエント領域である、項

目 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞。

(項目 1 5)

前記第 2 の多量体化領域は、F K B P v 3 6 領域を含む、項目 1 3 に記載の改変された細胞。

(項目 1 6)

前記第 2 のリガンドは、A P 1 9 0 3、A P 2 0 1 8 7、および A P 1 5 1 0 からなる群より選択される、項目 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞。

(項目 1 7)

前記膜会合ポリペプチドは、抗原認識部分を含む、項目 1 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞。

(項目 1 8)

前記膜会合ポリペプチドは、T 細胞レセプターを含む、項目 1 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞。

(項目 1 9)

前記膜会合ポリペプチドは、キメラ抗原レセプターを含む、項目 1 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞。

(項目 2 0)

前記キメラ抗原レセプターは、(i) 膜貫通領域、(i i) T 細胞活性化分子、および (i i i) 抗原認識部分を含む、項目 1 9 に記載の改変された細胞。

(項目 2 1)

前記キメラ抗原レセプターは、(i) 膜貫通領域、(i i) M y D 8 8 ポリペプチドまたは T I R ドメインを欠く短縮型 M y D 8 8 ポリペプチド、(i i i) C D 4 0 細胞外ドメインを欠く C D 4 0 細胞質ポリペプチド領域および (i v) T 細胞活性化分子、ならびに (v) 抗原認識部分を含む、項目 1 9 に記載の改変された細胞。

(項目 2 2)

前記キメラ抗原レセプターは、(i) 膜貫通領域、(i i) 4 - 1 B B、O X 4 0、および C D 2 8 からなる群より選択される共刺激ポリペプチド、(i i i) T 細胞活性化分子、ならびに (i v) 抗原認識部分を含む、項目 1 9 に記載の改変された細胞。

(項目 2 3)

前記膜会合ポリペプチド領域は、膜貫通ポリペプチドまたは膜標的化領域である、項目 1 ~ 2 2 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞。

(項目 2 4)

前記膜標的化領域は、ミリストイル化領域、パルミトイル化領域、プレニル化領域、N K G 2 D レセプター、およびレセプターの膜貫通配列からなる群より選択される、項目 2 3 に記載の改変された細胞。

(項目 2 5)

前記第 1 のリガンドは、S - o , p - ジメトキシフェニル (D M O P) - ラパマイシン、R - イソプロボキシラパマイシン、および S - ブタンスルホンアミドラブからなる群より選択されるラパログである、項目 1 ~ 2 4 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞。

(項目 2 6)

前記アポトーシス促進ポリペプチドは、カスパーゼ 1、カスパーゼ 2、カスパーゼ 3、カスパーゼ 4、カスパーゼ 5、カスパーゼ 6、カスパーゼ 7、カスパーゼ 8、カスパーゼ 9、カスパーゼ 1 0、カスパーゼ 1 1、カスパーゼ 1 2、カスパーゼ 1 3、またはカスパーゼ 1 4、F A D D (D E D)、A P A F 1 (C A R D)、C R A D D / R A I D D C A R D)、A S C (C A R D)、B a x、B a k、B c l - x L、B c l - 2、R I P K 3、および R I P K 1 - R H I M からなる群より選択される、項目 1 ~ 2 5 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞。

(項目 2 7)

前記アポトーシス促進ポリペプチドは、カスパーゼポリペプチドである、項目 1 ~ 2 6 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞。

(項目 2 8)

前記アポトーシス促進ポリペプチドは、カスパーゼ - 9 ポリペプチドである、項目 2 7 に記載の改変された細胞。

(項目 2 9)

前記カスパーゼポリペプチドは、配列番号 3 0 0 のアミノ酸配列を含む、項目 2 8 に記載の改変された細胞。

(項目 3 0)

前記カスパーゼポリペプチドは、表 5 または表 6 中の触媒として活性なカスパーゼバリエーションからなる群より選択されるアミノ酸置換を含む改変されたカスパーゼ - 9 ポリペプチドである、項目 2 8 に記載の改変された細胞。

(項目 3 1)

前記カスパーゼポリペプチドは、D 3 3 0 A、D 3 3 0 E、および N 4 0 5 Q からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む改変されたカスパーゼ - 9 ポリペプチドである、項目 2 8 に記載の改変された細胞。

(項目 3 2)

a) キメラ抗原レセプターをコードする第 1 のポリヌクレオチドであって、ここで該キメラ抗原レセプターは、(i) 膜貫通領域、(i i) T 細胞活性化分子、(i i i) 抗原認識部分、および (i v) F R B 領域または F R B バリエーション領域を含む、第 1 のポリヌクレオチド；ならびに

b) キメラカスパーゼポリペプチドをコードする第 2 のポリヌクレオチドであって、ここで該キメラカスパーゼポリペプチドは、(i) F K B P 1 2 領域または F K B P 1 2 バリエーション領域および (i i) カスパーゼポリペプチドを含む、第 2 のポリヌクレオチド、を含む改変された細胞。

(項目 3 3)

前記キメラ抗原レセプターは、共刺激ポリペプチドをさらに含む、項目 3 2 に記載の改変された細胞。

(項目 3 4)

前記共刺激ポリペプチドは、C D 2 8、O X 4 0 および 4 - 1 B B からなる群より選択される、項目 3 3 に記載の改変された細胞。

(項目 3 5)

a) キメラ抗原レセプターをコードする第 1 のポリヌクレオチドであって、ここで該キメラ抗原レセプターは、(i) 膜貫通領域、(i i) M y D 8 8 ポリペプチドまたは T I R ドメインを欠く短縮型 M y D 8 8 ポリペプチド、(i i i) C D 4 0 細胞外ドメインを欠く C D 4 0 細胞質ポリペプチド領域、(i v) T 細胞活性化分子、(v) 抗原認識部分、および (v i) F R B 領域または F R B バリエーション領域を含む、第 1 のポリヌクレオチド；ならびに

b) キメラカスパーゼポリペプチドをコードする第 2 のポリヌクレオチドであって、ここで該キメラカスパーゼポリペプチドは、(i) F K B P 1 2 領域または F K B P 1 2 バリエーション領域および (i i) カスパーゼポリペプチドを含む、第 2 のポリヌクレオチド、を含む改変された細胞。

(項目 3 6)

F R B 領域または F R B バリエーション領域は、K L W (T 2 0 9 8 L)、K T F (W 2 1 0 1 F)、および K L F (T 2 0 9 8 L、W 2 1 0 1 F) からなる群より選択される、項目 3 2 ~ 3 5 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞。

(項目 3 7)

前記 F R B バリエーション領域は、F R B_L である、項目 3 2 ~ 3 5 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞。

(項目 3 8)

前記第 1 の多量体化領域は、F R B_L であり、前記第 2 の多量体化領域は、F K B P v 3 6 である、項目 1 ~ 3 7 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞。

(項目 3 9)

前記 T 細胞活性化分子は、I T A M を含みシグナル 1 を与える分子、C D 3 ポリペプチド、および F c イブシロンレセプターガンマ (F c R 1) サブユニットポリペプチドからなる群より選択される、項目 2 0、または 3 2 ~ 3 8 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞。

(項目 4 0)

a) 第 1 のキメラポリペプチドであって、ここで該第 1 のキメラポリペプチドは、膜会合ポリペプチド領域および第 1 の多量体化領域を含む、第 1 のキメラポリペプチド ; ならびに

b) 第 2 のキメラポリペプチドであって、ここで該第 2 のキメラポリペプチドは、アポトーシス促進ポリペプチド領域および第 2 の多量体化領域を含み、ここで該第 2 の多量体化領域は、該第 1 の多量体化領域とは異なるアミノ酸配列を有する、第 2 のキメラポリペプチド ;

を含む改変された細胞であって、

ここで該第 1 の多量体化領域および第 2 の多量体化領域は、第 1 の多量体リガンドに結合する、

改変された細胞。

(項目 4 1)

前記第 1 のキメラポリペプチドをコードする第 1 のポリヌクレオチドおよび前記第 2 のポリペプチドをコードする第 2 のポリヌクレオチドを含む、項目 4 0 に記載の改変された細胞。

(項目 4 2)

a) キメラ抗原レセプターをコードする第 1 のポリヌクレオチドであって、ここで該キメラ抗原レセプターは、(i) 膜貫通領域、(i i) T 細胞活性化分子、(i i i) 抗原認識部分、(i v) F R B_L 領域を含む、第 1 のポリヌクレオチド ; ならびに

b) キメラカスパーゼポリペプチドをコードする第 2 のポリヌクレオチドであって、ここで該キメラカスパーゼポリペプチドは、(i) F K B P 1 2 v 3 6 領域および (i i) C A R D ドメインを欠くカスパーゼ - 9 ポリペプチドを含む、第 2 のポリヌクレオチド、を含む改変された細胞。

(項目 4 3)

a) キメラ抗原レセプターをコードする第 1 のポリヌクレオチドであって、ここで該キメラ抗原レセプターは、(i) 膜貫通領域、(i i) T I R ドメインを欠く短縮型 M y D 8 8 ポリペプチド、(i i i) C D 4 0 細胞外ドメインを欠く C D 4 0 細胞質ポリペプチド領域、(i v) T 細胞活性化分子、(v) 抗原認識部分、(v) F R B_L 領域を含む、第 1 のポリヌクレオチド ; ならびに

b) キメラカスパーゼポリペプチドをコードする第 2 のポリヌクレオチドであって、ここで該キメラカスパーゼポリペプチドは、(i) F K B P 1 2 v 3 6 領域および (i i) C A R D ドメインを欠くカスパーゼ - 9 ポリペプチドを含む、第 2 のポリヌクレオチド、を含む改変された細胞。

(項目 4 4)

前記抗原認識部分は、腫瘍細胞上の抗原、過剰増殖性疾患に関与する細胞上の抗原、ウイルス抗原、細菌抗原、C D 1 9、P S C A、H e r 2 / N e u、P S M A、M u c 1、R O R 1、メソテリン、G D 2、C D 1 2 3、M u c 1 6、C D 3 3、C D 3 8、および C D 4 4 v 6 からなる群より選択される抗原に結合する、項目 1 7、2 0 ~ 2 2、3 2 ~ 3 9、または 4 2 ~ 4 3 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞。

(項目 4 5)

前記抗原認識部分は、一本鎖可変フラグメントである、項目 1 7、2 0 ~ 2 2、3 2 ~ 3 9、または 4 2 ~ 4 4 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞。

(項目 4 6)

前記膜貫通領域は、C D 8 膜貫通領域である、項目 2 0 ~ 2 2、2 3、3 2 ~ 3 9、また

は 4 2 ~ 4 5 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞。

(項目 4 7)

a) 少なくとも 1 個の F R B 領域または F R B バリエーション領域を含むキメラ T 細胞レセプターをコードする第 1 のポリヌクレオチド ; および

b) キメラカスパーゼポリペプチドをコードする第 2 のポリヌクレオチドであって、ここで該キメラカスパーゼポリペプチドは、(i) F K B P 1 2 領域または F K B P 1 2 バリエーション領域、および (i i) カスパーゼポリペプチドを含む、第 2 のポリヌクレオチド

を含む改変された細胞。

(項目 4 8)

前記 T 細胞レセプターは、P R A M E、B o b - 1、および N Y - E S O - 1 からなる群より選択される抗原性ポリペプチドに結合する、項目 1 8 または 4 7 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞。

(項目 4 9)

前記短縮型 M y D 8 8 ポリペプチドは、配列番号 2 1 4 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 2 1、3 5 ~ 3 9、または 4 6 ~ 4 7 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞。

(項目 5 0)

前記細胞質 C D 4 0 ポリペプチドは、配列番号 2 1 6 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 2 1、3 5 ~ 3 9、または 4 6 ~ 4 9 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞。

(項目 5 1)

前記膜会合ポリペプチドは、N K G 2 D レセプターである、項目 1 ~ 1 6、2 5 ~ 3 9、または 4 2 ~ 5 0 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞。

(項目 5 2)

前記細胞は、T 細胞、腫瘍浸潤リンパ球、N K - T 細胞、または N K 細胞である、項目 1 ~ 5 1 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞。

(項目 5 3)

前記細胞は、T 細胞である、項目 1 ~ 5 1 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞。

(項目 5 4)

前記細胞は、初代 T 細胞である、項目 1 ~ 5 1 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞。

(項目 5 5)

前記細胞は、細胞傷害性 T 細胞である、項目 1 ~ 5 1 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞。

(項目 5 6)

前記細胞は、胚性幹細胞 (E S C)、人工多能性幹細胞 (i P S C)、非リンパ球性造血細胞、非造血細胞、マクロファージ、ケラチノサイト、線維芽細胞、メラノーマ細胞、腫瘍浸潤リンパ球、ナチュラルキラー細胞、ナチュラルキラー T 細胞、または T 細胞からなる群より選択される、項目 1 ~ 5 1 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞。

(項目 5 7)

前記 T 細胞は、ヘルパー T 細胞である、項目 1 ~ 5 1 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞。

(項目 5 8)

前記細胞は、骨髄から得られるかまたは骨髄から調製される、項目 1 ~ 5 1 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞。

(項目 5 9)

前記細胞は、臍帯血から得られるかまたは臍帯血から調製される、項目 1 ~ 5 8 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞。

(項目 6 0)

前記細胞は、末梢血から得られるかまたは末梢血から調製される、項目 1 ~ 5 8 のいずれ

か 1 項に記載の改変された細胞。

(項目 6 1)

前記細胞は、末梢血単核細胞から得られるかまたは末梢血単核細胞から調製される、項目 1 ～ 5 8 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞。

(項目 6 2)

前記細胞は、ヒト細胞である、項目 1 ～ 6 1 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞。

(項目 6 3)

前記改変された細胞は、インビボで形質導入またはトランスフェクトされる、項目 1 ～ 6 2 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞。

(項目 6 4)

前記細胞は、エレクトロポレーション、ソノポレーション、バイオリスティック（例えば、Au 粒子での遺伝子銃）、脂質トランスフェクション、ポリマートランスフェクション、ナノ粒子、またはポリプレックスからなる群より選択される方法を使用して、核酸ベクターによってトランスフェクトまたは形質導入される、項目 1 ～ 6 3 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞。

(項目 6 5)

前記第 1 のリガンドまたは前記第 2 のリガンドを含む、項目 1 ～ 6 4 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞。

(項目 6 6)

第 1 のポリヌクレオチドおよび第 2 のポリヌクレオチドを含む核酸を含むキットまたは組成物であって、ここで

a) 該第 1 のポリヌクレオチドは、第 1 のキメラポリペプチドをコードし、ここで該第 1 のキメラポリペプチドは、膜会合ポリペプチド領域および第 1 の多量体化領域を含み；そして

b) 該第 2 のポリヌクレオチドは、第 2 のキメラポリペプチドをコードし、ここで該第 2 のキメラポリペプチドは、アポトーシス促進ポリペプチド領域および第 2 の多量体化領域を含み、ここで該第 2 の多量体化領域は、該第 1 の多量体化領域とは異なるアミノ酸配列を有し；

ここで該第 1 の多量体化領域および第 2 の多量体化領域は、第 1 の多量体リガンドに結合する、キットまたは組成物。

(項目 6 7)

前記第 2 の多量体化領域は、前記第 1 の多量体リガンドに結合し、前記第 1 の多量体化領域に有意に結合しない第 2 の多量体リガンドに結合する、項目 6 6 に記載のキットまたは組成物。

(項目 6 8)

前記第 1 のリガンドは、第 1 の部分を含み、

前記第 1 の多量体化領域は、該第 1 の部分に結合し、そして

前記第 2 の多量体化領域は、該第 1 の部分に有意に結合しない、

項目 6 6 または 6 7 のいずれか 1 項に記載のキットまたは組成物。

(項目 6 9)

前記第 1 のリガンドは、第 1 の単量体を含み、

前記第 1 の多量体化領域は、該第 1 の単量体に結合し、そして

前記第 2 の多量体化領域は、該第 1 の単量体に有意に結合しない、

項目 6 6 または 6 7 のいずれか 1 項に記載のキットまたは組成物。

(項目 7 0)

前記第 1 の多量体化領域は、前記第 2 の多量体リガンドに結合できない、項目 6 6 ～ 6 9 のいずれか 1 項に記載のキットまたは組成物。

(項目 7 1)

前記第 1 の多量体化領域および第 2 の多量体化領域は、ラパマイシンまたはラパログに結合する、項目 6 6 ～ 7 0 のいずれか 1 項に記載のキットまたは組成物。

(項目 7 2)

前記核酸は、前記第 1 のポリヌクレオチドおよび前記第 2 のポリヌクレオチドを含む、項目 6 6 ~ 7 1 のいずれか 1 項に記載のキットまたは組成物。

(項目 7 3)

前記第 1 のポリヌクレオチドを含む第 1 の核酸種および前記第 2 のポリヌクレオチドを含む第 2 の核酸種を含む、項目 6 6 ~ 7 2 のいずれか 1 項に記載のキットまたは組成物。

(項目 7 4)

キメラ膜会合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あって、ここで該キメラ膜会合ポリペプチドは、

a) 膜会合ポリペプチド；および

b) 1 個またはこれより多くの多量体化領域、

を含み、ここで

該多量体化領域は、第 1 の部分および第 2 の部分を含む多量体リガンドに結合し、

該多量体化領域は、該多量体リガンドの該第 1 の部分に結合するが、該多量体リガンドの該第 2 の部分に結合しない、

核酸。

(項目 7 5)

前記膜会合ポリペプチドは、キメラ抗原レセプターまたはキメラ T 細胞レセプターである、項目 7 4 に記載の核酸。

(項目 7 6)

前記多量体化領域は、F R B または F R B バリエーションである、項目 7 4 または 7 5 のいずれか 1 項に記載の核酸。

(項目 7 7)

前記多量体リガンドは、ラパマイシンまたはラパログである、項目 7 4 ~ 7 6 のいずれか 1 項に記載の核酸。

(項目 7 8)

少なくとも 2 個の多量体化領域を含む、項目 7 4 ~ 7 7 のいずれか 1 項に記載の核酸。

(項目 7 9)

a) 第 1 のキメラポリペプチドをコードする第 1 のポリヌクレオチドであって、ここで該第 1 のキメラポリペプチドは、膜会合ポリペプチド領域および第 1 の多量体化領域を含む、第 1 のポリヌクレオチド；ならびに

b) 第 2 のキメラポリペプチドをコードする第 2 のポリヌクレオチドであって、ここで該第 2 のキメラポリペプチドは、アポトosis 促進ポリペプチド領域および第 2 の多量体化領域を含み、ここで該第 2 の多量体化領域は、該第 1 の多量体化領域とは異なるアミノ酸配列を有する、第 2 のポリヌクレオチド；

に作用的に連結されたプロモーターを含む核酸であって、

ここで該第 1 の多量体化領域および第 2 の多量体化領域は、第 1 の多量体リガンドに結合する、

核酸。

(項目 8 0)

前記第 2 の多量体化領域は、前記第 1 の多量体リガンドに結合し、該第 1 の多量体化領域に有意に結合しない第 2 の多量体リガンドに結合する、項目 7 9 に記載の核酸。

(項目 8 1)

前記第 1 のリガンドは、第 1 の部分を含み、

前記第 1 の多量体化領域は、該第 1 の部分に結合し、そして

前記第 2 の多量体化領域は、該第 1 の部分に有意に結合しない、

項目 7 9 または 8 0 に記載の核酸。

(項目 8 2)

前記第 1 のリガンドは、第 1 の単量体を含み、

前記第 1 の多量体化領域は、該第 1 の単量体に結合し、そして

前記第2の多量体化領域は、該第1の単量体に有意に結合しない、
項目79または項目80に記載の核酸。

(項目83)

前記第1の多量体化領域は、前記第2の多量体リガンドに結合できない、項目79～82
のいずれか1項に記載の核酸。

(項目84)

前記第1の多量体化領域および第2の多量体化領域は、ラバマイシンまたはラパログに結
合する、項目79～83のいずれか1項に記載の核酸。

(項目85)

前記ラパログは、S-o, p-ジメトキシフェニル(DMOP)-ラバマイシン、R-イ
ソプロポキシラバマイシン、およびS-ブタンスルホンアミドラブからなる群より選択さ
れる、項目84に記載の核酸。

(項目86)

前記第1の多量体化領域は、FRB領域またはFRBバリエーション領域を含む、項目79～
85のいずれか1項に記載の核酸。

(項目87)

前記第1の多量体化領域は、KLW(T2098L)、KTF(W2101F)、および
KLF(T2098L、W2101F)からなる群より選択されるFRBバリエーション領域
である、項目79～86のいずれか1項に記載の核酸。

(項目88)

前記第1の多量体化領域は、FRB_Lを含む、項目79～87のいずれか1項に記載の核
酸。

(項目89)

前記第1の多量体化領域は、少なくとも2個のFRB領域またはFRBバリエーション領域を
含む、項目86～88のいずれか1項に記載の核酸。

(項目90)

前記第2の多量体化領域は、FKBP12領域を含む、項目79～89のいずれか1項に
記載の核酸。

(項目91)

前記第2の多量体化領域は、バリン、ロイシン、イソロイシンおよびアラニンからなる群
より選択される36位でのアミノ酸置換を有するFKBP12バリエーション領域である、項
目79～90のいずれか1項に記載の核酸。

(項目92)

前記第2の多量体化領域は、FKBP_v36多量体化領域を含む、項目91に記載の核酸
。

(項目93)

前記第2のリガンドは、AP1903、AP20187、およびAP1510からなる群
より選択される、項目79～92のいずれか1項に記載の核酸。

(項目94)

前記膜会合ポリペプチドは、抗原認識部分をさらに含む、項目79～93のいずれか1項
に記載の核酸。

(項目95)

前記膜会合ポリペプチドは、T細胞レセプターを含む、項目79～94のいずれか1項に
記載の核酸。

(項目96)

前記膜会合ポリペプチドは、NKGD2レセプターを含む、項目79～94のいずれか1
項に記載の核酸。

(項目97)

前記膜会合ポリペプチドは、キメラ抗原レセプターを含む、項目79～94のいずれか1
項に記載の核酸。

(項目 9 8)

前記キメラ抗原レセプターは、(i) 膜貫通領域、(i i) T細胞活性化分子、および(i i i) 抗原認識部分を含む、項目 9 7 に記載の核酸。

(項目 9 9)

前記キメラ抗原レセプターは、膜貫通領域、(i i) M y D 8 8 ポリペプチドまたは T I R ドメインを欠く短縮型 M y D 8 8 ポリペプチド、(i i i) C D 4 0 細胞外ドメインを欠く C D 4 0 細胞質ポリペプチド領域、(i v) T細胞活性化分子、および(v) 抗原認識部分を含む、項目 9 8 に記載の核酸。

(項目 1 0 0)

前記キメラ抗原レセプターは、(i) 膜貫通領域、(i i) 4 - 1 B B、O X 4 0、および C D 2 8 からなる群より選択される共刺激ポリペプチド、(i i i) T細胞活性化分子、ならびに(i v) 抗原認識部分を含む、項目 9 7 に記載の核酸。

(項目 1 0 1)

前記膜会合領域は、膜貫通領域である、項目 7 9 ~ 9 4 のいずれか 1 項に記載の核酸。

(項目 1 0 2)

前記膜会合領域は、膜標的化領域である、項目 7 9 ~ 9 4 のいずれか 1 項に記載の核酸。

(項目 1 0 3)

前記膜標的化領域は、ミリスチル化領域、パルミチル化領域、プレニル化領域、N K G 2 D レセプター、およびレセプターの膜貫通配列からなる群より選択される、項目 1 0 2 に記載の核酸。

(項目 1 0 4)

前記アポトーシス促進ポリペプチドは、カスパーゼ 1、カスパーゼ 2、カスパーゼ 3、カスパーゼ 4、カスパーゼ 5、カスパーゼ 6、カスパーゼ 7、カスパーゼ 8、カスパーゼ 9、カスパーゼ 10、カスパーゼ 11、カスパーゼ 12、カスパーゼ 13、またはカスパーゼ 14、F A D D (D E D)、A P A F 1 (C A R D)、C R A D D / R A I D D C A R D)、A S C (C A R D)、B a x、B a k、B c l - x L、B c l - 2、R I P K 3、および R I P K 1 - R H I M からなる群より選択される、項目 7 9 ~ 1 0 3 のいずれか 1 項に記載の核酸。

(項目 1 0 5)

前記アポトーシス促進ポリペプチドは、カスパーゼポリペプチドである、項目 7 9 ~ 1 0 3 のいずれか 1 項に記載の核酸。

(項目 1 0 6)

前記アポトーシス促進ポリペプチドは、カスパーゼ - 9 ポリペプチドである、項目 1 0 5 に記載の核酸。

(項目 1 0 7)

前記カスパーゼポリペプチドは、配列番号 3 0 0 のアミノ酸配列を含む、項目 1 0 6 に記載の核酸。

(項目 1 0 8)

前記カスパーゼポリペプチドは、表 5 または表 6 中の触媒として活性なカスパーゼバリエーションからなる群より選択されるアミノ酸置換を含む改変されたカスパーゼ - 9 ポリペプチドである、項目 1 0 6 に記載の核酸。

(項目 1 0 9)

前記カスパーゼポリペプチドは、D 3 3 0 A、D 3 3 0 E、および N 4 0 5 Q からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む改変されたカスパーゼ - 9 ポリペプチドである、項目 1 0 6 に記載の核酸。

(項目 1 1 0)

a) キメラ抗原レセプターをコードする第 1 のポリヌクレオチドであって、ここで該キメラ抗原レセプターは、(i) 膜貫通領域、(i i) T細胞活性化分子、(i i i) 抗原認識部分、および(i v) F R B 領域または F R B バリエーション領域を含む、第 1 のポリヌクレオチド；ならびに

b) キメラカスパーゼポリペプチドをコードする第2のポリヌクレオチドであって、ここで該キメラカスパーゼポリペプチドは、(i) F K B P 1 2 領域または F K B P 1 2 バリエーション領域、および (i i) カスパーゼポリペプチドを含む、第2のポリヌクレオチドを含む核酸。

(項目 1 1 1)

前記キメラ抗原レセプターは、共刺激ポリペプチドをさらに含む、項目 1 1 0 に記載の核酸。

(項目 1 1 2)

前記共刺激ポリペプチドは、C D 2 8、O X 4 0 および 4 - 1 B B からなる群より選択される、項目 1 1 1 に記載の核酸。

(項目 1 1 3)

a) キメラ抗原レセプターをコードする第1のポリヌクレオチドであって、ここで該キメラ抗原レセプターは、(i) 膜貫通領域、(i i) M y D 8 8 ポリペプチドまたは T I R ドメインを欠く短縮型 M y D 8 8 ポリペプチド、(i i i) C D 4 0 細胞外ドメインを欠く C D 4 0 細胞質ポリペプチド領域、(i v) T 細胞活性化分子、(v) 抗原認識部分、および (v i) F R B_L 領域を含む、第1のポリヌクレオチド；ならびに

b) キメラカスパーゼポリペプチドをコードする第2のポリヌクレオチドであって、ここで該キメラカスパーゼポリペプチドは、(i) F K B P 1 2 領域または F K B P 1 2 バリエーション領域および (i i) カスパーゼポリペプチドを含む、第2のポリヌクレオチド、を含む核酸。

(項目 1 1 4)

前記 F R B 領域または F R B バリエーション領域は、K L W (T 2 0 9 8 L)、K T F (W 2 1 0 1 F)、および K L F (T 2 0 9 8 L、W 2 1 0 1 F) からなる群より選択される、項目 1 1 0 ~ 1 1 3 のいずれか 1 項に記載の核酸。

(項目 1 1 5)

前記 F R B バリエーション領域は、F R B_L である、項目 1 1 4 に記載の核酸。

(項目 1 1 6)

前記第1の多量体化領域は、F R B_L であり、前記第2の多量体化領域は、F K B P v 3 6 である、項目 7 9 ~ 1 1 5 のいずれか 1 項に記載の核酸。

(項目 1 1 7)

a) キメラ抗原レセプターをコードする第1のポリヌクレオチドであって、ここで該キメラ抗原レセプターは、(i) 膜貫通領域、(i i) T 細胞活性化分子、(i i i) 抗原認識部分、(i v) F R B_L 領域を含む、第1のポリヌクレオチド；ならびに

b) キメラカスパーゼポリペプチドをコードする第2のポリヌクレオチドであって、ここで該キメラカスパーゼポリペプチドは、(i) F K B P 1 2 v 3 6 領域および (i i) C A R D ドメインを欠くカスパーゼ - 9 ポリペプチドを含む、第2のポリヌクレオチド、を含む改変された細胞。

(項目 1 1 8)

a) キメラ抗原レセプターをコードする第1のポリヌクレオチドであって、ここで該キメラ抗原レセプターは、(i) 膜貫通領域、(i i) T I R ドメインを欠く短縮型 M y D 8 8 ポリペプチド、(i i i) C D 4 0 細胞外ドメインを欠く C D 4 0 細胞質ポリペプチド領域、(i v) T 細胞活性化分子、(v) 抗原認識部分、(v i) F R B_L 領域を含む、第1のポリヌクレオチド；ならびに

b) キメラカスパーゼポリペプチドをコードする第2のポリヌクレオチドであって、ここで該キメラカスパーゼポリペプチドは、(i) F K B P 1 2 v 3 6 領域および (i i) C A R D ドメインを欠くカスパーゼ - 9 ポリペプチドを含む、第2のポリヌクレオチド、を含む改変された細胞。

(項目 1 1 9)

前記 T 細胞活性化分子は、I T A M を含みシグナル 1 を与える分子、C D 3 ポリペプチ

ド、およびFcγR1サブユニットポリペプチドからなる群より選択される、項目98～118のいずれか1項に記載の核酸。

(項目120)

前記抗原認識部分は、腫瘍細胞上の抗原、過剰増殖性疾患に関与する細胞上の抗原、ウイルス抗原、細菌抗原、CD19、PSCA、Her2/Neu、PSMA、Muc1、ROR1、メソテリン、GD2、CD123、Muc16、CD33、CD38、およびCD44v6からなる群より選択される抗原に結合する、項目98～119のいずれか1項に記載の核酸。

(項目121)

前記抗原認識部分は、一本鎖可変フラグメントである、項目98～120のいずれか1項に記載の核酸。

(項目122)

前記膜貫通領域は、CD8膜貫通領域である、項目98～120のいずれか1項に記載の核酸。

(項目123)

前記短縮型MyD88ポリペプチドは、配列番号214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99または101～122のいずれか1項に記載の核酸。

(項目124)

前記細胞質CD40ポリペプチドは、配列番号216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99～101～122のいずれか1項に記載の核酸。

(項目125)

前記CD3ポリペプチドは、配列番号161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119～124のいずれか1項に記載の核酸。

(項目126)

前記膜貫通領域のポリペプチドは、配列番号17のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含む、項目98～125のいずれか1項に記載の核酸。

(項目127)

前記核酸は、ウイルスベクター内に含まれる、項目79～126のいずれか1項に記載の核酸。

(項目128)

前記ウイルスベクターは、レトロウイルスベクターである、項目127に記載の核酸。

(項目129)

前記ウイルスベクターは、マウス白血病ウイルスベクター、SF6ベクター、アデノウイルスベクター、レンチウイルスベクター、アデノ随伴ウイルス(AAV)、ヘルペスウイルス、およびワクシニアウイルスからなる群より選択される、項目127に記載の核酸。

(項目130)

前記核酸は、エレクトロポレーション、ソノポレーション、もしくはバイオリスティックのために調製されるかまたはそのためにデザインされたベクターの中に存在するか、あるいは化学的脂質、ポリマー、無機ナノ粒子、もしくはポリプレックスに結合されるかまたはその中に組み込まれる、項目79～126のいずれか1項に記載の核酸。

(項目131)

前記核酸は、プラスミド内に含まれる、項目79～126のいずれか1項に記載の核酸。

(項目132)

少なくとも2個のプロモーターを含む、項目79～131のいずれか1項に記載の核酸。

(項目133)

1個のプロモーターは、前記第1のポリヌクレオチドおよび第2のポリヌクレオチドの両方に作動可能に連結される、項目79～132のいずれか1項に記載の核酸。

(項目134)

前記第1のポリヌクレオチドと第2のポリヌクレオチドとの間にリンカーポリペプチドをコードする第3のポリヌクレオチドをさらに含み、ここで該リンカーポリペプチドは、翻

訳中または翻訳後に、該第 1 のポリヌクレオチドおよび第 2 のポリヌクレオチドの翻訳生成物を分断する、項目 7 9 ~ 1 3 2 に記載の核酸。

(項目 1 3 5)

前記リンカーポリペプチドは、2 A ポリペプチドである、項目 1 3 4 に記載の核酸。

(項目 1 3 6)

前記核酸は、キメラ抗原レセプター、2 A ポリペプチド、およびカスパーゼポリペプチドを含むポリペプチドをコードする、項目 1 3 5 に記載の核酸。

(項目 1 3 7)

前記第 1 のポリヌクレオチドは、第 1 のプロモーターに作動可能に連結され、前記第 2 のポリヌクレオチドは、第 2 のプロモーターに作動可能に連結される、項目 1 3 2 に記載の核酸。

(項目 1 3 8)

表 7 に提供されるポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含み、ここで該ポリペプチドは、F K B P 1 2 v 3 6、d カスパーゼ 9、T 2 A、シグナルペプチド、F M C 6 3 - V L、F M C 6 3 - V H、C D 3 4 エピトープ、C D 8 a ストック、C D 8 t m、M y D 8 8、d C D 4 0、C D 3 z、F R B I ^ ^、F R B I、およびリンカーポリペプチドを含む、項目 7 9 ~ 1 3 7 のいずれか 1 項に記載の核酸。

(項目 1 3 9)

項目 7 9 ~ 1 3 8 のいずれか 1 項に記載の核酸でトランスフェクトされた、改変された細胞。

(項目 1 4 0)

前記細胞は、T 細胞、腫瘍浸潤リンパ球、N K - T 細胞、または N K 細胞である、項目 1 3 9 に記載の改変された細胞。

(項目 1 4 1)

前記細胞は、T 細胞である、項目 1 3 9 に記載の改変された細胞。

(項目 1 4 2)

前記細胞は、初代 T 細胞である、項目 1 3 9 に記載の改変された細胞。

(項目 1 4 3)

前記細胞は、細胞傷害性 T 細胞である、項目 1 3 9 に記載の改変された細胞。

(項目 1 4 4)

前記細胞は、胚性幹細胞 (E S C)、人工多能性幹細胞 (i P S C)、非リンパ球性造血細胞、非造血細胞、マクロファージ、ケラチノサイト、線維芽細胞、メラノーマ細胞、腫瘍浸潤リンパ球、ナチュラルキラー細胞、ナチュラルキラー T 細胞、または T 細胞からなる群より選択される、項目 1 3 9 に記載の改変された細胞。

(項目 1 4 5)

前記 T 細胞は、ヘルパー T 細胞である、項目 1 3 9 に記載の改変された細胞。

(項目 1 4 6)

前記細胞は、骨髓から得られるかまたは骨髓から調製される、項目 1 3 9 ~ 1 4 5 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞。

(項目 1 4 7)

前記細胞は、臍帯血から得られるかまたは臍帯血から調製される、項目 1 3 9 ~ 1 4 5 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞。

(項目 1 4 8)

前記細胞は、末梢血から得られるかまたは末梢血から調製される、項目 1 3 9 ~ 1 4 5 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞。

(項目 1 4 9)

前記細胞は、末梢血単核細胞から得られるかまたは末梢血単核細胞から調製される、項目 1 3 9 ~ 1 4 5 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞。

(項目 1 5 0)

前記細胞は、ヒト細胞である、項目 1 3 9 ~ 1 4 9 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞。

胞。

(項目 1 5 1)

前記改変された細胞は、インビボで形質導入またはトランスフェクトされる、項目 1 3 9 ~ 1 5 0 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞。

(項目 1 5 2)

前記細胞は、エレクトロポレーション、ソノポレーション、バイオリスティック（例えば、Au 粒子での遺伝子銃）、脂質トランスフェクション、ポリマートランスフェクション、ナノ粒子、またはポリプレックスからなる群より選択される方法を使用して、核酸ベクターによってトランスフェクトまたは形質導入される、項目 1 3 9 ~ 1 5 1 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞。

(項目 1 5 3)

膜会合ポリペプチド領域と第 1 の多量体化領域とを含む第 1 のキメラポリペプチドおよびアポトーシス促進ポリペプチド領域と第 2 の多量体化領域とを含む第 2 のキメラポリペプチドであって、ここで該第 2 の多量体化領域は、該第 1 の多量体化領域とは異なるアミノ酸配列を有し；ここで該第 1 の多量体化領域および第 2 の多量体化領域は、第 1 の多量体リガンドに結合し、そして該第 1 の多量体化領域は、第 2 の多量体リガンドに結合できない、第 1 のキメラポリペプチドおよび第 2 のキメラポリペプチドを発現させるための方法であって、該方法は、項目 7 9 ~ 1 3 8 のいずれか 1 項に記載の核酸と細胞とを、該核酸が該細胞に組み込まれる条件下で接触させることを含み、それによって、該細胞は、該第 1 のキメラポリペプチドおよび第 2 のキメラポリペプチドを該組み込まれた核酸から発現する、方法。

(項目 1 5 4)

少なくとも 2 個の F R B 領域または F R B バリエーション領域を含むキメラ抗原レセプターを含む第 1 のキメラポリペプチド、および F K B P 1 2 ポリペプチド領域または F K B P 1 2 バリエーションポリペプチド領域とカスパーゼポリペプチド領域とを含む第 2 のキメラポリペプチドを発現させるための方法であって、該方法は、項目 7 9 ~ 1 3 8 のいずれか 1 項に記載の核酸と細胞とを、該核酸が該細胞に組み込まれる条件下で接触させることを含み、それによって該細胞は、該第 1 のキメラポリペプチドおよび第 2 のキメラポリペプチドを該組み込まれた核酸から発現する、方法。

(項目 1 5 5)

F R B 領域およびキメラ抗原レセプターを含むキメラポリペプチドを発現させるための方法であって、該方法は、項目 7 9 ~ 1 3 8 のいずれか 1 項に記載の核酸と細胞とを、該核酸が該細胞に組み込まれる条件下で接触させることを含み、それによって該細胞は、該キメラポリペプチドを該組み込まれた核酸から発現する、方法。

(項目 1 5 6)

前記核酸は、前記細胞とエキソビボで接触させられる、項目 1 5 3 ~ 1 5 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 5 7)

前記核酸は、前記細胞とインビボで接触させられる、項目 1 5 3 ~ 1 5 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 5 8)

被験体において移植された改変された細胞の生存をコントロールするための方法であって、該方法は、

a) 項目 1 ~ 6 5 または 1 3 9 ~ 1 5 2 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞を、該被験体に移植すること；および

b) (a) の後に、該被験体に、前記アポトーシス促進ポリペプチド領域を含む前記第 2 のキメラポリペプチドを発現する該改変された細胞のうちの 3 0 % 未満を殺滅するために有効な量のラパマイシンまたはラパログを投与すること

を包含する、方法。

(項目 1 5 9)

ラパマイシンまたはラパログを、改変された細胞を使用する細胞治療を受けたことがあるヒト被験体に投与するための方法であって、該方法は、ラパマイシンまたはラパログを該ヒト被験体に投与することを包含し、ここで該改変された細胞は、項目 1 ~ 6 5 または 1 3 9 ~ 1 5 2 のいずれか 1 項に記載の核酸を含み、ここで該ラパマイシンまたはラパログは、F R B 領域または F R B バリエーション領域に結合する、方法。

(項目 1 6 0)

前記ラパマイシンまたはラパログは、前記キメラカスパーゼポリペプチドを発現する前記改変された細胞のうちの 4 0 % 未満を殺滅するために有効な量で投与される、項目 1 5 8 ~ 1 5 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 6 1)

前記ラパマイシンまたはラパログは、前記キメラカスパーゼポリペプチドを発現する前記改変された細胞のうちの 5 0 % 未満を殺滅するために有効な量で投与される、項目 1 5 8 ~ 1 5 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 6 2)

前記ラパマイシンまたはラパログは、前記キメラカスパーゼポリペプチドを発現する前記改変された細胞のうちの 6 0 % 未満を殺滅するために有効な量で投与される、項目 1 5 8 ~ 1 5 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 6 3)

前記ラパマイシンまたはラパログは、前記キメラカスパーゼポリペプチドを発現する前記改変された細胞のうちの 7 0 % 未満を殺滅するために有効な量で投与される、項目 1 5 8 ~ 1 5 9 に記載の方法。

(項目 1 6 4)

前記第 1 のリガンドは、前記第 2 のキメラポリペプチドを発現する前記改変された細胞のうちの 9 0 % 未満を殺滅するために有効な量で投与される、項目 1 5 8 ~ 1 5 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 6 5)

前記第 1 のリガンドは、前記第 2 のキメラポリペプチドを発現する前記改変された細胞のうちの少なくとも 9 0 % を殺滅するために有効な量で投与される、項目 1 5 8 ~ 1 5 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 6 6)

前記第 1 のリガンドは、前記第 2 のキメラポリペプチドを発現する前記改変された細胞のうちの少なくとも 9 5 % を殺滅するために有効な量で投与される、項目 1 5 8 ~ 1 5 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 6 7)

1 より多くの用量の前記第 1 のリガンドは、前記被験体に投与される、項目 1 5 8 ~ 1 6 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 6 8)

1 より多くの用量のラパマイシンまたは前記ラパログは、投与される、項目 1 5 8 ~ 1 6 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 6 9)

前記第 2 の多量体化領域は、F K B P 1 2 領域または F K B P 1 2 バリエーション領域であり、前記アポトーシス促進ポリペプチド領域を含む前記第 2 のキメラポリペプチド上の該 F K B P 1 2 領域または F K B P 1 2 バリエーション領域に結合するリガンドを、該第 2 のキメラポリペプチドを発現する前記改変された細胞のうちの少なくとも 9 0 % を殺滅するために有効な量で投与することをさらに包含する、項目 1 5 8 ~ 1 6 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 7 0)

リガンドを、改変された細胞を使用する細胞治療を受けたことがあるヒト被験体に投与するための方法であって、該方法は、該リガンドを該ヒト被験体に投与することを包含し、ここで該改変された細胞は、項目 1 ~ 6 5 または 1 3 9 ~ 1 5 2 のいずれか 1 項に記載の

改変された細胞を含み、ここで該リガンドは、F K B P 1 2 領域またはF K B P 1 2 バリエーション領域に結合する、方法。

(項目 1 7 1)

被験体において移植された改変された細胞の生存をコントロールするための方法であって、該方法は、

a) 項目 1 ~ 6 5 または 1 3 9 ~ 1 5 2 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞を該被験体に移植すること；および

b) (a) の後に、該被験体に、前記アポトーシス促進ポリペプチド領域を含む前記第 2 のキメラポリペプチド上の前記 F K B P 1 2 領域または F K B P 1 2 バリエーション領域に結合するリガンドを、該第 2 のキメラポリペプチドを発現する該改変された細胞のうちの少なくとも 9 0 % を殺滅するために有効な量で投与すること、を包含する、方法。

(項目 1 7 2)

1 より多くの用量の前記リガンド、ラパマイシン、または前記ラパログは、投与される、項目 1 7 1 に記載の方法。

(項目 1 7 3)

トランスフェクトまたは形質導入された改変された細胞を前記被験体から除去することを要する該被験体における状態の有無を同定すること；ならびに

該被験体において同定された該状態の有無に基づいて、ラパマイシンもしくはラパログ、または前記 F K B P 1 2 領域もしくは F K B P 1 2 バリエーション領域に結合するリガンドを投与するか、該被験体へのその後の投与量を維持するか、あるいはその後の投与量を調整すること、をさらに包含する、

項目 1 5 8 ~ 1 7 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 7 4)

トランスフェクトまたは形質導入された治療用細胞を前記被験体から除去することを要する該被験体における状態の有無を同定すること；ならびに

該被験体において同定された該状態の有無に基づいて、前記 F K B P 1 2 領域もしくは F K B P 1 2 バリエーション領域に結合するリガンド、またはラパマイシンもしくはラパログが、該被験体に投与されるべきかどうか、あるいは該被験体にその後投与される該リガンドの投与量が調整されるかを決定すること、

をさらに包含する、項目 1 5 8 ~ 1 7 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 7 5)

トランスフェクトまたは形質導入された改変された細胞を前記被験体から除去することを要する該被験体における状態の有無を含む情報を受け取ること；および

該被験体において同定された該状態の有無に基づいて、ラパマイシンもしくはラパログ、または前記 F K B P 1 2 領域もしくは F K B P 1 2 バリエーション領域に結合するリガンドを投与するか、該被験体へのその後の投与量を維持するか、あるいはその後の投与量を調整すること、

をさらに包含する、項目 1 5 8 ~ 1 7 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 7 6)

トランスフェクトまたは形質導入された改変された細胞を前記被験体から除去することを要する該被験体における状態の有無を同定すること；および

該被験体において同定された該状態の有無またはステージを、該被験体において同定された該状態の有無またはステージに基づいて、ラパマイシン、ラパログまたは前記 F K B P 1 2 領域もしくは F K B P 1 2 バリエーション領域に結合するリガンドを投与するか、該被験体に投与されるその後の投与量を維持するか、あるいはその後の投与量を調整する意思決定者に伝達すること、

をさらに包含する、項目 1 5 8 ~ 1 7 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 7 7)

トランスフェクトまたは形質導入された改変された細胞を前記被験体から除去することを要する該被験体における状態の有無を同定すること；ならびに

該被験体において同定された該状態の有無またはステージに基づいて、ラパマイシン、ラパログ、または前記 F K B P 1 2 領域もしくは F K B P 1 2 バリエーション領域に結合するリガンドを投与するか、該被験体に投与されるその後の投与量を維持するか、あるいはその後の投与量を調整する指示を伝達すること、
をさらに包含する、項目 1 5 8 ~ 1 7 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 7 8)

同種反応性の改変された細胞は、前記被験体に存在し、同種反応性の改変された細胞の数は、ラパマイシン、前記ラパログ、または前記リガンドの投与後に少なくとも 9 0 % 減少する、項目 1 5 8 ~ 1 7 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 7 9)

少なくとも 1×10^6 個の形質導入またはトランスフェクトされた改変された細胞が、前記被験体に投与される、項目 1 5 8 ~ 1 7 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 8 0)

少なくとも 1×10^7 個の形質導入またはトランスフェクトされた改変された細胞が、前記被験体に投与される、項目 1 5 8 ~ 1 7 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 8 1)

少なくとも 1×10^8 個の形質導入またはトランスフェクトされた改変された細胞が、前記被験体に投与される、項目 1 5 8 ~ 1 7 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 8 2)

前記被験体における移植片対宿主病の有無またはステージを同定すること、および
該被験体において同定された移植片対宿主病の有無またはステージに基づいて、ラパマイシン、ラパログ、または前記 F K B P 1 2 領域もしくは F K B P 1 2 バリエーション領域に結合するリガンドを投与するか、該被験体へのその後の投与量を維持するか、またはその後の投与量を調整すること、
をさらに包含する、項目 1 5 8 ~ 1 7 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 8 3)

改変された細胞を使用する細胞治療を受けたことがあるヒト被験体にリガンドを投与するための方法であって、該方法は、該リガンドを該ヒト被験体に投与することを包含し、ここで該改変された細胞は、項目 1 ~ 6 5 または 1 3 9 ~ 1 5 2 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞を含み、ここで該リガンドは、F K B P 1 2 領域または F K B P 1 2 バリエーション領域に結合する、方法。

(項目 1 8 4)

ラパマイシンまたはラパログを、改変された細胞を使用する細胞治療を受けたことがあるヒト被験体に投与するための方法であって、該方法は、ラパマイシンまたはラパログを該ヒト被験体に投与することを包含し、ここで該改変された細胞は、項目 1 ~ 6 5 または 1 3 9 ~ 1 5 2 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞を含み、ここで該ラパマイシンまたはラパログは、F R B 領域または F R B バリエーション領域に結合する、方法。

(項目 1 8 5)

改変された細胞は、F K B P 1 2 領域または F K B P 1 2 バリエーション領域を含むキメラリペプチドを含み、該 F K B P 1 2 領域または F K B P 1 2 バリエーション領域に結合する前記リガンドは、A P 1 9 0 3、A P 2 0 1 8 7、および A P 1 5 1 0 からなる群より選択される、項目 1 8 4 に記載の方法。

(項目 1 8 6)

標的細胞によって発現される標的抗原の上昇した発現と関連する疾患または状態を有する被験体を処置するための方法であって、該方法は、(a) 該被験体に、有効量の項目 1 ~ 6 5 または 1 3 9 ~ 1 5 2 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞を投与することであって、ここで該改変された細胞は、該標的抗原に結合するキメラ抗原レセプターまたは T 細胞レセプターをコードするポリヌクレオチドを含む投与すること；ならびに (b) a)

の後に、有効量のリガンド、ラパマイシン、またはラパログを投与すること、を包含する方法。

(項目187)

前記標的抗原は、腫瘍抗原である、項目186に記載の方法。

(項目188)

前記被験体はがんを有する、項目158～187のいずれか1項に記載の方法。

(項目189)

前記改変された細胞は、腫瘍床に送達される、項目158～187のいずれか1項に記載の方法。

(項目190)

前記がんは、前記被験体の血液または骨髓に存在する、項目189に記載の方法。

(項目191)

前記被験体は、血液または骨髓の疾患を有する、項目158～190のいずれか1項に記載の方法。

(項目192)

前記被験体は、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、項目158～190のいずれか1項に記載の方法。

(項目193)

前記被験体は、原発性免疫不全状態、血球貪食性リンパ組織球症(HLH)または他の血球貪食状態、遺伝性骨髓不全状態、ヘモグロビン異常症、代謝状態、および破骨細胞状態からなる群より選択される状態と診断されている、項目158～190のいずれか1項に記載の方法。

(項目194)

前記被験体は、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、腸症、X連鎖)またはIPEX様、ウイスコット・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、DOCA8欠損症、IL-10欠損症/IL-10レセプター欠損症、GATA2欠損症、X連鎖リンパ増殖性疾患(XLP)、軟骨毛髪形成不全、シュバッハマン・ダイヤモンド症候群、ダイヤモンド・ブラックファン貧血、先天性角化異常症、ファンコーニ貧血、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疾患または状態と診断されている、項目158～190のいずれか1項に記載の方法。

(項目195)

項目1～65または139～152のいずれか1項に記載の改変された細胞が被験体へと移植されている、該被験体において移植された改変された細胞の生存をコントロールするための方法であって、該方法は、

該改変された細胞を該被験体から除去することを要する該被験体における状態の有無を同定すること；ならびに

該被験体において同定された該状態の有無に基づいて、ラパマイシン、もしくはラパログ、または前記FKBP12領域もしくはFKBP12バリエーション領域に結合するリガンドを投与するか、該被験へのその後の投与量を維持するか、あるいはその後の投与量を調整すること、

を包含する、方法。