

【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、FKBPI2-ラパマイシン結合(FRB)領域またはFRBバリアント領域を含む、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、FRBL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FRB領域またはFRBバリアント領域を含む、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、FKBPI2領域またはFKBPI2バリアント領域を含む、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、FKBPI2～V36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11に記載の改変された細胞、または請求項11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FRBバリアント領域を含む；および

b ) 前記第2のキメラポリペプチドは、カスパー<sup>セ</sup>9ポリペプチドおよびFKB<sub>P12</sub><sub>v36</sub>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バリアント領域を含み、前記第2の多量体化領域は、FKB<sub>P12</sub>領域またはFKB<sub>P12</sub>バリアント領域を含む、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】

キメラアボ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 ) FKB<sub>P12</sub>-ラパマイシン結合(FRB)領域またはFRBバリアント領域を含む多量体化領域；および

b ) カスパー<sup>セ</sup>-9ポリペプチド

を含む核酸。

【請求項16】

前記カスパー<sup>セ</sup>-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<sup>セ</sup>-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سفエクトされた、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<sup>セ</sup>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FKB<sub>P12</sub><sub>v36</sub>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FRB<sub>I</sub><sup>△△</sup>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、アボ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(DMOP)-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、FKBPI2-ラパマイシン結合(FRB)領域またはFRBバリアント領域を含む、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、KLW(T2098L)、KTF(W2101F)、およびKLF(T2098L、W2101F)からなる群より選択されるFRBバリアント領域を含む、項目1～8のいずれか1項に記載の改変された細胞。

(項目10)

前記第1の多量体化領域は、FRB<sub>1</sub>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11)

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バリアント領域を含む、項目1～10のいずれか1項に記載の改変された細胞。

(項目12)

前記第1の多量体化領域は、少なくとも3個のFRB領域またはFRBバリアント領域を含む、項目1～10のいずれか1項に記載の改変された細胞。

(項目13)

前記第2の多量体化領域は、FKBPI2領域またはFKBPI2バリアント領域を含む、項目1～12のいずれか1項に記載の改変された細胞。

(項目14)

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FKBPI2バリアント領域である、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、ブレニル化領域、 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ラバロゲである、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28)

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27に記載の改変された細胞。

(項目29)

前記カスパーゼポリペプチドは、配列番号300のアミノ酸配列を含む、項目28に記載の改変された細胞。

(項目30)

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アント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28に記載の改変された細胞。

(項目31)

前記カスパーゼポリペプチドは、D330A、D330E、およびN405Q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28に記載の改変された細胞。

(項目32)

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、(ii)T細胞活性化分子、(iii)抗原認識部分、および(iv)FRB領域またはFRBバリアント領域を含む、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)FKB P12領域またはFKB P12バリアント領域および(ii)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33)

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32に記載の改変された細胞。

(項目34)

前記共刺激ポリペプチドは、CD28、OX40および4-1BBからなる群より選択される、項目33に記載の改変された細胞。

(項目35)

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、(ii)MyD88ポリペプチドまたはTIRドメインを欠く短縮型MyD88ポリペプチド、(iii)CD40細胞外ドメインを欠くCD40細胞質ポリペプチド領域、(iv)T細胞活性化分子、(v)抗原認識部分、および(vi)FRB領域またはFRBバリアント領域を含む、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)FKB P12領域またはFKB P12バリアント領域および(ii)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36)

FRB領域またはFRBバリアント領域は、KLW(T2098L)、KTF(W2101F)、およびKLF(T2098L、W2101F)からなる群より選択される、項目32～35のいずれか1項に記載の改変された細胞。

(項目37)

前記FRBバリアント領域は、FRB<sub>1</sub>である、項目32～35のいずれか1項に記載の改変された細胞。

(項目38)

前記第1の多量体化領域は、FRB<sub>1</sub>であり、前記第2の多量体化領域は、FKB Pv36である、項目1～37のいずれか1項に記載の改変された細胞。

(項目39)

前記T細胞活性化分子は、ITAMを含みシグナル1を与える分子、CD3ポリペプチド、およびFcイプシロンレセプターガンマ(FcR1)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20、または32～38のいずれか1項に記載の改変された細胞。

(項目40)

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41)

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40に記載の改変された細胞。

(項目42)

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、(ii)T細胞活性化分子、(iii)抗原認識部分、(iv)FRB<sub>1</sub>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)FKBP<sub>12</sub>v<sub>36</sub>領域および(ii)CARD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43)

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、(ii)TIRドメインを欠く短縮型MyD<sub>88</sub>ポリペプチド、(iii)CD<sub>40</sub>細胞外ドメインを欠くCD<sub>40</sub>細胞質ポリペプチド領域、(iv)T細胞活性化分子、(v)抗原認識部分、(vi)FRB<sub>1</sub>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)FKBP<sub>12</sub>v<sub>36</sub>領域および(ii)CARD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44)

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する細胞上の抗原、ウイルス抗原、細菌抗原、CD<sub>19</sub>、PSCA、Her<sub>2</sub>/Neu、PSMA、Muc<sub>1</sub>、RO<sub>1</sub>、メソテリン、GD<sub>2</sub>、CD<sub>123</sub>、Muc<sub>16</sub>、CD<sub>33</sub>、CD<sub>38</sub>、およびCD<sub>44</sub>v<sub>6</sub>からなる群より選択される抗原に結合する、項目17、20～22、32～39、または42～43のいずれか1項に記載の改変された細胞。

(項目45)

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17、20～22、32～39、または42～44のいずれか1項に記載の改変された細胞。

(項目46)

前記膜貫通領域は、CD<sub>8</sub>膜貫通領域である、項目20～22、23、32～39、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 47)

a ) 少なくとも 1 個の F R B 領域または F R B バリエント領域を含むキメラ 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 バリエント領域、および(ii) 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 48)

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 49)

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 50)

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 51)

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 52)

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 53)

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 54)

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 55)

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 56)

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 57)

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 58)

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 ~ 5 1 のいずれか 1 項に記載の改変された細胞。

(項目 59)

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 60)

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、インビオ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rans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、ラバ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72)

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66～71のいずれか1項に記載のキットまたは組成物。

(項目73)

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66～72のいずれか1項に記載のキットまたは組成物。

(項目74)

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75)

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74に記載の核酸。

(項目76)

前記多量体化領域は、FRBまたはFRBバリアントである、項目74または75のいずれか1項に記載の核酸。

(項目77)

前記多量体リガンドは、ラバマイシンまたはラパログである、項目74～76のいずれか1項に記載の核酸。

(項目78)

少なくとも2個の多量体化領域を含む、項目74～77のいずれか1項に記載の核酸。

(項目79)

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；

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80)

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79に記載の核酸。

(項目81)

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79または80に記載の核酸。

(項目82)

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、ラパ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バリアント領域を含む、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バリアント領域である、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<sub>1</sub>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バリアント領域を含む、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、FKB<sub>P12</sub>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FKB<sub>P12</sub>バリアント領域である、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、FKB<sub>Pv36</sub>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、NKG2D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98)

前記キメラ抗原レセプターは、(i)膜貫通領域、(ii)T細胞活性化分子、および(iii)抗原認識部分を含む、項目97に記載の核酸。

(項目99)

前記キメラ抗原レセプターは、膜貫通領域、(ii)MyD88ポリペプチドまたはTIRドメインを欠く短縮型MyD88ポリペプチド、(iii)CD40細胞外ドメインを欠くCD40細胞質ポリペプチド領域、(iv)T細胞活性化分子、および(v)抗原認識部分を含む、項目98に記載の核酸。

(項目100)

前記キメラ抗原レセプターは、(i)膜貫通領域、(ii)4-1BB、OX40、およびCD28からなる群より選択される共刺激ポリペプチド、(iii)T細胞活性化分子、ならびに(iv)抗原認識部分を含む、項目97に記載の核酸。

(項目101)

前記膜会合領域は、膜貫通領域である、項目79～94のいずれか1項に記載の核酸。

(項目102)

前記膜会合領域は、膜標的化領域である、項目79～94のいずれか1項に記載の核酸。

(項目103)

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、ブレニル化領域、NK G2D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102に記載の核酸。

(項目104)

前記アポトーシス促進ポリペプチドは、カスパーぜ1、カスパーぜ2、カスパーぜ3、カスパーぜ4、カスパーぜ5、カスパーぜ6、カスパーぜ7、カスパーぜ8、カスパーぜ9、カスパーぜ10、カスパーぜ11、カスパーぜ12、カスパーぜ13、またはカスパーぜ14、FADD (DED)、APAF1 (CARD)、CRAADD / RAIIDD CA RD)、ASC (CARD)、Bax、Bak、Bcl-xL、Bcl-2、RIPK3、およびRIPK1-RHIMからなる群より選択される、項目79～103のいずれか1項に記載の核酸。

(項目105)

前記アポトーシス促進ポリペプチドは、カスパーぜポリペプチドである、項目79～103のいずれか1項に記載の核酸。

(項目106)

前記アポトーシス促進ポリペプチドは、カスパーぜ-9ポリペプチドである、項目105に記載の核酸。

(項目107)

前記カスパーぜポリペプチドは、配列番号300のアミノ酸配列を含む、項目106に記載の核酸。

(項目108)

前記カスパーぜポリペプチドは、表5または表6中の触媒として活性なカスパーぜバリアント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ぜ-9ポリペプチドである、項目106に記載の核酸。

(項目109)

前記カスパーぜポリペプチドは、D330A、D330E、およびN405Q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ぜ-9ポリペプチドである、項目106に記載の核酸。

(項目110)

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、(ii)T細胞活性化分子、(iii)抗原認識部分、および(iv)FRB領域またはFRBバリアント領域を含む、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 バリアント領域、および(ii) 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111)

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110に記載の核酸。

(項目112)

前記共刺激ポリペプチドは、CD28、OX40 および 4-1BB からなる群より選択される、項目111に記載の核酸。

(項目113)

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、(ii) MyD88ポリペプチドまたはTIRドメインを欠く短縮型MyD88ポリペプチド、(iii) CD40細胞外ドメインを欠くCD40細胞質ポリペプチド領域、(iv) T細胞活性化分子、(v) 抗原認識部分、および(vi) FRB<sub>1</sub>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 バリアント領域および(ii) 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114)

前記FRB領域またはFRBバリアント領域は、KLW(T2098L)、KTF(W2101F)、およびKLF(T2098L、W2101F)からなる群より選択される、項目110～113のいずれか1項に記載の核酸。

(項目115)

前記FRBバリアント領域は、FRB<sub>1</sub>である、項目114に記載の核酸。

(項目116)

前記第1の多量体化領域は、FRB<sub>1</sub>であり、前記第2の多量体化領域は、FKB Pv36 である、項目79～115のいずれか1項に記載の核酸。

(項目117)

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、(ii) T細胞活性化分子、(iii) 抗原認識部分、(iv) FRB<sub>1</sub>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(ii) CARD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118)

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、(ii) TIRドメインを欠く短縮型MyD88ポリペプチド、(iii) CD40細胞外ドメインを欠くCD40細胞質ポリペプチド領域、(iv) T細胞活性化分子、(v) 抗原認識部分、(vi) FRB<sub>1</sub>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(ii) CARD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119)

前記T細胞活性化分子は、ITAMを含みシグナル1を与える分子、CD3 ポリペプチ

ド、および Fc イプシロンレセプター-ガンマ (Fc R1) 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する細胞上の抗原、ウイルス抗原、細菌抗原、CD19、PSCA、Her2/Neu、PSMA、Muc1、RO1、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、SFG 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79～132に記載の核酸。

(項目135)

前記リンカーポリペプチドは、2Aポリペプチドである、項目134に記載の核酸。

(項目136)

前記核酸は、キメラ抗原レセプター、2A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135に記載の核酸。

(項目137)

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132に記載の核酸。

(項目138)

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、FKB P 12 v 36、dカスパーゼ9、T2A、シグナルペプチド、FMC63-VL、FMC63-VH、CD34エピトープ、CD8aストーク、CD8tm、MyD88、dCD40、CD3z、FRBI^、FRBI、およびリンカーポリペプチドを含む、項目79～137のいずれか1項に記載の核酸。

(項目139)

項目79～138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140)

前記細胞は、T細胞、腫瘍浸潤リンパ球、NK-T細胞、またはNK細胞である、項目139に記載の改変された細胞。

(項目141)

前記細胞は、T細胞である、項目139に記載の改変された細胞。

(項目142)

前記細胞は、初代T細胞である、項目139に記載の改変された細胞。

(項目143)

前記細胞は、細胞傷害性T細胞である、項目139に記載の改変された細胞。

(項目144)

前記細胞は、胚性幹細胞(ESc)、人工多能性幹細胞(iPSC)、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、ナチュラルキラーティロシンキナーゼ、またはT細胞からなる群より選択される、項目139に記載の改変された細胞。

(項目145)

前記T細胞は、ヘルパーT細胞である、項目139に記載の改変された細胞。

(項目146)

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139～145のいずれか1項に記載の改変された細胞。

(項目147)

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139～145のいずれか1項に記載の改変された細胞。

(項目148)

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139～145のいずれか1項に記載の改変された細胞。

(項目149)

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139～145のいずれか1項に記載の改変された細胞。

(項目150)

前記細胞は、ヒト細胞である、項目139～149のいずれか1項に記載の改変された細

胞。

(項目151)

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139～150のいずれか1項に記載の改変された細胞。

(項目152)

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rans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139～151のいずれか1項に記載の改変された細胞。

(項目153)

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79～138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154)

少なくとも2個のFRB領域またはFRBバリアント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FKB P12ポリペプチド領域またはFKB P12バリアント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79～138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155)

FRB<sub>1</sub>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79～138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156)

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153～155のいずれか1項に記載の方法。

(項目157)

前記核酸は、前記細胞とインビボで接触させられる、項目153～155のいずれか1項に記載の方法。

(項目158)

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1～65または139～152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30%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159)

ラパマイシンまたはラパログを、改变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、ここで該改变された細胞は、項目1～65または139～152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、FRB領域またはFRBバリアント領域に結合する、方法。

(項目160)

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变された細胞のうちの40%未満を殺滅するために有効な量で投与される、項目158～159のいずれか1項に記載の方法。

(項目161)

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变された細胞のうちの50%未満を殺滅するために有効な量で投与される、項目158～159のいずれか1項に記載の方法。

(項目162)

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变された細胞のうちの60%未満を殺滅するために有効な量で投与される、項目158～159のいずれか1項に記載の方法。

(項目163)

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变された細胞のうちの70%未満を殺滅するために有効な量で投与される、項目158～159に記載の方法。

(項目164)

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变された細胞のうちの90%未満を殺滅するために有効な量で投与される、項目158～159のいずれか1項に記載の方法。

(項目165)

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变された細胞の少なくとも90%を殺滅するために有効な量で投与される、項目158～159のいずれか1項に記載の方法。

(項目166)

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变された細胞の少なくとも95%を殺滅するために有効な量で投与される、項目158～159のいずれか1項に記載の方法。

(項目167)

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158～166のいずれか1項に記載の方法。

(項目168)

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158～166のいずれか1項に記載の方法。

(項目169)

前記第2の多量体化領域は、FKB P12領域またはFKB P12バリアント領域であり、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FKB P12領域またはFKB P12バリアント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变された細胞の少なくとも90%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158～168のいずれか1項に記載の方法。

(項目170)

リガンドを、改变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、ここで該改变された細胞は、項目1～65または139～152のいずれか1項に記載の

改変された細胞を含み、ここで該リガンドは、FKBP12領域またはFKBP12バリアント領域に結合する、方法。

(項目171)

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1~65または139~152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FKBP12領域またはFKBP12バリアント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90%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172)

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171に記載の方法。

(項目173)

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FKBP12領域もしくはFKBP12バリアント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158~172のいずれか1項に記載の方法。

(項目174)

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FKBP12領域もしくはFKBP12バリアント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158~172のいずれか1項に記載の方法。

(項目175)

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FKBP12領域もしくはFKBP12バリアント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158~174のいずれか1項に記載の方法。

(項目176)

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FKBP12領域もしくはFKBP12バリアント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158~174のいずれか1項に記載の方法。

(項目177)

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 バリアント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 158～174 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 178)

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 90% 減少する、項目 158～174 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 179)

少なくとも  $1 \times 10^6$  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 158～178 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 180)

少なくとも  $1 \times 10^7$  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 158～178 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 181)

少なくとも  $1 \times 10^8$  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 158～178 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 182)

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 バリアント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 158～178 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 183)

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 1～65 または 139～152 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 バリアント領域に結合する、方法。

(項目 184)

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 1～65 または 139～152 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 バリアント領域に結合する、方法。

(項目 185)

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 バリアント領域を含むキメラポリペプチドを含み、該 F K B P 1 2 領域または F K B P 1 2 バリアント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 184 に記載の方法。

(項目 186)

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 1～65 または 139～152 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髄に存在する、項目189に記載の方法。

(項目191)

前記被験体は、血液または骨髄の疾患を有する、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、遺伝性骨髄不全状態、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（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、腸症、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、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FKBPI2領域もしくはFKBPI2バリアント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。