

【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6部門第1区分
 【発行日】令和2年7月2日(2020.7.2)

【公表番号】特表2019-522786(P2019-522786A)
 【公表日】令和1年8月15日(2019.8.15)
 【年通号数】公開・登録公報2019-033
 【出願番号】特願2018-561477(P2018-561477)
 【国際特許分類】

G 0 1 N 33/53 (2006.01)
 C 4 0 B 40/02 (2006.01)
 A 6 1 K 35/17 (2015.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 P 37/06 (2006.01)
 G 0 1 N 33/49 (2006.01)
 C 1 2 N 15/09 (2006.01)
 C 1 2 N 5/0783 (2010.01)
 C 1 2 Q 1/04 (2006.01)

【F I】

G 0 1 N 33/53 Z N A Y
 C 4 0 B 40/02
 A 6 1 K 35/17 Z
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 37/06
 G 0 1 N 33/53 D
 G 0 1 N 33/49 K
 C 1 2 N 15/09 Z
 C 1 2 N 5/0783
 C 1 2 Q 1/04

【手続補正書】

【提出日】令和2年5月20日(2020.5.20)

【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】

養子免疫療法のためのT細胞を含む試料を選択する方法であって、試料中のリンパ球による、IFNg、CD107a、IL-2、TNF、グランザイムB、グランザイムK、パーフォリン、又はそれらのいずれかの組み合わせの発現を決定するステップ、及び試料中の少なくとも閾値レベルのリンパ球が、IFNg、CD107a、IL-2、TNF、グランザイムB、グランザイムK、パーフォリン、又はそれらのいずれかの組み合わせを発現する場合に、養子免疫療法のために試料を選択するステップを含む方法。

【請求項2】

細胞バンクに含めるためのT細胞を含む試料を選択する方法であって、試料中のリンパ球による、IFNg、CD107a、IL-2、TNF、グランザイムB、グランザイムK、パーフォリン、又はそれらのいずれかの組み合わせの発現を決定するステップ、及び試料中の少なくとも閾値レベルのリンパ球が、IFNg、CD107a、IL-2、TNF、グランザイムB、グランザイムK、

パーフォリン、又はそれらのいずれかの組み合わせを発現する場合に、細胞バンクに含めるために試料を選択するステップを含む方法。

【請求項3】

試料のライブラリーからT細胞を含む試料を養子免疫療法のために選択する方法であって、試料中のリンパ球による、IFNg、CD107a、IL-2、TNF、グランザイムB、グランザイムK、パーフォリン、又はそれらのいずれかの組み合わせの発現について試料のライブラリーをスクリーニングするステップ、及び試料中の少なくとも閾値レベルのリンパ球が、IFNg、CD107a、IL-2、TNF、グランザイムB、グランザイムK、パーフォリン、又はそれらのいずれかの組み合わせを発現する試料を、養子免疫療法のために試料のライブラリーから選択するステップを含む方法。

【請求項4】

試料のライブラリーからT細胞を含む試料を細胞バンクに含めるために選択する方法であって、試料中のリンパ球による、IFNg、CD107a、IL-2、TNF、グランザイムB、グランザイムK、パーフォリン、又はそれらのいずれかの組み合わせの発現について試料のライブラリーをスクリーニングするステップ、及び試料中の少なくとも閾値レベルのリンパ球が、IFNg、CD107a、IL-2、TNF、グランザイムB、グランザイムK、パーフォリン、又はそれらのいずれかの組み合わせを発現する試料を、細胞バンクに含めるために選択するステップを含む方法。

【請求項5】

エキスピボでの拡大のためにT細胞を含む試料を選択する方法であって、

(a) 試料の一部からのT細胞の増殖を誘導するステップ、

(b) 試料の一部におけるリンパ球による、IFNg、CD107a、IL-2、TNF、グランザイムB、グランザイムK、パーフォリン、又はそれらのいずれかの組み合わせの発現を決定するステップ、及び

(c) 少なくとも閾値レベルのリンパ球が、IFNg、CD107a、IL-2、TNF、グランザイムB、グランザイムK、パーフォリン、又はそれらのいずれかの組み合わせを発現する場合に、拡大のために試料を選択するステップ
を含む方法。

【請求項6】

細胞バンクに含めるために試料を選択するステップをさらに含む、請求項5に記載の方法。

【請求項7】

養子免疫療法のために試料を選択するステップをさらに含む、請求項5に記載の方法。

【請求項8】

IFNg、CD107a、IL-2及び/又はTNFの閾値レベルが少なくとも0.5%である、請求項1から7のいずれか一項に記載の方法。

【請求項9】

IFNg、CD107a、IL-2、TNF、グランザイムB、グランザイムK、パーフォリン、又はそれらのいずれかの組み合わせの発現が、蛍光活性化細胞選別(FACS)又はELISpotによって決定される、請求項1から8のいずれか一項に記載の方法。

【請求項10】

リンパ球によるIFNg、CD107a、IL-2、TNF、グランザイムB、グランザイムK、パーフォリン、又はそれらのいずれかの組み合わせの発現が決定される前に、T細胞を抗原提示細胞とともにインキュベートしてT細胞の増殖を誘導する、請求項1から9のいずれか一項に記載の方法。

【請求項11】

試料中の細胞によるCD8の発現を決定するステップ、及び少なくとも20%の細胞がCD8を発現する場合に、試料を選択するステップをさらに含む、請求項1から10のいずれか一項に記載の方法。

【請求項12】

試料中の細胞によるCD4の発現を決定するステップ、及び少なくとも10%の細胞がCD4を発現する場合に、試料を選択するステップをさらに含む、請求項1から11のいずれか一項に記載の方法。

【請求項13】

選択されたT細胞を、選択後に細胞バンクに貯蔵するステップをさらに含む、請求項1から12のいずれか一項に記載の方法。

【請求項14】

T細胞が、クラスI MHC上に提示されたエプスタイン-バーウイルス(EBV)ペプチドに特異的なTCRを発現する、請求項1から13のいずれか一項に記載の方法。

【請求項15】

EBVペプチドが、LMP1ペプチド、LMP2Aペプチド、EBNA1ペプチド、又はそれらの断片を含む、請求項14に記載の方法。

【請求項16】

それを必要とする対象における治療に使用するための、請求項1から15のいずれか一項に記載のT細胞を含む組成物。

【請求項17】

それを必要とする対象が、癌、例えばエプスタイン-バーウイルス関連癌、例として鼻咽頭癌腫、NK/T細胞リンパ腫、エプスタイン-バーウイルス関連胃癌腫、又はエプスタイン-バーウイルス関連平滑筋肉腫を有する、請求項16に記載の組成物。

【請求項18】

それを必要とする対象が、移植後リンパ増殖性障害を有する、請求項16又は17に記載の組成物。

【請求項19】

対象が自己免疫障害、例えば多発性硬化症を有する、請求項16から18のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項20】

T細胞を含む試料の細胞バンクであって、試料中の少なくとも閾値レベルのリンパ球がバイオマーカーを発現する試料について濃縮され、バイオマーカーを発現する閾値レベルのリンパ球とは、

- (a) 試料中の少なくとも1%のリンパ球がIFN γ を発現する、
- (b) 試料中の少なくとも1%のリンパ球がCD107aを発現する、
- (c) 試料中の少なくとも1%のリンパ球がIL-2を発現する、
- (d) 試料中の少なくとも1%のリンパ球がTNFを発現する、
- (e) 試料中の少なくとも5%のリンパ球がグランザイムBを発現する、
- (f) 試料中の少なくとも3%のリンパ球がグランザイムKを発現する、
- (h) 試料中の少なくとも2%のリンパ球がパーフォリンを発現する、
- (i) 試料中の少なくとも20%のリンパ球がCD8を発現する、
- (j) 試料中の少なくとも10%のリンパ球がCD4を発現する、
- (k) 試料中の少なくとも5%のリンパ球がPD-1を発現する、
- (l) 試料中の少なくとも8%のリンパ球がTIM-3を発現する、
- (m) 試料中の少なくとも3%のリンパ球がLAG-3を発現する、又は
- (n) 試料中の少なくとも8%のリンパ球がCTLA-4を発現する、

である、細胞バンク。

【請求項21】

細胞バンクが、試料中の少なくとも閾値レベルのリンパ球が、2つ以上のバイオマーカーを発現する試料について濃縮される、請求項20に記載の細胞バンク。

【請求項22】

細胞バンクが、試料中の少なくとも閾値レベルのリンパ球が、3つ以上のバイオマーカーを発現する試料について濃縮される、請求項20に記載の細胞バンク。

【請求項23】

細胞バンクが、試料中の少なくとも閾値レベルのリンパ球が、4つ以上のバイオマーカーを発現する試料について濃縮される、請求項20に記載の細胞バンク。

【請求項24】

細胞バンク中の少なくとも25%の試料が、バイオマーカーを発現する、試料中の少なくとも閾値レベルのリンパ球を有する、請求項20から23のいずれか一項に記載の細胞バンク。

【請求項25】

自家養子免疫療法のために対象を選択する方法であって、

- a) 対象から得られたT細胞の増殖を誘導するステップ、
- b) T細胞によるIFN γ の発現を決定するステップ、及び
- c) 少なくとも閾値レベルのリンパ球がIFN γ を発現する場合に、自家養子免疫療法のために対象を選択するステップを含む方法。

【請求項26】

対象をT細胞ドナーとして選択する方法であって、

- a) 対象から得られたT細胞の増殖を誘導するステップ、及び
- b) T細胞によるIFN γ の発現を決定するステップ、及び
- c) 少なくとも閾値レベルのT細胞がIFN γ を発現する場合に、対象をT細胞ドナーとして選択するステップを含む方法。

【請求項27】

T細胞がCD8⁺ T細胞、例えば細胞傷害性Tリンパ球(CTL)である、請求項1から15のいずれか一項に記載の方法。

【請求項28】

CTLが、IFN γ 、CD107a、IL-2及びTNFを発現する、請求項27に記載の方法。

【請求項29】

T細胞がCD4⁺ T細胞である、請求項1から15のいずれか一項に記載の方法。

【請求項30】

T細胞がCD8⁺ T細胞、例えば細胞傷害性Tリンパ球(CTL)である、請求項20から24のいずれか一項に記載の細胞バンク。

【請求項31】

CTLが、IFN γ 、CD107a、IL-2及びTNFを発現する、請求項30に記載の細胞バンク。

【請求項32】

T細胞がCD4⁺ T細胞である、請求項20から24のいずれか一項に記載の細胞バンク。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0177

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0177】

当業者は、本明細書に記載された本発明の特定の実施形態に対する多くの同等物を認識するか又は単に日常的な実験を使用して確認することができる。このような同等物は、以下の特許請求の範囲によって包含されることが意図される。

本発明は、例えば以下の実施形態を包含する：

【実施形態1】養子免疫療法のためのT細胞を含む試料を選択する方法であって、試料中のリンパ球によるグランザイムBの発現を決定するステップ、及び試料中の少なくとも5%のリンパ球がグランザイムBを発現する場合に、養子免疫療法のために試料を選択するステップを含む方法。

【実施形態2】細胞バンクに含めるためのT細胞を含む試料を選択する方法であって、試料中のリンパ球によるグランザイムBの発現を決定するステップ、及び試料中の少なくとも

も5%のリンパ球がグランザイムBを発現する場合に、細胞バンクに含めるために試料を選択するステップを含む方法。

[実施形態3] 試料のライブラリーからT細胞を含む試料を養子免疫療法のために選択する方法であって、試料中のリンパ球によるグランザイムBの発現について試料のライブラリーをスクリーニングするステップ、及び試料中の少なくとも5%のリンパ球がグランザイムBを発現する試料を、養子免疫療法のために試料のライブラリーから選択するステップを含む方法。

[実施形態4] 試料のライブラリーからT細胞を含む試料を細胞バンクに含めるために選択する方法であって、試料中のリンパ球によるグランザイムBの発現について試料のライブラリーをスクリーニングするステップ、及び試料中の少なくとも5%のリンパ球がグランザイムBを発現する試料を、細胞バンクに含めるために選択するステップを含む方法。

[実施形態5] 試料中の少なくとも10%のリンパ球がグランザイムBを発現する場合に、試料が選択される、実施形態1から4のいずれかに記載の方法。

[実施形態6] 試料中の少なくとも15%のリンパ球がグランザイムBを発現する場合に、試料が選択される、実施形態1から4のいずれかに記載の方法。

[実施形態7] 試料中の少なくとも20%のリンパ球がグランザイムBを発現する場合に、試料が選択される、実施形態1から4のいずれかに記載の方法。

[実施形態8] グランザイムBの発現が、蛍光活性化細胞選別(FACS)によって決定される、実施形態1から7のいずれかに記載の方法。

[実施形態9] 試料中のリンパ球によるグランザイムKの発現を決定するステップ、及び試料中の少なくとも3%のリンパ球がグランザイムKを発現する場合に、試料を選択するステップをさらに含む、実施形態1から8のいずれかに記載の方法。

[実施形態10] 試料中の少なくとも5%のリンパ球がグランザイムKを発現する場合に、試料が選択される、実施形態9に記載の方法。

[実施形態11] 試料中の少なくとも8%のリンパ球がグランザイムKを発現する場合に、試料が選択される、実施形態9に記載の方法。

[実施形態12] 試料中の少なくとも10%のリンパ球がグランザイムKを発現する場合に、試料が選択される、実施形態9に記載の方法。

[実施形態13] 試料中の少なくとも15%のリンパ球がグランザイムKを発現する場合に、試料が選択される、実施形態9に記載の方法。

[実施形態14] グランザイムKの発現が、蛍光活性化細胞選別(FACS)によって決定される、実施形態9から13のいずれかに記載の方法。

[実施形態15] 試料中のリンパ球によるパーフォリンの発現を決定するステップ、及び試料中の少なくとも2%のリンパ球がパーフォリンを発現する場合に、試料を選択するステップをさらに含む、実施形態1から14のいずれかに記載の方法。

[実施形態16] 試料中の少なくとも5%のリンパ球がパーフォリンを発現する場合に、試料が選択される、実施形態15に記載の方法。

[実施形態17] 試料中の少なくとも8%のリンパ球がパーフォリンを発現する場合に、試料が選択される、実施形態15に記載の方法。

[実施形態18] 試料中の少なくとも10%のリンパ球がパーフォリンを発現する場合に、試料が選択される、実施形態15に記載の方法。

[実施形態19] パーフォリンの発現が、蛍光活性化細胞選別(FACS)によって決定される、実施形態15から18のいずれかに記載の方法。

[実施形態20] リンパ球によるグランザイムBの発現が決定される前に、T細胞を抗原提示細胞とともにインキュベートしてT細胞の増殖を誘導する、実施形態1から19のいずれかに記載の方法。

[実施形態21] リンパ球によるグランザイムKの発現が決定される前に、T細胞を抗原提示細胞とともにインキュベートしてT細胞の増殖を誘導する、実施形態9から20のいずれかに記載の方法。

[実施形態22] リンパ球によるパーフォリンの発現が決定される前に、T細胞を抗原提

示細胞とともにインキュベートしてT細胞の増殖を誘導する、実施形態15から21のいずれかに記載の方法。

[実施形態23] 養子免疫療法のためのT細胞を含む試料を選択する方法であって、試料中のリンパ球によるグランザイムKの発現を決定するステップ、及び試料中の少なくとも3%のリンパ球がグランザイムKを発現する場合に、養子免疫療法のために試料を選択するステップを含む方法。

[実施形態24] 細胞バンクに含めるためのT細胞を含む試料を選択する方法であって、試料中のリンパ球によるグランザイムKの発現を決定するステップ、及び試料中の少なくとも3%のリンパ球がグランザイムKを発現する場合に、細胞バンクに含めるために試料を選択するステップを含む方法。

[実施形態25] 試料のライブラリーからT細胞を含む試料を養子免疫療法のために選択する方法であって、試料中のリンパ球によるグランザイムKの発現について試料のライブラリーをスクリーニングするステップ、及び試料中の少なくとも3%のリンパ球がグランザイムKを発現する試料を、養子免疫療法のために試料のライブラリーから選択するステップを含む方法。

[実施形態26] 試料のライブラリーからT細胞を含む試料を細胞バンクに含めるために選択する方法であって、試料中のリンパ球におけるグランザイムKの発現について試料のライブラリーをスクリーニングするステップ、及び試料中の少なくとも3%のリンパ球がグランザイムKを発現する試料を、細胞バンクに含めるために選択するステップを含む方法

。

[実施形態27] 試料中の少なくとも5%のリンパ球がグランザイムKを発現する場合に、試料が選択される、実施形態23から26のいずれかに記載の方法。

[実施形態28] 試料中の少なくとも8%のリンパ球がグランザイムKを発現する場合に、試料が選択される、実施形態23から26のいずれかに記載の方法。

[実施形態29] 試料中の少なくとも10%のリンパ球がグランザイムKを発現する場合に、試料が選択される、実施形態23から26のいずれかに記載の方法。

[実施形態30] 試料中の少なくとも15%のリンパ球がグランザイムKを発現する場合に、試料が選択される、実施形態23から26のいずれかに記載の方法。

[実施形態31] グランザイムKの発現が、蛍光活性化細胞選別(FACS)によって決定される、実施形態23から30のいずれかに記載の方法。

[実施形態32] 試料中のリンパ球によるパーフォリンの発現を決定するステップ、及び試料中の少なくとも2%のリンパ球がパーフォリンを発現する場合に、試料を選択するステップをさらに含む、実施形態23から31のいずれかに記載の方法。

[実施形態33] 試料中の少なくとも5%のリンパ球がパーフォリンを発現する場合に、試料が選択される、実施形態32に記載の方法。

[実施形態34] 試料中の少なくとも8%のリンパ球がパーフォリンを発現する場合に、試料が選択される、実施形態32に記載の方法。

[実施形態35] 試料中の少なくとも10%のリンパ球がパーフォリンを発現する場合に、試料が選択される、実施形態32に記載の方法。

[実施形態36] パーフォリンの発現が、蛍光活性化細胞選別(FACS)によって決定される、実施形態23から35のいずれかに記載の方法。

[実施形態37] リンパ球によるグランザイムKの発現が決定される前に、T細胞を抗原提示細胞とともにインキュベートしてT細胞の増殖を誘導する、実施形態23から36のいずれかに記載の方法。

[実施形態38] リンパ球によるパーフォリンの発現が決定される前に、T細胞を抗原提示細胞とともにインキュベートしてT細胞の増殖を誘導する、実施形態32から37のいずれかに記載の方法。

[実施形態39] 養子免疫療法のためのT細胞を含む試料を選択する方法であって、試料中のリンパ球によるパーフォリンの発現を決定するステップ、及び試料中の少なくとも2%のリンパ球がパーフォリンを発現する場合に、養子免疫療法のために試料を選択するステ

ップを含む方法。

[実施形態40]細胞バンクに含めるためのT細胞を含む試料を選択する方法であって、試料中のリンパ球によるパーフォリンの発現を決定するステップ、及び試料中の少なくとも2%のリンパ球がパーフォリンを発現する場合に、細胞バンクに含めるために試料を選択するステップを含む方法。

[実施形態41]試料のライブラリーからT細胞を含む試料を養子免疫療法のために選択する方法であって、試料中のリンパ球によるパーフォリンの発現について試料のライブラリーをスクリーニングするステップ、及び試料中の少なくとも2%のリンパ球がパーフォリンを発現する試料を、養子免疫療法のためにライブラリーから選択するステップを含む方法。

[実施形態42]試料のライブラリーからT細胞を含む試料を細胞バンクに含めるために選択する方法であって、試料中のリンパ球によるパーフォリンの発現について試料のライブラリーをスクリーニングするステップ、及び試料中の少なくとも2%のリンパ球がパーフォリンを発現する試料を、細胞バンクに含めるために選択するステップを含む方法。

[実施形態43]試料中の少なくとも5%のリンパ球がパーフォリンを発現する場合に、試料が選択される、実施形態39から42のいずれかに記載の方法。

[実施形態44]試料中の少なくとも8%のリンパ球がパーフォリンを発現する場合に、試料が選択される、実施形態39から42のいずれかに記載の方法。

[実施形態45]試料中の少なくとも10%のリンパ球がパーフォリンを発現する場合に、試料が選択される、実施形態39から42のいずれかに記載の方法。

[実施形態46]パーフォリンの発現が、蛍光活性化細胞選別(FACS)によって決定される、実施形態39から45のいずれかに記載の方法。

[実施形態47]リンパ球によるパーフォリンの発現が決定される前に、T細胞を抗原提示細胞とともにインキュベートしてT細胞の増殖を誘導する、実施形態39から46のいずれかに記載の方法。

[実施形態48]試料中のリンパ球によるCD8の発現を決定するステップ、及び少なくとも20%のリンパ球がCD8を発現する場合に、試料を選択するステップをさらに含む、実施形態1から47のいずれかに記載の方法。

[実施形態49]試料中の少なくとも25%のリンパ球がCD8を発現する場合に、試料が選択される、実施形態48に記載の方法。

[実施形態50]試料中の少なくとも30%のリンパ球がCD8を発現する場合に、試料が選択される、実施形態48に記載の方法。

[実施形態51]試料中のリンパ球によるPD-1の発現を決定するステップ、及び少なくとも5%のリンパ球がPD-1を発現する場合に、試料を選択するステップをさらに含む、実施形態1から50のいずれかに記載の方法。

[実施形態52]試料中の少なくとも7%のリンパ球がPD-1を発現する場合に、試料が選択される、実施形態51に記載の方法。

[実施形態53]試料中の少なくとも10%のリンパ球がPD-1を発現する場合に、試料が選択される、実施形態51に記載の方法。

[実施形態54]試料中のリンパ球によるTIM-3の発現を決定するステップ、及び少なくとも8%のリンパ球がTIM-3を発現する場合に、試料を選択するステップをさらに含む、実施形態1から53のいずれかに記載の方法。

[実施形態55]試料中の少なくとも10%のリンパ球がTIM-3を発現する場合に、試料が選択される、実施形態54に記載の方法。

[実施形態56]試料中の少なくとも12%のリンパ球がTIM-3を発現する場合に、試料が選択される、実施形態54に記載の方法。

[実施形態57]試料中のリンパ球によるLAG-3の発現を決定するステップ、及び少なくとも3%のリンパ球がLAG-3を発現する場合に、試料を選択するステップをさらに含む、実施形態1から56のいずれかに記載の方法。

[実施形態58]試料中の少なくとも5%のリンパ球がLAG-3を発現する場合に、試料が選

択される、実施形態57に記載の方法。

[実施形態59] 試料中の少なくとも8%のリンパ球がLAG-3を発現する場合に、試料が選択される、実施形態57に記載の方法。

[実施形態60] 試料中のリンパ球によるCTLA-4の発現を決定するステップ、及び少なくとも8%のリンパ球がCTLA-4を発現する場合に、試料を選択するステップをさらに含む、実施形態1から59のいずれかに記載の方法。

[実施形態61] 試料中の少なくとも10%のリンパ球がCTLA-4を発現する場合に、試料が選択される、実施形態60に記載の方法。

[実施形態62] 試料中の少なくとも12%のリンパ球がCTLA-4を発現する場合に、試料が選択される、実施形態60に記載の方法。

[実施形態63] 選択されたT細胞が、選択後に細胞バンクに貯蔵される、実施形態1から62のいずれかに記載の方法。

[実施形態64] T細胞が、クラスI MHC上に提示されたエプスタイン-バーウイルスペプチドに特異的なTCRを発現する、実施形態1から63のいずれかに記載の方法。

[実施形態65] EBVペプチドがLMP1ペプチドを含む、実施形態64に記載の方法。

[実施形態66] EBVペプチドがLMP2Aペプチドを含む、実施形態65に記載の方法。

[実施形態67] EBVペプチドがEBNA1ペプチドを含む、実施形態64に記載の方法。

[実施形態68] それを必要とする対象に、選択されたT細胞を投与するステップをさらに含む、実施形態1から67のいずれかに記載の方法。

[実施形態69] それを必要とする対象が癌を有する、実施形態68に記載の方法。

[実施形態70] 癌がエプスタイン-バーウイルス関連癌である、実施形態69に記載の方法。

[実施形態71] 対象が、鼻咽頭癌腫、NK/T細胞リンパ腫、エプスタイン-バーウイルス関連胃癌腫、又はエプスタイン-バーウイルス関連平滑筋肉腫を有する、実施形態69又は実施形態70に記載の方法。

[実施形態72] それを必要とする対象が、移植後リンパ増殖性障害を有する、実施形態68に記載の方法。

[実施形態73] 対象が自己免疫障害を有する、実施形態68に記載の方法。

[実施形態74] 自己免疫障害が多発性硬化症である、実施形態73に記載の方法。

[実施形態75] T細胞が対象に対して同種異系である、実施形態68から74のいずれかに記載の方法。

[実施形態76] T細胞が細胞バンクから得られる、実施形態68から75のいずれかに記載の方法。

[実施形態77] T細胞が対象に対して自家である、実施形態68から74のいずれかに記載の方法。

[実施形態78] T細胞を含む試料の細胞バンクであって、試料中の少なくとも閾値レベルのリンパ球がバイオマーカーを発現する試料について濃縮され、バイオマーカーを発現する閾値レベルのリンパ球とは、

(a) 試料中の少なくとも5%のリンパ球がグランザイムBを発現する、

(b) 試料中の少なくとも3%のリンパ球がグランザイムKを発現する、

(c) 試料中の少なくとも2%のリンパ球がパーフォリンを発現する、

(d) 試料中の少なくとも20%のリンパ球がCD8を発現する、

(e) 試料中の少なくとも5%のリンパ球がPD-1を発現する、

(f) 試料中の少なくとも8%のリンパ球がTIM-3を発現する、

(g) 試料中の少なくとも3%のリンパ球がLAG-3を発現する、又は

(h) 試料中の少なくとも8%のリンパ球がCTLA-4を発現する、

である、細胞バンク。

[実施形態79] 細胞バンクが、試料中の少なくとも閾値レベルのリンパ球が、2つ以上のバイオマーカーを発現する試料について濃縮される、実施形態78に記載の細胞バンク。

[実施形態80] 細胞バンクが、試料中の少なくとも閾値レベルのリンパ球が、3つ以上

のバイオマーカーを発現する試料について濃縮される、実施形態78に記載の細胞バンク。

[実施形態81]細胞バンクが、試料中の少なくとも閾値レベルのリンパ球が、4つ以上のバイオマーカーを発現する試料について濃縮される、実施形態78に記載の細胞バンク。

[実施形態82]細胞バンク中の少なくとも50%の試料が、バイオマーカーを発現する、試料中の少なくとも閾値レベルのリンパ球を有する、実施形態78から81のいずれかに記載の細胞バンク。

[実施形態83]細胞バンク中の少なくとも75%の試料が、バイオマーカーを発現する、試料中の少なくとも閾値レベルのリンパ球を有する、実施形態78から81のいずれかに記載の細胞バンク。

[実施形態84]細胞バンク中の少なくとも90%の試料が、バイオマーカーを発現する、試料中の少なくとも閾値レベルのリンパ球を有する、実施形態78から81のいずれかに記載の細胞バンク。

[実施形態85]細胞バンク中の100%の試料が、バイオマーカーを発現する、試料中の少なくとも閾値レベルのリンパ球を有する、実施形態78から81のいずれかに記載の細胞バンク。

[実施形態86]養子免疫療法のためのT細胞を含む試料を選択する方法であって、試料中のリンパ球によるCD107aの発現を決定するステップ、及び試料中の少なくとも閾値レベルのリンパ球がCD107aを発現する場合に、養子免疫療法のために試料を選択するステップを含む方法。

[実施形態87]細胞バンクに含めるためのT細胞を含む試料を選択する方法であって、試料中のリンパ球によるCD107aの発現を決定するステップ、及び試料中の少なくとも閾値レベルのリンパ球がCD107aを発現する場合に、細胞バンクに含めるために試料を選択するステップを含む方法。

[実施形態88]試料のライブラリーからT細胞を含む試料を養子免疫療法のために選択する方法であって、試料中のリンパ球によるCD107aの発現について試料のライブラリーをスクリーニングするステップ、及び試料中の少なくとも閾値レベルのリンパ球がCD107aを発現する試料を、養子免疫療法のために試料のライブラリーから選択するステップを含む方法。

[実施形態89]試料のライブラリーからT細胞を含む試料を細胞バンクに含めるために選択する方法であって、試料中のリンパ球によるCD107aの発現について試料のライブラリーをスクリーニングするステップ、及び試料中の少なくとも閾値レベルのリンパ球がCD107aを発現する試料を、細胞バンクに含めるために選択するステップを含む方法。

[実施形態90]エクスピボでの拡大のためにT細胞を含む試料を選択する方法であって、

(a)試料の一部からのT細胞の増殖を誘導するステップ、

(b)試料の一部におけるリンパ球によるCD107aの発現を決定するステップ、及び

(c)少なくとも閾値レベルのリンパ球がCD107aを発現する場合に、拡大のために試料を選択するステップを含む方法。

[実施形態91]細胞バンクに含めるために試料を選択するステップをさらに含む、実施形態90に記載の方法。

[実施形態92]養子免疫療法のために試料を選択するステップをさらに含む、実施形態90に記載の方法。

[実施形態93]閾値レベルが0.5%である、実施形態86から92のいずれかに記載の方法。

[実施形態94]閾値レベルが1%である、実施形態86から92のいずれかに記載の方法。

[実施形態95]閾値レベルが2%である、実施形態86から92のいずれかに記載の方法。

[実施形態96]CD107aの発現が、蛍光活性化細胞選別(FACS)又はELISpotによって決定される、実施形態86から95のいずれかに記載の方法。

[実施形態97]リンパ球によるIFNgの発現を決定するステップ、及び少なくとも0.5%のリンパ球がIFNgを発現する場合に、試料を選択するステップをさらに含む、実施形態86か

ら96のいずれかに記載の方法。

[実施形態98] 少なくとも1%のリンパ球がIFNgを発現する場合に、試料が選択される、実施形態97に記載の方法。

[実施形態99] 少なくとも2%のリンパ球がIFNgを発現する場合に、試料が選択される、実施形態97に記載の方法。

[実施形態100] IFNgの発現が、蛍光活性化細胞選別(FACS)又はELISpotによって決定される、実施形態97から99のいずれかに記載の方法。

[実施形態101] リンパ球によるIL-2の発現を決定するステップ、及び少なくとも0.5%のリンパ球がIL-2を発現する場合に、試料を選択するステップをさらに含む、実施形態86から100のいずれかに記載の方法。

[実施形態102] 少なくとも1%のリンパ球がIL-2を発現する場合に、試料が選択される、実施形態101に記載の方法。

[実施形態103] 少なくとも2%のリンパ球がIL-2を発現する場合に、試料が選択される、実施形態101に記載の方法。

[実施形態104] 試料中の少なくとも10%のリンパ球がIL-2を発現する場合に、試料が選択される、実施形態101に記載の方法。

[実施形態105] IL-2の発現が、蛍光活性化細胞選別(FACS)又はELISpotによって決定される、実施形態101から104のいずれかに記載の方法。

[実施形態106] リンパ球によるTNFの発現を決定するステップ、及び少なくとも0.5%のリンパ球がTNFを発現する場合に、試料を選択するステップをさらに含む、実施形態86から105のいずれかに記載の方法。

[実施形態107] 少なくとも1%のリンパ球がTNFを発現する場合に、試料が選択される、実施形態106に記載の方法。

[実施形態108] 少なくとも2%のリンパ球がTNFを発現する場合に、試料が選択される、実施形態107に記載の方法。

[実施形態109] TNFの発現が、蛍光活性化細胞選別(FACS)又はELISpotによって決定される、実施形態106から108のいずれかに記載の方法。

[実施形態110] リンパ球によるグランザイムBの発現を決定するステップ、及び少なくとも5%のリンパ球がグランザイムBを発現する場合に、試料を選択するステップをさらに含む、実施形態86から109のいずれかに記載の方法。

[実施形態111] 少なくとも10%のリンパ球がグランザイムBを発現する場合に、試料が選択される、実施形態110に記載の方法。

[実施形態112] 少なくとも15%のリンパ球がグランザイムBを発現する場合に、試料が選択される、実施形態110に記載の方法。

[実施形態113] 少なくとも20%のリンパ球がグランザイムBを発現する場合に、試料が選択される、実施形態110に記載の方法。

[実施形態114] グランザイムBの発現が、蛍光活性化細胞選別(FACS)又はELISpotによって決定される、実施形態110から113のいずれかに記載の方法。

[実施形態115] リンパ球によるグランザイムKの発現を決定するステップ、及び少なくとも3%のリンパ球がグランザイムKを発現する場合に、試料を選択するステップをさらに含む、実施形態86から114のいずれかに記載の方法。

[実施形態116] 少なくとも5%のリンパ球がグランザイムKを発現する場合に、試料が選択される、実施形態115に記載の方法。

[実施形態117] 少なくとも8%のリンパ球がグランザイムKを発現する場合に、試料が選択される、実施形態115に記載の方法。

[実施形態118] 少なくとも10%のリンパ球がグランザイムKを発現する場合に、試料が選択される、実施形態115に記載の方法。

[実施形態119] 少なくとも15%のリンパ球がグランザイムKを発現する場合に、試料が選択される、実施形態115に記載の方法。

[実施形態120] グランザイムKの発現が、蛍光活性化細胞選別(FACS)又はELISpotによ

って決定される、実施形態115から119のいずれかに記載の方法。

[実施形態121]リンパ球によるパーフォリンの発現を決定するステップ、及び少なくとも2.0%のリンパ球がパーフォリンを発現する場合に、試料を選択するステップをさらに含む、実施形態86から120のいずれかに記載の方法。

[実施形態122]少なくとも5%のリンパ球がパーフォリンを発現する場合に、試料が選択される、実施形態121に記載の方法。

[実施形態123]少なくとも8%のリンパ球がパーフォリンを発現する場合に、試料が選択される、実施形態121に記載の方法。

[実施形態124]試料中の少なくとも10%のリンパ球がパーフォリンを発現する場合に、試料が選択される、実施形態121に記載の方法。

[実施形態125]パーフォリンの発現が、蛍光活性化細胞選別(FACS)又はELISpotによって決定される、実施形態121から124のいずれかに記載の方法。

[実施形態126]リンパ球によるCD107aの発現が決定される前に、T細胞を抗原提示細胞とともにインキュベートしてT細胞の増殖を誘導する、実施形態86から125のいずれかに記載の方法。

[実施形態127]リンパ球によるIFNgの発現が決定される前に、T細胞を抗原提示細胞とともにインキュベートしてT細胞の増殖を誘導する、実施形態97から126のいずれかに記載の方法。

[実施形態128]リンパ球によるIL-2の発現が決定される前に、T細胞を抗原提示細胞とともにインキュベートしてT細胞の増殖を誘導する、実施形態101から127のいずれかに記載の方法。

[実施形態129]リンパ球によるTNFの発現が決定される前に、T細胞を抗原提示細胞とともにインキュベートしてT細胞の増殖を誘導する、実施形態106から128のいずれかに記載の方法。

[実施形態130]リンパ球によるグランザイムBの発現が決定される前に、T細胞を抗原提示細胞とともにインキュベートしてT細胞の増殖を誘導する、実施形態110から129のいずれかに記載の方法。

[実施形態131]リンパ球によるグランザイムKの発現が決定される前に、T細胞を抗原提示細胞とともにインキュベートしてT細胞の増殖を誘導する、実施形態115から130のいずれかに記載の方法。

[実施形態132]リンパ球によるパーフォリンの発現が決定される前に、T細胞を抗原提示細胞とともにインキュベートしてT細胞の増殖を誘導する、実施形態121から131のいずれかに記載の方法。

[実施形態133]養子免疫療法のためのT細胞を含む試料を選択する方法であって、試料中のT細胞によるIFNgの発現を決定するステップ、及び試料中の少なくとも閾値レベルのリンパ球がIFNgを発現する場合に、養子免疫療法のために試料を選択するステップを含む方法。

[実施形態134]細胞バンクに含めるためのT細胞を含む試料を選択する方法であって、試料中のリンパ球によるIFNgの発現を決定するステップ、及び試料中の少なくとも閾値レベルのリンパ球がIFNgを発現する場合に、細胞バンクに含めるために試料を選択するステップを含む方法。

[実施形態135]試料のライブラリーからのT細胞を含む試料を養子免疫療法のために選択する方法であって、試料中のリンパ球によるIFNgの発現について試料のライブラリーをスクリーニングするステップ、及び試料中の少なくとも閾値レベルのリンパ球がIFNgを発現する試料を、養子免疫療法のために試料のライブラリーから選択するステップを含む方法。

[実施形態136]試料のライブラリーからのT細胞を含む試料を細胞バンクに含めるために選択する方法であって、試料中のリンパ球におけるIFNgの発現について試料のライブラリーをスクリーニングするステップ、及び試料中の少なくとも閾値レベルのリンパ球がIFNgを発現する試料を、細胞バンクに含めるために選択するステップを含む方法。

[実施形態137] エクスピボでの拡大のためにT細胞を含む試料を選択する方法であって、

(a) 試料の一部からのT細胞の増殖を誘導するステップ、

(b) 試料の一部におけるリンパ球によるIFNgの発現を決定するステップ、及び

(c) 少なくとも閾値レベルのリンパ球がIFNgを発現する場合に、さらなる拡大のために

試料を選択するステップ

を含む方法。

[実施形態138] 細胞バンクに含めるために試料を選択するステップをさらに含む、実施形態137に記載の方法。

[実施形態139] 養子免疫療法のために試料を選択するステップをさらに含む、実施形態137に記載の方法。

[実施形態140] 閾値レベルが0.5%である、実施形態133から139のいずれかに記載の方法。

[実施形態141] 閾値レベルが1%である、実施形態133から139のいずれかに記載の方法

。

[実施形態142] 閾値レベルが2%である、実施形態133から139のいずれかに記載の方法

。

[実施形態143] IFNgの発現が、蛍光活性化細胞選別(FACS)又はELISpotによって決定される、実施形態133から139のいずれかに記載の方法。

[実施形態144] リンパ球によるIL-2の発現を決定するステップ、及び少なくとも0.5%のリンパ球がIL-2を発現する場合に、試料を選択するステップをさらに含む、実施形態133から143のいずれかに記載の方法。

[実施形態145] 少なくとも1%のリンパ球がIL-2を発現する場合に、試料が選択される、実施形態144に記載の方法。

[実施形態146] 少なくとも2%のリンパ球がIL-2を発現する場合に、試料が選択される、実施形態144に記載の方法。

[実施形態147] IL-2の発現が、蛍光活性化細胞選別(FACS)又はELISpotによって決定される、実施形態144から146のいずれかに記載の方法。

[実施形態148] リンパ球によるTNFの発現を決定するステップ、及び少なくとも0.5%のリンパ球がTNFを発現する場合に、試料を選択するステップをさらに含む、実施形態133から147のいずれかに記載の方法。

[実施形態149] 少なくとも1%のリンパ球がTNFを発現する場合に、試料が選択される、実施形態148に記載の方法。

[実施形態150] 少なくとも2%のリンパ球がTNFを発現する場合に、試料が選択される、実施形態148に記載の方法。

[実施形態151] TNFの発現が、蛍光活性化細胞選別(FACS)又はELISpotによって決定される、実施形態148から150のいずれかに記載の方法。

[実施形態152] リンパ球によるグランザイムBの発現を決定するステップ、及び少なくとも5%のリンパ球がグランザイムBを発現する場合に、試料を選択するステップをさらに含む、実施形態133から151のいずれかに記載の方法。

[実施形態153] 少なくとも10%のリンパ球がグランザイムBを発現する場合に、試料が選択される、実施形態152に記載の方法。

[実施形態154] 少なくとも15%のリンパ球がグランザイムBを発現する場合に、試料が選択される、実施形態152に記載の方法。

[実施形態155] 少なくとも20%のリンパ球がグランザイムBを発現する場合に、試料が選択される、実施形態152に記載の方法。

[実施形態156] グランザイムBの発現が、蛍光活性化細胞選別(FACS)又はELISpotによって決定される、実施形態152から155のいずれかに記載の方法。

[実施形態157] リンパ球によるグランザイムKの発現を決定するステップ、及び少なくとも3%のリンパ球がグランザイムKを発現する場合に、試料を選択するステップをさら

に含む、実施形態133から156のいずれかに記載の方法。

[実施形態158] 少なくとも5%のリンパ球がグランザイムKを発現する場合に、試料が選択される、実施形態157に記載の方法。

[実施形態159] 少なくとも8%のリンパ球がグランザイムKを発現する場合に、試料が選択される、実施形態157に記載の方法。

[実施形態160] 少なくとも10%のリンパ球がグランザイムKを発現する場合に、試料が選択される、実施形態157に記載の方法。

[実施形態161] 少なくとも15%のリンパ球がグランザイムKを発現する場合に、試料が選択される、実施形態157に記載の方法。

[実施形態162] グランザイムKの発現が、蛍光活性化細胞選別(FACS)又はELISpotによって決定される、実施形態157から161のいずれかに記載の方法。

[実施形態163] リンパ球によるパーフォリンの発現を決定するステップ、及び少なくとも2.0%のリンパ球がパーフォリンを発現する場合に、試料を選択するステップをさらに含む、実施形態133から162のいずれかに記載の方法。

[実施形態164] 少なくとも5%のリンパ球がパーフォリンを発現する場合に、試料が選択される、実施形態163に記載の方法。

[実施形態165] 少なくとも8%のリンパ球がパーフォリンを発現する場合に、試料が選択される、実施形態163に記載の方法。

[実施形態166] 試料中の少なくとも10%のリンパ球がパーフォリンを発現する場合に、試料が選択される、実施形態163に記載の方法。

[実施形態167] パーフォリンの発現が、蛍光活性化細胞選別(FACS)又はELISpotによって決定される、実施形態163から166のいずれかに記載の方法。

[実施形態168] リンパ球によるIFNgの発現が決定される前に、T細胞を抗原提示細胞とともにインキュベートしてT細胞の増殖を誘導する、実施形態133から167のいずれかに記載の方法。

[実施形態169] リンパ球によるIL-2の発現が決定される前に、T細胞を抗原提示細胞とともにインキュベートしてT細胞の増殖を誘導する、実施形態144から168のいずれかに記載の方法。

[実施形態170] リンパ球によるTNFの発現が決定される前に、T細胞を抗原提示細胞とともにインキュベートしてT細胞の増殖を誘導する、実施形態148から169のいずれかに記載の方法。

[実施形態171] リンパ球によるグランザイムBの発現が決定される前に、T細胞を抗原提示細胞とともにインキュベートしてT細胞の増殖を誘導する、実施形態152から170のいずれかに記載の方法。

[実施形態172] リンパ球によるグランザイムKの発現が決定される前に、T細胞を抗原提示細胞とともにインキュベートしてT細胞の増殖を誘導する、実施形態157から171のいずれかに記載の方法。

[実施形態173] リンパ球によるパーフォリンの発現が決定される前に、T細胞を抗原提示細胞とともにインキュベートしてT細胞の増殖を誘導する、実施形態163から172のいずれかに記載の方法。

[実施形態174] 養子免疫療法のためのT細胞を含む試料を選択する方法であって、試料中のリンパ球によるIL-2の発現を決定するステップ、及び試料中の少なくとも閾値レベルのリンパ球がIL-2を発現する場合に、養子免疫療法のために試料を選択するステップを含む方法。

[実施形態175] 細胞バンクに含めるためのT細胞を含む試料を選択する方法であって、試料中のリンパ球によるIL-2の発現を決定するステップ、及び試料中の少なくとも閾値レベルのリンパ球がIL-2を発現する場合に、細胞バンクに含めるために試料を選択するステップを含む方法。

[実施形態176] 試料のライブラリーからT細胞を含む試料を養子免疫療法のために選択する方法であって、試料中のリンパ球によるIL-2の発現について試料のライブラリーを

スクリーニングするステップ、及び試料中の少なくとも閾値レベルのリンパ球がIL-2を発現する試料を、養子免疫療法のためにライブラリーから選択するステップを含む方法。

[実施形態177] 試料のライブラリーからT細胞を含む試料を細胞バンクに含めるために選択する方法であって、試料中のリンパ球によるIL-2の発現について試料のライブラリーをスクリーニングするステップ、及び試料中の少なくとも閾値レベルのリンパ球がIL-2を発現する試料を、細胞バンクに含めるために選択するステップを含む方法。

[実施形態178] エクスピボでの拡大のためにT細胞を含む試料を選択する方法であって、

(a) 試料の一部においてT細胞による増殖を誘導するステップ、

(b) 試料の一部においてリンパ球によるIL-2の発現を決定するステップ、及び

(c) 少なくとも閾値レベルのリンパ球がIL-2を発現する場合に、さらなる拡大のために試料を選択するステップを含む方法。

[実施形態179] 細胞バンクに含めるために試料を選択するステップをさらに含む、実施形態178に記載の方法。

[実施形態180] 養子免疫療法のために試料を選択するステップをさらに含む、実施形態178に記載の方法。

[実施形態181] 閾値レベルが0.5%である、実施形態174から180のいずれかに記載の方法。

[実施形態182] 閾値レベルが1%である、実施形態174から180のいずれかに記載の方法。

[実施形態183] 閾値レベルが2%である、実施形態174から180のいずれかに記載の方法。

[実施形態184] IL-2の発現が、蛍光活性化細胞選別(FACS)又はELISpotによって決定される、実施形態174から183のいずれかに記載の方法。

[実施形態185] リンパ球によるTNFの発現を決定するステップ、及び少なくとも0.5%のリンパ球がTNFを発現する場合に、試料を選択するステップをさらに含む、実施形態174から184のいずれかに記載の方法。

[実施形態186] 少なくとも1%のリンパ球がTNFを発現する場合に、試料が選択される、実施形態185に記載の方法。

[実施形態187] 少なくとも2%のリンパ球がTNFを発現する場合に、試料が選択される、実施形態185に記載の方法。

[実施形態188] TNFの発現が、蛍光活性化細胞選別(FACS)又はELISpotによって決定される、実施形態185から187のいずれかに記載の方法。

[実施形態189] リンパ球によるグランザイムBの発現を決定するステップ、及び少なくとも5%のリンパ球がグランザイムBを発現する場合に、試料を選択するステップをさらに含む、実施形態174から188のいずれかに記載の方法。

[実施形態190] 少なくとも10%のリンパ球がグランザイムBを発現する場合に、試料が選択される、実施形態189に記載の方法。

[実施形態191] 少なくとも15%のリンパ球がグランザイムBを発現する場合に、試料が選択される、実施形態189に記載の方法。

[実施形態192] 少なくとも20%のリンパ球がグランザイムBを発現する場合に、試料が選択される、実施形態189に記載の方法。

[実施形態193] グランザイムBの発現が、蛍光活性化細胞選別(FACS)又はELISpotによって決定される、実施形態189から192のいずれかに記載の方法。

[実施形態194] リンパ球によるグランザイムKの発現を決定するステップ、及び少なくとも3%のリンパ球がグランザイムKを発現する場合に、試料を選択するステップをさらに含む、実施形態174から193のいずれかに記載の方法。

[実施形態195] 少なくとも5%のリンパ球がグランザイムKを発現する場合に、試料が選択される、実施形態194に記載の方法。

[実施形態196] 少なくとも8%のリンパ球がグランザイムKを発現する場合に、試料が選択される、実施形態194に記載の方法。

[実施形態197] 少なくとも10%のリンパ球がグランザイムKを発現する場合に、試料が選択される、実施形態194に記載の方法。

[実施形態198] 少なくとも15%のリンパ球がグランザイムKを発現する場合に、試料が選択される、実施形態194に記載の方法。

[実施形態199] グランザイムKの発現が、蛍光活性化細胞選別(FACS)又はELISpotによって決定される、実施形態194から198のいずれかに記載の方法。

[実施形態200] リンパ球によるパーフォリンの発現を決定するステップ、及び少なくとも2.0%のリンパ球がパーフォリンを発現する場合に、試料を選択するステップをさらに含む、実施形態174から199のいずれかに記載の方法。

[実施形態201] 少なくとも5%のリンパ球がパーフォリンを発現する場合に、試料が選択される、実施形態200に記載の方法。

[実施形態202] 少なくとも8%のリンパ球がパーフォリンを発現する場合に、試料が選択される、実施形態200に記載の方法。

[実施形態203] 試料中の少なくとも10%のリンパ球がパーフォリンを発現する場合に、試料が選択される、実施形態200に記載の方法。

[実施形態204] パーフォリンの発現が、蛍光活性化細胞選別(FACS)又はELISpotによって決定される、実施形態200から203のいずれかに記載の方法。

[実施形態205] リンパ球によるIL-2の発現が決定される前に、T細胞を抗原提示細胞とともにインキュベートしてT細胞の増殖を誘導する、実施形態174から204のいずれかに記載の方法。

[実施形態206] リンパ球によるTNFの発現が決定される前に、T細胞を抗原提示細胞とともにインキュベートしてT細胞の増殖を誘導する、実施形態185から205のいずれかに記載の方法。

[実施形態207] リンパ球によるグランザイムBの発現が決定される前に、T細胞を抗原提示細胞とともにインキュベートしてT細胞の増殖を誘導する、実施形態189から206のいずれかに記載の方法。

[実施形態208] リンパ球によるグランザイムKの発現が決定される前に、T細胞を抗原提示細胞とともにインキュベートしてT細胞の増殖を誘導する、実施形態194から207のいずれかに記載の方法。

[実施形態209] リンパ球によるパーフォリンの発現が決定される前に、T細胞を抗原提示細胞とともにインキュベートしてT細胞の増殖を誘導する、実施形態200から208のいずれかに記載の方法。

[実施形態210] 養子免疫療法のためのT細胞を含む試料を選択する方法であって、試料中のリンパ球によるTNFの発現を決定するステップ、及び試料中の少なくとも閾値レベルのリンパ球がTNFを発現する場合に、養子免疫療法のために試料を選択するステップを含む方法。

[実施形態211] 細胞バンクに含めるためのT細胞を含む試料を選択する方法であって、試料中のリンパ球によるTNFの発現を決定するステップ、及び試料中の少なくとも閾値レベルのリンパ球がTNFを発現する場合に、細胞バンクに含めるために試料を選択するステップを含む方法。

[実施形態212] 試料のライブラリーからT細胞を含む試料を養子免疫療法のために選択する方法であって、試料中のリンパ球によるTNFの発現について試料のライブラリーをスクリーニングするステップ、及び試料中の少なくとも閾値レベルのリンパ球がTNFを発現する試料を、養子免疫療法のためにライブラリーから選択するステップを含む方法。

[実施形態213] 試料のライブラリーからT細胞を含む試料を細胞バンクに含めるために選択する方法であって、試料中のリンパ球によるTNFの発現について試料のライブラリーをスクリーニングするステップ、及び試料中の少なくとも閾値レベルのリンパ球がTNFを発現する試料を、細胞バンクに含めるために選択するステップを含む方法。

[実施形態 2 1 4] エクスピボでの拡大のためにT細胞を含む試料を選択する方法であつて、

(a) 試料の一部からのT細胞の増殖を誘導するステップ、

(b) 試料の一部におけるリンパ球によるTNFの発現を決定するステップ、及び

(c) 少なくとも閾値レベルのリンパ球がTNFを発現する場合に、拡大のために試料を選択するステップを含む方法。

[実施形態 2 1 5] 細胞バンクに含めるために試料を選択するステップをさらに含む、実施形態214に記載の方法。

[実施形態 2 1 6] 養子免疫療法のために試料を選択するステップをさらに含む、実施形態214に記載の方法。

[実施形態 2 1 7] 閾値レベルが0.5%である、実施形態210から216のいずれかに記載の方法。

[実施形態 2 1 8] 閾値レベルが1%である、実施形態210から216のいずれかに記載の方法。

[実施形態 2 1 9] 閾値レベルが2%である、実施形態210から216のいずれかに記載の方法。

[実施形態 2 2 0] TNFの発現が、蛍光活性化細胞選別(FACS)又はELISpotによって決定される、実施形態210から219のいずれかに記載の方法。

[実施形態 2 2 1] リンパ球によるグランザイムBの発現を決定するステップ、及び少なくとも5%のリンパ球がグランザイムBを発現する場合に、試料を選択するステップをさらに含む、実施形態210から220のいずれかに記載の方法。

[実施形態 2 2 2] 少なくとも10%のリンパ球がグランザイムBを発現する場合に、試料が選択される、実施形態221に記載の方法。

[実施形態 2 2 3] 少なくとも15%のリンパ球がグランザイムBを発現する場合に、試料が選択される、実施形態221に記載の方法。

[実施形態 2 2 4] 少なくとも20%のリンパ球がグランザイムBを発現する場合に、試料が選択される、実施形態221に記載の方法。

[実施形態 2 2 5] グランザイムBの発現が、蛍光活性化細胞選別(FACS)又はELISpotによって決定される、実施形態221から224のいずれかに記載の方法。

[実施形態 2 2 6] リンパ球によるグランザイムKの発現を決定するステップ、及び少なくとも3%のリンパ球がグランザイムKを発現する場合に、試料を選択するステップをさらに含む、実施形態210から225のいずれかに記載の方法。

[実施形態 2 2 7] 少なくとも5%のリンパ球がグランザイムKを発現する場合に、試料が選択される、実施形態226に記載の方法。

[実施形態 2 2 8] 少なくとも8%のリンパ球がグランザイムKを発現する場合に、試料が選択される、実施形態226に記載の方法。

[実施形態 2 2 9] 少なくとも10%のリンパ球がグランザイムKを発現する場合に、試料が選択される、実施形態226に記載の方法。

[実施形態 2 3 0] 少なくとも15%のリンパ球がグランザイムKを発現する場合に、試料が選択される、実施形態226に記載の方法。

[実施形態 2 3 1] グランザイムKの発現が、蛍光活性化細胞選別(FACS)又はELISpotによって決定される、実施形態226から230のいずれかに記載の方法。

[実施形態 2 3 2] リンパ球によるパーフォリンの発現を決定するステップ、及び少なくとも2.0%のリンパ球がパーフォリンを発現する場合に、試料を選択するステップをさらに含む、実施形態210から231のいずれかに記載の方法。

[実施形態 2 3 3] 少なくとも5%のリンパ球がパーフォリンを発現する場合に、試料が選択される、実施形態232に記載の方法。

[実施形態 2 3 4] 少なくとも8%のリンパ球がパーフォリンを発現する場合に、試料が選択される、実施形態232に記載の方法。

[実施形態235] 試料中の少なくとも10%のリンパ球がパーフォリンを発現する場合に、試料が選択される、実施形態232に記載の方法。

[実施形態236] パーフォリンの発現が、蛍光活性化細胞選別(FACS)又はELISpotによって決定される、実施形態232から235のいずれかに記載の方法。

[実施形態237] リンパ球によるTNFの発現が決定される前に、T細胞を抗原提示細胞とともにインキュベートしてT細胞の増殖を誘導する、実施形態210から236のいずれかに記載の方法。

[実施形態238] リンパ球によるグランザイムBの発現が決定される前に、T細胞を抗原提示細胞とともにインキュベートしてT細胞の増殖を誘導する、実施形態221から237のいずれかに記載の方法。

[実施形態239] リンパ球によるグランザイムKの発現が決定される前に、T細胞を抗原提示細胞とともにインキュベートしてT細胞の増殖を誘導する、実施形態226から238のいずれかに記載の方法。

[実施形態240] リンパ球によるパーフォリンの発現が決定される前に、T細胞を抗原提示細胞とともにインキュベートしてT細胞の増殖を誘導する、実施形態232から239のいずれかに記載の方法。

[実施形態241] 養子免疫療法のためのT細胞を含む試料を選択する方法であって、試料中のリンパ球によるグランザイムBの発現を決定するステップ、及び試料中の少なくとも閾値レベルのリンパ球がグランザイムBを発現する場合に、養子免疫療法のために試料を選択するステップを含む方法。

[実施形態242] 細胞バンクに含めるためのT細胞を含む試料を選択する方法であって、試料中のリンパ球によるグランザイムBの発現を決定するステップ、及び試料中の少なくとも閾値レベルのリンパ球がグランザイムBを発現する場合に、細胞バンクに含めるために試料を選択するステップを含む方法。

[実施形態243] 試料のライブラリーからT細胞を含む試料を養子免疫療法のために選択する方法であって、試料中のリンパ球によるグランザイムBの発現について試料のライブラリーをスクリーニングするステップ、及び試料中の少なくとも閾値レベルのリンパ球がグランザイムBを発現する試料を、養子免疫療法のために試料のライブラリーから選択するステップを含む方法。

[実施形態244] 試料のライブラリーからT細胞を含む試料を細胞バンクに含めるために選択する方法であって、試料中のリンパ球によるグランザイムBの発現について試料のライブラリーをスクリーニングするステップ、及び試料中の少なくとも閾値レベルのリンパ球がグランザイムBを発現する試料を、細胞バンクに含めるために選択するステップを含む方法。

[実施形態245] エクスピボでの拡大のためにT細胞を含む試料を選択する方法であって、

(a) 試料の一部からのT細胞の増殖を誘導するステップ、

(b) 試料の一部におけるリンパ球によるグランザイムBの発現を決定するステップ、及び

(c) 少なくとも閾値レベルのリンパ球がグランザイムBを発現する場合に、拡大のために

試料を選択するステップ

を含む方法。

[実施形態246] 細胞バンクに含めるために試料を選択するステップをさらに含む、実施形態245に記載の方法。

[実施形態247] 養子免疫療法のために試料を選択するステップをさらに含む、実施形態245に記載の方法。

[実施形態248] 閾値レベルが5%である、実施形態241から247のいずれかに記載の方法。

[実施形態249] 閾値レベルが10%である、実施形態241から247のいずれかに記載の方法。

[実施形態250] 閾値レベルが15%である、実施形態241から247のいずれかに記載の方法。

法。

[実施形態251] 閾値レベルが20%である、実施形態241から247のいずれかに記載の方法。

[実施形態252] グランザイムBの発現が、蛍光活性化細胞選別(FACS)又はELISpotによって決定される、実施形態241から251のいずれかに記載の方法。

[実施形態253] リンパ球によるグランザイムKの発現を決定するステップ、及び少なくとも3%のリンパ球がグランザイムKを発現する場合に、試料を選択するステップをさらに含む、実施形態241から252のいずれかに記載の方法。

[実施形態254] 少なくとも5%のリンパ球がグランザイムKを発現する場合に、試料が選択される、実施形態253に記載の方法。

[実施形態255] 少なくとも8%のリンパ球がグランザイムKを発現する場合に、試料が選択される、実施形態253に記載の方法。

[実施形態256] 少なくとも10%のリンパ球がグランザイムKを発現する場合に、試料が選択される、実施形態253に記載の方法。

[実施形態257] 少なくとも15%のリンパ球がグランザイムKを発現する場合に、試料が選択される、実施形態253に記載の方法。

[実施形態258] グランザイムKの発現が、蛍光活性化細胞選別(FACS)又はELISpotによって決定される、実施形態241から257のいずれかに記載の方法。

[実施形態259] リンパ球によるパーフォリンの発現を決定するステップ、及び少なくとも2.0%のリンパ球がパーフォリンを発現する場合に、試料を選択するステップをさらに含む、実施形態241から258のいずれかに記載の方法。

[実施形態260] 少なくとも5%のリンパ球がパーフォリンを発現する場合に、試料が選択される、実施形態259に記載の方法。

[実施形態261] 少なくとも8%のリンパ球がパーフォリンを発現する場合に、試料が選択される、実施形態259に記載の方法。

[実施形態262] 試料中の少なくとも10%のリンパ球がパーフォリンを発現する場合に、試料が選択される、実施形態259に記載の方法。

[実施形態263] パーフォリンの発現が、蛍光活性化細胞選別(FACS)又はELISpotによって決定される、実施形態241から262のいずれかに記載の方法。

[実施形態264] リンパ球によるグランザイムBの発現が決定される前に、T細胞を抗原提示細胞とともにインキュベートしてT細胞の増殖を誘導する、実施形態241から263のいずれかに記載の方法。

[実施形態265] リンパ球によるグランザイムKの発現が決定される前に、T細胞を抗原提示細胞とともにインキュベートしてT細胞の増殖を誘導する、実施形態253から264のいずれかに記載の方法。

[実施形態266] リンパ球によるパーフォリンの発現が決定される前に、T細胞を抗原提示細胞とともにインキュベートしてT細胞の増殖を誘導する、実施形態259から265のいずれかに記載の方法。

[実施形態267] 養子免疫療法のためのT細胞を含む試料を選択する方法であって、試料中のリンパ球によるグランザイムKの発現を決定するステップ、及び試料中の少なくとも閾値レベルのリンパ球がグランザイムKを発現する場合に、養子免疫療法のために試料を選択するステップを含む方法。

[実施形態268] 細胞バンクに含めるためのT細胞を含む試料を選択する方法であって、試料中のリンパ球によるグランザイムKの発現を決定するステップ、及び試料中の少なくとも閾値レベルのリンパ球がグランザイムKを発現する場合に、細胞バンクに含めるために試料を選択するステップを含む方法。

[実施形態269] 試料のライブラリーからT細胞を含む試料を養子免疫療法のために選択する方法であって、試料中のリンパ球によるグランザイムKの発現について試料のライブラリーをスクリーニングするステップ、及び試料中の少なくとも閾値レベルのリンパ球がグランザイムKを発現する試料を、養子免疫療法のために試料のライブラリーから選択

するステップを含む方法。

[実施形態270] 試料のライブラリーからT細胞を含む試料を細胞バンクに含めるために選択する方法であって、試料中のリンパ球におけるグランザイムKの発現について試料のライブラリーをスクリーニングするステップ、及び試料中の少なくとも閾値レベルのリンパ球がグランザイムKを発現する試料を、細胞バンクに含めるために選択するステップを含む方法。

[実施形態271] エクスピボでの拡大のためにT細胞を含む試料を選択する方法であって、

(a) 試料の一部からのT細胞の増殖を誘導するステップ、

(b) 試料の一部におけるリンパ球によるグランザイムKの発現を決定するステップ、及び

(c) 少なくとも閾値レベルのリンパ球がグランザイムKを発現する場合に、さらなる拡大

のために試料を選択するステップ

を含む方法。

[実施形態272] 細胞バンクに含めるために試料を選択するステップをさらに含む、実施形態271に記載の方法。

[実施形態273] 養子免疫療法のために試料を選択するステップをさらに含む、実施形態271に記載の方法。

[実施形態274] 閾値レベルが3%である、実施形態267から273のいずれかに記載の方法

。

[実施形態275] 閾値レベルが5%である、実施形態267から273のいずれかに記載の方法

。

[実施形態276] 閾値レベルが8%である、実施形態267から273のいずれかに記載の方法

。

[実施形態277] 閾値レベルが10%である、実施形態267から273のいずれかに記載の方法。

[実施形態278] 閾値レベルが15%である、実施形態267から273のいずれかに記載の方法。

[実施形態279] グランザイムKの発現が、蛍光活性化細胞選別(FACS)又はELISpotによって決定される、実施形態267から278のいずれかに記載の方法。

[実施形態280] リンパ球によるパーフォリンの発現を決定するステップ、及び少なくとも2%のリンパ球がパーフォリンを発現する場合に、試料を選択するステップをさらに含む、実施形態267から279のいずれかに記載の方法。

[実施形態281] 少なくとも5%のリンパ球がパーフォリンを発現する場合に、試料が選択される、実施形態280に記載の方法。

[実施形態282] 少なくとも8%のリンパ球がパーフォリンを発現する場合に、試料が選択される、実施形態280に記載の方法。

[実施形態283] 少なくとも10%のリンパ球がパーフォリンを発現する場合に、試料が選択される、実施形態280に記載の方法。

[実施形態284] パーフォリンの発現が、蛍光活性化細胞選別(FACS)又はELISpotによって決定される、実施形態280から283のいずれかに記載の方法。

[実施形態285] リンパ球によるグランザイムKの発現が決定される前に、T細胞を抗原提示細胞とともにインキュベートしてT細胞の増殖を誘導する、実施形態267から284のいずれかに記載の方法。

[実施形態286] リンパ球によるパーフォリンの発現が決定される前に、T細胞を抗原提示細胞とともにインキュベートしてT細胞の増殖を誘導する、実施形態280から285のいずれかに記載の方法。

[実施形態287] 養子免疫療法のためのT細胞を含む試料を選択する方法であって、試料中のリンパ球によるパーフォリンの発現を決定するステップ、及び試料中の少なくとも閾値レベルのリンパ球がパーフォリンを発現する場合に、養子免疫療法のために試料を選択するステップを含む方法。

[実施形態288]細胞バンクに含めるためのT細胞を含む試料を選択する方法であって、試料中のリンパ球によるパーフォリンの発現を決定するステップ、及び試料中の少なくとも閾値レベルのリンパ球がパーフォリンを発現する場合に、細胞バンクに含めるために試料を選択するステップを含む方法。

[実施形態289]試料のライブラリーからT細胞を含む試料を養子免疫療法のために選択する方法であって、試料中のリンパ球によるパーフォリンの発現について試料のライブラリーをスクリーニングするステップ、及び試料中の少なくとも閾値レベルのリンパ球がパーフォリンを発現する試料を、養子免疫療法のためにライブラリーから選択するステップを含む方法。

[実施形態290]試料のライブラリーからT細胞を含む試料を細胞バンクに含めるために選択する方法であって、試料中のリンパ球によるパーフォリンの発現について試料のライブラリーをスクリーニングするステップ、及び試料中の少なくとも閾値レベルのリンパ球がパーフォリンを発現する試料を、細胞バンクに含めるために選択するステップを含む方法。

[実施形態291]エクスピボでの拡大のためにT細胞を含む試料を選択する方法であって、

(a)試料の一部分からのT細胞による増殖を誘導するステップ、

(b)試料の一部分におけるリンパ球によるパーフォリンの発現を決定するステップ、及び

(c)少なくとも閾値レベルのリンパ球がパーフォリンを発現する場合に、さらなる拡大のために試料を選択するステップを含む方法。

[実施形態292]細胞バンクに含めるために試料を選択するステップをさらに含む、実施形態291に記載の方法。

[実施形態293]養子免疫療法のために試料を選択するステップをさらに含む、実施形態291に記載の方法。

[実施形態294]閾値レベルが2%である、実施形態287から293のいずれかに記載の方法。

[実施形態295]閾値レベルが5%である、実施形態287から293のいずれかに記載の方法。

[実施形態296]閾値レベルが8%である、実施形態287から293のいずれかに記載の方法。

[実施形態297]閾値レベルが10%である、実施形態287から293のいずれかに記載の方法。

[実施形態298]パーフォリンの発現が、蛍光活性化細胞選別(FACS)又はELISpotによって決定される、実施形態287から297のいずれかに記載の方法。

[実施形態299]リンパ球によるパーフォリンの発現が決定される前に、T細胞を抗原提示細胞とともにインキュベートしてT細胞の増殖を誘導する、実施形態287から298のいずれかに記載の方法。

[実施形態300]試料中の細胞によるCD8の発現を決定するステップ、及び少なくとも20%の細胞がCD8を発現する場合に、試料を選択するステップをさらに含む、実施形態86から299のいずれかに記載の方法。

[実施形態301]少なくとも25%の細胞がCD8を発現する場合に、試料が選択される、実施形態300に記載の方法。

[実施形態302]少なくとも30%の細胞がCD8を発現する場合に、試料が選択される、実施形態300に記載の方法。

[実施形態303]試料中の細胞によるCD8の発現を決定するステップ、及び少なくとも10%の細胞がCD4を発現する場合に、試料を選択するステップをさらに含む、実施形態86から302のいずれかに記載の方法。

[実施形態304]試料中の少なくとも15%の細胞がCD4を発現する場合に、試料が選択さ

れる、実施形態303に記載の方法。

[実施形態305] 試料中の少なくとも25%の細胞がCD4を発現する場合に、試料が選択される、実施形態303に記載の方法。

[実施形態306] リンパ球によるPD-1の発現を決定するステップ、及び少なくとも5%のリンパ球がPD-1を発現する場合に、試料を選択するステップをさらに含む、実施形態86から305のいずれかに記載の方法。

[実施形態307] 少なくとも7%のリンパ球がPD-1を発現する場合に、試料が選択される、実施形態306に記載の方法。

[実施形態308] 少なくとも10%のリンパ球がPD-1を発現する場合に、試料が選択される、実施形態306に記載の方法。

[実施形態309] リンパ球によるTIM-3の発現を決定するステップ、及び少なくとも8%のリンパ球がTIM-3を発現する場合に、試料を選択するステップをさらに含む、実施形態86から308のいずれかに記載の方法。

[実施形態310] 少なくとも10%のリンパ球がTIM-3を発現する場合に、試料が選択される、実施形態309に記載の方法。

[実施形態311] 少なくとも12%のリンパ球がTIM-3を発現する場合に、試料が選択される、実施形態309に記載の方法。

[実施形態312] リンパ球によるLAG-3の発現を決定するステップ、及び少なくとも3%のリンパ球がLAG-3を発現する場合に、試料を選択するステップをさらに含む、実施形態86から311のいずれかに記載の方法。

[実施形態313] 少なくとも5%のリンパ球がLAG-3を発現する場合に、試料が選択される、実施形態312に記載の方法。

[実施形態314] 少なくとも8%のリンパ球がLAG-3を発現する場合に、試料が選択される、実施形態312に記載の方法。

[実施形態315] リンパ球によるCTLA-4の発現を決定するステップ、及び少なくとも8%のリンパ球がCTLA-4を発現する場合に、試料を選択するステップをさらに含む、実施形態86から314のいずれかに記載の方法。

[実施形態316] 少なくとも10%のリンパ球がCTLA-4を発現する場合に、試料が選択される、実施形態315に記載の方法。

[実施形態317] 少なくとも12%のリンパ球がCTLA-4を発現する場合に、試料が選択される、実施形態315に記載の方法。

[実施形態318] 選択されたT細胞が、選択後に細胞バンクに貯蔵される、実施形態86から317のいずれかに記載の方法。

[実施形態319] T細胞が、クラスI MHC上に提示されたエプスタイン-バーウイルスペプチドに特異的なTCRを発現する、実施形態86から318のいずれかに記載の方法。

[実施形態320] EBVペプチドがLMP1ペプチドを含む、実施形態319に記載の方法。

[実施形態321] EBVペプチドがLMP2Aペプチドを含む、実施形態319に記載の方法。

[実施形態322] EBVペプチドがEBNA1ペプチドを含む、実施形態319に記載の方法。

[実施形態323] それを必要とする対象に、選択されたT細胞を投与するステップをさらに含む、実施形態86から322のいずれかに記載の方法。

[実施形態324] それを必要とする対象が癌を有する、実施形態323に記載の方法。

[実施形態325] 癌がエプスタイン-バーウイルス関連癌である、実施形態324に記載の方法。

[実施形態326] 対象が、鼻咽頭癌腫、NK/T細胞リンパ腫、エプスタイン-バーウイルス関連胃癌腫、又はエプスタイン-バーウイルス関連平滑筋肉腫を有する、実施形態324又は325に記載の方法。

[実施形態327] それを必要とする対象が、移植後リンパ増殖性障害を有する、実施形態326に記載の方法。

[実施形態328] 対象が自己免疫障害を有する、実施形態327に記載の方法。

[実施形態329] 自己免疫障害が多発性硬化症である、実施形態328に記載の方法。

[実施形態330] T細胞が対象に対して同種異系である、実施形態318から329のいずれかに記載の方法。

[実施形態331] T細胞が細胞バンクから得られる、実施形態318から330のいずれかに記載の方法。

[実施形態332] T細胞が対象に対して自家である、実施形態318から329のいずれかに記載の方法。

[実施形態333] T細胞を含む試料の細胞バンクであって、試料中の少なくとも閾値レベルのリンパ球がバイオマーカーを発現する試料について濃縮され、バイオマーカーを発現する閾値レベルのリンパ球とは、

(a) 試料中の少なくとも1%のリンパ球がCD107aを発現する、

(b) 試料中の少なくとも1%のリンパ球がIFNgを発現する、

(c) 試料中の少なくとも1%のリンパ球がIL-2を発現する、

(d) 試料中の少なくとも1%のリンパ球がTNFを発現する、

(e) 試料中の少なくとも5%のリンパ球がグランザイムBを発現する、

(f) 試料中の少なくとも3%のリンパ球がグランザイムKを発現する、

(h) 試料中の少なくとも2%のリンパ球がパーフォリンを発現する、

(i) 試料中の少なくとも20%のリンパ球がCD8を発現する、

(j) 試料中の少なくとも10%のリンパ球がCD4を発現する、

(k) 試料中の少なくとも5%のリンパ球がPD-1を発現する、

(l) 試料中の少なくとも8%のリンパ球がTIM-3を発現する、

(m) 試料中の少なくとも3%のリンパ球がLAG-3を発現する、又は

(n) 試料中の少なくとも8%のリンパ球がCTLA-4を発現する、

である、細胞バンク。

[実施形態334] 細胞バンクが、試料中の少なくとも閾値レベルのリンパ球が、2つ以上のバイオマーカーを発現する試料について濃縮される、実施形態333に記載の細胞バンク。

[実施形態335] 細胞バンクが、試料中の少なくとも閾値レベルのリンパ球が、3つ以上のバイオマーカーを発現する試料について濃縮される、実施形態333に記載の細胞バンク。

[実施形態336] 細胞バンクが、試料中の少なくとも閾値レベルのリンパ球が、4つ以上のバイオマーカーを発現する試料について濃縮される、実施形態333に記載の細胞バンク。

[実施形態337] 細胞バンクが、試料中の少なくとも閾値レベルのリンパ球が、5つ以上のバイオマーカーを発現する試料について濃縮される、実施形態333に記載の細胞バンク。

[実施形態338] 細胞バンクが、試料中の少なくとも閾値レベルのリンパ球が、6つ以上のバイオマーカーを発現する試料について濃縮される、実施形態333に記載の細胞バンク。

[実施形態339] 細胞バンクが、試料中の少なくとも閾値レベルのリンパ球が、7つ以上のバイオマーカーを発現する試料について濃縮される、実施形態333に記載の細胞バンク。

[実施形態340] 細胞バンクが、試料中の少なくとも閾値レベルのリンパ球が、8つ以上のバイオマーカーを発現する試料について濃縮される、実施形態333に記載の細胞バンク。

[実施形態341] 細胞バンクが、試料中の少なくとも閾値レベルのリンパ球が、9つ以上のバイオマーカーを発現する試料について濃縮される、実施形態333に記載の細胞バンク。

[実施形態342] 細胞バンクが、試料中の少なくとも閾値レベルのリンパ球が、10以上のバイオマーカーを発現する試料について濃縮される、実施形態333に記載の細胞バンク。

[実施形態343]細胞バンクが、試料中の少なくとも閾値レベルのリンパ球が、11以上のバイオマーカーを発現する試料について濃縮される、実施形態333に記載の細胞バンク。

[実施形態344]細胞バンクが、試料中の少なくとも閾値レベルのリンパ球が、12以上のバイオマーカーを発現する試料について濃縮される、実施形態333に記載の細胞バンク。

[実施形態345]細胞バンク中の少なくとも25%の試料が、バイオマーカーを発現する、試料中の少なくとも閾値レベルのリンパ球を有する、実施形態333から344のいずれかに記載の細胞バンク。

[実施形態346]細胞バンク中の少なくとも50%の試料が、バイオマーカーを発現する、試料中の少なくとも閾値レベルのリンパ球を有する、実施形態333から344のいずれかに記載の細胞バンク。

[実施形態347]細胞バンク中の少なくとも75%の試料が、バイオマーカーを発現する、試料中の少なくとも閾値レベルのリンパ球を有する、実施形態333から344のいずれかに記載の細胞バンク。

[実施形態348]細胞バンク中の100%の試料が、バイオマーカーを発現する、試料中の少なくとも閾値レベルのリンパ球を有する、実施形態333から344のいずれかに記載の細胞バンク。

[実施形態349]自家養子免疫療法のために対象を選択する方法であって、
a)対象から得られたT細胞の増殖を誘導するステップ、
b)T細胞によるCD107aの発現を決定するステップ、及び
c)少なくとも閾値レベルのリンパ球がCD107aを発現する場合に、自家養子免疫療法のために対象を選択するステップ
を含む方法。

[実施形態350]T細胞が、対象から得られた血液試料に由来する、実施形態349に記載の方法。

[実施形態351]対象が癌を有する、実施形態349又は実施形態350に記載の方法。

[実施形態352]癌がエプスタイン-バーウイルス関連癌である、実施形態351に記載の方法。

[実施形態353]対象が、鼻咽頭癌腫、NK/T細胞リンパ腫、エプスタイン-バーウイルス関連胃癌腫、又はエプスタイン-バーウイルス関連平滑筋肉腫を有する、実施形態351又は実施形態352に記載の方法。

[実施形態354]対象が、移植後リンパ増殖性障害を有する、実施形態349又は実施形態350に記載の方法。

[実施形態355]対象が自己免疫障害を有する、実施形態349に記載の方法。

[実施形態356]自己免疫障害が多発性硬化症である、実施形態355に記載の方法。

[実施形態357]自家T細胞を含む試料を対象に投与するステップをさらに含む、実施形態349から356のいずれかに記載の方法。

[実施形態358]対象をT細胞ドナーとして選択する方法であって、
a)対象から得られたT細胞の増殖を誘導するステップ、及び
b)T細胞によるCD107aの発現を決定するステップ、及び
c)少なくとも閾値レベルのT細胞がCD107aを発現する場合に、対象をT細胞ドナーとして選択するステップ
を含む方法。

[実施形態359]閾値レベルが0.5%である、実施形態349から358のいずれかに記載の方法。

[実施形態360]閾値レベルが1%である、実施形態349から358のいずれかに記載の方法。

[実施形態361]閾値レベルが2%である、実施形態349から358のいずれかに記載の方法。

[実施形態362] 少なくとも0.5%のT細胞がIFN γ を発現する場合に、対象が選択される、実施形態349から361のいずれかに記載の方法。

[実施形態363] 少なくとも1%のT細胞がIFN γ を発現する場合に、対象が選択される、実施形態349から362のいずれかに記載の方法。

[実施形態364] 少なくとも2%のT細胞がIFN γ を発現する場合に、対象が選択される、実施形態349から363のいずれかに記載の方法。

[実施形態365] 少なくとも0.5%のT細胞がIL-2を発現する場合に、対象が選択される、実施形態349から364のいずれかに記載の方法。

[実施形態366] 少なくとも1%のT細胞がIL-2を発現する場合に、対象が選択される、実施形態349から365のいずれかに記載の方法。

[実施形態367] 少なくとも2%のT細胞がIL-2を発現する場合に、対象が選択される、実施形態349から366のいずれかに記載の方法。

[実施形態368] 少なくとも0.5%のT細胞がTNFを発現する場合に、対象が選択される、実施形態349から367のいずれかに記載の方法。

[実施形態369] 少なくとも1%のT細胞がTNFを発現する場合に、対象が選択される、実施形態349から368のいずれかに記載の方法。

[実施形態370] 少なくとも2%のT細胞がTNFを発現する場合に、対象が選択される、実施形態349から365のいずれかに記載の方法。

[実施形態371] 少なくとも5%のT細胞がグランザイムBを発現する場合に、対象が選択される、実施形態349から370のいずれかに記載の方法。

[実施形態372] 少なくとも10%のT細胞がグランザイムBを発現する場合に、対象が選択される、実施形態349から371のいずれかに記載の方法。

[実施形態373] 少なくとも15%のT細胞がグランザイムBを発現する場合に、対象が選択される、実施形態349から372のいずれかに記載の方法。

[実施形態374] 少なくとも20%のT細胞がグランザイムBを発現する場合に、対象が選択される、実施形態349から373のいずれかに記載の方法。

[実施形態375] 少なくとも3%のT細胞がグランザイムKを発現する場合に、対象が選択される、実施形態349から374のいずれかに記載の方法。

[実施形態376] 少なくとも5%のT細胞がグランザイムKを発現する場合に、対象が選択される、実施形態349から375のいずれかに記載の方法。

[実施形態377] 少なくとも8%のT細胞がグランザイムKを発現する場合に、対象が選択される、実施形態349から376のいずれかに記載の方法。

[実施形態378] 少なくとも10%のT細胞がグランザイムKを発現する場合に、対象が選択される、実施形態349から377のいずれかに記載の方法。

[実施形態379] 少なくとも15%のT細胞がグランザイムKを発現する場合に、対象が選択される、実施形態349から378のいずれかに記載の方法。

[実施形態380] 少なくとも2%のT細胞がパーフォリンを発現する場合に、対象が選択される、実施形態349から379のいずれかに記載の方法。

[実施形態381] 少なくとも5%のT細胞がパーフォリンを発現する場合に、対象が選択される、実施形態349から380のいずれかに記載の方法。

[実施形態382] 少なくとも8%のT細胞がパーフォリンを発現する場合に、対象が選択される、実施形態349から381のいずれかに記載の方法。

[実施形態383] 少なくとも10%のT細胞がパーフォリンを発現する場合に、対象が選択される、実施形態349から382のいずれかに記載の方法。

[実施形態384] CD107aの発現が、蛍光活性化細胞選別(FACS)又はELISpotによって決定される、実施形態349から383のいずれかに記載の方法。

[実施形態385] IFN γ の発現が、蛍光活性化細胞選別(FACS)又はELISpotによって決定される、実施形態362から384のいずれかに記載の方法。

[実施形態386] IL-2の発現が、蛍光活性化細胞選別(FACS)又はELISpotによって決定される、実施形態365から385のいずれかに記載の方法。

[実施形態387] TNFの発現が、蛍光活性化細胞選別(FACS)又はELISpotによって決定される、実施形態368から386のいずれかに記載の方法。

[実施形態388] グランザイムBの発現が、蛍光活性化細胞選別(FACS)又はELISpotによって決定される、実施形態371から387のいずれかに記載の方法。

[実施形態389] グランザイムKの発現が、蛍光活性化細胞選別(FACS)又はELISpotによって決定される、実施形態375から388のいずれかに記載の方法。

[実施形態390] パーフォリンの発現が、蛍光活性化細胞選別(FACS)又はELISpotによって決定される、実施形態380から389のいずれかに記載の方法。

[実施形態391] T細胞によるPD-1の発現を決定するステップ、及び少なくとも5%のT細胞がPD-1を発現する場合に、対象を選択するステップをさらに含む、実施形態349から390のいずれかに記載の方法。

[実施形態392] 少なくとも7%のT細胞がPD-1を発現する場合に、対象が選択される、実施形態391に記載の方法。

[実施形態393] 少なくとも10%のT細胞がPD-1を発現する場合に、対象が選択される、実施形態391に記載の方法。

[実施形態394] T細胞によるTIM-3の発現を決定するステップ、及び少なくとも8%のT細胞がTIM-3を発現する場合に、対象を選択するステップをさらに含む、実施形態349から393のいずれかに記載の方法。

[実施形態395] 少なくとも10%のT細胞がTIM-3を発現する場合に、対象が選択される、実施形態394に記載の方法。

[実施形態396] 少なくとも12%のT細胞がTIM-3を発現する場合に、対象が選択される、実施形態394に記載の方法。

[実施形態397] T細胞によるLAG-3の発現を決定するステップ、及び少なくとも3%のT細胞がLAG-3を発現する場合に、対象を選択するステップをさらに含む、実施形態349から396のいずれかに記載の方法。

[実施形態398] 少なくとも5%のT細胞がLAG-3を発現する場合に、対象が選択される、実施形態397に記載の方法。

[実施形態399] 少なくとも8%のT細胞がLAG-3を発現する場合に、対象が選択される、実施形態398に記載の方法。

[実施形態400] T細胞によるCTLA-4の発現を決定するステップ、及び少なくとも8%のT細胞がCTLA-4を発現する場合に、対象を選択するステップをさらに含む、実施形態349から399のいずれかに記載の方法。

[実施形態401] 少なくとも10%のT細胞がCTLA-4を発現する場合に、対象が選択される、実施形態400に記載の方法。

[実施形態402] 少なくとも12%のT細胞がCTLA-4を発現する場合に、対象が選択される、実施形態400に記載の方法。

[実施形態403] T細胞がCD8 T細胞である、実施形態1から77、86から332及び349から402のいずれかに記載の方法。

[実施形態404] CD8 T細胞が細胞傷害性Tリンパ球(CTL)である、実施形態403に記載の方法。

[実施形態405] CTLが、IFNg、TNF、IL-2及びCD107を発現する、実施形態404に記載の方法。

[実施形態406] T細胞がCD4 T細胞である、実施形態1から77、86から332及び349から402のいずれかに記載の方法。

[実施形態407] T細胞がCD8 T細胞である、実施形態78から85及び333から348のいずれかに記載の細胞バンク。

[実施形態408] CD8 T細胞が細胞傷害性Tリンパ球(CTL)である、実施形態407に記載の細胞バンク。

[実施形態409] CTLが、IFNg、TNF、IL-2及びCD107を発現する、実施形態408に記載の細胞バンク。

[実施形態 4 1 0] T細胞がCD4 T細胞である、実施形態78から85及び333から348のいずれかに記載の細胞バンク。

专利名称(译)	<无法获取翻译>		
公开(公告)号	JP2019522786A5	公开(公告)日	2020-07-02
申请号	JP2018561477	申请日	2017-05-25
[标]申请(专利权)人(译)	昆士兰医学研究所理事会		
申请(专利权)人(译)	理事会医学研究昆士兰学院		
发明人	カンナ,ラジーブ スミス,コーリー		
IPC分类号	G01N33/53 C40B40/02 A61K35/17 A61P35/00 A61P37/06 G01N33/49 C12N15/09 C12N5/0783 C12Q1/04		
CPC分类号	A61K35/17 A61P25/00 G01N33/505 G01N2333/70517 G01N2333/96436 A61P35/00 A61P37/02 G01N2333/525 G01N2333/55 G01N2333/555 G01N2333/70596		
FI分类号	G01N33/53.ZNA.Y C40B40/02 A61K35/17.Z A61P35/00 A61P37/06 G01N33/53.D G01N33/49.K C12N15/09.Z C12N5/0783 C12Q1/04		
F-TERM分类号	2G045/AA24 2G045/CA17 2G045/DA36 2G045/FA37 2G045/FB03 2G045/FB12 4B063/QA01 4B063/QA18 4B063/QQ08 4B063/QQ79 4B063/QR48 4B063/QR66 4B063/QS10 4B063/QS33 4B063/QS39 4B063/QX02 4B065/AA94X 4B065/AC20 4B065/BA25 4B065/BB34 4B065/CA44 4C087/AA01 4C087/AA02 4C087/BB37 4C087/BB64 4C087/NA14 4C087/ZB08 4C087/ZB26		
优先权	62/341360 2016-05-25 US 62/487814 2017-04-20 US		
其他公开文献	JP2019522786A		

摘要(译)

颗粒酶B, 颗粒酶K, 穿孔素, CD8, CD4, PD-1, TIM-3, LAG-3, CTLA-4, CD107a, IFNg, IL-2, TNF和一种或多种选自CD4的生物标记 本文提供了与基于表达的过继免疫疗法的T细胞和/或受试者的选择有关的方法和组合物。[选择图]无