

【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】令和 3 年 10 月 14 日 (2021.10.14)

【公表番号】特表 2021-500854 (P2021-500854A)

【公表日】令和 3 年 1 月 14 日 (2021.1.14)

【年通号数】公開・登録公報 2021-002

【出願番号】特願 2020-513341 (P2020-513341)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/13 (2006.01)

C 0 7 K 16/42 (2006.01)

C 0 7 K 19/00 (2006.01)

C 0 7 K 16/46 (2006.01)

C 1 2 N 15/62 (2006.01)

C 1 2 N 15/867 (2006.01)

C 1 2 N 15/79 (2006.01)

C 1 2 N 1/15 (2006.01)

C 1 2 N 1/19 (2006.01)

C 1 2 N 1/21 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

C 1 2 Q 1/04 (2006.01)

A 6 1 K 51/10 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

C 1 2 P 21/08 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/13

C 0 7 K 16/42 Z N A

C 0 7 K 19/00

C 0 7 K 16/46

C 1 2 N 15/62 Z

C 1 2 N 15/867 Z

C 1 2 N 15/79 Z

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 5/10

C 1 2 Q 1/04

A 6 1 K 51/10 2 0 0

G 0 1 N 33/53 D

C 1 2 P 21/08

【手続補正書】

【提出日】令和 3 年 9 月 6 日 (2021.9.6)

【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】

対象におけるタグ付き免疫治療用細胞の標的アブレーションのための方法において使用するための組成物であって、前記組成物は、免疫グロブリン結合タンパク質、および薬学的に許容される担体、賦形剤もしくは希釈剤を含み、前記対象に、配列番号19のアミノ酸配列を含むかまたはそれからなるタグペプチドを含む細胞表面タンパク質を発現するタグ付き免疫治療用細胞が以前に投与されており、前記方法が、前記組成物を前記対象に投与することを含み、

(a) 前記免疫グロブリン結合タンパク質は、前記タグペプチドに結合すると、直接的または間接的に、細胞死を誘導することが可能であり、

(b) 前記組成物は、前記タグ付き免疫治療用細胞のアブレーションを引き起こすのに十分な条件下および時間で投与されることを特徴とし、

(c) 前記免疫グロブリン結合タンパク質は、配列番号19のアミノ酸配列を含むかまたはそれからなるタグペプチドに特異的に結合する結合ドメインを含み、前記結合ドメインは、VLドメインおよびVHドメインを含み、

(c1) 前記VLドメインは、配列番号31に示されるCDR1アミノ酸配列、もしくはそのバリエーション、配列番号32に示されるCDR2アミノ酸配列、もしくはそのバリエーション、および配列番号33に示されるCDR3アミノ酸配列、もしくはそのバリエーションを含み、前記VHドメインは、配列番号28に示されるCDR1アミノ酸配列、もしくはそのバリエーション、配列番号29に示されるCDR2アミノ酸配列、もしくはそのバリエーション、および配列番号30に示されるCDR3アミノ酸配列、もしくはそのバリエーションを含む；あるいは

(c2) 前記VLドメインは、配列番号37に示されるCDR1アミノ酸配列、もしくはそのバリエーション、配列番号38に示されるCDR2アミノ酸配列、もしくはそのバリエーション、および配列番号39に示されるCDR3アミノ酸配列、もしくはそのバリエーションを含み、前記VHドメインは、配列番号34に示されるCDR1アミノ酸配列、もしくはそのバリエーション、配列番号35に示されるCDR2アミノ酸配列、もしくはそのバリエーション、および配列番号36に示されるCDR3アミノ酸配列、もしくはそのバリエーションを含む；あるいは

(c3) 前記VLドメインは、配列番号25に示されるCDR1アミノ酸配列、もしくはそのバリエーション、配列番号26に示されるCDR2アミノ酸配列、もしくはそのバリエーション、および配列番号27に示されるCDR3アミノ酸配列、もしくはそのバリエーションを含み、前記VHドメインは、配列番号22に示されるCDR1アミノ酸配列、もしくはそのバリエーション、配列番号23に示されるCDR2アミノ酸配列、もしくはそのバリエーション、および配列番号24に示されるCDR3アミノ酸配列、もしくはそのバリエーション、および配列番号36に示されるCDR3アミノ酸配列、もしくはそのバリエーションを含む、組成物。

【請求項2】

(1) 前記VLドメインは、配列番号31に示されるCDR1アミノ酸配列、配列番号32に示されるCDR2アミノ酸配列、および配列番号33に示されるCDR3アミノ酸配列を含み、前記VHドメインは、配列番号28に示されるCDR1アミノ酸配列、配列番号29に示されるCDR2アミノ酸配列、および配列番号30に示されるCDR3アミノ酸配列を含む；

(2) 前記VLドメインは、配列番号37に示されるCDR1アミノ酸配列、配列番号38に示されるCDR2アミノ酸配列、および配列番号39に示されるCDR3アミノ酸配列を含み、前記VHドメインは、配列番号34に示されるCDR1アミノ酸配列、配列番号35に示されるCDR2アミノ酸配列、および配列番号36に示されるCDR3アミノ酸配列を含む；あるいは

(3) 前記VLドメインは、配列番号25に示されるCDR1アミノ酸配列、配列番号26に示されるCDR2アミノ酸配列、および配列番号27に示されるCDR3アミノ酸配列を含み、前記VHドメインは、配列番号22に示されるCDR1アミノ酸配列、配列番号23に示されるCDR2アミノ酸配列、および配列番号24に示されるCDR3アミ

ノ酸配列、および配列番号 3 6 に示される C D R 3 アミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記 V_L ドメインが、配列番号 3、10、および 16 のうちのいずれか 1 つに示されるアミノ酸配列と少なくとも 80 % 同一であるアミノ酸配列を含み、前記 V_H ドメインが、配列番号 2、8、および 14 のうちのいずれか 1 つに示されるアミノ酸配列と少なくとも 80 % 同一であるアミノ酸配列を含む、請求項 1 または 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記 V_L が、配列番号 10、3、および 16 のうちのいずれか 1 つに示されるアミノ酸配列を含むかまたはそれからなり、前記 V_H が、配列番号 8、2、および 14 のうちのいずれか 1 つに示されるアミノ酸配列を含むかまたはそれからなる、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 5】

前記 V_L が、配列番号 10 に示される前記アミノ酸配列を含むかまたはそれからなり、前記 V_H が、配列番号 8 に示される前記アミノ酸配列を含むかまたはそれからなる、請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記 V_L が、配列番号 3 に示される前記アミノ酸配列を含むかまたはそれからなり、前記 V_H が、配列番号 2 に示される前記アミノ酸配列を含むかまたはそれからなる、請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 7】

前記 V_L が、配列番号 16 に示される前記アミノ酸配列を含むかまたはそれからなり、前記 V_H が、配列番号 14 に示される前記アミノ酸配列を含むかまたはそれからなる、請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 8】

抗体またはその抗原結合部分を含む、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 9】

前記抗体またはその抗原結合部分が、モノクローナル抗体 5 G 2 を含む、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 10】

前記抗体またはその抗原結合部分が、モノクローナル抗体 3 E 8 を含む、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 11】

前記抗体またはその抗原結合部分が、モノクローナル抗体 4 E 2 を含む、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 12】

キメラ、ヒト化、もしくはヒト抗体またはその抗原結合部分である、請求項 1 ～ 11 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 13】

前記結合ドメインが、s c F v、タンデム s c F v、s c F v－F c、タンデム s c F v－F c、s c F v 二量体、s c F v－ジッパー、ダイアボディ、ダイアボディー－F c、ダイアボディー－CH 3、s c ダイアボディ、s c ダイアボディー－F c、s c ダイアボディー－CH 3、ナノボディ、ミニボディ、ミニ抗体、トリアボディ、テトラボディ、F a b、F (a b) ' 2、s c F a b、F a b－s c F v、F a b－s c F v－F c、s c F v－CH－C L－s c F v、F (a b ') 2－s c F v 2、二重特異的 T 細胞エンゲージャー (B i T E) 分子、D A R T、ノブ・イントゥ・ホール (K I H) アセンブリ、s c F v－CH 3－K I H アセンブリ、K I H C o m m o n L i g h t－C h a i n 抗体、T a n d A b、T r i p l e B o d y、T r i B i ミニボディ、F a b－s c F v、s c F v－CH－C L－s c F v、F (a b ') 2－s c F v 2、四価の H C a b、イントラボディ、C r o s s M a b、D u a l A c t i o n F a b (D A F) (トゥーインワ

ンまたはフォーインワン)、D u t a M a b、D T-I g G、C h a r g e P a i r、F a b-アーム E x c h a n g e、S E E D b o d y、T r i o m a b、L U Z-Y、F c a b、 κ λ -ボディ、直交 F a b、D V D-I g G、I g G (H)-s c F v、s c F v-(H) I g G、I g G (L)-s c F v、s c F v-(L) I g G、I g G (L, H)-F v、I g G (H)-V、V (H)-I g G、I g G (L)-V、V (L)-I g G、K I H I g G-s c F a b、2 s c F v-I g G、I g G-2 s c F v、s c F v 4-I g、Z y b o d y、または D V I-I g G (フォーインワン)を含む、請求項 1~1 2 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 4】

前記結合ドメインが、s c F vを含み、前記 s c F vが、

(1) モノクローナル抗体 3 E 8；

(2) モノクローナル抗体 5 G 2；または

(3) モノクローナル抗体 4 E 2

の V_L および V_H を含む、請求項 1 3 に記載の組成物。

【請求項 1 5】

前記 s c F v が、

(1) 配列番号 5 または 6；

(2) 配列番号 1 1 または 1 2；あるいは

(3) 配列番号 1 7 または 1 8

のアミノ酸配列を含むかまたはそれからなる、請求項 1 4 に記載の組成物。

【請求項 1 6】

多重特異的結合タンパク質を含み、前記多重特異的結合タンパク質が、前記タグペプチドに特異的に結合する結合ドメインおよび前記タグペプチドではない少なくとも 1 つの標的に特異的に結合する結合ドメインを含む、請求項 1~1 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 7】

前記多重特異的結合タンパク質が、二重特異的結合タンパク質を含む、請求項 1 6 に記載の組成物。

【請求項 1 8】

前記タグペプチドではない前記少なくとも 1 つの標的が、免疫細胞マーカーである、請求項 1 6 または 1 7 に記載の組成物。

【請求項 1 9】

前記免疫細胞マーカーが、C D 3 または C D 1 6 である、請求項 1 8 に記載の組成物。

【請求項 2 0】

前記結合ドメインが、二重特異的 s c F v を含む、請求項 1 6~1 9 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 1】

前記免疫グロブリン結合タンパク質が、多価である、請求項 1~2 0 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 2】

前記免疫グロブリン結合タンパク質が、二価である、請求項 2 1 に記載の組成物。

【請求項 2 3】

前記免疫グロブリン結合タンパク質が、細胞傷害剤、放射性同位体、放射性金属、または検出可能な作用剤をさらに含む、請求項 1~2 2 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 4】

前記免疫グロブリン結合タンパク質が、前記タグペプチドに結合すると、前記タグ付き免疫治療用細胞に対して、

(a) オプソニン化；

(b) 貪食；

(c) 抗体指向性細胞介在性細胞傷害 (A D C C) ；および

(d) 補体指向性細胞傷害 (CDC)

のうちの1つまたは複数を誘引することが可能である抗体を含む、請求項1～23のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項25】

前記免疫グロブリン結合タンパク質が、二重特異的であり、前記タグペプチドに結合すると同時に、(a) T細胞マーカーまたは(b) NK細胞マーカーに結合することが可能である、請求項24に記載の組成物。

【請求項26】

前記T細胞マーカーが、CD3であり、前記NK細胞マーカーが、CD16である、請求項25に記載の組成物。

【請求項27】

前記免疫グロブリン結合タンパク質が、二重特異的 scFv、二重特異的T細胞エンゲージャー (BiTE) 分子、ナノボディ、ダイアボディ、DART、TandAb、scダイアボディ、scダイアボディ-CH3、ダイアボディ-CH3、Triple Body、ミニ抗体、ミニボディ、TriBiミニボディ、scFv-CH3 KIH、Fab-scFv、scFv-CH-CL-scFv、F(ab')₂、F(ab')₂-scFv₂、scFv-KIH、Fab-scFv-Fc、四価のHCab、scダイアボディ-Fc、ダイアボディ-Fc、タンデム scFv-Fc、イントラボディ、Dock and Lock 融合タンパク質、ImmTAC、HSAbody、scダイアボディ-HSA、タンデム scFv、crossMab、DAF (トゥーインワンまたはフォーインワン)、DutaMab、DT-IgG、ノブ・イントゥ・ホール (KIH) アセンブリ、KIH Common Light-Chain 抗体、Charge Pair、Fab-アーム Exchange、SEEDbody、Triomab、LUZ-Y、Fcab、κλ-ボディ、直交 Fab、DVD-IgG、IgG(H)-scFv、scFv-(H) IgG、IgG(L)-scFv、scFv-(L) IgG、IgG(L, H)-Fv、IgG(H)-V、V(H)-IgG、IgG(L)-V、V(L)-IgG、KIH IgG-scFab、2scFv-IgG、IgG-2scFv、scFv₄-Ig、Zybody、または DVI-IgG (フォーインワン) を含む、請求項25または26に記載の組成物。

【請求項28】

前記細胞表面タンパク質が、CAR、TCR、マーカー、またはそれらの組合せを含む、請求項1～27のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項29】

前記細胞表面タンパク質が、マーカータンパク質を含む、請求項1～28のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項30】

前記マーカータンパク質が、EGFRt、CD19t、CD34t、またはNGFRtである、請求項29に記載の組成物。

【請求項31】

前記組成物が、前記タグ付き免疫治療用細胞の存在に関連する少なくとも1つの有害事象を有する前記対象に投与されることを特徴とする、請求項1～30のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項32】

前記方法が、前記アブレーション後に、

(i) 前記対象から得られる試料において、検出方法を実施することであって、前記検出方法は、前記対象からの前記試料を、配列番号19のアミノ酸配列を含むかまたはそれからなるタグペプチドに特異的に結合する結合ドメインを含む免疫グロブリン結合タンパク質と接触させること、および前記1または複数のタグ付き細胞への前記免疫グロブリン結合タンパク質の特異的結合を検出し、それにより、前記タグペプチドを発現する1または複数のタグ付き細胞を識別することを含むこと；

(i i) 前記対象において1つまたは複数のサイトカインのレベルをモニタリングすること；

(i i i) 前記対象または前記対象から得られた試料において、前記タグ付き免疫治療用細胞によって標的化された標的細胞または組織の存在および／または量を検出すること；

(i v) 前記タグ付き免疫治療用細胞の *i n v i v o* 追跡を実施すること；または

(v) それらの任意の組合せ

をさらに含む、請求項 1 ～ 3 1 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 3 3】

前記タグ付き免疫治療用細胞が、T細胞、NK細胞、NK-T細胞、造血幹細胞、組織細胞、間葉細胞、またはそれらの任意の組合せを含む、請求項 1 ～ 3 2 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 3 4】

前記対象が、1つまたは複数のタグ付き免疫治療用細胞を含む移植後に、移植片対宿主病 (G v H D)、宿主対移植片病 (H v G D)、またはサイトカイン放出症候群 (C R S) を有するかまたは有することが疑われる、請求項 1 ～ 3 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 9 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 9 5】

サイトカインは、抗がん活性に対する宿主免疫応答を操作するために使用されている。例えば、Floros & Tarhini, Semin.Oncol.42(4):539-548, 2015を参照されたい。免疫抗がんまたは抗腫瘍応答の促進に有用なサイトカインとしては、例えば、単独での、または本開示の結合タンパク質もしくは結合タンパク質を発現する細胞との任意の組合せでの、I F N- α 、I L-2、I L-3、I L-4、I L-10、I L-12、I L-13、I L-15、I L-16、I L-17、I L-18、I L-21、I L-24、および G M-C S F が挙げられる。

特定の実施形態では、例えば、以下が提供される：

(項目 1)

配列番号 19 のアミノ酸配列を含むかまたはそれからなるタグペプチドに特異的に結合する結合ドメインを含む免疫グロブリン結合タンパク質であって、前記結合ドメインが、

(a)

i. 配列番号 31 に示される C D R 1 アミノ酸配列、もしくはそのバリエント、配列番号 32 に示される C D R 2 アミノ酸配列、もしくはそのバリエント、および配列番号 33 に示される C D R 3 アミノ酸配列、もしくはそのバリエント；

i i. 配列番号 25 に示される C D R 1 アミノ酸配列、もしくはそのバリエント、配列番号 26 に示される C D R 2 アミノ酸配列、もしくはそのバリエント、および配列番号 27 に示される C D R 3 アミノ酸配列、もしくはそのバリエント；または

i i i. 配列番号 37 に示される C D R 1 アミノ酸配列、もしくはそのバリエント、配列番号 38 に示される C D R 2 アミノ酸配列、もしくはそのバリエント、および配列番号 39 に示される C D R 3 アミノ酸配列、もしくはそのバリエント

を含む V_L ドメイン、ならびに V_H ドメイン；あるいは

(b)

i. 配列番号 28 に示される C D R 1 アミノ酸配列、もしくはそのバリエント、配列番号 29 に示される C D R 2 アミノ酸配列、もしくはそのバリエント、および配列番号 30 に示される C D R 3 アミノ酸配列、もしくはそのバリエント；

i i. 配列番号 22 に示される C D R 1 アミノ酸配列、もしくはそのバリエント、配

列番号 2 3 に示される C D R 2 アミノ酸配列、もしくはそのバリエーション、および配列番号 2 4 に示される C D R 3 アミノ酸配列、もしくはそのバリエーション；または

i i i . 配列番号 3 4 に示される C D R 1 アミノ酸配列、もしくはそのバリエーション、配列番号 3 5 に示される C D R 2 アミノ酸配列、もしくはそのバリエーション、および配列番号 3 6 に示される C D R 3 アミノ酸配列、もしくはそのバリエーションを含む V_H ドメイン、ならびに V_L ドメイン；あるいは

(c) (a) の前記 V_L ドメインおよび (b) の前記 V_H ドメインを含む、免疫グロブリン結合タンパク質。

(項目 2)

前記 V_L ドメインが、配列番号 3、10、および 16 のうちのいずれか 1 つに示されるアミノ酸配列と少なくとも 80 % 同一であるアミノ酸配列を含み、前記 V_H ドメインが、配列番号 2、8、および 14 のうちのいずれか 1 つに示されるアミノ酸配列と少なくとも 80 % 同一であるアミノ酸配列を含む、項目 1 に記載の免疫グロブリン結合タンパク質。

(項目 3)

前記 V_L が、配列番号 10、3、および 16 のうちのいずれか 1 つに示されるアミノ酸配列を含むかまたはそれからなり、前記 V_H が、配列番号 8、2、および 14 のうちのいずれか 1 つに示されるアミノ酸配列を含むかまたはそれからなる、項目 1 または 2 に記載の免疫グロブリン結合タンパク質。

(項目 4)

前記 V_L が、配列番号 10 に示される前記アミノ酸配列を含むかまたはそれからなり、前記 V_H が、配列番号 8 に示される前記アミノ酸配列を含むかまたはそれからなる、項目 3 に記載の免疫グロブリン結合タンパク質。

(項目 5)

前記 V_L が、配列番号 3 に示される前記アミノ酸配列を含むかまたはそれからなり、前記 V_H が、配列番号 2 に示される前記アミノ酸配列を含むかまたはそれからなる、項目 3 に記載の免疫グロブリン結合タンパク質。

(項目 6)

前記 V_L が、配列番号 16 に示される前記アミノ酸配列を含むかまたはそれからなり、前記 V_H が、配列番号 14 に示される前記アミノ酸配列を含むかまたはそれからなる、項目 3 に記載の免疫グロブリン結合タンパク質。

(項目 7)

抗体またはその抗原結合部分を含む、項目 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の免疫グロブリン結合タンパク質。

(項目 8)

前記抗体またはその抗原結合部分が、モノクローナル抗体 5 G 2 を含む、項目 7 に記載の免疫グロブリン結合タンパク質。

(項目 9)

前記抗体またはその抗原結合部分が、モノクローナル抗体 3 E 8 を含む、項目 7 に記載の免疫グロブリン結合タンパク質。

(項目 10)

前記抗体またはその抗原結合部分が、モノクローナル抗体 4 E 2 を含む、項目 7 に記載の免疫グロブリン結合タンパク質。

(項目 11)

キメラ、ヒト化、もしくはヒト抗体またはその抗原結合部分である、項目 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の免疫グロブリン結合タンパク質。

(項目 12)

前記結合ドメインが、s c F v、タンデム s c F v、s c F v - F c、タンデム s c F v - F c、s c F v 二量体、s c F v - ジッパー、ダイアボディ、ダイアボディ - F c、ダイアボディ - C H 3、s c ダイアボディ、s c ダイアボディ - F c、s c ダイアボディ - C H 3、ナノボディ、ミニボディ、ミニ抗体、トリアボディ、テトラボディ、F a b、

F (a b) ' 2、s c F a b、F a b - s c F v、F a b - s c F v - F c、s c F v - C H - C L - s c F v、F (a b ') 2 - s c F v 2、二重特異的 T 細胞エンゲージャー (B i T E) 分子、D A R T、ノブ・イントゥ・ホール (K I H) アセンブリ、s c F v - C H 3 - K I H アセンブリ、K I H C o m m o n L i g h t - C h a i n 抗体、T a n d A b、T r i p l e B o d y、T r i B i ミニボディ、F a b - s c F v、s c F v - C H - C L - s c F v、F (a b ') 2 - s c F v 2、四価の H C a b、イントラボディ、C r o s s M a b、D u a l A c t i o n F a b (D A F) (トゥーインワンまたはフォーインワン)、D u t a M a b、D T - I g G、C h a r g e P a i r、F a b - アーム E x c h a n g e、S E E D b o d y、T r i o m a b、L U Z - Y、F c a b、κ λ - ボディ、直交 F a b、D V D - I g G、I g G (H) - s c F v、s c F v - (H) I g G、I g G (L) - s c F v、s c F v - (L) I g G、I g G (L、H) - F v、I g G (H) - V、V (H) - I g G、I g G (L) - V、V (L) - I g G、K I H I g G - s c F a b、2 s c F v - I g G、I g G - 2 s c F v、s c F v 4 - I g、Z y b o d y、または D V I - I g G (フォーインワン) を含む、項目 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の免疫グロブリン結合タンパク質。

(項目 1 3)

前記結合ドメインが、s c F v を含む、前記 s c F v が、モノクローナル抗体 3 E 8 の V_L および V_H を含む、項目 1 2 に記載の免疫グロブリン結合タンパク質。

(項目 1 4)

前記 s c F v が、配列番号 5 または 6 のアミノ酸配列を含むかまたはそれからなる、項目 1 3 に記載の免疫グロブリン結合タンパク質。

(項目 1 5)

前記結合ドメインが、s c F v を含む、前記 s c F v が、モノクローナル抗体 5 G 2 の V_L および V_H を含む、項目 1 2 に記載の免疫グロブリン結合タンパク質。

(項目 1 6)

前記 s c F v が、配列番号 1 1 または 1 2 のアミノ酸配列を含むかまたはそれからなる、項目 1 5 に記載の免疫グロブリン結合タンパク質。

(項目 1 7)

前記結合ドメインが、s c F v を含む、前記 s c F v が、モノクローナル抗体 4 E 2 の V_L および V_H を含む、項目 1 2 に記載の免疫グロブリン結合タンパク質。

(項目 1 8)

前記 s c F v が、配列番号 1 7 または 1 8 のアミノ酸配列を含むかまたはそれからなる、項目 1 7 に記載の免疫グロブリン結合タンパク質。

(項目 1 9)

多重特異的結合タンパク質を含み、前記多重特異的結合タンパク質が、前記タグペプチドに特異的に結合する結合ドメインおよび前記タグペプチドではない少なくとも 1 つの標的に特異的に結合する結合ドメインを含む、項目 1 ~ 1 8 のいずれか一項に記載の免疫グロブリン結合タンパク質。

(項目 2 0)

前記多重特異的結合タンパク質が、二重特異的結合タンパク質を含む、項目 1 9 に記載の免疫グロブリン結合タンパク質。

(項目 2 1)

前記タグペプチドではない前記少なくとも 1 つの標的が、免疫細胞マーカーである、項目 1 9 または 2 0 に記載の免疫グロブリン結合タンパク質。

(項目 2 2)

前記免疫細胞マーカーが、C D 3 または C D 1 6 である、項目 2 1 に記載の免疫グロブリン結合タンパク質。

(項目 2 3)

前記結合ドメインが、二重特異的 s c F v を含む、項目 1 9 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の免疫グロブリン結合タンパク質。

(項目 2 4)

多価である、項目 1 ～ 2 3 のいずれか一項に記載の免疫グロブリン結合タンパク質。

(項目 2 5)

二価である、項目 2 4 に記載の免疫グロブリン結合タンパク質。

(項目 2 6)

項目 1 ～ 2 5 のいずれか一項に記載の結合ドメインを含む細胞外成分、およびエフェクタードメインを含む細胞内成分を含み、前記細胞外成分と細胞内成分が、膜貫通ドメインによって接続されている、融合タンパク質。

(項目 2 7)

前記結合ドメインが、s c F v を含み、前記細胞外成分が、ヒンジを含むコネクター領域をさらに含む、項目 2 6 に記載の融合タンパク質。

(項目 2 8)

キメラ抗原受容体を含む、項目 2 6 または 2 7 に記載の融合タンパク質。

(項目 2 9)

細胞傷害剤、放射性同位体、放射性金属、または検出可能な作用剤をさらに含む、項目 1 ～ 2 5 のいずれか一項に記載の免疫グロブリン結合タンパク質、または項目 2 6 ～ 2 8 のいずれか一項に記載の融合タンパク質。

(項目 3 0)

(a) 項目 1 ～ 2 5 および 2 9 のいずれか一項に記載の免疫グロブリン結合タンパク質、または (b) 項目 2 6 ～ 2 9 のいずれか一項に記載の融合タンパク質、および薬学的に許容される担体もしくは賦形剤を含む組成物。

(項目 3 1)

(a) 項目 1 ～ 2 5 および 2 9 のいずれか一項に記載の免疫グロブリン結合タンパク質または (b) 項目 2 6 ～ 2 9 のいずれか一項に記載の融合タンパク質をコードする単離されたポリヌクレオチド。

(項目 3 2)

(a) 配列番号 1、7、および 13 のうちのいずれか 1 つに示されるヌクレオチド配列と少なくとも 70 %、少なくとも 75 %、少なくとも 80 %、少なくとも 85 %、少なくとも 90 %、少なくとも 95 %、もしくは 100 % の同一性を有するポリヌクレオチド；
ならびに／または

(b) 配列番号 4、9、および 15 のうちのいずれか 1 つに示されるヌクレオチド配列と少なくとも 70 %、少なくとも 75 %、少なくとも 80 %、少なくとも 85 %、少なくとも 90 %、少なくとも 95 %、または 100 % の同一性を有するポリヌクレオチドを含む、項目 3 1 に記載のポリヌクレオチド。

(項目 3 3)

前記ポリヌクレオチドを含有する宿主細胞に対してコドン最適化されている、項目 3 1 または 3 2 に記載のポリヌクレオチド。

(項目 3 4)

発現制御配列に作動可能に連結した項目 3 1 ～ 3 3 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチドを含む発現構築物。

(項目 3 5)

項目 3 4 の発現構築物を含むベクター。

(項目 3 6)

プラスミドベクターまたはウイルスベクターである、項目 3 5 に記載のベクター。

(項目 3 7)

ウイルスベクターであり、前記ウイルスベクターが、レンチウイルスベクターまたは γ-レトロウイルスベクターから選択される、項目 3 6 に記載のベクター。

(項目 3 8)

前記ポリヌクレオチドまたは前記発現構築物が、前記免疫グロブリン結合タンパク質または前記融合タンパク質をコードし、前記宿主細胞が、コードされた前記免疫グロブリン

結合タンパク質またはコードされた前記融合タンパク質を発現する、項目 3 1 ～ 3 3 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチドまたは項目 3 4 に記載の発現構築物を含む宿主細胞。

(項目 3 9)

配列番号 1 9 に示されるアミノ酸配列を含むかまたはそれからなるタグペプチドを細胞表面に発現するタグ付き細胞またはタグ付き細胞の集団を識別するための方法であって、

(i) 1 つまたは複数のタグ付き細胞を含む対象由来の試料を、項目 1 ～ 2 5 および 2 9 のいずれか一項に記載の免疫グロブリン結合タンパク質、または項目 2 6 ～ 2 9 のいずれか一項に記載の融合タンパク質と接触させることと；

(i i) 前記免疫グロブリン結合タンパク質または前記融合タンパク質の前記 1 つまたは複数のタグ付き細胞との特異的結合を検出することとを含み、

それによって、前記タグペプチドを発現する 1 つまたは複数の細胞を識別する、方法。

(項目 4 0)

対象由来のタグ付き細胞またはタグ付き細胞の集団を濃縮または単離するための方法であって、

(i) 配列番号 1 9 に示されるアミノ酸配列を含むかまたはそれからなるタグペプチドを細胞表面に発現する 1 つまたは複数の細胞を含む前記対象由来の試料を、項目 1 ～ 2 5 および 2 9 のいずれか一項に記載の免疫グロブリン結合タンパク質または項目 2 6 ～ 2 9 のいずれか一項に記載の融合タンパク質と接触させることと、

(i i) 前記免疫グロブリン結合タンパク質または前記融合タンパク質が特異的に結合したタグ付き細胞を選択またはソートすることとを含み、

それによって、前記タグペプチドを発現する 1 つまたは複数の細胞を濃縮または単離する、方法。

(項目 4 1)

前記細胞表面のタグペプチドが、細胞表面タンパク質に含有される、項目 3 9 または 4 0 に記載の方法。

(項目 4 2)

前記細胞表面タンパク質が、キメラ抗原受容体 (C A R) 、 T 細胞受容体 (T C R) 、マーカー、またはそれらの組合せを含む、項目 4 1 に記載の方法。

(項目 4 3)

前記細胞表面タンパク質が、マーカーを含む、項目 4 1 または 4 2 に記載の方法。

(項目 4 4)

前記マーカーが、 E G F R t 、 C D 1 9 t 、 C D 3 4 t 、または N G F R t を含む、項目 4 3 に記載の方法。

(項目 4 5)

前記免疫グロブリン結合タンパク質または融合タンパク質が、検出可能な部分を含む、項目 3 9 ～ 4 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 6)

前記検出可能な部分が、 1 つまたは複数の酵素、色素、蛍光標識、またはペプチドタグを含み、ただし、前記ペプチドタグは、配列番号 1 9 に示されるアミノ酸配列を含まないかまたはそれからならない、項目 4 5 に記載の方法。

(項目 4 7)

前記検出可能な部分が、前記酵素を含み、前記酵素が、発色レポーター酵素を含む、項目 4 6 に記載の方法。

(項目 4 8)

前記発色レポーター酵素が、セイヨウワサビペルオキシダーゼまたはアルカリホスファターゼを含む、項目 4 7 に記載の方法。

(項目 4 9)

前記検出可能な部分が、前記色素を含む、項目 4 6 に記載の方法。

(項目 5 0)

前記検出可能な部分が、前記蛍光標識を含む、項目46に記載の方法。

(項目51)

前記蛍光標識が、シアニン色素、クマリン、ローダミン、キサンテン、フルオレセインもしくはそのスルホン化誘導体、蛍光タンパク質、またはそれらの任意の組合せを含む、項目50に記載の方法。

(項目52)

前記検出可能な部分が、前記ペプチドタグを含み、前記ペプチドタグが、His-タグまたはMyc-タグを含む、項目46に記載の方法。

(項目53)

前記検出可能な部分が、蛍光部分を含む、項目46に記載の方法。

(項目54)

前記蛍光部分が、PE、Pacific blue、Alexa fluor、APCまたはFITCである、項目53に記載の方法。

(項目55)

前記タグ付き細胞またはタグ付き細胞の集団が、フローサイトメトリーを使用して識別、検出またはソートされる、項目39～54のいずれか一項に記載の方法。

(項目56)

前記免疫グロブリン結合タンパク質または前記融合タンパク質が特異的に結合した前記タグ付き細胞または前記タグ付き細胞の集団が、磁気カラムクロマトグラフィーによって、試料の他の構成成分から濃縮されるかまたは単離される、項目39～55のいずれか一項に記載の方法。

(項目57)

前記試料が、血液である、項目39～56のいずれか一項に記載の方法。

(項目58)

前記試料が、組織である、項目39～56のいずれか一項に記載の方法。

(項目59)

前記対象が、ヒトである、項目39～58のいずれか一項に記載の方法。

(項目60)

配列番号19に示されるアミノ酸配列を含むかまたはそれからなるタグペプチドをその細胞表面に発現するように改変された免疫細胞を活性化するための方法であって、前記改変された免疫細胞を、項目1～25および29のいずれか一項に記載の免疫グロブリン結合タンパク質、または項目26～29のいずれか一項に記載の融合タンパク質と、前記改変された免疫細胞の活性化を誘導するのに十分な条件下および時間で、接触させることを含む、方法。

(項目61)

前記改変された免疫細胞の前記活性化が、in vitroまたはex vivoで実施される、項目60に記載の方法。

(項目62)

濃縮または単離の前に、前記試料中の活性化した免疫細胞の集団を拡大させるステップをさらに含む、項目60または61に記載の方法。

(項目63)

前記タグペプチドが、前記改変された免疫細胞によって発現された細胞表面タンパク質に含有される、項目60～62のいずれか一項に記載の方法。

(項目64)

前記タグ付き細胞表面タンパク質が、CAR、TCR、マーカー、またはそれらの組合せを含み、必要に応じて、前記マーカーが、EGFRt、CD19t、CD34t、またはNGFRtから選択される、項目63に記載の方法。

(項目65)

前記タグペプチドを発現する前記細胞が、ヒトT細胞、NK細胞、またはNK-T細胞を含む、項目60～64のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 6)

前記免疫グロブリン結合タンパク質または融合タンパク質が、固体表面に結合している、項目 3 9～6 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 7)

前記免疫グロブリン結合タンパク質または融合タンパク質が、平坦な表面、アガロース、樹脂、3 D ファブリックマトリックス、またはビーズに結合している、項目 3 9～6 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 8)

前記免疫グロブリン結合タンパク質または融合タンパク質が、マイクロビーズまたはナノビーズに結合している、項目 6 7 に記載の方法。

(項目 6 9)

改変された免疫細胞の局所活性化のための *in vivo* 方法であって、

(i)

(a) 項目 1～2 5、および 2 9 のいずれか一項に記載の免疫グロブリン結合タンパク質、または項目 2 6～2 9 のいずれか一項に記載の融合タンパク質、および

(b) 共刺激分子に特異的な結合ポリペプチド

を含むマトリックス組成物またはデバイス；ならびに

(i i) 配列番号 1 9 に示されるアミノ酸配列を含むかまたはそれからなるタグペプチドをその細胞表面に発現する改変された免疫細胞であって、前記タグペプチドが、C A R、T C R、マーカー、またはそれらの組合せに含有され、必要に応じて、前記マーカーが、E G F R t、C D 1 9 t、C D 3 4 t、または N G F R t から選択される、改変された免疫細胞を対象に投与することを含み、

サブパート (i) の前記マトリックス組成物の (a) と、前記細胞表面タグペプチドとの会合により、前記改変された免疫細胞が活性化される、方法。

(項目 7 0)

前記マトリックス組成物が、アルギネート、基底膜マトリックス、またはバイオポリマーを含む、項目 6 9 に記載の方法。

(項目 7 1)

前記改変された細胞が、T 細胞、N K 細胞、または N K－T 細胞である、項目 6 9 または 7 0 に記載の方法。

(項目 7 2)

細胞増殖を促進するための方法であって、配列番号 1 9 に示されるアミノ酸配列を含むかまたはそれからなるタグペプチドを発現する細胞を

(a) 項目 1～2 9 のいずれか一項に記載の免疫グロブリン結合タンパク質または融合タンパク質、および

(b) 増殖因子サイトカインと、

前記タグ付き細胞の増殖を可能にするのに十分な条件下および時間で、接触させることを含む、方法。

(項目 7 3)

前記免疫グロブリン結合タンパク質または融合タンパク質が、固体表面に結合している、項目 7 2 に記載の方法。

(項目 7 4)

前記免疫グロブリン結合タンパク質または融合タンパク質が、平坦な表面、アガロース、樹脂、3 D ファブリックマトリックス、またはビーズに結合している、項目 7 2 または 7 3 に記載の方法。

(項目 7 5)

前記免疫グロブリン結合タンパク質または融合タンパク質が、マイクロビーズまたはナノビーズに結合している、項目 7 2～7 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 7 6)

前記増殖因子であるサイトカインが、IL-12、IL-15、またはその両方を含む、項目72～75のいずれか一項に記載の方法。

(項目77)

前記細胞を、抗CD27結合タンパク質、抗CD28結合タンパク質、抗CD137結合タンパク質、抗OX40結合タンパク質、またはそれらの任意の組合せとインキュベートすることをさらに含み、前記結合タンパク質のうちの1つまたは複数が、固体表面に結合している、項目75～76のいずれか一項に記載の方法。

(項目78)

前記抗CD27結合タンパク質、抗CD28結合タンパク質、抗CD137結合タンパク質、抗OX40結合タンパク質、またはそれらの任意の組合せが、平坦な表面、アガロース、樹脂、3Dファブリックマトリックス、またはビーズに結合している、項目77に記載の方法。

(項目79)

前記増殖が、*in vivo*または*ex vivo*で誘導される、項目72～78のいずれか一項に記載の方法。

(項目80)

前記細胞が、T細胞、NK細胞、またはNK-T細胞である、項目72～79のいずれか一項に記載の方法。

(項目81)

前記細胞が、機能的な改変されたT細胞である、項目80に記載の方法。

(項目82)

前記機能的に改変されたT細胞が、ウイルス特異的細胞、腫瘍抗原特異的細胞傷害性T細胞、メモリーT幹細胞、セントラルメモリーT細胞、エフェクターT細胞、またはCD4⁺CD25⁺調節T細胞である、項目81に記載の方法。

(項目83)

前記タグペプチドが、前記細胞によって発現される細胞表面タンパク質内に含有される、項目72～76のいずれか一項に記載の方法。

(項目84)

前記細胞表面タンパク質が、CAR、TCR、マーカー、またはそれらの組合せを含み、必要に応じて、前記マーカーが、EGFRt、CD19t、CD34t、またはNGFRtから選択される、項目83に記載の方法。

(項目85)

前記増殖が、*in vitro*または*ex vivo*で誘導される、項目72～84のいずれか一項に記載の方法。

(項目86)

*in vivo*イメージング方法であって、

(a)

(i) 項目1～25または29のいずれか一項に記載の免疫グロブリン結合タンパク質、または

(ii) 項目26～29のいずれか一項に記載の融合タンパク質のうちの1つまたは複数を、配列番号19に示されるアミノ酸配列を含むかまたはそれらなるタグペプチドを発現する改変された細胞を受容した対象に投与することであって、前記免疫グロブリン結合タンパク質または融合タンパク質が、*in vivo*イメージングに好適な検出可能な部分をさらに含む、投与することと；

(b) 前記対象のイメージングを実施することを含む、方法。

(項目87)

前記検出可能な部分が、放射活性トレーサーを含む、項目86に記載の方法。

(項目88)

前記放射活性トレーサーが、⁶⁸Ga、⁶⁴Cu、⁸⁶Y、⁸⁹Zr、¹²⁴I、⁹⁹

${}^m\text{Tc}$ 、 ${}^{123}\text{I}$ 、 ${}^{111}\text{In}$ 、 ${}^{177}\text{Lu}$ 、 ${}^{131}\text{I}$ 、 ${}^{76}\text{Br}$ 、 ${}^{78}\text{Zr}$ 、 ${}^{18}\text{F}$ 、
または ${}^{124}\text{T}$ である、項目87に記載の方法。

(項目 89)

前記イメージングが、ポジトロン断層法（PET）を含む、項目86～88のいずれか一項に記載の方法。

(項目 9 0)

前記結合ドメインが、抗体の抗原結合断片を含み、前記抗原結合断片が、s c F v、タンデム s c F v、s c F v - F c、s c F v 二量体、s c F v ジッパー、ダイアボディ、ミニボディ、トリアボディ、テトラボディ、F a b、F (a b ') 2、s c F a b、ミニ抗体、ナノボディ、ナノボディ - H S A、二重特異的 T 細胞エンゲージャー (B i T E)、D A R T、s c ダイアボディ、s c ダイアボディ - C H 3、または s c F v - C H 3 ノブ・イントゥ・ホール (K I H) アセンブリである、項目 8 6 ~ 8 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 9 1)

タグ付き免疫治療用細胞の標的アブレーションのための方法であって、

(a) 項目 1 ～ 25 または 29 のいずれか一項に記載の免疫グロブリン結合タンパク質

(b) 項目 26～29 のいずれか一項に記載の融合タンパク質；または

(c) 項目 30 に記載の組成物を、

前記タグ付き免疫治療用細胞のアブレーションを引き起こすのに十分な条件下および時間
で、対象に投与することを含み、

前記対象に、タグペプチドを含む細胞表面タンパク質を発現するタグ付き免疫治療用細胞が以前に投与されており、前記タグペプチドが、配列番号 19 のアミノ酸配列を含むかまたはそれからなり、

前記免疫グロブリン結合タンパク質、融合タンパク質、または組成物が、前記タグペプチドに結合すると、直接的または間接的に、細胞死を誘導することが可能である、方法。

(項目 9 2)

前記免疫グロブリン結合タンパク質、融合タンパク質、または組成物が、細胞傷害剤を含む、項目 91 に記載の方法。

(項目 9 3)

前記免疫グロブリン結合タンパク質が、前記タグペプチドに結合すると、前記タグ付き免疫治療用細胞に対して、

(a) オプソニン化；

(b) 貪食；

(c) 抗体指向性細胞介在性細胞傷害 (A D C C) ; および

(d) 補体指向性細胞傷害 (CDC)

のうちの1つまたは複数を誘引することが可能である抗体を含む、項目91または92に記載の方法。

(項目 94)

前記免疫グロブリン結合タンパク質が、二重特異的であり、前記タグペプチドに結合すると同時に、（a）T細胞マーカーまたは（b）NK細胞マーカーに結合することが可能である、項目93に記載の方法。

(項目 95)

前記 T 細胞マーカーが、C D 3 であり、前記 N K 細胞マーカーが、C D 1 6 である、項目 9 4 に記載の方法。

(項目 96)

前記免疫グロブリン結合タンパク質が、二重特異的 s c F v、二重特異的 T 細胞エンゲ
 ーヂャー (B i T E) 分子、ナノボディ、ダイアボディ、D A R T、T a n d A b、s c
 ダイアボディ、s c ダイアボディ-CH 3、ダイアボディ-CH 3、T r i p l e B o
 d y、ミニ抗体、ミニボディ、T r i B i ミニボディ、s c F v-CH 3 K I H、F a

b-s c F v、s c F v-C H-C L-s c F v、F (a b ') 2、F (a b ') 2-s c F v 2、s c F v-K I H、F a b-s c F v-F c、四価のH C a b、s c ダイアボディー-F c、ダイアボディー-F c、タンデム s c F v-F c、イントラボディ、D o c k a n d L o c k 融合タンパク質、I m m T A C、H S A b o d y、s c ダイアボディ-H S A、タンデム s c F v、c r o s s M a b、D A F (トゥーインワンまたはフォーインワン)、D u t a M a b、D T-I g G、ノブ・イントゥ・ホール (K I H) アセンブリ、K I H C o m m o n L i g h t-C h a i n 抗体、C h a r g e P a i r、F a b-アーム E x c h a n g e、S E E D b o d y、T r i o m a b、L U Z-Y、F c a b、 $\kappa \lambda$ -ボディ、直交 F a b、D V D-I g G、I g G (H)-s c F v、s c F v-(H) I g G、I g G (L)-s c F v、s c F v-(L) I g G、I g G (L, H)-F v、I g G (H)-V、V (H)-I g G、I g G (L)-V、V (L)-I g G、K I H I g G-s c F a b、2 s c F v-I g G、I g G-2 s c F v、s c F v 4-I g、Z y b o d y、または D V I-I g G (フォーインワン) を含む、項目 9 4 または 9 5 に記載の方法。

(項目 9 7)

前記細胞表面タンパク質が、C A R、T C R、マーカー、またはそれらの組合せを含む、項目 9 1～9 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 9 8)

前記細胞表面タンパク質が、マーカータンパク質を含む、項目 9 1～9 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 9 9)

前記マーカータンパク質が、E G F R t、C D 1 9 t、C D 3 4 t、または N G F R t である、項目 9 8 に記載の方法。

(項目 1 0 0)

前記免疫グロブリン結合タンパク質、融合タンパク質、または組成物が、前記タグ付き免疫治療用細胞の存在に関連する少なくとも 1 つの有害事象を有する前記対象に投与される、項目 9 1～9 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 0 1)

前記アブレーション後に、

(i) 項目 8 6～9 0 のいずれか一項に記載の対象の i n v i v o イメージングを実施すること；

(i i) 前記対象から得られる試料において、項目 3 9～5 9 のいずれか一項に記載の検出方法を実施すること；

(i i i) 前記対象において 1 つまたは複数のサイトカインのレベルをモニタリングすること；

(i v) 前記対象または前記対象から得られた試料において、前記タグ付き免疫治療用細胞によって標的化された標的細胞または組織の存在および／または量を検出すること；

(v) 前記タグ付き免疫治療用細胞の i n v i v o 追跡を実施すること；または

(v i) それらの任意の組合せ

をさらに含む、項目 9 1～1 0 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 0 2)

前記 i n v i v o 追跡が、磁気粒子；超常磁性酸化鉄 (S P I O)；フルオロデオキシグルコース (1 8 F)；蛍光化合物；またはそれらの任意の組合せにコンジュゲートした前記免疫グロブリン結合タンパク質または前記融合タンパク質の使用を含む、項目 1 0 1 に記載の方法。

(項目 1 0 3)

前記 i n v i v o 追跡が、M R I、P E T、または近赤外イメージングの使用を含む、項目 1 0 1 または 1 0 2 に記載の方法。

(項目 1 0 4)

前記タグ付き免疫治療用細胞が、T 細胞、N K 細胞、N K-T 細胞、造血幹細胞、組織

細胞、間葉細胞、またはそれらの任意の組合せを含む、項目 91～103 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 105)

前記対象が、1つまたは複数のタグ付き免疫治療用細胞を含む移植後に、移植片対宿主病 (GvHD)、宿主対移植片病 (HvGD)、またはサイトカイン放出症候群 (CRS) を有するかまたは有することが疑われる、項目 91～104 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 106)

(a) 配列番号 19 に示されるアミノ酸配列を含むかまたはそれからなるタグペプチドをコードする発現ベクターまたはポリヌクレオチド、および前記ベクターまたはポリヌクレオチドを宿主細胞に形質導入するための必要に応じた試薬；ならびに

(b) (i) 項目 1～25 および 29 のいずれか一項に記載の免疫グロブリン結合タンパク質、

(ii) 項目 23～29 のいずれか一項に記載の融合タンパク質、

(iii) 項目 30 に記載の組成物、

(iv) 項目 31～33 のいずれか一項に記載の単離されたポリヌクレオチドまたは項目 34～37 のいずれか一項に記載の発現ベクター、および前記ポリヌクレオチドまたは発現ベクターを宿主細胞に形質導入するための必要に応じた試薬、および／または

(v) 項目 38 に記載の宿主細胞を含む、キット。

(項目 107)

(i) 項目 1～25 および 29 のいずれか一項に記載の免疫グロブリン結合タンパク質、または項目 26～29 のいずれか一項に記載の融合タンパク質を含むマトリックス組成物；および

(ii) 免疫共刺激分子に特異的に結合する結合ポリペプチドであって、前記結合によって前記免疫共刺激分子の活性レベルが増加する、結合ポリペプチドを含むマトリックス組成物。

(項目 108)

アルギネート、基底膜マトリックス、もしくはバイオポリマー、またはそれらの任意の組合せをさらに含む、項目 107 に記載のマトリックス組成物。

(項目 109)

(i) 項目 1～25 および 29 のいずれか一項に記載の免疫グロブリン結合タンパク質、または項目 26～29 のいずれか一項に記載の融合タンパク質、ならびに

(ii) 免疫共刺激分子に特異的に結合する結合ポリペプチドであって、前記結合によって前記免疫共刺激分子の活性レベルが増加する、結合ポリペプチドを含むデバイス。

(項目 110)

(i) および (ii) のうちの一方または両方が、固体表面、アガロースビーズ、樹脂、3Dファブリックマトリックス、またはビーズに配置されている、項目 109 に記載のデバイス。