

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-506901

(P2020-506901A)

(43) 公表日 令和2年3月5日 (2020. 3. 5)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 35/17 (2015. 01)	A 6 1 K 35/17 Z	4 B 0 6 3
A 6 1 P 25/00 (2006. 01)	A 6 1 P 25/00 Z N A	4 B 0 6 5
A 6 1 P 43/00 (2006. 01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C 0 8 4
A 6 1 K 35/76 (2015. 01)	A 6 1 K 35/76	4 C 0 8 7
A 6 1 P 27/02 (2006. 01)	A 6 1 P 27/02	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 47 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2019-538485 (P2019-538485)	(71) 出願人	519080539
(86) (22) 出願日	平成30年1月19日 (2018. 1. 19)		アタラ バイオセラピューティクス, イン
(85) 翻訳文提出日	令和1年8月28日 (2019. 8. 28)		コーポレーテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2018/014458		アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォル
(87) 国際公開番号	W02018/136762		ニア州, サウスサンフランシスコ, スイー
(87) 国際公開日	平成30年7月26日 (2018. 7. 26)		ト 9 0 0, ゲートウェイ ブルバード
(31) 優先権主張番号	62/576, 349		6 1 1
(32) 優先日	平成29年10月24日 (2017. 10. 24)	(71) 出願人	500057995
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		ザ カウンシル オブ ザ クイーンズラ
(31) 優先権主張番号	62/448, 707		ンド インスティテュート オブ メディ
(32) 優先日	平成29年1月20日 (2017. 1. 20)		カル リサーチ
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		オーストラリア国 4 0 2 9 クイーンズ
			ランド州, ハーストン, ハーストン ロー
			ド 3 0 0
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 自家T細胞を用いた多発性硬化症の処置方法

(57) 【要約】

エプスタイン・バーウイルス (EBV) に特異的に結合するT細胞受容体を発現する又はCD 107a、TNF、IFN- γ 若しくはIL-2を発現する自家細胞傷害性T細胞を含む、対象における多発性硬化症の処置のための又は養子免疫療法について対象を選択するための方法が本明細書に提供される。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

対象において多発性硬化症(MS)を処置又は予防する方法であって、クラスⅠ MHC上に提示されるEBVペプチドに特異的に結合するT細胞受容体を発現する自家細胞傷害性T細胞(CTL)を対象に投与することを含む方法。

【請求項 2】

CTLの少なくとも5%がCD107aを発現する、請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

CTLの少なくとも10%がCD107aを発現する、請求項1に記載の方法。

【請求項 4】

CTLの少なくとも15%がCD107aを発現する、請求項1に記載の方法。

【請求項 5】

CTLの少なくとも20%がCD107aを発現する、請求項1に記載の方法。

【請求項 6】

CTLの少なくとも5%がIFN γ を発現する、請求項1から5のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

CTLの少なくとも10%がIFN γ を発現する、請求項6に記載の方法。

【請求項 8】

CTLの少なくとも15%がIFN γ を発現する、請求項7に記載の方法。

【請求項 9】

CTLの少なくとも20%がIFN γ を発現する、請求項8に記載の方法。

【請求項 10】

CTLの少なくとも5%がTNFを発現する、請求項1から9のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

CTLの少なくとも10%がTNFを発現する、請求項10に記載の方法。

【請求項 12】

CTLの少なくとも15%がTNFを発現する、請求項11に記載の方法。

【請求項 13】

CTLの少なくとも20%がTNFを発現する、請求項12に記載の方法。

【請求項 14】

CTLの少なくとも1%がIL-2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】

CTLの少なくとも5%がIL-2を発現する、請求項14に記載の方法。

【請求項 16】

CTLの少なくとも10%がIL-2を発現する、請求項15に記載の方法。

【請求項 17】

CTLの少なくとも15%がIL-2を発現する、請求項16に記載の方法。

【請求項 18】

CTLの少なくとも30%が、CD107a、IFN γ 、TNFa、及びIL-2を発現する、請求項1に記載の方法。

【請求項 19】

CTLの少なくとも40%が、CD107a、IFN γ 、TNFa、及びIL-2を発現する、請求項1に記載の方法。

【請求項 20】

CTLの少なくとも50%が、CD107a、IFN γ 、TNFa、及びIL-2を発現する、請求項1に記載の方法。

【請求項 21】

CTLの少なくとも70%が、CD107a、IFN γ 、TNFa、及びIL-2を発現する、請求項1に記載の方法。

【請求項 22】

10

20

30

40

50

CTLが少なくとも5%のEBV反応性を有する、請求項1から21のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 3】

CTLが少なくとも7%のEBV反応性を有する、請求項22に記載の方法。

【請求項 2 4】

CTLが少なくとも10%のEBV反応性を有する、請求項23に記載の方法。

【請求項 2 5】

CTLが少なくとも15%のEBV反応性を有する、請求項24に記載の方法。

【請求項 2 6】

CTLが少なくとも20%のEBV反応性を有する、請求項25に記載の方法。

10

【請求項 2 7】

CTLが少なくとも30%のEBV反応性を有する、請求項26に記載の方法。

【請求項 2 8】

対象において多発性硬化症(MS)を処置又は予防する方法であって、

(a)対象からクラスI MHC上に提示されるEBVペプチドに特異的に結合するT細胞受容体を発現する細胞傷害性T細胞(CTL)を含む試料を単離すること；

(b)CTLを対象に投与すること

を含む方法。

【請求項 2 9】

対象においてMSを処置又は予防する方法であって、

(a)自家細胞傷害性T細胞(CTL)を含む試料を、EBVペプチドを提示する抗原提示細胞(APC)とともにインキュベートし、それにより試料中のペプチド特異的T細胞の増殖を誘導すること；

(b)ペプチド特異的自家CTLを対象に投与すること

を含む方法。

20

【請求項 3 0】

対象においてMSを処置又は予防する方法であって、

(a)抗原提示細胞(APC)を、EBVペプチドをコードする核酸構築物とともにインキュベートし、それによりAPCがEBVペプチドを提示するように誘導すること；

(b)自家CTLを含む試料を抗原提示細胞(APC)とともにインキュベートし、それにより自家CTLが増殖するように誘導することによって、ペプチド特異的CTL増殖を誘導すること；及び

(c)ペプチド特異的自家CTLを対象に投与すること

を含む方法。

30

【請求項 3 1】

核酸構築物がウイルスベクターである、請求項30に記載の方法。

【請求項 3 2】

ウイルスベクターがAdE1-LMPpolyである、請求項31に記載の方法。

【請求項 3 3】

増殖したペプチド特異的自家CTLによるCD107aの発現を分析すること、増殖したペプチド特異的自家CTLの少なくとも5%がCD107aを発現する場合、ペプチド特異的自家CTLを対象に投与することをさらに含む、請求項29から32のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 3 4】

試料中の増殖したペプチド特異的自家CTLの少なくとも10%がCD107aを発現する場合、CTLが投与される、請求項33に記載の方法。

【請求項 3 5】

試料中の増殖したペプチド特異的自家CTLの少なくとも15%がCD107aを発現する場合、CTLが投与される、請求項33又は34に記載の方法。

【請求項 3 6】

試料中の増殖したペプチド特異的自家CTLの少なくとも20%がCD107Aを発現する場合、C

50

TLが投与される、請求項33から35のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 37】

増殖したペプチド特異的自家CTLによるIFN γ の発現を分析すること、増殖したペプチド特異的自家CTLの少なくとも5%がIFN γ を発現する場合、ペプチド特異的自家CTLを対象に投与することをさらに含む、請求項29から36のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 38】

試料中の増殖したペプチド特異的自家CTLの少なくとも10%がIFN γ を発現する場合、CTLが投与される、請求項37に記載の方法。

【請求項 39】

試料中の増殖したペプチド特異的自家CTLの少なくとも15%がIFN γ を発現する場合、CTLが投与される、請求項37又は38に記載の方法。 10

【請求項 40】

試料中の増殖したペプチド特異的自家CTLの少なくとも20%がIFN γ を発現する場合、CTLが投与される、請求項37から39のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 41】

増殖したペプチド特異的自家CTLによるTNFの発現を分析すること、増殖したペプチド特異的自家CTLの少なくとも5%がTNFを発現する場合、ペプチド特異的自家CTLを対象に投与することをさらに含む、請求項29から40のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 42】

試料中の増殖したペプチド特異的自家CTLの少なくとも10%がTNFを発現する場合、CTLが投与される、請求項41に記載の方法。 20

【請求項 43】

試料中の増殖したペプチド特異的自家CTLの少なくとも15%がTNFを発現する場合、CTLが投与される、請求項41又は42に記載の方法。

【請求項 44】

試料中の増殖したペプチド特異的自家CTLの少なくとも20%がTNFを発現する場合、CTLが投与される、請求項41から43のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 45】

増殖したペプチド特異的自家CTLによるIL-2の発現を分析すること、増殖したペプチド特異的自家CTLの少なくとも1%がIL-2を発現する場合、ペプチド特異的自家CTLを対象に投与することをさらに含む、請求項29から44のいずれか一項に記載の方法。 30

【請求項 46】

試料中のペプチド特異的自家CTLの少なくとも5%がIL-2を発現する場合、CTLが投与される、請求項45に記載の方法。

【請求項 47】

試料中のペプチド特異的自家CTLの少なくとも10%がIL-2を発現する場合、CTLが投与される、請求項45又は46に記載の方法。

【請求項 48】

試料中の増殖したペプチド特異的自家CTLの少なくとも15%がIL-2を発現する場合、CTLが投与される、請求項45から47のいずれか一項に記載の方法。 40

【請求項 49】

増殖したペプチド特異的自家CTLによるCD107a、TNF、IFN γ 、及びIL-2の発現を分析すること、増殖したペプチド特異的自家CTLの少なくとも20%がCD107a、TNF、IFN γ 、及びIL-2を発現する場合、ペプチド特異的自家CTLを対象に投与することをさらに含む、請求項29から32のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 50】

試料中の増殖したペプチド特異的自家CTLの少なくとも30%がCD107a、TNF、IFN γ 、及びIL-2を発現する場合、CTLが投与される、請求項49に記載の方法。

【請求項 51】

試料中の増殖したペプチド特異的自家CTLの少なくとも40%がCD107a、TNF、IFN γ 、及 50

びIL-2を発現する場合、CTLが投与される、請求項49又は50に記載の方法。

【請求項 5 2】

試料中の増殖したペプチド特異的自家CTLの少なくとも50%がCD107a、TNF、IFN γ 、及びIL-2を発現する場合、CTLが投与される、請求項49から51のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 3】

増殖したペプチド特異的自家CTLのEBV反応性を分析すること、及び反応性が所定の閾値を上回る場合、ペプチド特異的自家CTLを対象に投与することをさらに含む、請求項29から52のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 4】

閾値が5%である、請求項53に記載の方法。

【請求項 5 5】

閾値が7%である、請求項53に記載の方法。

【請求項 5 6】

閾値が10%である、請求項53に記載の方法。

【請求項 5 7】

閾値が20%である、請求項53に記載の方法。

【請求項 5 8】

閾値が30%である、請求項53に記載の方法。

【請求項 5 9】

閾値が50%である、請求項53に記載の方法。

【請求項 6 0】

試料が、ステップ(a)において1つ以上のサイトカインとともにインキュベートされる、請求項29から59のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 1】

APCがB細胞を含む、請求項29から60のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 2】

APCが抗原提示T細胞を含む、請求項29から61のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 3】

APCが樹状細胞を含む、請求項29から62のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 4】

APCが人工抗原提示細胞を含む、請求項29から63のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 5】

人工抗原提示細胞がaK562細胞である、請求項64に記載の方法。

【請求項 6 6】

試料が末梢血単核細胞(PBMC)を含む、請求項28から65のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 7】

対象から試料を得ることをさらに含む、請求項1から66のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 8】

EBVペプチドが表1に列挙されるアミノ酸配列を含む、請求項1から67のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 9】

EBVペプチドがLMP1ペプチド又はその断片を含む、請求項1から67のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 0】

EBVペプチドがLMP2Aペプチド又はその断片を含む、請求項1から67のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 1】

EBVペプチドがEBNA1ペプチド又はその断片を含む、請求項1から67のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 7 2】

1用量で約 5×10^6 個のCTLを対象に投与することを含む、請求項1から71のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 3】

1用量で約 1×10^7 個のCTLを対象に投与することを含む、請求項1から71のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 4】

1用量で約 1.5×10^7 個のCTLを対象に投与することを含む、請求項1から71のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 5】

1用量で約 2×10^7 個のCTLを対象に投与することを含む、請求項1から71のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 6】

複数の用量のCTLが、例えば用量を段階的に増加させて対象に投与される、請求項1から75のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 7】

用量が毎週投与される、請求項76に記載の方法。

【請求項 7 8】

用量が隔週で投与される、請求項76に記載の方法。

【請求項 7 9】

連続してより多数のCTLの4回用量を投与することを含む、請求項78に記載の方法。

【請求項 8 0】

5×10^6 個のCTLの第1用量、 1×10^7 個のCTLの第2用量、 1.5×10^7 個のCTLの第3用量、及び 2×10^7 個のCTLの第4用量を投与することを含む、請求項79に記載の方法。

【請求項 8 1】

対象がCTL投与の結果として重大な有害作用を経験しない、請求項1から80のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 2】

多発性硬化症を有する対象において養子免疫療法の有効性を評価することをさらに含み、

- (a) 対象からの脳脊髄液(CSF)の第1試料を取得すること、
- (b) CTL投与前の第1試料におけるCSF中の抗EBV IgGの量を決定すること、
- (c) 一定期間後、CTL投与後に対象からCSFの第2試料を取得すること、
- (d) 第2試料におけるCSF中の抗EBV IgGの量を決定すること

を含み、

第2試料中の抗EBV IgGの量が第1試料より少ない場合、疾患は安定している及び/又は進行していない、方法。

【請求項 8 3】

MSが、再発寛解型MS、二次進行型MS、一次進行型MS、又は進行性再発型MSである、請求項1から82のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 4】

MSが一次進行型MSである、請求項83に記載の方法。

【請求項 8 5】

対象の運動能力/バランス/手先の器用さ、睡眠、視力又は色覚、疲労、及び/又は尿意切迫感がCTL投与後に改善されている、請求項1から84のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 6】

対象のEDSSスコアが、CTL投与後も同じままである、請求項1から85のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 7】

対象のEDSSスコアがCTL投与後に少なくとも0.5減少する、請求項1から85のいずれか一

10

20

30

40

50

項に記載の方法。

【請求項 8 8】

対象のEDSSスコアがCTL投与後に少なくとも1.0減少する、請求項1から85のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 9】

MSを有する対象におけるCSF中の抗EBV IgGレベルを低減する方法であって、クラスⅠ MHC上に提示されるEBVペプチドに特異的に結合するT細胞受容体を発現する自家細胞傷害性T細胞(CTL)を対象に投与することを含む方法。

【請求項 9 0】

MSを有する対象における視力の改善、色覚の改善、又は視力低下の安定化の方法であって、クラスⅠ MHC上に提示されるEBVペプチドに特異的に結合するT細胞受容体を発現する自家細胞傷害性T細胞(CTL)を対象に投与することを含む方法。

10

【請求項 9 1】

MSを有する対象における運動能力、バランス、又は手先の器用さを改善する方法であって、クラスⅠ MHC上に提示されるEBVペプチドに特異的に結合するT細胞受容体を発現する自家細胞傷害性T細胞(CTL)を対象に投与することを含む方法。

【請求項 9 2】

MSを有する対象の睡眠を改善する方法であって、クラスⅠ MHC上に提示されるEBVペプチドに特異的に結合するT細胞受容体を発現する自家細胞傷害性T細胞(CTL)を対象に投与することを含む方法。

20

【請求項 9 3】

MSを有する対象の疲労を処置又は予防する方法であって、クラスⅠ MHC上に提示されるEBVペプチドに特異的に結合するT細胞受容体を発現する自家細胞傷害性T細胞(CTL)を対象に投与することを含む方法。

【請求項 9 4】

MSを有する対象の尿意切迫感を処置又は予防する方法であって、クラスⅠ MHC上に提示されるEBVペプチドに特異的に結合するT細胞受容体を発現する自家細胞傷害性T細胞(CTL)を対象に投与することを含む方法。

【請求項 9 5】

MSが再発寛解型MSである、請求項1から94のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 9 6】

MSが二次進行型MSである、請求項1から94のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9 7】

MSが一次進行型MSである、請求項1から94のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9 8】

MSが、一次進行型の進行性再発型MSである、請求項1から94のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9 9】

養子免疫療法について対象を選択する方法であって、

(a)対象からのT細胞を含む試料を取得すること、

(b)試料中の自家T細胞を単離すること、

(c)試料中の自家T細胞のEBV反応性を決定し、自家T細胞の少なくとも閾値割合(%)がEBV反応性である場合、養子免疫療法のために対象を選択することを含む方法。

40

【請求項 1 0 0】

閾値が1%である、請求項99に記載の方法。

【請求項 1 0 1】

閾値が2%である、請求項99に記載の方法。

【請求項 1 0 2】

閾値が3%である、請求項99に記載の方法。

50

【請求項 1 0 3】

閾値が5%である、請求項99に記載の方法。

【請求項 1 0 4】

閾値が10%である、請求項99に記載の方法。

【請求項 1 0 5】

閾値が20%である、請求項99に記載の方法。

【請求項 1 0 6】

養子免疫療法について対象を選択する方法であって、

(a)対象からのT細胞を含む試料を取得すること、

(b)試料中の自家T細胞を単離すること、

(c)CD107Aを発現する試料中の自家T細胞の割合(%)を決定し、自家T細胞の少なくとも特定の割合(%)がCD107Aを発現する場合、養子免疫療法のために対象を選択することを含む方法。

10

【請求項 1 0 7】

自家T細胞の少なくとも1%がCD107Aを発現する場合、養子免疫療法のために対象を選択する、請求項106に記載の方法。

【請求項 1 0 8】

自家T細胞の少なくとも3%がCD107Aを発現する場合、養子免疫療法のために対象を選択する、請求項106に記載の方法。

【請求項 1 0 9】

自家T細胞の少なくとも5%がCD107Aを発現する場合、養子免疫療法のために対象を選択する、請求項106に記載の方法。

20

【請求項 1 1 0】

自家T細胞の少なくとも10%がCD107Aを発現する場合、養子免疫療法のために対象を選択する、請求項106に記載の方法。

【請求項 1 1 1】

養子免疫療法について対象を選択する方法であって、

(a)対象からのT細胞を含む試料を取得すること、

(b)試料中の自家T細胞を単離すること、

(c)TNFを発現する試料中の自家T細胞の割合(%)を決定し、自家T細胞の少なくとも特定の割合(%)がTNFを発現する場合、養子免疫療法のために対象を選択することを含む方法。

30

【請求項 1 1 2】

自家T細胞の少なくとも1%がTNFを発現する場合、養子免疫療法のために対象を選択する、請求項111に記載の方法。

【請求項 1 1 3】

自家T細胞の少なくとも3%がTNFを発現する場合、養子免疫療法のために対象を選択する、請求項111に記載の方法。

【請求項 1 1 4】

自家T細胞の少なくとも5%がTNFを発現する場合、養子免疫療法のために対象を選択する、請求項111に記載の方法。

40

【請求項 1 1 5】

自家T細胞の少なくとも10%がTNFを発現する場合、養子免疫療法のために対象を選択する、請求項111に記載の方法。

【請求項 1 1 6】

養子免疫療法について対象を選択する方法であって、

(a)対象からのT細胞を含む試料を取得すること、

(b)試料中の自家T細胞を単離すること、

(c)IFN γ を発現する試料中の自家T細胞の割合(%)を決定し、自家T細胞の少なくとも特定の割合(%)がIFN γ を発現する場合、養子免疫療法のために対象を選択すること

50

を含む方法。

【請求項 1 1 7】

自家T細胞の少なくとも1%がIFN γ を発現する場合、養子免疫療法のために対象を選択する、請求項116に記載の方法。

【請求項 1 1 8】

自家T細胞の少なくとも3%がIFN γ を発現する場合、養子免疫療法のために対象を選択する、請求項116に記載の方法。

【請求項 1 1 9】

自家T細胞の少なくとも5%がIFN γ を発現する場合、養子免疫療法のために対象を選択する、請求項116に記載の方法。

10

【請求項 1 2 0】

自家T細胞の少なくとも10%がIFN γ を発現する場合、養子免疫療法のために対象を選択する、請求項116に記載の方法。

【請求項 1 2 1】

養子免疫療法について対象を選択する方法であって、

(a)対象からのT細胞を含む試料を取得すること、

(b)試料中の自家T細胞を単離すること、

(c)IL-2を発現する試料中の自家T細胞の割合(%)を決定し、自家T細胞の少なくとも特定の割合(%)がIL-2を発現する場合、養子免疫療法のために対象を選択することを含む方法。

20

【請求項 1 2 2】

自家T細胞の少なくとも1%がIL-2を発現する場合、養子免疫療法のために対象を選択する、請求項116に記載の方法。

【請求項 1 2 3】

自家T細胞の少なくとも3%がIL-2を発現する場合、養子免疫療法のために対象を選択する、請求項116に記載の方法。

【請求項 1 2 4】

自家T細胞の少なくとも5%がIL-2を発現する場合、養子免疫療法のために対象を選択する、請求項116に記載の方法。

【請求項 1 2 5】

自家T細胞の少なくとも10%がIL-2を発現する場合、養子免疫療法のために対象を選択する、請求項116に記載の方法。

30

【請求項 1 2 6】

養子免疫療法について対象を選択する方法であって、

(a)対象からのPMBC試料を取得すること、

(b)試料中の自家T細胞を単離すること、

(c)CD107a、IFN γ 、TNFa、及びIL-2を発現する試料中の自家T細胞の割合(%)を決定し、自家T細胞の少なくとも特定の割合(%)がCD107a、IFN γ 、TNFa、及びIL-2を発現する場合、養子免疫療法のために対象を選択すること

を含む方法。

40

【請求項 1 2 7】

自家T細胞の少なくとも1%がCD107a、IFN γ 、TNFa、及びIL-2を発現する場合、養子免疫療法のために対象を選択する、請求項126に記載の方法。

【請求項 1 2 8】

自家T細胞の少なくとも3%がCD107a、IFN γ 、TNFa、及びIL-2を発現する場合、養子免疫療法のために対象を選択する、請求項126に記載の方法。

【請求項 1 2 9】

自家T細胞の少なくとも5%がCD107a、IFN γ 、TNFa、及びIL-2を発現する場合、養子免疫療法のために対象を選択する、請求項126に記載の方法。

【請求項 1 3 0】

50

自家T細胞の少なくとも10%がCD107a、IFN γ 、TNF α 、及びIL-2を発現する場合、養子免疫療法のために対象を選択する、請求項126に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、2017年1月20日に出願された米国特許仮出願第62/448707号、及び2017年10月24日に米国特許仮出願第62/576349号に対する優先権の利益を主張するものであり、その各々は、全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

10

【0002】

自己免疫疾患、例えば多発性硬化症（MS）などは、身体自身の組織に対する異常な免疫反応から生じる病状である。MSは、身体自身の免疫細胞による、ミエリン、すなわち神経線維を囲む保護脂質殻の分解を特徴としている。

【0003】

エプスタイン・バーウイルス（EBV）は、ヒトヘルペスウイルス4としても知られ、偏在性ヘルペスウイルスである。最近、EBVへの曝露が、MSを含む自己免疫疾患の病因において素因となり得るか、又はそうでなければその病因に役割を果たし得ることが示されている。例えば、最近の研究では、MSと診断された個体が、健康な個体よりも神経組織中で凝集したB細胞においてより高レベルのEBV関連タンパク質を示すことが示されている。EBV感染B細胞の増加及び/又はこのような細胞の排除の不完全さが個体を多発性硬化症に罹りやすくし得ると仮定されている。

20

【発明の概要】

【0004】

MHC（例えばクラスI MHC）上に提示されるEBVペプチドに特異的に結合するT細胞受容体を発現する自家T細胞（例えば、細胞傷害性T細胞、すなわちCTL）を対象に投与することを含む、MS（例えば、再発寛解型MS、二次進行型MS、一次進行型MS、又は進行性再発型MS）を処置する方法が本明細書において提供される。一部の実施形態では、MSは一次進行型MSである。一部の実施形態では、本方法は、クラスI MHC上に提示されるEBVペプチドに特異的に結合するT細胞受容体を発現する自家T細胞（例えばCTL）を対象に投与することにより、対象においてMSの症状を改善又は安定化することを含む。また、クラスI MHC分子上に提示されるEBVペプチドに特異的に結合するT細胞受容体を発現する自家T細胞（例えばCTL）を対象に投与することにより、MSを有する対象のCSFにおける抗EBV IgGレベルを低減する方法が本明細書において提供される。

30

【0005】

一部の実施形態では、CTLの少なくとも1%、少なくとも5%、少なくとも（least）10%、少なくとも15%、又は少なくとも20%がCD107a、IFN γ 、TNF、又はIL-2を発現する。一部の実施形態では、CTLの少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも（least）40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、又は少なくとも80%がCD107a、IFN γ 、TNF、及びIL-2を発現する。CTLの少なくとも5%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、又は少なくとも30%はEBV反応性を有する。

40

【0006】

一部の実施形態において、EBVペプチドは、LMP1ペプチド又はその断片、LMP2Aペプチド又はその断片、及び/あるいはEBNA1ペプチド又はその断片を含む。一部の実施形態において、EBVペプチドは、表1に列挙された配列を含む。特定の態様において、対象からT細胞（例えばCTL）を含む試料を単離すること、MHC（例えばクラスI MHC）上に提示されるEBVペプチドに特異的に結合するT細胞受容体を発現するT細胞を生成すること、続いてT細胞を対象に投与することを含む、多発性硬化症（例えば、再発寛解型MS、二次進行型MS、一次進行型MS、又は進行性再発型MS）を処置する方法が本明細書において提供される。一部

50

の実施形態では、自家T細胞を含む試料(例えば、PBMC試料)を、MHC(例えばクラスⅠ MHC)上にEBVペプチドを提示する抗原提示細胞(APC)とともにインキュベートし、それにより試料中においてペプチド特異的T細胞(例えばペプチド特異的自家CTL)の増殖を誘導することにより、T細胞が生成される。一部の実施形態において、APCは、それをEBVペプチドをコードする核酸構築物(例えばAdE1-LMPpoly)と共にインキュベートし、それによりEBVペプチドを提示するようにAPCを誘導することにより、EBVペプチドを提示するようにし得る。一部の実施形態において、APCは、B細胞、抗原提示T細胞、樹状細胞、又は人工抗原提示細胞(例えば、CD80、CD83、41BB-L及び/又はCD86を発現する細胞系、例えばaK562細胞等)であり得る。一部の実施形態では、本方法は、増殖したペプチド特異的自家CTLによるCD107a、IFN γ 、TNF、又はIL-2の発現を分析すること、そして増殖したペプチド特異的自家CTLの少なくとも1%、少なくとも5%、少なくとも(least)10%、少なくとも15%、又は少なくとも20%がCD107a、IFN γ 、TNF、又はIL-2を発現する場合、ペプチド特異的自家CTLを対象に投与することをさらに含む。一部の実施形態では、ペプチド特異的自家CTLの少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも(least)40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、又は少なくとも80%がCD107a、IFN γ 、TNF、及びIL-2を発現する。ペプチド特異的自家CTLは、少なくとも5%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、又は少なくとも30%のペプチド特異的自家CTLがEBV反応性を有し得る。

10

【0007】

一部の実施形態において、EBVペプチドは、LMP1ペプチド又はその断片、LMP2Aペプチド又はその断片、及び/あるいはEBNA1ペプチド又はその断片を含む。一部の実施形態において、EBVペプチドは、表1に列挙された配列を含む。一部の実施形態では、MSは一次進行型MSである。

20

【0008】

一部の実施形態では、 5×10^6 、 1×10^7 、 1.5×10^7 又は 2×10^7 個の細胞(例えばCTL)を対象に投与する。一部の実施形態では、初回用量のT細胞(例えば、自家CTL)を投与し、続いて、例えば治療過程において段階的に増加する用量で、1以上の追加用量のT細胞(例えば、自家CTL)を投与する。一部の実施形態では、2以上、3以上、4以上、又は5以上の用量が投与される。T細胞(例えば、自家CTL)の量は、初回用量から追加用量で異なってもよい。例えば、低用量を最初に投与し、続いて高用量を投与し得る。一部の実施形態では、少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4又は少なくとも5の用量を対象に投与する。用量は、毎週又は隔週で投与し得る。一部の実施形態では、対象は、T細胞(例えば自家CTL)投与の結果として有害な影響を受けない。一部の実施形態では、本方法は、連続的により多数のCTLの4回用量を投与することを含む。一部の実施形態では、本方法は、第1用量の 5×10^6 個のCTL、第2用量の 1×10^7 個のCTL、第3用量の 1.5×10^7 個のCTL、及び第4用量の 2×10^7 個のCTLを投与することを含む。

30

【0009】

一部の態様において、本方法は、対象からの脳脊髄液(CSF)の第1試料を取得すること、第1試料におけるCSF中の抗EBV IgGの量を分析すること(好ましくは、CTL投与前)、一定期間後、対象からのCSFの第2試料を取得すること(好ましくは、CTL投与後)、第2試料におけるCSF中の抗EBV IgGの相対量を分析すること、そして第2試料における抗EBV IgGの量が第1試料よりも少ない場合、疾患は安定した及び/又は進行していないことにより、多発性硬化症を有する対象における養子免疫療法の効力を評価することをさらに含む。期間は、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、3カ月、6カ月、又は1年であり得る。

40

【0010】

一部の実施形態では、対象は、診断検査、例えばEDSS検査を受ける。一部の実施形態では、対象は、T細胞投与前及び後にEDSSスコアを受ける。T細胞投与後、EDSSスコアは同じままであってもよいし、又はEDSSスコアは低下してもよい(例えば、少なくとも0.5又は少なくとも1.0)。

【0011】

50

一部の態様において、対象からのT細胞（例えばCTL）を含む試料を取得すること、自家T細胞を単離すること、試料中の自家T細胞のEBV反応性を決定すること、そして自家T細胞の少なくとも閾値割合（％）（例えば、少なくとも1％、2％、3％、4％、5％、6％、7％、8％、9％、10％、11％、12％、13％、14％、15％、16％、17％、18％、19％、20％、21％、22％、23％、24％、25％、26％、27％、28％、29％、30％、40％、50％、60％、70％又は80％）がEBV反応性である場合、養子免疫療法のために対象を選択することにより、養子免疫療法について対象を選択する方法が本明細書において提供される。

【0012】

一部の態様において、対象からのT細胞（例えばCTL）を含む試料を取得すること、自家T細胞を単離すること、自家T細胞のCD107a、IFN γ 、TNF及び/又はIL-2発現を決定すること、そして自家T細胞の少なくとも閾値割合（％）（例えば、少なくとも1％、2％、3％、4％、5％、6％、7％、8％、9％、10％、11％、12％、13％、14％、15％、16％、17％、18％、19％、20％、21％、22％、23％、24％、25％、26％、27％、28％、29％、30％、40％、50％、60％、70％又は80％）がCD107a、IFN γ 、TNF、及び/又はIL-2を発現する場合、養子免疫療法のために対象を選択することにより、養子免疫療法について対象を選択する方法が本明細書において提供される。一部の実施形態では、対象はMS（例えば、再発寛解型MS、二次進行型MS、一次進行型MS、又は進行性再発型MS）を有する。

10

【図面の簡単な説明】

【0013】

【図1】図1には2つのパネル（A～B）があり、4年前の第1の治療過程の後、及び現在の検査でのこの年の再治療の後の、同じ患者における自家EBV特異的T細胞療法の前及び後のCSFを示す。(A) CSF IgGインデックス（正常範囲の上限を示す水平の点線と共に）。(B) 髄腔内IgG産生（IgG(loc)）は、Reiber and Felgenhauer（参考文献16）の式：
$$\text{IgG}(\text{loc}) (\text{mg/L}) = \{(\text{CSF IgG} \div \text{血清 IgG}) - [0.8 \times (\sqrt{((\text{CSF アルブミン} \div \text{血清 アルブミン})^2 + 15))}] + 1.8\} \times \text{血清 IgG}$$
により算出した。垂直線は、連続したT細胞注入である 5×10^6 個、 1×10^7 個、 1.5×10^7 個及び 2×10^7 個の細胞を示す。

20

【図2A】図2には2つの部分（A～B）があり、T細胞療法に対するT細胞産物と臨床反応のEBV特異的CD8+ T細胞反応性の間の相関を示す。

【図2B】図2には2つの部分（A～B）があり、T細胞療法に対するT細胞産物のEBV特異的CD8+ T細胞反応性と臨床反応の間の相関を示す。

30

【図3】図3は、脳のMRIでの疾患活性度を示す。

【発明を実施するための形態】

【0014】

概括

1つ以上のEBVエピトープ（例えば、本明細書に開示されるEBVエピトープ）を認識する自家T細胞（例えばCTL）を用いて対象における多発性硬化症（例えば、再発寛解型MS、二次進行型MS、一次進行型MS、又は進行性再発型MS）を処置する方法が本明細書で提供される。一部の実施形態において、本方法はさらに、対象からT細胞を含む試料を単離すること、EBVペプチド（例えば、本明細書に開示されるEBVペプチド）を提示するAPCと共にT細胞をインキュベートすること、MHC上に提示されるEBVペプチドを認識するT細胞を生成することを含む。また、T細胞の投与前及び後の両方において対象から脳脊髄液（CSF）の試料を取得すること、及びCSF中の抗EBV IgGの相対量を分析することにより、多発性硬化症を有する対象における養子免疫療法の効果を評価する方法が本明細書において提供される。

40

【0015】

定義

便宜上、本明細書、実施例及び添付の特許請求の範囲で使用される特定の用語をここに集める。

【0016】

冠詞「1つの(a)」及び「1つの(an)」は、本明細書において、その冠詞の文法的目的語

50

の1つ又は1つ超(すなわち、少なくとも1つ)を指すために使用される。例として、「1つの要素」とは、1つの要素又は1を超える要素を意味する。

【0017】

本明細書で使用する時、用語「投与する」とは、医薬品又は組成物を対象に提供することを意味し、限定されないが、医療従事者による投与及び自己投与が含まれる。このような薬剤には、例えば、本明細書に記載のペプチド、本明細書において提供される抗原提示細胞及び/又は本明細書において提供されるT細胞が含有され得る。

【0018】

用語「アミノ酸」とは、アミノ官能基と酸官能基の両方を含み、天然アミノ酸のポリマーに含まれることができる天然又は合成のすべての分子を包含するものとする。例示的なアミノ酸としては、天然アミノ酸、その類似体、誘導体及び同族体、変異体側鎖を有するアミノ酸類似体、並びに上記のいずれかのすべての立体異性体が挙げられる。

10

【0019】

「結合する」又は「相互作用する」という用語は、例えば生理学的条件下での静電相互作用、疎水性相互作用、イオン性相互作用及び/又は水素結合相互作用による、2つの分子間、例えば、TCRとペプチド/MHCとの間の、安定な会合(association)であり得る、会合を指す。

【0020】

「生物学的試料」、「組織試料」、又は単に「試料」という用語は、それぞれ、対象の組織から得られた細胞の集合体を指す。組織試料の供給源は、新鮮な、凍結された及び/又は保存された臓器、組織試料、生検又は吸引物からのような固体組織、血液又は任意の血液成分、血清、血液、体液、例えば、脊髄液、羊水、腹水又は間質液、尿、唾液、糞便、涙液、又は対象の妊娠若しくは発生の任意の時点からの細胞であり得る。

20

【0021】

本明細書で使用する時、用語「サイトカイン」とは、細胞の機能に影響を及ぼし、免疫、炎症又は造血反応において細胞間の相互作用を調節する分子である任意の分泌型ポリペプチドを指す。サイトカインは、どの細胞がそれらを産生するかにかかわらず、モノカイン及びリンホカインを含むがこれらに限定されない。例えば、モノカインは、一般に、マクロファージ及び/又は単球などの単核細胞によって産生及び分泌されると言われている。しかしながら、ナチュラルキラー細胞、線維芽細胞、好塩基球、好中球、内皮細胞、脳アストロサイト、骨髄間質細胞、表皮ケラチノサイト及びBリンパ球などの他の多くの細胞もモノカインを産生する。リンホカインは一般にリンパ球細胞によって産生されると言われている。サイトカインの例としては、限定されるものではないが、インターロイキン-1(IL-1)、インターロイキン-2(IL-2)、インターロイキン-6(IL-6)、インターロイキン-8(IL-8)、腫瘍壊死因子アルファ(TNF α)、及び腫瘍壊死因子ベータ(TNF β)が挙げられる。

30

【0022】

用語「エピトープ」とは、抗体又はTCRに特異的に結合することができるタンパク質決定基を意味する。エピトープは、通常、分子の化学的に活性な表面基、例えば、アミノ酸又は糖側鎖からなる。特定のエピトープは、抗体が結合することができるアミノ酸の特定の配列によって規定することができる。

40

【0023】

本明細書で使用する時、「薬学的に許容される」という語句は、健全な医学的判断の範囲内で、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応、又は他の問題若しくは合併症を伴わないで、合理的な利益/リスク比に見合った、ヒト及び動物の組織と接触して使用するのに適した薬剤、化合物、材料、組成物、及び/又は剤形を指す。

【0024】

本明細書で使用する時、「薬学的に許容される担体」という語句は、1つの臓器若しくは生体の部分から別の臓器若しくは生体の部分に運ぶか又は輸送することに関与する、薬学的に許容される材料、組成物又はビヒクル、例えば、液体若しくは固体の充填剤、希

50

釈剤、賦形剤、又は溶媒をカプセル化している材料などを意味する。それぞれの担体は、製剤の他の成分と相溶性を有し、患者に有害でないという意味で「許容される」ものでなければならない。薬学的に許容される担体として役立ち得る材料の一部の例としては、以下が挙げられる：(1)糖、例えば、ラクトース、グルコース及びスクロース、(2)デンプン、例えば、トウモロコシデンプン及びジャガイモデンプン、(3)セルロース及びその誘導体、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース及び酢酸セルロース、(4)粉末状トラガカント、(5)麦芽、(6)ゼラチン、(7)タルク、(8)賦形剤、例えば、カカオバター及び坐薬ワックス、(9)油、例えば、ピーナッツ油、綿実油、サフラワー油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油及び大豆油、(10)グリコール、例えば、プロピレングリコール、(11)ポリオール、例えば、グリセリン、ソルビトール、マンニトール及びポリエチレングリコール、(12)エステル、例えば、オレイン酸エチル及びラウリン酸エチル、(13)寒天、(14)緩衝化剤、例えば、水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウム、(15)アルギン酸、(16)発熱物質不含水、(17)等張性生理食塩水、(18)リンゲル液、(19)エチルアルコール、(20)pH緩衝化溶液、(21)ポリエステル、ポリカーボネート及び/又はポリ無水物、及び(22)医薬製剤に使用される他の非毒性適合物質。

10

20

30

40

50

【0025】

「ポリヌクレオチド」及び「核酸」なる語は互換的に用いられる。それらは、デオキシリボヌクレオチド、リボヌクレオチド又はそれらの類似体のいずれであれ、任意の長さのヌクレオチドの重合形態を指す。ポリヌクレオチドは任意の三次元構造を有してもよく、任意の機能を果たしうる。以下のものはポリヌクレオチドの非限定的な例である：遺伝子又は遺伝子断片のコード又は非コード領域、連鎖解析から定められる遺伝子座、エクソン、イントロン、メッセンジャーRNA(mRNA)、トランスファーRNA、リボソームRNA、リボザイム、cDNA、組換えポリヌクレオチド、分岐ポリヌクレオチド、プラスミド、ベクター、任意の配列の単離DNA、任意の配列の単離RNA、核酸プローブ及びプライマー。ポリヌクレオチドは修飾ヌクレオチド、例えばメチル化ヌクレオチド及びヌクレオチド類似体を含む。ヌクレオチド構造に対する修飾は、存在する場合には、重合体の構築の前又は後で施されうる。ポリヌクレオチドは、例えば標識成分との結合(コンジュゲート化)によって、さらに修飾されうる。本明細書で提供されている全ての核酸配列において、UヌクレオチドはTヌクレオチドと交換可能である。

【0026】

本明細書で使用するとき、状態を「予防する」治療薬は、障害又は状態の発症前に統計試料(statistical sample)に投与された場合、処置されていない対照試料と比較して、処置された試料における障害若しくは状態の発生を低下させ、又は処置されていない対照試料と比較して、障害若しくは状態の1つ以上の症状の発症を遅延させるか若しくはその重症度を低下させる化合物を指す。

【0027】

本明細書で使用するとき、「特異的結合」とは、TCRがMHC(例えばクラスI MHC又はクラスII MHC)上に提示されたペプチドに結合する能力を指す。典型的には、TCRは、少なくとも約 10^{-4} M以下の K_D のアフィニティでそのペプチド/MHCに特異的に結合し、そして非特異的かつ無関係のペプチド/MHC複合体(例えば、BSAペプチド又はカゼインペプチドを含むもの)への結合に対するアフィニティよりも少なくとも10倍小さい、少なくとも100倍小さい、又は少なくとも1000倍小さいアフィニティ(K_D により表されるようなもの)で所定の抗原/結合パートナーに結合する。

【0028】

本明細書で使用するとき、用語「対象」は、処置又は治療のために選択されたヒト又は非ヒト動物を意味する。

【0029】

本明細書で使用する「治療有効量」及び「有効量」という語句は、任意の医学的処置に適用可能な合理的な利益/リスク比で、対象の少なくとも、細胞の部分集団において所望の治療効果を生じさせるのに有効な薬剤の量を意味する。

【 0 0 3 0 】

本明細書で使用する時、対象における疾患を「処置(治療)する」又は疾患を有する若しくは疾患を有する疑いのある対象を「処置(治療)する」という用語は、疾患の少なくとも1つの症状が減少する又は悪化するのを妨げるように、対象に医薬的処置、例えば本明細書に記載するCTLの投与を施すことを指す。

【 0 0 3 1 】

用語「ベクター」とは、それによって生物、細胞又は細胞成分間で核酸を増殖及び/又は移動させることができる手段を指す。ベクターとしては、プラスミド、ウイルス、バクテリオファージ、プロウイルス、ファージミド、トランスポゾン、及び人工染色体などが挙げられ、これらは自律的に複製することができてもできなくてもよく、又は宿主細胞の染色体に組み込まれてもよい。

10

【 0 0 3 2 】

ペプチド

一部の実施形態では、MHC (例えばクラスⅠ MHC) 上に提示されるEBVエピトープを含むペプチドに特異的に結合するTCRを発現する自家T細胞 (例えばCTL) を用いて多発性硬化症 (例えば、再発寛解型MS、二次進行型MS、一次進行型MS、又は進行性再発型MS) を処置する方法が本明細書において提供される。一部の実施形態では、例えば、T細胞 (すなわち自家T細胞) を含む試料を、本明細書に記載されているEBVエピトープの1つ以上を提示する抗原提示細胞(APC) (例えば、クラスⅠ MHC複合体上にEBVエピトープを含む本明細書に記載されているペプチドを提示するAPC) とともにインキュベートすることによって、この

20

【 0 0 3 3 】

一部の実施形態では、本明細書において提供されるペプチドは、任意のEBVウイルスタンパク質の配列 (例えば、任意のEBVタンパク質の少なくとも5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19又は20個の連続したアミノ酸の配列) を含む。一部の実施形態では、本明細書において提供されるペプチドは、EBVウイルスタンパク質の25、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11又は10個以下の連続したアミノ酸を含む。

【 0 0 3 4 】

一部の実施形態では、本明細書において提供されるペプチドは、LMP1の配列 (例えば、LMP1の少なくとも5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19又は20個の連続したアミノ酸の配列) を含む。一部の実施形態では、本明細書において提供されるペプチドは、LMP1の25、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11又は10個以下の連続したアミノ酸を含む。例示的なLMP1アミノ酸配列を以下(配列番号1)に提供する：

30

```
1  mddlergpp gprprgrpp lssyalall llllallfwl yiimsnwtgg allvlyafal
61  mlviiiiliif ifrrdlcpl galcllllmi tllllalwnl hgqalylgiv lfifgcllvl
121 giwvyfleil wrlgatiwql lafflaaffld illliialyl qqnwwtllvd llwlllflai
181 liwmyyhgqr hsdehhhdss lphppqatdd ssnhdsnsn egrhhllvsg agdapplcsq
241 nlgapgggpd ngpqdpdntd dngpqdpdnt ddngphdplp qdpdntddng pqdpdntddn
301 gphdplphnp sdsagndgpp pnltteevenk ggdrpppsmt dggggdphlp tlllgtsgsg
361 gddddphgvp qlsydd
```

40

【 0 0 3 5 】

一部の実施形態では、本明細書において提供されるペプチドは、LMP2Aの配列 (例えば、LMP2Aの少なくとも5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19又は20個の連続したアミノ酸の配列) を含む。一部の実施形態では、本明細書において提供されるペプチドは、LMP2Aの25、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11又は10個以下の連続したアミノ酸を含む。例示的なLMP2Aアミノ酸配列を以下(配列番号2)に提供する：

```
1  mgslemvpmg agppspggdp dgddggnnsq ypsasgsdgn tptppndeer esneeppppy
61  edldwngndr hsdypplgnq dpslylgqh dgndglpppp ysprddssqh iyeeagrgsm
121 npvcplpiva pylfwlaaia ascftasvst vvtatglals llllaavass yaaaqrklit
181 pvtvltavvt ffaicltwri edppfnslif allaaagglq giyvlvmlvl lilayrrrrwr
```

50

241 rltvcggimf lacvlvlivd avlqlspllg avtvvsmtil llafvlwlss pggltlga
 301 lltlaaalal lasliilgtln lttmfilml wtlvvllics scsscpltki llarlflyal
 361 allllasali aggsilqtnf kslsstefip nlfcmllliv agilfilail tewgsgnrty
 421 gpvfmclggl ltmvagavwl tvmtntllsa wiltagflif ligfalfgvi rccryccyy
 481 ltleseerpp tpyrntv

【 0 0 3 6 】

一部の実施形態では、本明細書において提供されるペプチドは、EBNA1の配列(例えば、EBNA1の少なくとも5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19又は20個の連続したアミノ酸の配列)を含む。一部の実施形態では、本明細書において提供されるペプチドは、EBNA1の25、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11又は10個以下の連続したアミノ酸を含む。例示的なEBNA1アミノ酸配列を以下(配列番号3)に提供する:

10

1 pffhvpgead yfeylqeggp dgepdvppga ieggpaddpg egpstgprgq gdgrrkkgg
 61 wfgkhrqggg snpkfeniae glrvllarsh vertteegtw vagvfvyggs ktslynllrg
 121 talaipqcrl tplsrlpfgm apggppqpgp lresivcyfm vflqthifae vlkdaikdlv
 181 mtkpaptcni kvttcsfddg vdlppwfppm vegaaaegdd gddgdegddg degeegqe

【 0 0 3 7 】

一部の実施形態では、ペプチドは、表1に列挙されたエピトープの配列を含む。

【 0 0 3 8 】

【 表 1 】

表 1: 例示的な EBV ウイルスタンパク質エピトープ

20

エピトープ配列	HLA 拘束性	配列番号
CLGGLTMV	A*02	4
FLYALALL	A*02	5
YLQQNWWTL	A*02, A*68, A*69	6
YLLEMLWRL	A*02	7
ALLVLYSFA	A*02	8
LLSAWILTA	A*0203	9
LTAGFLIFL	A*0206	10
SSCSCPLSKI	A*11	11
PYLFWLAA	A*23, A*24, A*30	12
TYGPVFMCL	A*24	13
VMSNTLLSAW	A*25	14
CPLSKILL	B*08	15
RRRWRLTV	B*27	16
IEDPPFNSL	B*40	17
IALYLQQNW	B*57, B*58	18
MSNTLLSAW	B*58	19
VLKDAIKDL	A*0203	20
RPQKRPSCI	B*07	21
IPQCRLTPL	B*07	22
YNLRRGTAL	B*08	23
HPVGEADYFEY	B*35	24
LSRLPFGMA	B*57	25
FVYGGSKTSL	Cw*03	26

30

40

【 0 0 3 9 】

一部の実施形態では、本明細書において提供されるペプチドは、2つ以上のEBVエピトープ

50

ブを含む。一部の実施形態では、本明細書において提供されるペプチドは、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19又は20個のEBVエピトープを含む。例えば、一部の実施形態では、本明細書において提供されるペプチドは、リンカー(例えば、ポリペプチドリナー)によって連結された2つ以上のEBVエピトープを含む。

【0040】

一部の実施形態では、ペプチドの配列は、1つ以上(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個以上)の保存的配列修飾を除いてEBVウイルスタンパク質配列を含む。本明細書で使用する時、用語「保存的配列修飾」は、TCRとMHC上に提示されたアミノ酸配列を含有するペプチドとの間の相互作用に有意に影響しないか又はそれを変更しないアミノ酸修飾を指すことが意図される。このような保存的修飾には、アミノ酸の置換、付加(例えば、ペプチドのN末端又はC末端へのアミノ酸の付加)及び欠失(例えば、ペプチドのN末端又はC末端からのアミノ酸の欠失)が含まれる。保存的アミノ酸置換は、アミノ酸残基が、類似の側鎖を有するアミノ酸残基で置換されるものである。類似した側鎖を有するアミノ酸残基のファミリーは、当該技術分野において定義されている。これらのファミリーには、塩基性側鎖を有するアミノ酸(例えば、リジン、アルギニン、ヒスチジン)、酸性側鎖を有するアミノ酸(例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸)、非荷電極性側鎖を有するアミノ酸(例えば、グリシン、アスパラギン、グルタミン、セリン、スレオニン、チロシン、システイン、トリプトファン)、非極性側鎖を有するアミノ酸(例えば、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン)、ベータ分岐側鎖を有するアミノ酸(例えば、スレオニン、バリン、イソロイシン)及び芳香族側鎖を有するアミノ酸(例えば、チロシン、フェニルアラニン、トリプトファン、ヒスチジン)が含まれる。したがって、本明細書に記載されているペプチドの1つ以上のアミノ酸残基は、同じ側鎖ファミリーからの他のアミノ酸残基で置換することができ、変更されたペプチドは、当該技術分野において公知である方法を使用してTCR結合の保持について試験することができる。修飾は、当該技術分野において公知である標準的な技術、例えば、部位特異的突然変異誘発及びPCR媒介性突然変異誘発によって抗体に導入することができる。

【0041】

一部の実施形態では、本明細書において提供されるペプチドは、EBVウイルスタンパク質配列(例えば、EBVウイルスタンパク質の断片の配列)と少なくとも80%、85%、90%、95%又は100%同一である配列を含む。2つのアミノ酸配列の同一性パーセントを決定するために、配列は、最適な比較目的のためにアライメントされる(例えば、最適なアライメントのために第1及び第2のアミノ酸配列の一方又は両方にギャップを導入することができ、非同義配列は、比較目的のために無視することができる)。次に、対応するアミノ酸位置のアミノ酸残基を比較する。第1の配列における位置が第2の配列における対応する位置と同じアミノ酸残基によって占有される場合、それらの分子はその位置で同一である。2つの配列間の同一性パーセントは、2つの配列の最適なアライメントのために導入される必要があるギャップの数、及び各ギャップの長さを考慮に入れた上での、配列によって共有される同一位置の数の関数である。

【0042】

一部の実施形態では、ペプチドは、キメラペプチド又は融合ペプチドである。本明細書で使用する時、「キメラペプチド」又は「融合ペプチド」は、本質的に連結されていない配列を有する別個のペプチドに連結された、本明細書において提供される配列を有するペプチドを含む。例えば、別個のペプチドは、本明細書において提供されるペプチドのN末端又はC末端に、ペプチド結合を介して直接的に、又は化学リンカーを介して間接的に融合することができる。一部の実施形態では、本明細書において提供されるペプチドは、別個のEBVエピトープを含む別のペプチドに連結される。一部の実施形態では、本明細書において提供されるペプチドは、他のウイルス性疾患及び/又は感染性疾患由来のエピトープを含むペプチドに連結される。

【0043】

本明細書において提供されるキメラペプチド又は融合ペプチドは、標準的な組換えDNA技術によって產生することができる。例えば、異なるペプチド配列をコードするDNA断片は、従来の技術に従って、例えば、ライゲーションのための平滑末端化又は突出末端化(stagger-ended)末端、適切な末端を提供するための制限酵素消化、必要に応じて付着端の補完、望ましくない接続を避けるためのアルカリホスファターゼ処理、及び酵素ライゲーションを使用することによって、インフレームでライゲートされる。別の実施形態では、融合遺伝子は、自動DNA合成装置を含む従来の技術によって合成することができる。あるいは、遺伝子断片のPCR増幅は、2つの連続した遺伝子断片の間に相補的な突出部を生じさせるアンカープライマーを使用して行うことができ、その後、アニーリングし、再増幅してキメラ遺伝子配列を生成することができる(例えば、Current Protocols in Molecular Biology、Ausubelら編、John Wiley & Sons: 1992を参照されたい)。さらに、すでに融合部分をコードする多数の発現ベクターが市販されている。

【0044】

本明細書において提供されるペプチドは、標準的なタンパク質精製技術を使用して適切な精製スキームによって細胞又は組織源から単離することができ、組換えDNA技術によって產生することができ、且つ/又は標準的なペプチド合成技術を使用して化学的に合成することができる。本明細書に記載されているペプチドは、本発明のペプチド(複数可)をコードするヌクレオチドの発現によって、原核宿主細胞又は真核宿主細胞において產生することができる。あるいは、このようなペプチドは、化学的方法によって合成することができる。組換え宿主における異種ペプチドの発現、ペプチドの化学合成、及びインビトロ翻訳の方法は、当該技術分野において周知であり、さらに、参照により本明細書に組み込まれるManiatisら、Molecular Cloning: A Laboratory Manual (1989)、第2版、Cold Spring Harbor, N. Y., Berger及びKimmel、Methods in Enzymology、152巻、Guide to Molecular Cloning Techniques (1987)、Academic Press, Inc., San Diego, Calif., Merrifield, J. (1969) J. Am. Chem. Soc. 91:501、Chaiken I. M. (1981) CRC Crit. Rev. Biochem. 11:255、Kaiserら(1989) Science 243:187、Merrifield, B. (1986) Science 232:342、Kent, S. B. H. (1988) Annu. Rev. Biochem. 57:957、Offord, R. E. (1980) Semi-synthetic Proteins、Wiley Publishingに記載されている。

【0045】

特定の態様では、本明細書に記載されているペプチドをコードする核酸分子が本明細書において提供される。一部の実施形態では、核酸分子はベクターである。一部の実施形態では、核酸分子は、本明細書に記載されている核酸分子を含むウイルスベクター、例えば、アデノウイルスベースの発現ベクターである。一部の実施形態では、本明細書において提供されるベクターは、本明細書において提供される複数のエピトープ(例えば、ポリエピトープとして)をコードする。一部の実施形態では、本明細書において提供されるベクターは、本明細書において提供される少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19又は20個のエピトープ(例えば、表1に提供されるエピトープ)をコードする。

【0046】

一部の実施形態では、ベクターはAdE1-LMPpolyである。AdE1-LMPpolyベクターは、Gly-Ala反復欠乏型EBNA1配列に融合させたLMP1及びLMP2由来の規定されたCTLエピトープのポリエピトープをコードする。AdE1-LMPpolyベクターは、例えば、各々が参照により本明細書に組み込まれるSmithら、Cancer Research 72:1116 (2012)、Duraismamyら、Cancer Research 64:1483~9 (2004)、Smithら、J. Immunol 117:4897~906に記載されている。

【0047】

本明細書で使用する時、用語「ベクター」とは、それに連結されている別の核酸を輸送することができる核酸分子を指す。ベクターの1つのタイプは「プラスミド」であり、追加のDNAセグメントがライゲートされ得る環状二本鎖DNAループを指す。別のタイプのベクターはウイルスベクターであり、追加のDNAセグメントはウイルスゲノムにライゲートされ得る。特定のベクターは、それらが導入される宿主細胞(例えば、細菌の複製起点を

有する細菌ベクター、エピソーム哺乳動物ベクター)において自律的複製することができる。他のベクター(例えば、非エピソーム哺乳動物ベクター)は、宿主細胞への導入時に宿主細胞のゲノムに組み込まれ、それにより宿主ゲノムとともに複製することができる。さらに、特定のベクターは、遺伝子の発現を指示することができる。このようなベクターは、本明細書において「組換え発現ベクター」(又は単に「発現ベクター」と呼ばれる。一部の実施形態では、発現ベクター中で1つ以上の調節配列(例えば、プロモーター)に機能的に連結された核酸が、本明細書において提供される。一部の実施形態では、細胞は、本明細書において提供される核酸を転写し、それにより本明細書に記載されているペプチドを発現する。核酸分子は、細胞のゲノムに組み込まれ得、又はそれは染色体外にあり得る。

10

【0048】

一部の実施形態では、本明細書に記載されている核酸(例えば、本明細書に記載されているペプチドをコードする核酸)を含有する細胞が本明細書において提供される。細胞は、例えば、原核生物、真核生物、哺乳動物、鳥類、マウス及び/又はヒトであり得る。一部の実施形態では、細胞は哺乳動物細胞である。一部の実施形態では、細胞はAPC(例えば、抗原提示T細胞、樹状細胞、B細胞、又はaK562細胞)である。本方法において、本明細書に記載されている核酸は、例えば送達ビヒクルを伴わない核酸として、送達試薬と組み合わせて、細胞に投与することができる。一部の実施形態では、当該技術分野において公知である任意の核酸送達方法を、本明細書に記載されている方法において使用することができる。適した送達試薬としては、限定されないが、例えば、Mirus Transit TKO親油性試薬、リポフェクチン、リポフェクタミン、セルフェクチン、ポリカチオン(例えば、ポリリジン)、アテロコラーゲン、ナノプレックス及びリボソームが挙げられる。本明細書に記載されている方法の一部の実施形態では、リボソームが、細胞又は対象に核酸を送達するために使用される。本明細書に記載されている方法における使用に適したリボソームは、標準的な小胞形成脂質から形成することができ、これは、一般的に、中性又は負に荷電したリン脂質及びステロール、例えば、コレステロールを含む。脂質の選択は、一般的に、因子、例えば、所望のリボソームサイズ及び血流中のリボソームの半減期を考慮することによって導かれる。リボソームを調製するための種々の方法が公知であり、例えば、それらの開示全体が参照により本明細書に組み込まれるSzokaら、(1980)、Ann. Rev. Biophys. Bioeng. 9:467、並びに米国特許第4,235,871号、同第4,501,728号、同第4,837,028号及び同第5,019,369号に記載されている。

20

30

【0049】

自家T細胞

MHC上に提示されるEBVペプチドに特異的に結合するT細胞受容体を発現する自家T細胞(例えばCTL)を対象に投与することにより、多発性硬化症(例えば、再発寛解型MS、二次進行型MS、一次進行型MS、又は進行性再発型MS)を処置する方法が本明細書において提供される。一部の実施形態では、MHCはクラスI MHCである。一部の実施形態では、MHCはクラスII MHCである。

【0050】

一部の実施形態では、本明細書に記載されているペプチド(例えば、LMP1、LMP2A、又はEBNA1エピトープ配列を含むペプチド)を提示するAPCが本明細書において提供される。一部の実施形態では、APCは、B細胞、抗原提示T細胞、樹状細胞、又は人工抗原提示細胞(例えば、aK562細胞)である。

40

【0051】

本プロセスで使用するための樹状細胞は、患者試料からPBMCを採取し、それらをプラスチックに付着させることによって調製することができる。一般的に、単球集団は留まり、他の全ての細胞を洗い流すことができる。次に、付着細胞集団をIL-4及びGM-CSFで分化させ、単球由来の樹状細胞を産生させる。これらの細胞は、IL-1 β 、IL-6、PGE-1及びTNF- α (樹状細胞の表面上の重要な共刺激分子をアップレギュレートする)の添加によって成熟され得、その後、本明細書において提供されるペプチドの1つ以上で形質導入される。

50

【0052】

いくつかの実施形態では、APCは、人工抗原提示細胞、例えばaK562細胞などである。いくつかの実施形態では、人工抗原提示細胞は、CD80、CD83、41BB-L及び/又はCD86を発現するように操作されている。aK562細胞などの人工抗原提示細胞の例は、米国特許出願公開第2003/0147869号（参照により本明細書に組み入れられる）に記載されている。

【0053】

特定の態様において、本明細書に記載のEBVエピトープを含むペプチド及び/又はEBVエピトープをコードする核酸とAPCとを接触させることを含む、1つ以上のEBVエピトープを提示するAPCの生成方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、APCは照射される。一部の実施形態では、本明細書に記載されているペプチド（例えば、LMP1、LMP2A又はEBNA1エピトープ配列を含むペプチド）を提示するAPC。本明細書に記載されているペプチドを提示する細胞は、当該技術分野において公知である標準的な技術によって產生することができる。例えば、細胞にパルスを与えてペプチド取り込みを促進し得る。一部の実施形態では、細胞は、本明細書において提供されるペプチドをコードする核酸をトランスフェクトされる。本明細書に記載されているペプチドで細胞をパルスするステップを含む、抗原提示細胞（APC）を產生する方法が本明細書において提供される。抗原提示細胞を產生する例示的な例は、WO2013088114号に見ることができ、その全体が本明細書に組み込まれる。

10

【0054】

一部の実施形態において、MHC上に提示された本明細書に記載のペプチドを認識するTCR（例えば、 $\alpha\beta$ TCR又は $\gamma\delta$ TCR）を発現するT細胞（例えば、CD4 T細胞及び/又はCD8 T細胞）が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、T細胞は、クラスI MHC上に提示される本明細書に記載のペプチドを認識するTCRを発現するCD8 T細胞（例えばCTL）である。いくつかの実施形態では、T細胞は、クラスII MHC上に提示される本明細書に記載のペプチドを認識するCD4 T細胞（例えばヘルパーT細胞）である。

20

【0055】

一部の実施形態では、本明細書に記載のEBVエピトープの1つ以上を認識するT細胞（例えば、自家CTL）を生成する、活性化する及び/又は増殖を誘導する方法が本明細書において提供される。一部の実施形態では、自家T細胞を含む試料（すなわち、PBMC試料）は、本明細書において提供されるAPC（例えば、クラスI MHC複合体上にEBVエピトープを含むペプチドを提示するAPC）とともに培養物中でインキュベートされる。一部の実施形態では、APCは、T細胞が得られた対象に対して自家である。一部の実施形態では、APCは、T細胞が得られた対象に対して自家ではない。一部の実施形態では、T細胞を含有する試料は、本明細書において提供されるAPCとともに2回以上インキュベートされる。一部の実施形態では、T細胞は、少なくとも1つのサイトカインの存在下でAPCとともにインキュベートされる。一部の実施形態では、サイトカインは、IL-4、IL-7及び/又はIL-15である。APCを使用してT細胞の増殖を誘導するための例示的な方法は、例えば、米国特許出願公開第2015/0017723号に提供され、これは、参照により本明細書に組み込まれる。

30

【0056】

一部の実施形態では、有効量の組成物を対象に投与することにより対象において多発性硬化症を処置及び/又は予防するために使用される、本明細書において提供されるT細胞及び/又はAPCを含む組成物（例えば治療用組成物）が、本明細書において提供される。いくつかの態様では、組成物（例えば、自家CTLを含む組成物などの医薬組成物）を使用して多発性硬化症を処置する方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態において、組成物は、本明細書に提供されている複数の（例えば、2つ以上の）CTLの組み合わせを含む。

40

【0057】

治療方法

一部の実施形態では、本明細書において提供される自家T細胞（例えば自家CTL）を対象に投与することによって、対象におけるMS（例えば一次進行型MS）を処置する方法が、本

50

明細書において提供される。一部の実施形態では、MSは、再発寛解型MS、二次進行型MS、一次進行型MS又は進行性再発型MSである。一部の実施形態では、自家T細胞は、末梢血単核球試料から単離される。自家T細胞によるバイオマーカーの発現を、任意の好適な方法、例えばフローサイトメトリにより評価し得る。一部の実施形態では、自家T細胞は、EBVウイルスペプチドを含むベクター（例えば、AdE1-LMPpoly）により刺激される。一部の実施形態では、自家T細胞はウイルスベクターにより刺激され、フローサイトメトリによりソートされる。例えば、自家T細胞は、実施例2に例示したプロトコルに従って表面染色を受けうる。一部の実施形態では、自家T細胞は、CD107Aに特異的な1種以上の抗体と共にインキュベートされ、続いてフローサイトメトリによりソートされる。一部の実施形態では、自家T細胞は、細胞内サイトカインに結合する1種以上の抗体、例えばIFN γ 、IL-2、及び/又はTNFに特異的な抗体と共にインキュベートされる。一部の実施形態では、自家T細胞は、細胞内サイトカインに対する抗体と共にインキュベートされ、続いてフローサイトメトリによりソートされる。

10

【0058】

一部の態様において、対象からのPMBC試料を取得すること、自家T細胞を単離すること、自家T細胞のEBV反応性を決定すること、そして自家T細胞の少なくとも1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、40%、50%、60%、70%又は80%がEBV反応性である場合、養子免疫療法のために対象を選択することにより、養子免疫療法について対象を選択する方法が本明細書に提供される。

20

【0059】

一部の態様において、対象からのT細胞（例えばCTL）を含む試料を取得すること、自家T細胞を単離すること、自家T細胞のCD107A発現を決定すること、そして自家T細胞の少なくとも1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、40%、50%、60%、70%又は80%がCD107Aを発現する場合、養子免疫療法のために対象を選択することにより、養子免疫療法について対象を選択する方法が本明細書に提供される。

【0060】

一部の態様において、対象からのT細胞（例えばCTL）を含む試料を取得すること、自家T細胞を単離すること、自家T細胞のIFN γ 発現を決定すること、そして自家T細胞の少なくとも1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、40%、50%、60%、70%又は80%がIFN γ を発現する場合、養子免疫療法のために対象を選択することにより、養子免疫療法について対象を選択する方法が本明細書に提供される。

30

【0061】

一部の態様において、対象からのT細胞（例えばCTL）を含む試料を取得すること、自家T細胞を単離すること、自家T細胞のTNF発現を決定すること、そして自家T細胞の少なくとも1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、40%、50%、60%、70%又は80%がTNFを発現する場合、養子免疫療法のために対象を選択することにより、養子免疫療法について対象を選択する方法が本明細書に提供される。

40

【0062】

一部の態様において、対象からのT細胞（例えばCTL）を含む試料を取得すること、自家T細胞を単離すること、自家T細胞のIL-2発現を決定すること、そして自家T細胞の少なくとも1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、40%、50%、60%、70%又は80%がIL-2を発現する場合、養子免疫療法

50

のために対象を選択することにより、養子免疫療法について対象を選択する方法が本明細書に提供される。

【 0 0 6 3 】

一部の実施形態では、本方法は、対象からのT細胞を含む試料を取得すること（例えば、対象からのPBMC試料を取得すること）をさらに含む。一部の実施形態では、自家T細胞（例えば、CD4+ T細胞又はCD8+ T細胞）は試料から単離される。一部の実施形態では、試料は、大部分が又は完全に自家T細胞で構成されている。

【 0 0 6 4 】

クラスI MHC上に提示されるEBVペプチドに特異的に結合するT細胞受容体を発現する自家細胞傷害性T細胞（CTL）を対象に投与することを含む、対象において多発性硬化症（MS）を処置又は予防する方法が本明細書において提供される。一部の実施形態では、試料中のT細胞（例えばCTL）の少なくとも1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、40%、50%、60%、70%又は80%がCD107Aを発現する。一部の実施形態では、試料中のT細胞（例えばCTL）の少なくとも1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、40%、50%、60%、70%又は80%がIFN γ を発現する。一部の実施形態では、試料中のT細胞（例えばCTL）の少なくとも1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、40%、50%、60%、70%又は80%がTNFを発現する。一部の実施形態では、試料中のT細胞（例えばCTL）の少なくとも1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、40%、50%、60%、70%又は80%がIL-2を発現する。

【 0 0 6 5 】

一部の実施形態では、試料中のT細胞（例えばCTL）の少なくとも1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、又は90%が、CD107A及びIFN γ を発現する。

【 0 0 6 6 】

一部の実施形態では、試料中のT細胞（例えばCTL）の少なくとも1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、又は90%が、CD107A及びTNFを発現する。

【 0 0 6 7 】

一部の実施形態では、試料中のT細胞（例えばCTL）の少なくとも1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72

%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、又は90%が、CD107A及びIL-2を発現する。

【0068】

一部の実施形態では、試料中のT細胞（例えばCTL）の少なくとも1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、又は90%が、IFN γ 及びTNFを発現する。 10

【0069】

一部の実施形態では、試料中のT細胞（例えばCTL）の少なくとも1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、又は90%が、IFN γ 及びIL-2を発現する。 20

【0070】

一部の実施形態では、試料中のT細胞（例えばCTL）の少なくとも1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、又は90%が、TNF及びIL-2を発現する。

【0071】

一部の実施形態では、試料中のT細胞（例えばCTL）の少なくとも1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、又は90%が、IFN γ 、TNF、及びIL-2を発現する。 30

【0072】

一部の実施形態では、試料中のT細胞（例えばCTL）の少なくとも1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、又は90%が、CD107A、TNF、及びIL-2を発現する。 40

【0073】

一部の実施形態では、試料中のT細胞（例えばCTL）の少なくとも1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、1 50

9%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、又は90%が、CD107A、IFN γ 、及びIL-2を発現する。

【0074】

一部の実施形態では、試料中のT細胞（例えばCTL）の少なくとも1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、又は90%が、CD107A、IFN γ 、及びTNFを発現する。 10

【0075】

一部の実施形態では、試料中のT細胞（例えばCTL）の少なくとも1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、又は90%が、CD107A、IFN γ 、TNF、及びIL-2を発現する。 20

【0076】

一部の実施形態では、T細胞（例えばCTL）の1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、又は90%がEBV反応性である。 30

【0077】

T細胞バイオマーカーの発現及び/又はEBV反応性は、本明細書に開示の核酸構築物、本明細書に開示のポリペプチド又はAPCを用いて、T細胞拡大（増殖）の前又は後のいずれかに測定及び/又は分析し得る。

【0078】

一部の態様において、抗原提示細胞（APC）をEBVペプチドをコードする核酸構築物と共にインキュベートし、それによりEBVペプチドを提示するようにAPCを誘導し、ペプチド特異的T細胞（例えば、CTL）の増殖を誘導することによる、自家T細胞（例えばCTL）を含む試料を抗原提示細胞（APC）と共にインキュベートし、それにより自家T細胞（例えばCTL）が増殖するように誘導し、ペプチド特異的自家T細胞（例えばCTL）を対象に投与することによる、対象においてMSを処置又は予防する方法が本明細書において提供される。一部の実施形態では、EBV反応性及びバイオマーカー発現は、ウイルスベクター（例えば、本明細書に開示のウイルスベクター）及び/又はAPC（例えば、本明細書に開示のAPC）により自家T細胞を刺激する前に定量される。あるいは又は加えて、EBV反応性及びバイオマーカー発現は、ウイルスベクター（例えば、本明細書に開示のウイルスベクター）及び/又はAPC（例えば、本明細書に開示のウイルスベクターをトランスフェクトしたAPC）により自家T細胞を刺激した後に定量してもよい。一部の実施形態では、EBV反応性は、CD107Aを 40 50

発現する試料中のT細胞の割合（％）を定量することにより測定する。一部の実施形態では、EBV反応性は、IFN γ を発現する試料中のT細胞の割合（％）を定量することにより測定する。一部の実施形態では、EBV反応性は、TNFを発現する試料中のT細胞の割合（％）を定量することにより測定する。一部の実施形態では、EBV反応性は、IL-2を発現する試料中のT細胞の割合（％）を定量することにより測定する。一部の実施形態では、EBV反応性は、複数のバイオマーカー（例えば、CD107A、IFN γ 、TNF及びIL-2のうちの2以上、好ましくは4つ全て）を発現するT細胞の割合（％）として測定される。一部の実施形態では、EBV反応性は、CD107A、IFN γ 、TNF及びIL-2を発現する試料中の自家T細胞の割合（％）を定量することにより算出される。T細胞は、EBV反応性の割合（％）定量の前又は後のいずれかに、試料（例えば、PBMC試料又はT細胞を含む試料）から単離し得る。したがって、一部の実施形態では、EBV反応性は、大部分がT細胞を含む試料中の所望の特徴を有するT細胞の割合（％）である。

10

【0079】

一部の実施形態では、EBV反応性は、CD107Aを発現する試料中のCD8+リンパ球の割合（％）を定量することにより測定する。一部の実施形態では、EBV反応性は、IFN γ を発現する試料中のCD8+リンパ球の割合（％）を定量することにより測定する。一部の実施形態では、EBV反応性は、TNFを発現する試料中のCD8+リンパ球の割合（％）を定量することにより測定する。一部の実施形態では、EBV反応性は、IL-2を発現する試料中のCD8+リンパ球の割合（％）を定量することにより測定する。一部の実施形態では、EBV反応性は、複数のバイオマーカー（例えば、CD107A、IFN γ 、TNF及びIL-2のうちの2以上、好ましくは4つ全て）を発現するCD8+リンパ球の割合（％）として測定される。CD8+リンパ球は、EBV反応性の割合（％）定量の前又は後のいずれかに、試料（例えば、PBMC試料又はCD8+リンパ球の試料）から単離し得る。したがって、一部の実施形態では、EBV反応性は、大部分が又はCD8+リンパ球を含む試料中の所望の特徴を有するCD8+リンパ球の割合（％）である。

20

【0080】

一部の実施形態では、EBV反応性は、CD107Aを発現する試料中のCD3+リンパ球の割合（％）を定量することにより測定する。一部の実施形態では、EBV反応性は、IFN γ を発現する試料中のCD3+リンパ球の割合（％）を定量することにより測定する。一部の実施形態では、EBV反応性は、TNFを発現する試料中のCD3+リンパ球の割合（％）を定量することにより測定する。一部の実施形態では、EBV反応性は、IL-2を発現する試料中のCD3+リンパ球の割合（％）を定量することにより測定する。一部の実施形態では、EBV反応性は、複数のバイオマーカー（例えば、CD107A、IFN γ 、TNF及びIL-2のうちの2以上、好ましくは4つ全て）を発現するCD3+リンパ球の割合（％）として測定される。CD3+リンパ球は、EBV反応性の割合（％）定量の前又は後のいずれかに、試料（例えば、PBMC試料又はCD3+リンパ球の試料）から単離し得る。したがって、一部の実施形態では、EBV反応性は、大部分がCD3+リンパ球を含む試料中の所望の特徴を有するCD3+リンパ球の割合（％）である。

30

【0081】

一部の実施形態では、本方法は、増殖したペプチド特異的自家T細胞（例えばCTL）によるCD107a、IFN γ 、TNF又はIL-2の発現を分析すること、そして増殖したペプチド特異的自家T細胞（例えばCTL）の少なくとも1％、2％、3％、4％、5％、6％、7％、8％、9％、10％、11％、12％、13％、14％、15％、16％、17％、18％、19％、20％、21％、22％、23％、24％、25％、26％、27％、28％、29％、30％、31％、32％、33％、34％、35％、36％、37％、38％、39％、40％、41％、42％、43％、44％、45％、46％、47％、48％、49％、50％、51％、52％、53％、54％、55％、56％、57％、58％、59％、60％、61％、62％、63％、64％、65％、66％、67％、68％、69％、70％、71％、72％、73％、74％、75％、76％、77％、78％、79％、80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、又は90％がCD107a、IFN γ 、TNF、又はIL-2を発現する場合、ペプチド特異的自家T細胞（例えばCTL）を対象に投与することをさらに含む。

40

【0082】

一部の実施形態では、本方法は、増殖したペプチド特異的自家T細胞（例えばCTL）によ

50

るCD107a及びTNFの発現を分析すること、そして増殖したペプチド特異的自家T細胞（例えばCTL）の少なくとも1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、又は90%がCD107a及びTNFを発現する場合、ペプチド特異的自家T細胞（例えばCTL）を対象に投与することをさらに含む。

10

【0083】

一部の実施形態では、本方法は、増殖したペプチド特異的自家T細胞（例えばCTL）によるCD107a及びIFN γ の発現を分析すること、そして増殖したペプチド特異的自家T細胞（例えばCTL）の少なくとも1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、又は90%がCD107a及びIFN γ を発現する場合、ペプチド特異的自家T細胞（例えばCTL）を対象に投与することをさらに含む。

20

【0084】

一部の実施形態では、本方法は、増殖したペプチド特異的自家T細胞（例えばCTL）によるCD107a及びIL-2の発現を分析すること、そして増殖したペプチド特異的自家T細胞（例えばCTL）の少なくとも1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、又は90%がCD107a及びIL-2を発現する場合、ペプチド特異的自家T細胞（例えばCTL）を対象に投与することをさらに含む。

30

【0085】

一部の実施形態では、本方法は、増殖したペプチド特異的自家T細胞（例えばCTL）によるTNF及びIL-2の発現を分析すること、そして増殖したペプチド特異的自家T細胞（例えばCTL）の少なくとも1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、又は90%がTNF及びIL-2を発現する場合、ペプチド特異的自家T細胞（例えばCTL）を対象に投与することをさらに含む。

40

【0086】

一部の実施形態では、本方法は、増殖したペプチド特異的自家T細胞（例えばCTL）によるIFN γ 及びIL-2の発現を分析すること、そして増殖したペプチド特異的自家T細胞（例えばCTL）の少なくとも1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%

50

、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、又は90%がIFN γ 及びIL-2を発現する場合、ペプチド特異的自家T細胞（例えばCTL）を対象に投与することをさらに含む。

【0087】

一部の実施形態では、本方法は、増殖したペプチド特異的自家T細胞（例えばCTL）によるIFN γ 及びTNFの発現を分析すること、そして増殖したペプチド特異的自家T細胞（例えばCTL）の少なくとも1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、又は90%がIFN γ 及びTNFを発現する場合、ペプチド特異的自家T細胞（例えばCTL）を対象に投与することをさらに含む。

【0088】

一部の実施形態では、本方法は、増殖したペプチド特異的自家T細胞（例えばCTL）によるCD107a、IFN γ 、及びTNFの発現を分析すること、そして増殖したペプチド特異的自家T細胞（例えばCTL）の少なくとも1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、又は90%がCD107a、IFN γ 、及びTNFを発現する場合、ペプチド特異的自家T細胞（例えばCTL）を対象に投与することをさらに含む。

【0089】

一部の実施形態では、本方法は、増殖したペプチド特異的自家T細胞（例えばCTL）によるCD107a、IFN γ 、及びIL-2の発現を分析すること、そして増殖したペプチド特異的自家T細胞（例えばCTL）の少なくとも1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、又は90%がCD107a、IFN γ 、及びIL-2を発現する場合、ペプチド特異的自家T細胞（例えばCTL）を対象に投与することをさらに含む。

【0090】

一部の実施形態では、本方法は、増殖したペプチド特異的自家T細胞（例えばCTL）によるCD107a、IL-2、及びTNFの発現を分析すること、そして増殖したペプチド特異的自家T細胞（例えばCTL）の少なくとも1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、

38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、又は90%がCD107a、IL-2、及びTNFを発現する場合、ペプチド特異的自家T細胞（例えばCTL）を対象に投与することをさらに含む。

【0091】

一部の実施形態では、本方法は、増殖したペプチド特異的自家T細胞（例えばCTL）によるIFN γ 、IL-2、及びTNFを発現を分析すること、そして増殖したペプチド特異的自家T細胞（例えばCTL）の少なくとも1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、又は90%がIFN γ 、IL-2、及びTNFを発現する場合、ペプチド特異的自家T細胞（例えばCTL）を対象に投与することをさらに含む。

10

【0092】

一部の実施形態では、ペプチド特異的自家T細胞（例えばCTL）の少なくとも1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、又は90%がCD107a、IFN γ 、TNF、及びIL-2を発現する場合、自家T細胞（例えばCTL）を対象に投与する。

20

【0093】

ペプチド特異的自家T細胞（例えばCTL）は、ペプチド特異的自家T細胞（例えばCTL）の少なくとも1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、又は90%がEBV反応性を有し得る。

30

【0094】

一部の実施形態では、T細胞の1用量当たり約 1×10^5 ~ 約 1×10^8 個のT細胞を対象に投与する。一部の実施形態では、T細胞の1用量当たり約 1×10^6 ~ 約 1×10^7 個のT細胞を対象に投与する。一部の実施形態では、 5×10^6 、 1×10^7 、 1.5×10^7 、又は 2×10^7 個のT細胞（例えばCTL）を対象に投与する。複数用量を対象に投与してもよい。一部の実施形態では、初回用量のT細胞（例えば、自家CTL）を投与し、例えば治療過程に沿って段階的に増加した用量で、1回以上の追加用量のT細胞（例えば、自家CTL）を投与する。一部の実施形態では、2以上、3以上、4以上、5以上、6以上、7以上、8以上、9以上又は10以上の用量が投与される。対象には、初回用量と同じ又は異なる追加用量を投与してもよい。例えば、低用量を投与し、続いて高用量を投与し得る。用量は、毎日、週2回、週1回、隔週、1カ月に1回、2カ月に1回、3カ月に1回、又は6カ月に1回で投与し得る。一部の実施形態では、対象は、T細胞（例えば自家CTL）投与の結果として有害な作用を経験しない。

40

50

【0095】

一部の態様において、本方法は、対象からの脳脊髄液（CSF）の第1試料を取得すること、第1試料におけるCSF中の抗EBV IgGの量を分析すること（好ましくは、CTL投与前）、一定期間後、対象からのCSFの第2試料を取得すること（好ましくは、CTL投与後）、第2試料におけるCSF中の抗EBV IgGの量を分析すること、そして第2試料における抗EBV IgGの量が第1試料よりも少ない場合、疾患は安定している及び/又は進行していないことにより、多発性硬化症を有する対象における養子免疫療法の効力を評価することをさらに含む。CTFのさらなる試料を取得し、以前の試料と比較してもよい。また、クラスI MHC上に提示されるEBVペプチドに特異的に結合するT細胞受容体を発現する自家T細胞（例えばCTL）を対象に投与することにより、MSを有する対象においてCSF中の抗EBV IgGレベルを低減する方法が本明細書において提供される。CSF中の抗EBV IgGレベルの低減は、CSF IgGインデックスにより測定し得る。一部の実施形態では、CSF IgGレベルは、Reiber and Felgenhauerの式（すなわち、図1参照）により算出し得る。抗EBV IgGレベルは、T細胞の投与後、少なくとも1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、又は50%で低減し得る。

【0096】

一部の実施形態では、本方法は、クラスI MHC上に提示されるEBVペプチドに特異的に結合するT細胞受容体を発現する自家T細胞（例えば、CTL、例えば本明細書に記載のペプチド特異的自家CTLなど）を対象に投与することによる、対象におけるMSの症状（例えば、視覚喪失、視力喪失、手の器用さの喪失若しくは低減、疲労増大及び/又は尿意切迫感）の改善又は安定化を含む。また本明細書には、自家T細胞（例えば、CTL、例えば本明細書に記載のペプチド特異的自家CTLなど）を対象に投与することを含む、MSを有する対象における視力の改善、色覚の改善、又は視覚低下の安定化の方法が提供される。一部の実施形態では、本明細書に記載の自家T細胞を対象に投与することを含む、MSを有する対象において運動能力、バランス、又は手先の器用さを改善する方法が本明細書に提供される。また本明細書には、自家T細胞（例えば、CTL、例えば本明細書に記載のペプチド特異的自家CTLなど）を対象に投与することを含む、対象における睡眠改善方法が提供される。

【0097】

一部の実施形態では、対象は、診断検査、例えばEDSSを受ける。一部の実施形態では、対象は、EDSS検査を受け、T細胞投与前及び/又は後にEDSSスコアを受ける。T細胞投与後、EDSSスコアは同じままであってもよいし、又はEDSSスコアは低下してもよい（例えば、少なくとも0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、又は5.0）。

【0098】

本明細書に開示される種々の方法は、対象（多発性硬化症を有する対象など）において歩行、視覚、バランス、認知若しくは他の症状を改善する方法、及び/又は対象（多発性硬化症を有する対象など）において多発性硬化症機能評価（multiple sclerosis functional composite: MSFC）、EDSS、若しくはMSSSスコアを改善する方法であり得る。したがって、特定の実施形態において、本明細書に開示する処置方法は、患者において障害又は症状（例えば、運動能力/バランス/手の器用さ、睡眠、視力又は色覚、疲労、尿意切迫感）を安定化又は改善する方法を含み、それにより治療の1週間、2週間、4週間、6週間、8週間、10週間、3カ月、6カ月、1年、又は2年後の患者の障害スコア（これらの検査又は別の好適な検査で測定した場合）が、T細胞療法前のEDSSスコアと比較して少なくとも約1%、少なくとも約2%、少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約25%、少なくとも約40%、少なくとも約50%又は少なくとも約60%さえ高くなる。

【0099】

例えば、対象のEDSSスコアは、例えば、種々の時点（例えば0カ月（基底）、1カ月、2カ月、3カ月、6カ月、1年及び2年）における検査での対象の能力を評価することで、検査し得る。特定の実施形態において、T細胞の投与後に対象のスコアに記録された低下があ

った場合には、続いてMSが安定した及び/又は進行していないとみなす。他の実施形態において、T細胞の投与後に対象のスコアに増加又は低下がない場合には、続いてMSが安定した及び/又は進行していないとみなす。EDSS検査は、CTL処置の開始からの任意の時点で（例えば、CTL処置の開始から1週間、2週間、3週間、4週間、1カ月、2カ月、3カ月において）反復して、処置が、運動能力/バランス/手の器用さ、睡眠改善、視力又は色覚改善、疲労、尿意切迫感のさらなる悪化を減速又は停止したか否かを評価してもよい。

【0100】

一部の実施形態では、歩行障害の進行は、歩行検査を用いて、例えば異なる時点における25-foot walkテストでの対象の能力を評価して、検査することができる。特定の実施形態において、歩行に記録された悪化がない場合には、続いて対象は歩行に進行性の悪化はないとみなされる。T細胞療法を既に受けていない患者については、進行性の歩行障害を示す対象はT細胞（例えばCTL）による処置を開始する。歩行検査を反復し（例えば、処置の開始から1週間、2週間、3週間、4週間、1カ月、2カ月、3カ月において）、処置が歩行能力（例えば歩行検査により測定されるもの）のさらなる悪化を減速又は停止したか否かを評価し得る。

10

【0101】

MS治療と関連する認知結果の改善、すなわち認知機能低下の減速、認知機能低下の安定化、又は認知機能の改善があったかどうかは、PASAT（例えば、PASAT 2若しくはPASAT 3）又はSDMT検査を用いて、あるいはMS-COG検査（Erlanger et al., J Neuro Sci 340: 123-129 (2014)参照）を用いて評価し得る。

20

【0102】

本明細書において提供される医薬組成物中の活性成分の実際の投薬量レベルは、患者に毒性ではなく、特定の患者についての所望の治療応答を達成するのに有効な活性成分の量、組成、及び投与方法を達成するように変化させ得る。

【0103】

選択された投薬量レベルは、使用される特定の薬剤の活性、投与経路、投与時間、使用される特定の化合物の排出又は代謝速度、処置期間、使用される特定の化合物と併用して使用される他の薬物、化合物及び/又は材料、処置される患者の年齢、性別、体重、状態、全般的な健康状態及び以前の病歴、並びに医学分野において周知である同様の因子などの様々な因子に依存する。

30

【0104】

[実施例1]

MS患者及びMSに対するEBV特異的T細胞療法による複数の処置（治療）の研究

参加者は200～400mLの血液試料を提供した。この試料からの末梢血単核細胞は、臨床グレードの生理食塩水に懸濁させた自己潜伏膜タンパク質(LMP1&2)/エプスタイン-バーウイルス核抗原1(EBNA1)特異的T細胞の実験室生成に使用された。治療薬は、組換えアデノウイルスベクター-AdE1-LMPpoly、EBV核抗原-1(EBNA1)からの複数のCD8+ T細胞エピトープをコードするアデノウイルスベクター、潜伏膜タンパク質1(LMP1)及びLMP2Aを感染させたガンマ線照射自家末梢血単核細胞による刺激によって産生される。次に、T細胞培養物は、細胞収量、生存率及びT細胞頻度について評価する。通常、200～400mLの血液試料の採取から最初の細胞投与までに約5週間かかる。

40

【0105】

各患者は、EBNA1、LMP1、及びLMP2Aに対する反応性を増大させるためにエキスピボで刺激された独自のT細胞を受け、26週間追跡した。患者は、2週間ごとの間隔で静脈内にT細胞療法を受けた。各用量は1回与え、初回用量は 5×10^6 個のT細胞であり、続いて 1×10^7 個、 1.5×10^7 個、 2×10^7 個の細胞の用量とした。8週間にわたって合計4回の用量を与えた。細胞の各用量は、静脈ライン点滴によって投与され、細胞のポラスというよりはむしろ血液へのT細胞のゆっくりした投与を可能にした。

【0106】

13人の患者が登録された。3人の患者は、細胞療法を受ける前に中止された:1人は悪性

50

腫瘍の無関係な診断のためであり、2人はEBV特異的T細胞を生成できないためであった。残りの10人の患者は、それぞれプロトコルごとに4つのT細胞注入を受けた(以下の表1)。

【0107】

自家EBV-CTLは十分に忍容性であり、重大な有害事象(AE)は観察されていない。1人の患者のみが、関連又はおそらく関連するAEを経験したが、これはDMSO溶媒によるものと判断される一時的なグレード1の「味覚変化」であった。グレード4又は5のAEは、報告されなかった。

【0108】

6人の患者が症候性及び客観的な臨床的改善を経験し、これは、最初の注入の2～14週間後に始まった(表1)。疲労の減少は、臨床的改善を伴う患者において顕著な特徴であった。EBVの反応性と臨床応答の相関が観察された。EBV反応性が高いT細胞を受けた患者は、より大きな臨床応答を経験した。この研究における6人の患者は、7%以上のEBV反応性を有するT細胞を受けた。これらの患者のうち5人は臨床的改善を経験し、3人の患者はEDSSスコアの改善を経験した。4人の患者は、3%以下のEBV反応性を有するT細胞を受けた。これらのうち1人のみが臨床的改善を示し、1人はEDSSの悪化を示し、2人は変化がないことを報告した。6か月の研究期間中の臨床的改善又はその欠如はまた、投与されたT細胞のEBV特異的T細胞機能のバイオマーカーと相関した(図2)。利益が観察されなかった患者と比較して、臨床的利益を経験した患者は、CD107a、IFN γ 及びTNF α を発現するEBV特異的CD8+ T細胞が有意に濃縮された処置を受けた。さらに、臨床的利益は、投与されたT細胞(CD107a、IFN γ 、TNF α 、及びIL-2の発現)の多機能性と相関した。

10

20

【0109】

この研究におけるMS患者に対する自家T細胞療法は安全であり、十分に忍容性であり、重篤なAEはなく、処置に関連するAEは味覚異常のみであり、おそらくT細胞ではなく製剤中のDMSOに関連していた。

【0110】

SPMS及びPPMS患者における臨床的改善は、比較的固定されたベースライン(最大5年間)からのものであり、急性MS炎症の消散を表していなかった。EBV反応性が7%以上のT細胞を受けた6人の患者のうち、5人が臨床的改善を示し、3人の患者がEDSSスコアを改善した。

30

【0111】

EBV特異的T細胞の作用の仮説的メカニズムと一致して、T細胞産物のEBV反応性と臨床的改善の間には用量-応答相関があるようである。

【0112】

疲労の減少は、応答者の一貫した顕著な特徴であった。疲労は、MSの最も日常生活に支障を来す症状であり、多くの場合、何年か経つと、臨床的なMS発症に先行し得る。

【0113】

本発明者らのデータは、MSにおけるEBV感染の病原性の役割に対する膨大な証拠に加えられる。T細胞はすべてのCNSコンパートメントにアクセスするため、EBVに感染したB細胞のみを標的化するT細胞療法は、好ましい安全性及び永続的な有効性を提供できる新しい治療手段である。

40

【0114】

[実施例2]

LMP及びEBNA1特異的T細胞のマルチパラメータ細胞内サイトカイン染色及び脱顆粒分析の例示的方法

1. 試験対象のLMP/EBNA1 CD8 pepmix(100 μ g/mlストック)、EBNA1 pepmix(100 μ g/mlストック)、及び任意のHLA適合ペプチドエピトープ(200 μ g/mLストック)をRPMI1640-10%FCSで2 μ g/mLに希釈する(アッセイの最終濃度は1 μ g/mLとなる)。
2. 細胞刺激カクテルをRPMI1640-10%FCSで1:50に希釈する(これはアッセイで1:100の最終希釈になる)。

注記:eBioscience細胞刺激カクテルは、RPMIで5分の1に希釈し、ストック濃度を100倍に

50

して-20℃で保存される。

3. 100 μ Lの適切なpepmix、ペプチドエпитープ、若しくは細胞刺激カクテル、又は100 μ LのRPMI1640-10%FCS(ペプチド対照なし)を96ウェルV底プレートの適切なウェルに添加する。
4. PBMC又はT細胞をRPMI1640-10%FCSで 5×10^6 細胞/mLに希釈する(これはアッセイあたり 5×10^5 個の細胞が得られる)。
5. GolgiPlug(プレフェルジンA)を細胞に添加して、細胞の最終比率を2 μ L/mLにする(アッセイにおけるGolgiPlugの最終濃度は1 μ L/mLになる)。
6. GolgiStop(モネンシン)を細胞に添加して、細胞の最終比率を1.4 μ L/mLにする(アッセイにおけるGolgiStopの最終濃度は0.7 μ L/mLになる)。
7. FITCコンジュゲート抗CD107aを細胞に添加して、最終比率を50 μ L/mLにする(抗CD107aの最終量は5 μ L/試験である)。
8. ウェルあたり細胞懸濁液100 μ Lを96ウェルV底プレートの必要なウェルに添加する。
9. 37℃/6.5%CO₂で4時間インキュベートする。
10. プレートを2300rpmで2分間、遠心分離する。
11. 上清を捨てる。ウェルあたり200 μ LのPBS-2%FCSを添加して細胞を洗浄し、2300rpmで2分間、プレートを遠心分離する。このステップを繰り返す。
12. ウェルあたりPBS-2%FCS 200 μ Lで細胞を2回洗浄し、チューブを1000g(2300rpm)で2分間、遠心分離する。

10

【0115】

20

表面細胞抗原染色

13. 0.125 μ LのperCP-Cy5.5コンジュゲート抗CD8、0.25 μ Lのバシフィックブルーコンジュゲート抗CD4、及び0.2 μ Lの生/死近赤外(Live/Dead Near IR)を含有する、50 μ L/ウェルのPBS-2%FCSに細胞を再懸濁する。4℃で30分間インキュベートする。
14. プレートを2300rpmで2分間、遠心分離する。上清を捨てる。ウェルあたり200 μ LのPBS-2%FCSを添加して細胞を洗浄する。プレートを2300rpmで2分間、遠心分離する。このステップを繰り返す。
15. 細胞を100 μ L/ウェルのBD cytofix/cytoperm溶液に再懸濁し、4℃で20分間インキュベートする。
16. プレートを2300rpmで2分間、遠心分離する。上清を捨てる。ウェルあたり200 μ LのBD Perm/Washを添加して細胞を洗浄する。プレートを2300rpmで2分間、遠心分離する。このステップを繰り返す。

30

【0116】

細胞内サイトカイン染色

17. 1 μ LのPEコンジュゲート抗IL-2、1 μ LのAF700コンジュゲート抗IFN γ 及び0.25 μ LのAPCコンジュゲート抗TNFを含有する50 μ L/ウェルのBD Perm/Wash溶液に固定/透過処理された細胞を再懸濁する。4℃で30分間インキュベートする。
18. プレートを2300rpmで2分間、遠心分離する。上清を捨てる。ウェルあたり200 μ LのPerm/Washを添加して細胞を洗浄する。プレートを2300rpmで2分間、遠心分離する。このステップを繰り返す。
19. 200 μ LのPBS-2%パラホルムアルデヒドに細胞を再懸濁し、4℃で保存する。
20. BD Fortessaを使用して細胞を取得する。Flow Joソフトウェアを用いて、サイトカイン産生/脱顆粒を分析する。

40

【0117】

【表 2】

患者 コード	年齢/性別 (M/タイプ)	EDSS BL/Tx後	EBVに対するOD 8+T細胞応答性	観察された 臨床的改善	養子T細胞療法後に観察された特定の臨床応答
無応答者	#1 49 歳 / F (SPMS)	6.5/6.5	<1%	軽度	・疲労・疲労重症度スケール(FSS)¹⁷ tx前で59→15週で35→27週で47 ・ガーデニング、ペイント、日常活動の能力 ・バランスの改善 ・ロンベルク兆候陽性→tx後でロンベルグ兆候陰性 ・CSF IgGインデックス0.69→0.61(NR<0.70)
	#2 54 歳 / F (SPMS)	6.5/6.5	<1%	なし	・改善なし ・CSF IgGインデックス0.90→0.88
	#6 53 歳 / M (PPMS)	6.0/6.0	<1%	なし	・改善なし ・CSF IgGインデックス0.59→0.50
	#7 42 歳 / F (PPMS)	6.5/7.0	3%	なし	・改善なし ・EDDSは21週で6.5から27週で7.0に増加した ・CSF IgGインデックス0.93→1.08
	#8* 46 歳 / M (SPMS)	8.0/8.0	7%	あり	・FSS 1週で40→27週で12 ・生産性の増加 ・つま先及び左足の随意運動の増加 ・CSF IgG産生の減少(図4)
	#10 55 歳 / F (PPMS)	5.0/4.5	8%	あり	・FSS 1週で62→7週で57→15週で56 ・睡眠の質及び手書きの改善 ・歩行能力は、補助又は休息なしの治療前の最大200メートルから15週で300メートルに改善した ・EDSS改善:1週で5.0→15週で4.5

10

20

30

40

応答者	#3	61 歳 /M (SPMS)	6.5/6.5	10%	はつきりしない	- 患者は生産性の増加を報告したが、医師による病歴聴取が貧弱 - 患者は追跡の腰椎穿刺を拒否した
	#4	49 歳 /F (PPMS)	8.0/8.0	15%	あり	- 疲労(FSS)前:50→27週で34)(図5) - QOL: [前]で7→15週及び27週で9] - 視力:6/9(20/30)両側→Tx後で6/6(20/20)両側 - 色覚(石原プレート) - R13/21及びL15/21→Tx後で19/21両側 - 道具を使った手先の器用さの増加 - 尿意切迫感の減少 - 夜間頻尿出現が75%減少 - めまいの消散 - 下肢のけいれんが改善し、症候性クロアヌスが消散した - CSF IgGインデックス0.89→1.04
	#9	60 歳 /M (PPMS)	5.0/3.5	31%	あり	- FSS 1週で54→7週で42→15週で45 - 注意力、集中力、生産性の改善 - バランス及び歩行能力は、補助又は休息なしの治療前の最大200メートルから7週で300メートル、11、15、21週で500メートルに改善した - EDSS改善:1週で5.0→7週で4.5→11、15、21週で3.5
	#5	60 歳 /F (SPMS)	6.5/6.0	47%	あり	- 疲労(FSS)60→27週で9) - QOL治療前で7→7、15、27週で9 - 数年ぶりに気分が非常にさえる - 車輪付き歩行器による移動性が治療前の疲労のある100メートルから治療後の1.5kmまで増加した - 現在、一方的な支援で100メートル歩く(EDSSは6.5→6.0に改善) - 手先の器用さが改善-数年ぶりにイヤリングを付ける - 夜間頻尿が80%減少し、睡眠が改善された

10

20

30

40

								・すべての活動における生産性の増加 ・Tx後で通常に近い下肢緊張度、16年ぶりに力と膝の動きが正常 ・下肢の軽いタッチ及び振動感覚が現在正常になった ・足底反射ー過性に正常化した ・上肢と下肢の調整が現在正常 ・CSF IgGインデックス0.48→0.48
--	--	--	--	--	--	--	--	--

* 患者#8は、自家EBV特異的T細胞で再治療された。彼の最初の治療は2014年であった。

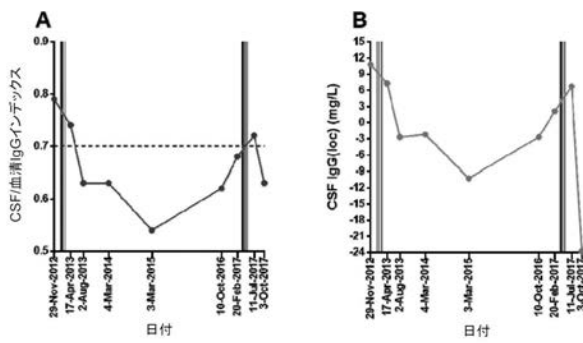
10

20

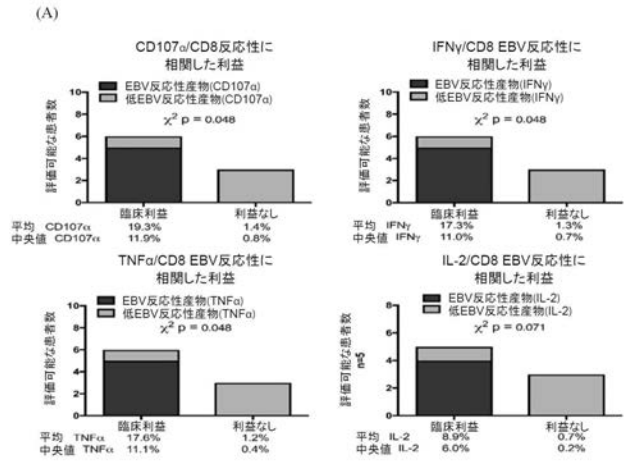
30

40

【図 1】

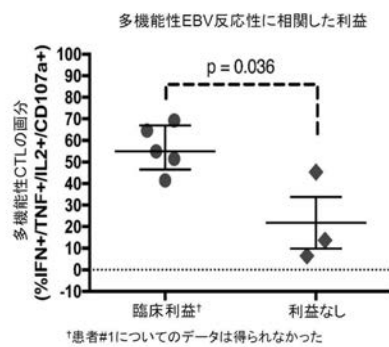


【図 2 A】

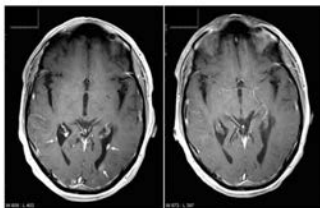


【図 2 B】

(B)



【図 3】



【配列表】

2020506901000001.app

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2018/014458
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K 35/17 (2015.01) A61P 25/00 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01) G01N 33/564 (2006.01) C12Q 1/00 (2006.01)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) DATABASES: MEDLINE, EPODOC, WPIAP, PATENW (EPODOC, WPIAP and all English language full text databases), CAPLUS, BIOSIS, EMBASE. KEYWORDS: Multiple sclerosis, disseminated sclerosis, demyelinating autoimmune disease, cytotoxic T cell, cytotoxic T lymphocyte, CTL, cytolytic T cell, CD8+ cell, epstein barr virus, human herpesvirus 4, EBV, HHV -4, Burkitt Lymphoma Virus, CD107a, Lysosomal Associated Membrane Protein 1, LAMP1, LAMPA, Interferon gamma, IFN gamma, IFNg, TNF?, Tumor Necrosis Factor?, cachectin, cachexin, IL-2, interleukin 2, interleukin II, adoptive therapy, adoptive immunotherapy, adoptive cell therapy, immune cell therapy, administer, autologous, detect, measure, express?, percentage, marker, biomarker, phenotype, population, patient selection, patient treatment as well as synonyms and similar terms. Applicant and/or Inventor searches of the patent and non-patent literature was performed using Patentscope, PubMed, and in internal databases provided by IP Australia.		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	Documents are listed in the continuation of Box C	
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C ☒ See patent family annex		
* "A"	Special categories of cited documents: document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E"	earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search 4 May 2018		Date of mailing of the international search report 04 May 2018
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA Email address: pct@ipaustalia.gov.au		Authorised officer Monica Graham AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No. +61262833179

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.
C (Continuation).	DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	PCT/US2018/014458
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Pender, M.P. & Burrows, S.R., "Epstein-Barr virus and multiple sclerosis: potential opportunities for immunotherapy." Clin Transl Immunology. 2014 Oct 31;3(10):e27. doi: 10.1038/cti.2014.25. eCollection 2014 Oct.	1-67 and 69-100
Y	(see section "Cellular immunity to EBV in MS" on pages 3-4, and section "Treatment" on pages 7-8)	
	(see section "Cellular immunity to EBV in MS" on pages 3-4)	99-130
X	Pender M.P. et al., "Epstein-Barr virus-specific adoptive immunotherapy for progressive multiple sclerosis. J. Mult Scler. 2014 Oct;20(11):1541-4. doi: 10.1177/1352458514521888. Epub 2014 Feb 3.	1-67 and 69-100
Y	(see abstract, introduction and case report)	
	(see whole document)	99-130
X	Pender M.P. & Khanna, R. "Epstein-Barr virus-specific adoptive immunotherapy: a new horizon for multiple sclerosis treatment?" Immunotherapy. 2014;6(6):659-61. doi: 10.2217/imt.14.43.	1-67 and 69-100
Y	(see pages 659 and 660)	
	(see whole document)	99-130
Y	Smith C. et al. "Effective treatment of metastatic forms of Epstein-Barr virus-associated nasopharyngeal carcinoma with a novel adenovirus-based adoptive immunotherapy." Cancer Res. 2012 Mar 1;72(5):1116-25. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3399. Epub 2012 Jan 26.	99-130
	(see Materials and Methods)	
Y	WO 2004/015070 A2 (BAYLOR COLLEGE OF MEDICINE; OPEXA PHARMACEUTICALS INC.) 19 February 2004	99-130
	(see paragraph [0022] and [0043]-[0061], [0065]-[0068])	
Y	Jaquiéry, E. et al. "Intrathecal immune responses to EBV in early MS." Eur J Immunol. 2010 Mar;40(3):878-87. doi: 10.1002/eji.200939761.	99-130
	(see abstract, page 879 left column paragraph 2 and page 884 right column last paragraph).	
Y	Legroux, L. & Arbour, N. "Multiple Sclerosis and T Lymphocytes: An Entangled Story." J Neuroimmune Pharmacol. 2015 Dec;10(4):528-46. doi: 10.1007/s11481-015-9614-0. Epub 2015 May 7.	99-130
	(see abstract and Auto-Reactive T lymphocytes Recognizing CNS Antigens paragraph 1)	
Y	WO 2016/191756 A1 (BOT, A. et al.) 01 December 2016	99-130
	(see example 4 and claims)	
Y	Jilek, S. et al. "HLA-B7-restricted EBV-specific CD8+ T cells are dysregulated in multiple sclerosis." J Immunol. 2012 May 1;188(9):4671-80. doi: 10.4049/jimmunol.1103100. Epub 2012 Mar 28.	99-130
	(see whole document; in particular page 4673 right column – page 4676 left column).	
Y	Bitsch, A. & Brück W. "Differentiation of multiple sclerosis subtypes: implications for treatment." CNS Drugs. 2002;16(6):405-18.	99-130
	(see whole document; in particular the abstract)	
Y	US 2014/0044687 A1 (FORTE et al.) 13 February 2014	99-130
	(see abstract, examples and claims)	
	WO 1999/013904 A1 (UNIVERSITY OF SOUTHERN CALIFORNIA) 25 March 1999	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		PCT/US2018/014458
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	(see abstract, examples and claims)	99-130
Y	Lelic, A. et al., "The Polyfunctionality of Human Memory CD8+ T Cells Elicited by Acute and Chronic Virus Infections Is Not Influenced by Age" PLoS Pathog. 2012 Dec; 8(12): e1003076. Published online 2012 Dec 13. doi: 10.1371/journal.ppat.1003076 (see whole document)	99-130
P,X	WO 2017/203368 A1 (THE COUNCIL OF THE QUEENSLAND INSTITUTE OF MEDICAL RESEARCH) 30 November 2017 (see whole document, in particular abstract, summary, Example 5 and claims)	1-67 and 69-98
P,X	WO 2017/203356 A1 (THE COUNCIL OF THE QUEENSLAND INSTITUTE OF MEDICAL RESEARCH) 30 November 2017 (see abstract, summary, examples and claims)	99-130
Form PCT/ISA/210 (fifth sheet) (July 2009)		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2018/014458

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 68
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
the subject matter listed in Rule 39 on which, under Article 17(2)(a)(i), an international search is not required to be carried out, including
See Supplemental Box
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a)

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See Supplemental Box for Details

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/US2018/014458
Supplemental Box	
Continuation of Box II Claim 68 does not comply with Rule 6.2(a) because it relies on references to the description. Consequently no search has been established for this claim. Continuation of: Box III This International Application does not comply with the requirements of unity of invention because it does not relate to one invention or to a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept. This Authority has found that there are different inventions based on the following features that separate the claims into distinct groups: <u>Invention 1</u> - Claims 1-98 are directed to a method of treating or preventing multiple sclerosis (MS) in a subject, comprising administering to the subject autologous cytotoxic T cells (CTLs) expressing a T cell receptor that specifically binds to an EBV peptide presented on a class I MHC. Also a method of reducing anti-EBV Ig levels or treating symptoms such as improving visual acuity, colour vision, motor skills, balance, sleep, urinary urgency, fatigue, etc in subjects with MS using CTLs expressing a T cell receptor that specifically binds to an EBV peptide presented on a class I MHC. <u>Invention 2</u> - Claims 99-130 are directed to a method of selecting a subject for adoptive immunotherapy, comprising: (a) obtaining a sample comprising T cells from the subject, (b) isolating the autologous T cells in the sample, (c) determining percent of autologous T cells in the sample that are reactive to EBV; or express CD107a, IFNγ, TNFα, and/or IL-2; and if at least a certain percentage of the autologous T cells are EBV reactive or express CD107a, IFNγ, TNFα, and/or IL-2, selecting the subject for adoptive immunotherapy. PCT Rule 13.2, first sentence, states that unity of invention is only fulfilled when there is a technical relationship among the claimed inventions involving one or more of the same or corresponding special technical features. PCT Rule 13.2, second sentence, defines a special technical feature as a feature which makes a contribution over the prior art. When there is no special technical feature common to all the claimed inventions there is no unity of invention. In the above groups of claims, the identified features may have the potential to make a contribution over the prior art but are not common to all the claimed inventions and therefore cannot provide the required technical relationship. It is noted that Invention 2 does not have the features of (i) the subjects have multiple sclerosis and (ii) the administration of autologous cytotoxic T cells (CTLs) expressing a T cell receptor that specifically binds to an EBV peptide, which are specific to Invention 1. Therefore there is no special technical feature common to all the claimed inventions and the requirements for unity of invention are consequently not satisfied <i>a priori</i>. Form PCT/ISA/210 (Supplemental Box) (July 2009)	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/US2018/014458	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
WO 2004/015070 A2	19 February 2004	WO 2004015070 A2	19 Feb 2004
		AU 2003258090 A1	25 Feb 2004
		AU 2003258090 B2	22 Jul 2010
		BR 0305769 A	28 Jun 2005
		CA 2492848 A1	19 Feb 2004
		CA 2759572 A1	19 Feb 2004
		CN 1675542 A	28 Sep 2005
		EP 1546719 A2	29 Jun 2005
		EP 1546719 B1	01 Apr 2015
		EP 2363710 A1	07 Sep 2011
		EP 2363710 B1	01 Jul 2015
		HK 1082520 A1	13 Aug 2010
		IL 166332 A	30 Dec 2010
		JP 2005535328 A	24 Nov 2005
		JP 4705371 B2	22 Jun 2011
		JP 2010178759 A	19 Aug 2010
		KR 20050034724 A	14 Apr 2005
		KR 100795840 B1	17 Jan 2008
		MX PA05001044 A	22 Jun 2005
		NO 20050447 A	07 Mar 2005
		NO 338881 B1	31 Oct 2016
		NO 20150482 A	07 Mar 2005
		NZ 537816 A	29 Jun 2007
		PL 374673 A1	31 Oct 2005
		PL 214283 B1	31 Jul 2013
		RU 2005106842 A	10 Oct 2005
		US 2006105336 A1	18 May 2006
		US 7695713 B2	13 Apr 2010
		US 2010239548 A1	23 Sep 2010
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.			
Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2009)			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members		International application No. PCT/US2018/014458	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
		ZA 200500985 B	22 Feb 2006
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001. Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2009)			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/US2018/014458	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
WO 2016/191756 A1	01 December 2016	WO 2016191756 A1	01 Dec 2016
		AU 2016268864 A1	07 Dec 2017
		CA 2986798 A1	01 Dec 2016
		CN 107921066 A	17 Apr 2018
		DO P2017000271 A	15 Feb 2018
		EP 3302508 A1	11 Apr 2018
		KR 20180011250 A	31 Jan 2018
		TW 201717962 A	01 Jun 2017
		US 2016346326 A1	01 Dec 2016
		US 9855298 B2	02 Jan 2018
		US 2017368101 A1	28 Dec 2017
		US 2014/0044687 A1	13 February 2014
AU 2011364392 A1	17 Oct 2013		
AU 2011364392 B2	02 Mar 2017		
BR 112013023968 A2	13 Dec 2016		
CA 2831018 A1	04 Oct 2012		
CN 103608452 A	26 Feb 2014		
EP 2689009 A1	29 Jan 2014		
JP 2014511676 A	19 May 2014		
JP 6068432 B2	25 Jan 2017		
JP 2017000149 A	05 Jan 2017		
RU 2013147023 A	27 Apr 2015		
WO 2012131419 A1	04 Oct 2012		
WO 1999/013904 A1	25 March 1999	WO 9913904 A1	25 Mar 1999
		AU 9571398 A	05 Apr 1999
		AU 755884 B2	02 Jan 2003
		CA 2304373 A1	25 Mar 1999
		EP 1015025 A1	05 Jul 2000
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.			
Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2009)			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2018/014458	
Information on patent family members			
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
		EP 1015025 B1	15 Dec 2004
		NO 20001421 A	19 May 2000
		NO 321237 B1	10 Apr 2006
		US 2002009448 A1	24 Jan 2002
		US 2004156860 A1	12 Aug 2004
WO 2017/203368 A1	30 November 2017	WO 2017203368 A1	30 Nov 2017
		WO 2017203356 A1	30 Nov 2017
WO 2017/203356 A1	30 November 2017	WO 2017203356 A1	30 Nov 2017
		WO 2017203368 A1	30 Nov 2017
End of Annex			
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001. Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2009)			

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
A 6 1 P	13/02	(2006.01)	A 6 1 P	13/02
A 6 1 P	3/02	(2006.01)	A 6 1 P	3/02
G 0 1 N	33/53	(2006.01)	G 0 1 N	33/53
A 6 1 K	38/21	(2006.01)	A 6 1 K	38/21
A 6 1 K	38/20	(2006.01)	A 6 1 K	38/20
A 6 1 K	38/19	(2006.01)	A 6 1 K	38/19
A 6 1 K	38/17	(2006.01)	A 6 1 K	38/17
C 1 2 N	5/10	(2006.01)	C 1 2 N	5/10
C 1 2 N	15/12	(2006.01)	C 1 2 N	15/12
C 1 2 N	15/86	(2006.01)	C 1 2 N	15/86
C 1 2 Q	1/04	(2006.01)	C 1 2 Q	1/04

(81) 指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(74) 代理人 110002572

特許業務法人平木国際特許事務所

(72) 発明者 カンナ, ラジーブ

オーストラリア国 4 0 0 6 キーンズランド, ハーストン, アバーリー ロード 5 9

(72) 発明者 スミス, コーリー

オーストラリア国 4 0 6 0 キーンズランド, アシュグローブ, セント ヴィンセント ストリート 5 6

(72) 発明者 アフテーブ, ブレイク, トル

アメリカ合衆国 9 1 3 2 0 カリフォルニア州, サウザンド オークス, アマレル ストリート 1 6 8 2

F ターム(参考) 4B063 QA18 QQ08 QQ79 QR48 QR77 QS07 QS33 QS38 QX01

4B065 AA94X AA94Y AB01 AC14 AC20 BA02 CA44 CA46

4C084 BA44 DA14 DA24 DA25 DC50 MA17 MA66 NA14 ZA021 ZA331

ZA811 ZC221 ZC411

4C087 AA01 AA02 BB63 BB64 BC83 CA04 CA12 MA16 MA66 NA14

ZA02 ZA33 ZA81 ZC22 ZC41

专利名称(译)	使用自体t细胞治疗多发性硬化症的方法		
公开(公告)号	JP2020506901A	公开(公告)日	2020-03-05
申请号	JP2019538485	申请日	2018-01-19
[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 アフテーブ,ブレイク,トル		
IPC分类号	A61K35/17 A61P25/00 A61P43/00 A61K35/76 A61P27/02 A61P13/02 A61P3/02 G01N33/53 A61K38/21 A61K38/20 A61K38/19 A61K38/17 C12N5/10 C12N15/12 C12N15/86 C12Q1/04		
CPC分类号	A61K35/17 A61K39/12 A61K2039/5156 A61K2039/5158 A61P25/00 A61P25/28 C07K14/525 C07K14/55 C07K14/56 C07K14/70596 C12N5/0638 C12N2510/00 C12N2710/16234 C07K14/05 C07K14/57		
FI分类号	A61K35/17.Z A61P25/00.ZNA A61P43/00.111 A61K35/76 A61P27/02 A61P13/02 A61P3/02 G01N33/53.N A61K38/21 A61K38/20 A61K38/19 A61K38/17 C12N5/10 C12N15/12 C12N15/86.Z C12Q1/04		
F-TERM分类号	4B063/QA18 4B063/QQ08 4B063/QQ79 4B063/QR48 4B063/QR77 4B063/QS07 4B063/QS33 4B063/QS38 4B063/QX01 4B065/AA94X 4B065/AA94Y 4B065/AB01 4B065/AC14 4B065/AC20 4B065/BA02 4B065/CA44 4B065/CA46 4C084/BA44 4C084/DA14 4C084/DA24 4C084/DA25 4C084/DC50 4C084/MA17 4C084/MA66 4C084/NA14 4C084/ZA021 4C084/ZA331 4C084/ZA811 4C084/ZC221 4C084/ZC411 4C087/AA01 4C087/AA02 4C087/BB63 4C087/BB64 4C087/BC83 4C087/CA04 4C087/CA12 4C087/MA16 4C087/MA66 4C087/NA14 4C087/ZA02 4C087/ZA33 4C087/ZA81 4C087/ZC22 4C087/ZC41		
優先权	62/576349 2017-10-24 US 62/448707 2017-01-20 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

受试者の多发性硬化症，包括表达特异性结合爱泼斯坦-巴尔病毒 (EBV) 或表达CD107a，TNF，IFN-γ或IL-2のT細胞受体の自体細胞毒性T細胞 本文提供了用于治疗或选择受试者以进行过继免疫疗法的方法。 [选择图]无

(19) 日本国特許庁 (JP)	(12) 公 表 特 許 公 報 (A)	(11) 特許出願公表番号 特表2020-506901 (P2020-506901A) (43) 公表日 令和2年3月5日 (2020.3.5)
(51) Int. Cl. A 6 1 K 3 5 / 1 7 A 6 1 P 2 5 / 0 0 A 6 1 P 4 3 / 0 0 A 6 1 K 3 5 / 7 6 A 6 1 P 2 7 / 0 2	F I A 6 1 K 3 5 / 1 7 A 6 1 P 2 5 / 0 0 A 6 1 P 4 3 / 0 0 A 6 1 K 3 5 / 7 6 A 6 1 P 2 7 / 0 2	テーマコード (参考) 4 B 0 6 3 4 B 0 6 5 4 C 0 8 4 4 C 0 8 7
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 47 頁) 最終頁に続く		
(21) 出願番号 (86) (22) 出願日 (85) 翻訳文提出日 (86) 国際出願番号 (87) 国際公開番号 (87) 国際公開日 (31) 優先権主張番号 (32) 優先日 (33) 優先権主張国・地域又は機関 (31) 優先権主張番号 (32) 優先日 (33) 優先権主張国・地域又は機関	特願2019-538485 (P2019-538485) 平成30年1月19日 (2018.1.19) 令和1年8月28日 (2019.8.28) PCT/US2018/014458 W02018/136762 平成30年7月26日 (2018.7.26) 62/576,349 平成29年10月24日 (2017.10.24) 米国 (US) 62/448,707 平成29年1月20日 (2017.1.20) 米国 (US)	(71) 出願人 519080539 アタラ バイオセラピューティクス、イン コーポレーテッド アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォル ニア州、サウスサンフランシスコ、スー ト 9 0 0、ゲートウェイ プルバード 6 1 1 500057995 (71) 出願人 ザ カウンシル オブ ザ クイーンズラ ンド インスティテュート オブ メディ カル リサーチ オーストラリア国 4 0 2 9 クイーンズ ランド州、ハーストン、ハーストン ロー ド 3 0 0 最終頁に続く
(54) 【発明の名称】自家T細胞を用いた多发性硬化症の処置方法		