

(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2019-522786

(P2019-522786A)

(43) 公表日 令和1年8月15日(2019.8.15)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
GO 1 N 33/53 (2006.01)	GO 1 N 33/53	Z N A Y 2 G O 4 5
C 4 O B 40/02 (2006.01)	C 4 O B 40/02	4 B O 6 3
A 6 1 K 35/17 (2015.01)	A 6 1 K 35/17	Z 4 B O 6 5
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C O 8 7
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 69 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2018-561477 (P2018-561477)
 (86) (22) 出願日 平成29年5月25日 (2017. 5. 25)
 (85) 翻訳文提出日 平成31年1月18日 (2019. 1. 18)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2017/000705
 (87) 国際公開番号 W02017/203356
 (87) 国際公開日 平成29年11月30日 (2017. 11. 30)
 (31) 優先権主張番号 62/341, 360
 (32) 優先日 平成28年5月25日 (2016. 5. 25)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 62/487, 814
 (32) 優先日 平成29年4月20日 (2017. 4. 20)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(71) 出願人 500057995
 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 4029 クイーンズ
 ランド州, ハーストン, ハーストン ロ
 ド 300
 (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 4006 クイーンズ
 ランド, ハーストン, アバーリー ロード
 59

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 免疫療法の方法

(57) 【要約】

グランザイムB、グランザイムK、パーフォリン、CD8、CD4、PD-1、TIM-3、LAG-3、CTLA-4、CD107a、IFNg、IL-2、TNF及びCD4から選択される1種以上のバイオマーカーの発現に基づく、養子免疫療法のためのT細胞及び/又は対象の選択に関する方法及び組成物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】**

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

【請求項 2】

細胞バンクに含めるためのT細胞を含む試料を選択する方法であって、試料中のリンパ球によるグランザイムBの発現を決定するステップ、及び試料中の少なくとも5%のリンパ球がグランザイムBを発現する場合に、細胞バンクに含めるために試料を選択するステップを含む方法。

10

【請求項 3】

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

【請求項 4】

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

20

【請求項 5】

試料中の少なくとも10%のリンパ球がグランザイムBを発現する場合に、試料が選択される、請求項1から4のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

試料中の少なくとも15%のリンパ球がグランザイムBを発現する場合に、試料が選択される、請求項1から4のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

試料中の少なくとも20%のリンパ球がグランザイムBを発現する場合に、試料が選択される、請求項1から4のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 8】

グランザイムBの発現が、蛍光活性化細胞選別(FACS)によって決定される、請求項1から7のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

試料中のリンパ球によるグランザイムKの発現を決定するステップ、及び試料中の少なくとも3%のリンパ球がグランザイムKを発現する場合に、試料を選択するステップをさらに含む、請求項1から8のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

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

40

【請求項 11】

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

【請求項 12】

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

【請求項 13】

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

【請求項 14】

50

グランザイムKの発現が、蛍光活性化細胞選別(FACS)によって決定される、請求項9から13のいずれか一項に記載の方法。

【請求項15】

試料中のリンパ球によるパーフォリンの発現を決定するステップ、及び試料中の少なくとも2%のリンパ球がパーフォリンを発現する場合に、試料を選択するステップをさらに含む、請求項1から14のいずれか一項に記載の方法。

【請求項16】

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

【請求項17】

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

【請求項18】

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

【請求項19】

パーフォリンの発現が、蛍光活性化細胞選別(FACS)によって決定される、請求項15から18のいずれか一項に記載の方法。

【請求項20】

リンパ球によるグランザイムBの発現が決定される前に、T細胞を抗原提示細胞とともにインキュベートしてT細胞の増殖を誘導する、請求項1から19のいずれか一項に記載の方法。

【請求項21】

リンパ球によるグランザイムKの発現が決定される前に、T細胞を抗原提示細胞とともにインキュベートしてT細胞の増殖を誘導する、請求項9から20のいずれか一項に記載の方法。

【請求項22】

リンパ球によるパーフォリンの発現が決定される前に、T細胞を抗原提示細胞とともにインキュベートしてT細胞の増殖を誘導する、請求項15から21のいずれか一項に記載の方法。

【請求項23】

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

【請求項24】

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

【請求項25】

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

【請求項26】

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

10

20

30

40

50

【請求項 27】

試料中の少なくとも5%のリンパ球がグランザイムKを発現する場合に、試料が選択される、請求項23から26のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 28】

試料中の少なくとも8%のリンパ球がグランザイムKを発現する場合に、試料が選択される、請求項23から26のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 29】

試料中の少なくとも10%のリンパ球がグランザイムKを発現する場合に、試料が選択される、請求項23から26のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 30】

試料中の少なくとも15%のリンパ球がグランザイムKを発現する場合に、試料が選択される、請求項23から26のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 31】

グランザイムKの発現が、蛍光活性化細胞選別(FACS)によって決定される、請求項23から30のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 32】

試料中のリンパ球によるパーフォリンの発現を決定するステップ、及び試料中の少なくとも2%のリンパ球がパーフォリンを発現する場合に、試料を選択するステップをさらに含む、請求項23から31のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 33】

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

【請求項 34】

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

【請求項 35】

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

【請求項 36】

パーフォリンの発現が、蛍光活性化細胞選別(FACS)によって決定される、請求項23から35のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 37】

リンパ球によるグランザイムKの発現が決定される前に、T細胞を抗原提示細胞とともにインキュベートしてT細胞の増殖を誘導する、請求項23から36のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 38】

リンパ球によるパーフォリンの発現が決定される前に、T細胞を抗原提示細胞とともにインキュベートしてT細胞の増殖を誘導する、請求項32から37のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 39】

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

【請求項 40】

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

【請求項 41】

10

20

30

40

50

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

【請求項42】

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

【請求項43】

試料中の少なくとも5%のリンパ球がパーフォリンを発現する場合に、試料が選択される、請求項39から42のいずれか一項に記載の方法。

【請求項44】

試料中の少なくとも8%のリンパ球がパーフォリンを発現する場合に、試料が選択される、請求項39から42のいずれか一項に記載の方法。

【請求項45】

試料中の少なくとも10%のリンパ球がパーフォリンを発現する場合に、試料が選択される、請求項39から42のいずれか一項に記載の方法。

【請求項46】

パーフォリンの発現が、蛍光活性化細胞選別(FACS)によって決定される、請求項39から45のいずれか一項に記載の方法。

【請求項47】

リンパ球によるパーフォリンの発現が決定される前に、T細胞を抗原提示細胞とともにインキュベートしてT細胞の増殖を誘導する、請求項39から46のいずれか一項に記載の方法。

【請求項48】

試料中のリンパ球によるCD8の発現を決定するステップ、及び少なくとも20%のリンパ球がCD8を発現する場合に、試料を選択するステップをさらに含む、請求項1から47のいずれか一項に記載の方法。

【請求項49】

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

【請求項50】

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

【請求項51】

試料中のリンパ球によるPD-1の発現を決定するステップ、及び少なくとも5%のリンパ球がPD-1を発現する場合に、試料を選択するステップをさらに含む、請求項1から50のいずれか一項に記載の方法。

【請求項52】

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

【請求項53】

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

【請求項54】

試料中のリンパ球によるTIM-3の発現を決定するステップ、及び少なくとも8%のリンパ球がTIM-3を発現する場合に、試料を選択するステップをさらに含む、請求項1から53のいずれか一項に記載の方法。

【請求項55】

10

20

30

40

50

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

【請求項56】

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

【請求項57】

試料中のリンパ球によるLAG-3の発現を決定するステップ、及び少なくとも3%のリンパ球がLAG-3を発現する場合に、試料を選択するステップをさらに含む、請求項1から56のいずれか一項に記載の方法。

【請求項58】

試料中の少なくとも5%のリンパ球がLAG-3を発現する場合に、試料が選択される、請求項57に記載の方法。

【請求項59】

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

【請求項60】

試料中のリンパ球によるCTLA-4の発現を決定するステップ、及び少なくとも8%のリンパ球がCTLA-4を発現する場合に、試料を選択するステップをさらに含む、請求項1から59のいずれか一項に記載の方法。

【請求項61】

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

【請求項62】

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

【請求項63】

選択されたT細胞が、選択後に細胞バンクに貯蔵される、請求項1から62のいずれか一項に記載の方法。

【請求項64】

T細胞が、クラスI MHC上に提示されたエプスタイン-バーウイルスペプチドに特異的なTCRを発現する、請求項1から63のいずれか一項に記載の方法。

【請求項65】

EBVペプチドがLMP1ペプチドを含む、請求項64に記載の方法。

【請求項66】

EBVペプチドがLMP2Aペプチドを含む、請求項65に記載の方法。

【請求項67】

EBVペプチドがEBNA1ペプチドを含む、請求項64に記載の方法。

【請求項68】

それを必要とする対象に、選択されたT細胞を投与するステップをさらに含む、請求項1から67のいずれか一項に記載の方法。

【請求項69】

それを必要とする対象が癌を有する、請求項68に記載の方法。

【請求項70】

癌がエプスタイン-バーウイルス関連癌である、請求項69に記載の方法。

【請求項71】

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

【請求項72】

それを必要とする対象が、移植後リンパ増殖性障害を有する、請求項68に記載の方法。

10

20

30

40

50

- 【請求項 7 3】
対象が自己免疫障害を有する、請求項68に記載の方法。
- 【請求項 7 4】
自己免疫障害が多発性硬化症である、請求項73に記載の方法。
- 【請求項 7 5】
T細胞が対象に対して同種異系である、請求項68から74のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 7 6】
T細胞が細胞バンクから得られる、請求項68から75のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 7 7】
T細胞が対象に対して自家である、請求項68から74のいずれか一項に記載の方法。 10
- 【請求項 7 8】
T細胞を含む試料の細胞バンクであって、試料中の少なくとも閾値レベルのリンパ球がバイオマーカーを発現する試料について濃縮され、バイオマーカーを発現する閾値レベルのリンパ球とは、
(a) 試料中の少なくとも5%のリンパ球がグランザイムBを発現する、
(b) 試料中の少なくとも3%のリンパ球がグランザイムKを発現する、
(c) 試料中の少なくとも2%のリンパ球がパーフォリンを発現する、
(d) 試料中の少なくとも20%のリンパ球がCD8を発現する、
(e) 試料中の少なくとも5%のリンパ球がPD-1を発現する、
(f) 試料中の少なくとも8%のリンパ球がTIM-3を発現する、 20
(g) 試料中の少なくとも3%のリンパ球がLAG-3を発現する、又は
(h) 試料中の少なくとも8%のリンパ球がCTLA-4を発現する、
である、細胞バンク。
- 【請求項 7 9】
細胞バンクが、試料中の少なくとも閾値レベルのリンパ球が、2つ以上のバイオマーカーを発現する試料について濃縮される、請求項78に記載の細胞バンク。
- 【請求項 8 0】
細胞バンクが、試料中の少なくとも閾値レベルのリンパ球が、3つ以上のバイオマーカーを発現する試料について濃縮される、請求項78に記載の細胞バンク。
- 【請求項 8 1】 30
細胞バンクが、試料中の少なくとも閾値レベルのリンパ球が、4つ以上のバイオマーカーを発現する試料について濃縮される、請求項78に記載の細胞バンク。
- 【請求項 8 2】
細胞バンク中の少なくとも50%の試料が、バイオマーカーを発現する、試料中の少なくとも閾値レベルのリンパ球を有する、請求項78から81のいずれか一項に記載の細胞バンク。
- 【請求項 8 3】
細胞バンク中の少なくとも75%の試料が、バイオマーカーを発現する、試料中の少なくとも閾値レベルのリンパ球を有する、請求項78から81のいずれか一項に記載の細胞バンク。 40
- 【請求項 8 4】
細胞バンク中の少なくとも90%の試料が、バイオマーカーを発現する、試料中の少なくとも閾値レベルのリンパ球を有する、請求項78から81のいずれか一項に記載の細胞バンク。
- 【請求項 8 5】
細胞バンク中の100%の試料が、バイオマーカーを発現する、試料中の少なくとも閾値レベルのリンパ球を有する、請求項78から81のいずれか一項に記載の細胞バンク。
- 【請求項 8 6】
養子免疫療法のためのT細胞を含む試料を選択する方法であって、試料中のリンパ球によるCD107aの発現を決定するステップ、及び試料中の少なくとも閾値レベルのリンパ球が 50

CD107aを発現する場合に、養子免疫療法のために試料を選択するステップを含む方法。

【請求項 87】

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

【請求項 88】

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

10

【請求項 89】

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

【請求項 90】

エキスピボでの拡大のためにT細胞を含む試料を選択する方法であって、

(a) 試料の一部からのT細胞の増殖を誘導するステップ、

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

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

20

【請求項 91】

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

【請求項 92】

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

【請求項 93】

閾値レベルが0.5%である、請求項86から92のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 94】

閾値レベルが1%である、請求項86から92のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 95】

閾値レベルが2%である、請求項86から92のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 96】

CD107aの発現が、蛍光活性化細胞選別(FACS)又はELISpotによって決定される、請求項86から95のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 97】

リンパ球によるIFNgの発現を決定するステップ、及び少なくとも0.5%のリンパ球がIFNgを発現する場合に、試料を選択するステップをさらに含む、請求項86から96のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 98】

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

【請求項 99】

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

【請求項 100】

IFNgの発現が、蛍光活性化細胞選別(FACS)又はELISpotによって決定される、請求項97から99のいずれか一項に記載の方法。

50

【請求項 1 0 1】

リンパ球によるIL-2の発現を決定するステップ、及び少なくとも0.5%のリンパ球がIL-2を発現する場合に、試料を選択するステップをさらに含む、請求項86から100のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 0 2】

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

【請求項 1 0 3】

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

【請求項 1 0 4】

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

【請求項 1 0 5】

IL-2の発現が、蛍光活性化細胞選別(FACS)又はELISpotによって決定される、請求項101から104のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 0 6】

リンパ球によるTNFの発現を決定するステップ、及び少なくとも0.5%のリンパ球がTNFを発現する場合に、試料を選択するステップをさらに含む、請求項86から105のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 0 7】

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

【請求項 1 0 8】

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

【請求項 1 0 9】

TNFの発現が、蛍光活性化細胞選別(FACS)又はELISpotによって決定される、請求項106から108のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 1 0】

リンパ球によるグランザイムBの発現を決定するステップ、及び少なくとも5%のリンパ球がグランザイムBを発現する場合に、試料を選択するステップをさらに含む、請求項86から109のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 1 1】

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

【請求項 1 1 2】

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

【請求項 1 1 3】

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

【請求項 1 1 4】

グランザイムBの発現が、蛍光活性化細胞選別(FACS)又はELISpotによって決定される、請求項110から113のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 1 5】

リンパ球によるグランザイムKの発現を決定するステップ、及び少なくとも3%のリンパ球がグランザイムKを発現する場合に、試料を選択するステップをさらに含む、請求項86から114のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 1 6】

10

20

30

40

50

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

【請求項 1 1 7】

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

【請求項 1 1 8】

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

【請求項 1 1 9】

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

10

【請求項 1 2 0】

グランザイムKの発現が、蛍光活性化細胞選別(FACS)又はELISpotによって決定される、請求項115から119のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 2 1】

リンパ球によるパーフォリンの発現を決定するステップ、及び少なくとも2.0%のリンパ球がパーフォリンを発現する場合に、試料を選択するステップをさらに含む、請求項86から120のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 2 2】

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

20

【請求項 1 2 3】

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

【請求項 1 2 4】

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

【請求項 1 2 5】

パーフォリンの発現が、蛍光活性化細胞選別(FACS)又はELISpotによって決定される、請求項121から124のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 1 2 6】

リンパ球によるCD107aの発現が決定される前に、T細胞を抗原提示細胞とともにインキュベートしてT細胞の増殖を誘導する、請求項86から125のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 2 7】

リンパ球によるIFNgの発現が決定される前に、T細胞を抗原提示細胞とともにインキュベートしてT細胞の増殖を誘導する、請求項97から126のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 2 8】

リンパ球によるIL-2の発現が決定される前に、T細胞を抗原提示細胞とともにインキュベートしてT細胞の増殖を誘導する、請求項101から127のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 2 9】

リンパ球によるTNFの発現が決定される前に、T細胞を抗原提示細胞とともにインキュベートしてT細胞の増殖を誘導する、請求項106から128のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 1 3 0】

リンパ球によるグランザイムBの発現が決定される前に、T細胞を抗原提示細胞とともにインキュベートしてT細胞の増殖を誘導する、請求項110から129のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 3 1】

リンパ球によるグランザイムKの発現が決定される前に、T細胞を抗原提示細胞とともにインキュベートしてT細胞の増殖を誘導する、請求項115から130のいずれか一項に記載の方法。

50

【請求項 1 3 2】

リンパ球によるパーフォリンの発現が決定される前に、T細胞を抗原提示細胞とともにインキュベートしてT細胞の増殖を誘導する、請求項121から131のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 3 3】

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

【請求項 1 3 4】

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

10

【請求項 1 3 5】

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

【請求項 1 3 6】

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

20

【請求項 1 3 7】

エキスピボでの拡大のためにT細胞を含む試料を選択する方法であって、
 (a) 試料の一部からのT細胞の増殖を誘導するステップ、
 (b) 試料の一部におけるリンパ球によるIFNgの発現を決定するステップ、及び
 (c) 少なくとも閾値レベルのリンパ球がIFNgを発現する場合に、さらなる拡大のために試料を選択するステップ
 を含む方法。

30

【請求項 1 3 8】

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

【請求項 1 3 9】

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

【請求項 1 4 0】

閾値レベルが0.5%である、請求項133から139のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 4 1】

閾値レベルが1%である、請求項133から139のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 1 4 2】

閾値レベルが2%である、請求項133から139のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 4 3】

IFNgの発現が、蛍光活性化細胞選別(FACS)又はELISpotによって決定される、請求項133から139のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 4 4】

リンパ球によるIL-2の発現を決定するステップ、及び少なくとも0.5%のリンパ球がIL-2を発現する場合に、試料を選択するステップをさらに含む、請求項133から143のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 4 5】

50

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

【請求項146】

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

【請求項147】

IL-2の発現が、蛍光活性化細胞選別(FACS)又はELISpotによって決定される、請求項144から146のいずれか一項に記載の方法。

【請求項148】

リンパ球によるTNFの発現を決定するステップ、及び少なくとも0.5%のリンパ球がTNFを発現する場合に、試料を選択するステップをさらに含む、請求項133から147のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項149】

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

【請求項150】

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

【請求項151】

TNFの発現が、蛍光活性化細胞選別(FACS)又はELISpotによって決定される、請求項148から150のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項152】

リンパ球によるグランザイムBの発現を決定するステップ、及び少なくとも5%のリンパ球がグランザイムBを発現する場合に、試料を選択するステップをさらに含む、請求項133から151のいずれか一項に記載の方法。

【請求項153】

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

【請求項154】

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

30

【請求項155】

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

【請求項156】

グランザイムBの発現が、蛍光活性化細胞選別(FACS)又はELISpotによって決定される、請求項152から155のいずれか一項に記載の方法。

【請求項157】

リンパ球によるグランザイムKの発現を決定するステップ、及び少なくとも3%のリンパ球がグランザイムKを発現する場合に、試料を選択するステップをさらに含む、請求項133から156のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項158】

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

【請求項159】

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

【請求項160】

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

50

- 【請求項 1 6 1】
少なくとも15%のリンパ球がグランザイムKを発現する場合に、試料が選択される、請求項157に記載の方法。
- 【請求項 1 6 2】
グランザイムKの発現が、蛍光活性化細胞選別(FACS)又はELISpotによって決定される、請求項157から161のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 1 6 3】
リンパ球によるパーフォリンの発現を決定するステップ、及び少なくとも2.0%のリンパ球がパーフォリンを発現する場合に、試料を選択するステップをさらに含む、請求項133から162のいずれか一項に記載の方法。 10
- 【請求項 1 6 4】
少なくとも5%のリンパ球がパーフォリンを発現する場合に、試料が選択される、請求項163に記載の方法。
- 【請求項 1 6 5】
少なくとも8%のリンパ球がパーフォリンを発現する場合に、試料が選択される、請求項163に記載の方法。
- 【請求項 1 6 6】
試料中の少なくとも10%のリンパ球がパーフォリンを発現する場合に、試料が選択される、請求項163に記載の方法。
- 【請求項 1 6 7】 20
パーフォリンの発現が、蛍光活性化細胞選別(FACS)又はELISpotによって決定される、請求項163から166のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 1 6 8】
リンパ球によるIFNgの発現が決定される前に、T細胞を抗原提示細胞とともにインキュベートしてT細胞の増殖を誘導する、請求項133から167のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 1 6 9】
リンパ球によるIL-2の発現が決定される前に、T細胞を抗原提示細胞とともにインキュベートしてT細胞の増殖を誘導する、請求項144から168のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 1 7 0】 30
リンパ球によるTNFの発現が決定される前に、T細胞を抗原提示細胞とともにインキュベートしてT細胞の増殖を誘導する、請求項148から169のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 1 7 1】
リンパ球によるグランザイムBの発現が決定される前に、T細胞を抗原提示細胞とともにインキュベートしてT細胞の増殖を誘導する、請求項152から170のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 1 7 2】
リンパ球によるグランザイムKの発現が決定される前に、T細胞を抗原提示細胞とともにインキュベートしてT細胞の増殖を誘導する、請求項157から171のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 1 7 3】 40
リンパ球によるパーフォリンの発現が決定される前に、T細胞を抗原提示細胞とともにインキュベートしてT細胞の増殖を誘導する、請求項163から172のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 1 7 4】
養子免疫療法のためのT細胞を含む試料を選択する方法であって、試料中のリンパ球によるIL-2の発現を決定するステップ、及び試料中の少なくとも閾値レベルのリンパ球がIL-2を発現する場合に、養子免疫療法のために試料を選択するステップを含む方法。
- 【請求項 1 7 5】
細胞バンクに含めるためのT細胞を含む試料を選択する方法であって、試料中のリンパ球によるIL-2の発現を決定するステップ、及び試料中の少なくとも閾値レベルのリンパ球 50

がIL-2を発現する場合に、細胞バンクに含めるために試料を選択するステップを含む方法。

【請求項176】

試料のライブラリーからT細胞を含む試料を養子免疫療法のために選択する方法であって、試料中のリンパ球によるIL-2の発現について試料のライブラリーをスクリーニングするステップ、及び試料中の少なくとも閾値レベルのリンパ球がIL-2を発現する試料を、養子免疫療法のためにライブラリーから選択するステップを含む方法。

【請求項177】

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

10

【請求項178】

エクスピボでの拡大のためにT細胞を含む試料を選択する方法であって、
 (a) 試料の一部においてT細胞による増殖を誘導するステップ、
 (b) 試料の一部においてリンパ球によるIL-2の発現を決定するステップ、及び
 (c) 少なくとも閾値レベルのリンパ球がIL-2を発現する場合に、さらなる拡大のために試料を選択するステップ

を含む方法。

【請求項179】

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

20

【請求項180】

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

【請求項181】

閾値レベルが0.5%である、請求項174から180のいずれか一項に記載の方法。

【請求項182】

閾値レベルが1%である、請求項174から180のいずれか一項に記載の方法。

【請求項183】

閾値レベルが2%である、請求項174から180のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項184】

IL-2の発現が、蛍光活性化細胞選別(FACS)又はELISpotによって決定される、請求項174から183のいずれか一項に記載の方法。

【請求項185】

リンパ球によるTNFの発現を決定するステップ、及び少なくとも0.5%のリンパ球がTNFを発現する場合に、試料を選択するステップをさらに含む、請求項174から184のいずれか一項に記載の方法。

【請求項186】

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

40

【請求項187】

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

【請求項188】

TNFの発現が、蛍光活性化細胞選別(FACS)又はELISpotによって決定される、請求項185から187のいずれか一項に記載の方法。

【請求項189】

リンパ球によるグランザイムBの発現を決定するステップ、及び少なくとも5%のリンパ球がグランザイムBを発現する場合に、試料を選択するステップをさらに含む、請求項174

50

から188のいずれか一項に記載の方法。

【請求項190】

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

【請求項191】

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

【請求項192】

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

【請求項193】

グランザイムBの発現が、蛍光活性化細胞選別(FACS)又はELISpotによって決定される、請求項189から192のいずれか一項に記載の方法。

【請求項194】

リンパ球によるグランザイムKの発現を決定するステップ、及び少なくとも3%のリンパ球がグランザイムKを発現する場合に、試料を選択するステップをさらに含む、請求項174から193のいずれか一項に記載の方法。

【請求項195】

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

【請求項196】

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

【請求項197】

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

【請求項198】

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

【請求項199】

グランザイムKの発現が、蛍光活性化細胞選別(FACS)又はELISpotによって決定される、請求項194から198のいずれか一項に記載の方法。

【請求項200】

リンパ球によるパーフォリンの発現を決定するステップ、及び少なくとも2.0%のリンパ球がパーフォリンを発現する場合に、試料を選択するステップをさらに含む、請求項174から199のいずれか一項に記載の方法。

【請求項201】

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

【請求項202】

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

【請求項203】

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

【請求項204】

パーフォリンの発現が、蛍光活性化細胞選別(FACS)又はELISpotによって決定される、請求項200から203のいずれか一項に記載の方法。

【請求項205】

リンパ球によるIL-2の発現が決定される前に、T細胞を抗原提示細胞とともにインキュ

10

20

30

40

50

ベートしてT細胞の増殖を誘導する、請求項174から204のいずれか一項に記載の方法。

【請求項206】

リンパ球によるTNFの発現が決定される前に、T細胞を抗原提示細胞とともにインキュベートしてT細胞の増殖を誘導する、請求項185から205のいずれか一項に記載の方法。

【請求項207】

リンパ球によるグランザイムBの発現が決定される前に、T細胞を抗原提示細胞とともにインキュベートしてT細胞の増殖を誘導する、請求項189から206のいずれか一項に記載の方法。

【請求項208】

リンパ球によるグランザイムKの発現が決定される前に、T細胞を抗原提示細胞とともにインキュベートしてT細胞の増殖を誘導する、請求項194から207のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項209】

リンパ球によるパーフォリンの発現が決定される前に、T細胞を抗原提示細胞とともにインキュベートしてT細胞の増殖を誘導する、請求項200から208のいずれか一項に記載の方法。

【請求項210】

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

20

【請求項211】

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

【請求項212】

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

30

【請求項213】

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

【請求項214】

エキスピボでの拡大のためにT細胞を含む試料を選択する方法であって、
 (a) 試料の一部からのT細胞の増殖を誘導するステップ、
 (b) 試料の一部におけるリンパ球によるTNFの発現を決定するステップ、及び
 (c) 少なくとも閾値レベルのリンパ球がTNFを発現する場合に、拡大のために試料を選択するステップを含む方法。

40

【請求項215】

細胞バンクに含めるために試料を選択するステップをさらに含む、請求項214に記載の方法。

【請求項216】

養子免疫療法のために試料を選択するステップをさらに含む、請求項214に記載の方法。

【請求項217】

閾値レベルが0.5%である、請求項210から216のいずれか一項に記載の方法。

50

- 【請求項 2 1 8】
閾値レベルが1%である、請求項210から216のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 2 1 9】
閾値レベルが2%である、請求項210から216のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 2 2 0】
TNFの発現が、蛍光活性化細胞選別(FACS)又はELISpotによって決定される、請求項210から219のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 2 2 1】
リンパ球によるグランザイムBの発現を決定するステップ、及び少なくとも5%のリンパ球がグランザイムBを発現する場合に、試料を選択するステップをさらに含む、請求項210から220のいずれか一項に記載の方法。 10
- 【請求項 2 2 2】
少なくとも10%のリンパ球がグランザイムBを発現する場合に、試料が選択される、請求項221に記載の方法。
- 【請求項 2 2 3】
少なくとも15%のリンパ球がグランザイムBを発現する場合に、試料が選択される、請求項221に記載の方法。
- 【請求項 2 2 4】
少なくとも20%のリンパ球がグランザイムBを発現する場合に、試料が選択される、請求項221に記載の方法。 20
- 【請求項 2 2 5】
グランザイムBの発現が、蛍光活性化細胞選別(FACS)又はELISpotによって決定される、請求項221から224のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 2 2 6】
リンパ球によるグランザイムKの発現を決定するステップ、及び少なくとも3%のリンパ球がグランザイムKを発現する場合に、試料を選択するステップをさらに含む、請求項210から225のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 2 2 7】
少なくとも5%のリンパ球がグランザイムKを発現する場合に、試料が選択される、請求項226に記載の方法。 30
- 【請求項 2 2 8】
少なくとも8%のリンパ球がグランザイムKを発現する場合に、試料が選択される、請求項226に記載の方法。
- 【請求項 2 2 9】
少なくとも10%のリンパ球がグランザイムKを発現する場合に、試料が選択される、請求項226に記載の方法。
- 【請求項 2 3 0】
少なくとも15%のリンパ球がグランザイムKを発現する場合に、試料が選択される、請求項226に記載の方法。
- 【請求項 2 3 1】
グランザイムKの発現が、蛍光活性化細胞選別(FACS)又はELISpotによって決定される、請求項226から230のいずれか一項に記載の方法。 40
- 【請求項 2 3 2】
リンパ球によるパーフォリンの発現を決定するステップ、及び少なくとも2.0%のリンパ球がパーフォリンを発現する場合に、試料を選択するステップをさらに含む、請求項210から231のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 2 3 3】
少なくとも5%のリンパ球がパーフォリンを発現する場合に、試料が選択される、請求項232に記載の方法。
- 【請求項 2 3 4】 50

少なくとも8%のリンパ球がパーフォリンを発現する場合に、試料が選択される、請求項232に記載の方法。

【請求項235】

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

【請求項236】

パーフォリンの発現が、蛍光活性化細胞選別(FACS)又はELISpotによって決定される、請求項232から235のいずれか一項に記載の方法。

【請求項237】

リンパ球によるTNFの発現が決定される前に、T細胞を抗原提示細胞とともにインキュベートしてT細胞の増殖を誘導する、請求項210から236のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項238】

リンパ球によるグランザイムBの発現が決定される前に、T細胞を抗原提示細胞とともにインキュベートしてT細胞の増殖を誘導する、請求項221から237のいずれか一項に記載の方法。

【請求項239】

リンパ球によるグランザイムKの発現が決定される前に、T細胞を抗原提示細胞とともにインキュベートしてT細胞の増殖を誘導する、請求項226から238のいずれか一項に記載の方法。

【請求項240】

20

リンパ球によるパーフォリンの発現が決定される前に、T細胞を抗原提示細胞とともにインキュベートしてT細胞の増殖を誘導する、請求項232から239のいずれか一項に記載の方法。

【請求項241】

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

【請求項242】

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

30

【請求項243】

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

【請求項244】

40

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

【請求項245】

エキスピボでの拡大のためにT細胞を含む試料を選択する方法であって、
 (a) 試料の一部からのT細胞の増殖を誘導するステップ、
 (b) 試料の一部におけるリンパ球によるグランザイムBの発現を決定するステップ、及び
 (c) 少なくとも閾値レベルのリンパ球がグランザイムBを発現する場合に、拡大のために試料を選択するステップ

50

を含む方法。

【請求項 2 4 6】

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

【請求項 2 4 7】

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

【請求項 2 4 8】

閾値レベルが5%である、請求項241から247のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 4 9】

閾値レベルが10%である、請求項241から247のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 5 0】

閾値レベルが15%である、請求項241から247のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 5 1】

閾値レベルが20%である、請求項241から247のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 5 2】

グランザイムBの発現が、蛍光活性化細胞選別(FACS)又はELISpotによって決定される、請求項241から251のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 5 3】

リンパ球によるグランザイムKの発現を決定するステップ、及び少なくとも3%のリンパ球がグランザイムKを発現する場合に、試料を選択するステップをさらに含む、請求項241から252のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 5 4】

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

【請求項 2 5 5】

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

【請求項 2 5 6】

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

【請求項 2 5 7】

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

【請求項 2 5 8】

グランザイムKの発現が、蛍光活性化細胞選別(FACS)又はELISpotによって決定される、請求項241から257のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 5 9】

リンパ球によるパーフォリンの発現を決定するステップ、及び少なくとも2.0%のリンパ球がパーフォリンを発現する場合に、試料を選択するステップをさらに含む、請求項241から258のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 6 0】

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

【請求項 2 6 1】

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

【請求項 2 6 2】

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

10

20

30

40

50

【請求項 2 6 3】

パーフォリンの発現が、蛍光活性化細胞選別(FACS)又はELISpotによって決定される、請求項241から262のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 6 4】

リンパ球によるグランザイムBの発現が決定される前に、T細胞を抗原提示細胞とともにインキュベートしてT細胞の増殖を誘導する、請求項241から263のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 6 5】

リンパ球によるグランザイムKの発現が決定される前に、T細胞を抗原提示細胞とともにインキュベートしてT細胞の増殖を誘導する、請求項253から264のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 2 6 6】

リンパ球によるパーフォリンの発現が決定される前に、T細胞を抗原提示細胞とともにインキュベートしてT細胞の増殖を誘導する、請求項259から265のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 6 7】

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

20

【請求項 2 6 8】

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

【請求項 2 6 9】

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

30

【請求項 2 7 0】

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

【請求項 2 7 1】

エキスピボでの拡大のためにT細胞を含む試料を選択する方法であって、
 (a) 試料の一部からのT細胞の増殖を誘導するステップ、
 (b) 試料の一部におけるリンパ球によるグランザイムKの発現を決定するステップ、及び
 (c) 少なくとも閾値レベルのリンパ球がグランザイムKを発現する場合に、さらなる拡大のために試料を選択するステップ
 を含む方法。

40

【請求項 2 7 2】

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

【請求項 2 7 3】

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

【請求項 2 7 4】

50

閾値レベルが3%である、請求項267から273のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 275】

閾値レベルが5%である、請求項267から273のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 276】

閾値レベルが8%である、請求項267から273のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 277】

閾値レベルが10%である、請求項267から273のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 278】

閾値レベルが15%である、請求項267から273のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 279】

グランザイムKの発現が、蛍光活性化細胞選別(FACS)又はELISpotによって決定される、請求項267から278のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 280】

リンパ球によるパーフォリンの発現を決定するステップ、及び少なくとも2%のリンパ球がパーフォリンを発現する場合に、試料を選択するステップをさらに含む、請求項267から279のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 281】

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

【請求項 282】

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

20

【請求項 283】

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

【請求項 284】

パーフォリンの発現が、蛍光活性化細胞選別(FACS)又はELISpotによって決定される、請求項280から283のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 285】

リンパ球によるグランザイムKの発現が決定される前に、T細胞を抗原提示細胞とともにインキュベートしてT細胞の増殖を誘導する、請求項267から284のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 286】

リンパ球によるパーフォリンの発現が決定される前に、T細胞を抗原提示細胞とともにインキュベートしてT細胞の増殖を誘導する、請求項280から285のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 287】

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

40

【請求項 288】

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

【請求項 289】

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

50

現する試料を、養子免疫療法のためにライブラリーから選択するステップを含む方法。

【請求項 290】

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

【請求項 291】

エキスピボでの拡大のためにT細胞を含む試料を選択する方法であって、

(a) 試料の一部からのT細胞による増殖を誘導するステップ、

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

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

を含む方法。

【請求項 292】

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

【請求項 293】

養子免疫療法のために試料を選択するステップをさらに含む、請求項291に記載の方法

【請求項 294】

閾値レベルが2%である、請求項287から293のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 295】

閾値レベルが5%である、請求項287から293のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 296】

閾値レベルが8%である、請求項287から293のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 297】

閾値レベルが10%である、請求項287から293のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 298】

パーフォリンの発現が、蛍光活性化細胞選別(FACS)又はELISpotによって決定される、請求項287から297のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 299】

リンパ球によるパーフォリンの発現が決定される前に、T細胞を抗原提示細胞とともにインキュベートしてT細胞の増殖を誘導する、請求項287から298のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 300】

試料中の細胞によるCD8の発現を決定するステップ、及び少なくとも20%の細胞がCD8を発現する場合に、試料を選択するステップをさらに含む、請求項86から299のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 301】

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

【請求項 302】

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

【請求項 303】

試料中の細胞によるCD8の発現を決定するステップ、及び少なくとも10%の細胞がCD4を発現する場合に、試料を選択するステップをさらに含む、請求項86から302のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 304】

試料中の少なくとも15%の細胞がCD4を発現する場合に、試料が選択される、請求項303に記載の方法。

【請求項305】

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

【請求項306】

リンパ球によるPD-1の発現を決定するステップ、及び少なくとも5%のリンパ球がPD-1を発現する場合に、試料を選択するステップをさらに含む、請求項86から305のいずれか一項に記載の方法。

【請求項307】

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

【請求項308】

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

【請求項309】

リンパ球によるTIM-3の発現を決定するステップ、及び少なくとも8%のリンパ球がTIM-3を発現する場合に、試料を選択するステップをさらに含む、請求項86から308のいずれか一項に記載の方法。

【請求項310】

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

【請求項311】

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

【請求項312】

リンパ球によるLAG-3の発現を決定するステップ、及び少なくとも3%のリンパ球がLAG-3を発現する場合に、試料を選択するステップをさらに含む、請求項86から311のいずれか一項に記載の方法。

【請求項313】

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

【請求項314】

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

【請求項315】

リンパ球によるCTLA-4の発現を決定するステップ、及び少なくとも8%のリンパ球がCTLA-4を発現する場合に、試料を選択するステップをさらに含む、請求項86から314のいずれか一項に記載の方法。

【請求項316】

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

【請求項317】

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

【請求項318】

選択されたT細胞が、選択後に細胞バンクに貯蔵される、請求項86から317のいずれか一項に記載の方法。

【請求項319】

T細胞が、クラスI MHC上に提示されたエプスタイン-バーウイルスペプチドに特異的なT

10

20

30

40

50

CRを発現する、請求項86から318のいずれか一項に記載の方法。

【請求項320】

EBVペプチドがLMP1ペプチドを含む、請求項319に記載の方法。

【請求項321】

EBVペプチドがLMP2Aペプチドを含む、請求項319に記載の方法。

【請求項322】

EBVペプチドがEBNA1ペプチドを含む、請求項319に記載の方法。

【請求項323】

それを必要とする対象に、選択されたT細胞を投与するステップをさらに含む、請求項86から322のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項324】

それを必要とする対象が癌を有する、請求項323に記載の方法。

【請求項325】

癌がエプスタイン-バーウイルス関連癌である、請求項324に記載の方法。

【請求項326】

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

【請求項327】

それを必要とする対象が、移植後リンパ増殖性障害を有する、請求項326に記載の方法

20

【請求項328】

対象が自己免疫障害を有する、請求項327に記載の方法。

【請求項329】

自己免疫障害が多発性硬化症である、請求項328に記載の方法。

【請求項330】

T細胞が対象に対して同種異系である、請求項318から329のいずれか一項に記載の方法

【請求項331】

T細胞が細胞バンクから得られる、請求項318から330のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項332】

T細胞が対象に対して自家である、請求項318から329のいずれか一項に記載の方法。

【請求項333】

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

(a) 試料中の少なくとも1%のリンパ球がCD107aを発現する、

(b) 試料中の少なくとも1%のリンパ球がIFN γ を発現する、

(c) 試料中の少なくとも1%のリンパ球がIL-2を発現する、

(d) 試料中の少なくとも1%のリンパ球がTNFを発現する、

40

(e) 試料中の少なくとも5%のリンパ球がグランザイムBを発現する、

(f) 試料中の少なくとも3%のリンパ球がグランザイムKを発現する、

(h) 試料中の少なくとも2%のリンパ球がパーフォリンを発現する、

(i) 試料中の少なくとも20%のリンパ球がCD8を発現する、

(j) 試料中の少なくとも10%のリンパ球がCD4を発現する、

(k) 試料中の少なくとも5%のリンパ球がPD-1を発現する、

(l) 試料中の少なくとも8%のリンパ球がTIM-3を発現する、

(m) 試料中の少なくとも3%のリンパ球がLAG-3を発現する、又は

(n) 試料中の少なくとも8%のリンパ球がCTLA-4を発現する、

である、細胞バンク。

50

【請求項 3 3 4】

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

【請求項 3 3 5】

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

【請求項 3 3 6】

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

【請求項 3 3 7】

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

【請求項 3 3 8】

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

【請求項 3 3 9】

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

【請求項 3 4 0】

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

【請求項 3 4 1】

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

【請求項 3 4 2】

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

【請求項 3 4 3】

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

【請求項 3 4 4】

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

【請求項 3 4 5】

細胞バンク中の少なくとも25%の試料が、バイオマーカーを発現する、試料中の少なくとも閾値レベルのリンパ球を有する、請求項333から344のいずれか一項に記載の細胞バンク。

【請求項 3 4 6】

細胞バンク中の少なくとも50%の試料が、バイオマーカーを発現する、試料中の少なくとも閾値レベルのリンパ球を有する、請求項333から344のいずれか一項に記載の細胞バンク。

【請求項 3 4 7】

細胞バンク中の少なくとも75%の試料が、バイオマーカーを発現する、試料中の少なくとも閾値レベルのリンパ球を有する、請求項333から344のいずれか一項に記載の細胞バンク。

【請求項 3 4 8】

細胞バンク中の100%の試料が、バイオマーカーを発現する、試料中の少なくとも閾値レベルのリンパ球を有する、請求項333から344のいずれか一項に記載の細胞バンク。

【請求項 3 4 9】

自家養子免疫療法のために対象を選択する方法であって、

10

20

30

40

50

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

【請求項350】

T細胞が、対象から得られた血液試料に由来する、請求項349に記載の方法。

【請求項351】

対象が癌を有する、請求項349又は請求項350に記載の方法。

【請求項352】

癌がエプスタイン-バーウイルス関連癌である、請求項351に記載の方法。

【請求項353】

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

【請求項354】

対象が、移植後リンパ増殖性障害を有する、請求項349又は請求項350に記載の方法。

【請求項355】

対象が自己免疫障害を有する、請求項349に記載の方法。

【請求項356】

自己免疫障害が多発性硬化症である、請求項355に記載の方法。

【請求項357】

自家T細胞を含む試料を対象に投与するステップをさらに含む、請求項349から356のいずれか一項に記載の方法。

【請求項358】

対象をT細胞ドナーとして選択する方法であって、

a)対象から得られたT細胞の増殖を誘導するステップ、及び

b)T細胞によるCD107aの発現を決定するステップ、及び

c)少なくとも閾値レベルのT細胞がCD107aを発現する場合に、対象をT細胞ドナーとして選択するステップ
 を含む方法。

【請求項359】

閾値レベルが0.5%である、請求項349から358のいずれか一項に記載の方法。

【請求項360】

閾値レベルが1%である、請求項349から358のいずれか一項に記載の方法。

【請求項361】

閾値レベルが2%である、請求項349から358のいずれか一項に記載の方法。

【請求項362】

少なくとも0.5%のT細胞がIFN γ を発現する場合に、対象が選択される、請求項349から361のいずれか一項に記載の方法。

【請求項363】

少なくとも1%のT細胞がIFN γ を発現する場合に、対象が選択される、請求項349から362のいずれか一項に記載の方法。

【請求項364】

少なくとも2%のT細胞がIFN γ を発現する場合に、対象が選択される、請求項349から363のいずれか一項に記載の方法。

【請求項365】

少なくとも0.5%のT細胞がIL-2を発現する場合に、対象が選択される、請求項349から364のいずれか一項に記載の方法。

【請求項366】

10

20

30

40

50

少なくとも1%のT細胞がIL-2を発現する場合に、対象が選択される、請求項349から365のいずれか一項に記載の方法。

【請求項367】

少なくとも2%のT細胞がIL-2を発現する場合に、対象が選択される、請求項349から366のいずれか一項に記載の方法。

【請求項368】

少なくとも0.5%のT細胞がTNFを発現する場合に、対象が選択される、請求項349から367のいずれか一項に記載の方法。

【請求項369】

少なくとも1%のT細胞がTNFを発現する場合に、対象が選択される、請求項349から368のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項370】

少なくとも2%のT細胞がTNFを発現する場合に、対象が選択される、請求項349から365のいずれか一項に記載の方法。

【請求項371】

少なくとも5%のT細胞がグランザイムBを発現する場合に、対象が選択される、請求項349から370のいずれか一項に記載の方法。

【請求項372】

少なくとも10%のT細胞がグランザイムBを発現する場合に、対象が選択される、請求項349から371のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項373】

少なくとも15%のT細胞がグランザイムBを発現する場合に、対象が選択される、請求項349から372のいずれか一項に記載の方法。

【請求項374】

少なくとも20%のT細胞がグランザイムBを発現する場合に、対象が選択される、請求項349から373のいずれか一項に記載の方法。

【請求項375】

少なくとも3%のT細胞がグランザイムKを発現する場合に、対象が選択される、請求項349から374のいずれか一項に記載の方法。

【請求項376】

少なくとも5%のT細胞がグランザイムKを発現する場合に、対象が選択される、請求項349から375のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項377】

少なくとも8%のT細胞がグランザイムKを発現する場合に、対象が選択される、請求項349から376のいずれか一項に記載の方法。

【請求項378】

少なくとも10%のT細胞がグランザイムKを発現する場合に、対象が選択される、請求項349から377のいずれか一項に記載の方法。

【請求項379】

少なくとも15%のT細胞がグランザイムKを発現する場合に、対象が選択される、請求項349から378のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項380】

少なくとも2%のT細胞がパーフォリンを発現する場合に、対象が選択される、請求項349から379のいずれか一項に記載の方法。

【請求項381】

少なくとも5%のT細胞がパーフォリンを発現する場合に、対象が選択される、請求項349から380のいずれか一項に記載の方法。

【請求項382】

少なくとも8%のT細胞がパーフォリンを発現する場合に、対象が選択される、請求項349から381のいずれか一項に記載の方法。

50

【請求項 383】

少なくとも10%のT細胞がパーフォリンを発現する場合に、対象が選択される、請求項349から382のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 384】

CD107aの発現が、蛍光活性化細胞選別(FACS)又はELISpotによって決定される、請求項349から383のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 385】

IFNgの発現が、蛍光活性化細胞選別(FACS)又はELISpotによって決定される、請求項362から384のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 386】

IL-2の発現が、蛍光活性化細胞選別(FACS)又はELISpotによって決定される、請求項365から385のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 387】

TNFの発現が、蛍光活性化細胞選別(FACS)又はELISpotによって決定される、請求項368から386のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 388】

グランザイムBの発現が、蛍光活性化細胞選別(FACS)又はELISpotによって決定される、請求項371から387のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 389】

グランザイムKの発現が、蛍光活性化細胞選別(FACS)又はELISpotによって決定される、請求項375から388のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 390】

パーフォリンの発現が、蛍光活性化細胞選別(FACS)又はELISpotによって決定される、請求項380から389のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 391】

T細胞によるPD-1の発現を決定するステップ、及び少なくとも5%のT細胞がPD-1を発現する場合に、対象を選択するステップをさらに含む、請求項349から390のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 392】

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

【請求項 393】

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

【請求項 394】

T細胞によるTIM-3の発現を決定するステップ、及び少なくとも8%のT細胞がTIM-3を発現する場合に、対象を選択するステップをさらに含む、請求項349から393のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 395】

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

【請求項 396】

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

【請求項 397】

T細胞によるLAG-3の発現を決定するステップ、及び少なくとも3%のT細胞がLAG-3を発現する場合に、対象を選択するステップをさらに含む、請求項349から396のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 398】

少なくとも5%のT細胞がLAG-3を発現する場合に、対象が選択される、請求項397に記載

10

20

30

40

50

の方法。

【請求項 3 9 9】

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

【請求項 4 0 0】

T細胞によるCTLA-4の発現を決定するステップ、及び少なくとも8%のT細胞がCTLA-4を発現する場合に、対象を選択するステップをさらに含む、請求項349から399のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 0 1】

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

10

【請求項 4 0 2】

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

【請求項 4 0 3】

T細胞がCD8 T細胞である、請求項1から77、86から332及び349から402のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 0 4】

CD8 T細胞が細胞傷害性Tリンパ球(CTL)である、請求項403に記載の方法。

【請求項 4 0 5】

CTLが、IFN γ 、TNF、IL-2及びCD107を発現する、請求項404に記載の方法。

20

【請求項 4 0 6】

T細胞がCD4 T細胞である、請求項1から77、86から332及び349から402のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 0 7】

T細胞がCD8 T細胞である、請求項78から85及び333から348のいずれか一項に記載の細胞バンク。

【請求項 4 0 8】

CD8 T細胞が細胞傷害性Tリンパ球(CTL)である、請求項407に記載の細胞バンク。

【請求項 4 0 9】

CTLが、IFN γ 、TNF、IL-2及びCD107を発現する、請求項408に記載の細胞バンク。

30

【請求項 4 1 0】

T細胞がCD4 T細胞である、請求項78から85及び333から348のいずれか一項に記載の細胞バンク。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願

本出願は、2016年5月25日に出願された米国特許仮出願第62/341,360号、及び2017年4月20日に出願された米国特許仮出願第62/487,814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。

40

【背景技術】

【0 0 0 2】

養子免疫療法は、疾患関連細胞を認識、標的化、及び破壊する目的で、疾患特異的T細胞、例えば、細胞傷害性T細胞(CTL)を個体に移植又は注入することを伴う。養子免疫療法は、癌、感染症及び自己免疫疾患を含む多数の疾患及び障害の処置のための有望な経路となっている。しかしながら、養子免疫療法の効率は、細胞試料毎に異なる場合があり、したがって、免疫療法試料の有望な治療効能を予測する方法の必要性が生じる。

【発明の概要】

【0 0 0 3】

50

特定の態様では、試料中の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/若しくはCD4 T細胞による、CD107a、インターフェロンガンマ(IFNg)、インターロイキン2(IL-2)、腫瘍壊死因子(TNF)、グランザイムB(GzmB)、グランザイムK(GzmK)及び/又はパーフォリン(Prf)の発現に基づいて、養子免疫療法における使用のため並びに/又は細胞バンクに含めるためのT細胞(例えば、CD4 T細胞又はCD8 T細胞、例えばCTL)を含む試料の選択に関連する方法が、本明細書において提供される。一部の実施形態では、試料は、試料中の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞によるCD8、CD4、PD-1、TIM-3、LAG-3及び/又はCTLA-4の発現に基づいて選択される。一部の実施形態では、試料は、試料中の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞による抗原特異的T細胞受容体(TCR)の発現に基づいて選択される。一部の実施形態では、試料は、CD107a、インターフェロンガンマ(IFNg)、IL-2、TNF、GzmB、GzmK、Prf、CD8、CD4、PD-1、TIM-3、LAG-3、CTLA-4及び/又は抗原特異的TCRの発現が、本明細書において提供される閾値レベルを上回った場合に選択される。一部の実施形態では、試料は、IFNg、IL-2、TNF及びCD-107aの発現が、本明細書において提供される閾値レベルを上回った場合に選択される。一部の実施形態では、試料は、CD107a、インターフェロンガンマ(IFNg)、インターロイキン2(IL-2)、腫瘍壊死因子(TNF)、グランザイムB(GzmB)、グランザイムK(GzmK)、パーフォリン(Prf)、CD8、CD4、PD-1、TIM-3、LAG-3、CTLA-4及び/又は抗原特異的TCRの発現が、本明細書において提供される閾値レベルを下回った場合には選択されない。一部の実施形態では、試料は、IFNg、IL-2、TNF及びCD-107aの発現が、本明細書において提供される閾値レベルを下回った場合には選択されない。特定の態様では、本明細書に記載されている方法に従って選択されたT細胞(例えば、CD4 T細胞又はCD8 T細胞、例えばCTL)を含む試料を対象に投与することによって、それを必要とする対象(例えば、癌、ウイルス感染及び/又は自己免疫疾患を有する対象)を処置する方法が、本明細書において提供される。特定の実施形態では、養子免疫療法のためのT細胞(例えば、CD4 T細胞又はCD8 T細胞、例えばCTL)を含む試料の細胞バンクを生成する方法が、本明細書において提供され、本方法は、本明細書において提供される方法に従って選択された1つ以上の試料を細胞バンクに添加するステップを含む。一部の態様では、本明細書に記載されている方法に従って生成された細胞バンクが、本明細書において提供される。

10

20

30

40

50

【0004】

特定の態様では、試料中の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞によるIFNg、IL-2、TNF、GzmB、GzmK、Prf、CD8、CD4、PD-1、TIM-3、LAG-3、CTLA-4及び/又は抗原特異的TCRの発現に基づいて、養子免疫療法において使用するため及び/又は細胞バンクに含めるためのT細胞(例えば、CD8及び/又はCD4 T細胞)を含む試料の選択に関連する方法が、本明細書において提供される。一部の実施形態では、試料は、IFNg、IL-2、TNF、GzmB、GzmK、Prf、CD8、CD4、PD-1、TIM-3、LAG-3、CTLA-4及び/又は抗原特異的TCRの発現が、本明細書において提供される閾値レベルを上回った場合に選択される。一部の実施形態では、試料は、IFNg、IL-2、TNF及びCD-107aの発現が、本明細書において提供される閾値レベルを上回った場合に選択される。一部の実施形態では、試料は、IFNg、IL-2、TNF、GzmB、GzmK、Prf、CD8、CD4、PD-1、TIM-3、LAG-3、CTLA-4及び/又は抗原特異的TCRの発現が、本明細書において提供される閾値レベルを下回った場合には選択されない。一部の実施形態では、試料は、IFNg、IL-2、TNF及びCD-107aの発現が、本明細書において提供される閾値レベルを下回った場合には選択されない。特定の態様では、本明細書に記載されている方法に従って選択されたT細胞(例えば、CD8及び/又はCD4 T細胞)を含む試料を対象に投与することによって、それを必要とする対象(例えば、癌、ウイルス感染及び/又は自己免疫疾患を有する対象)を処置する方法が、本明細書において提供される。特定の実施形態では、養子免疫療法のためのT細胞(例えば、CD8及び/又はCD4 T細胞)を含む試料の細胞バンクを生成する方法が、本明細書において提供され、本方法は、本明細書において提供される方法に従って選択された1つ以上の試料を細胞バンクに添加するステップを含む。一部の態様では、本明細書に記載されている方法に従って生成された細胞バンクが、本明細書において提供される。

【 0 0 0 5 】

一部の態様では、試料中の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞の一部による、IFNg、IL-2、TNF、GzmB、GzmK、Prf、CD8、CD4、PD-1、TIM-3、LAG-3、CTLA-4及び/又は抗原特異的TCRの発現に基づくエクスピボでの拡大(例えば、細胞バンクに含めるため又は養子移入のための大規模な拡大)のためのT細胞(例えば、CD8及び/又はCD4 T細胞)を含む試料を選択する方法が、本明細書において提供される。例えば、一部の実施形態では、試料は、最初に、小規模な拡大を行い及び/又は試料の一部分からT細胞の増殖を誘導するステップ、全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞の一部によるIFNg、IL-2、TNF、GzmB、GzmK、Prf、CD8、CD4、PD-1、TIM-3、LAG-3、CTLA-4及び/又は抗原特異的TCRの1つ以上の発現を測定するステップによって選択される。一部の実施形態では、試料は、IFNg、IL-2、TNF、GzmB、GzmK、Prf、CD8、CD4、PD-1、TIM-3、LAG-3、CTLA-4及び/又は抗原特異的TCRの発現が、本明細書において提供される閾値レベルを上回った場合に選択される。一部の実施形態では、試料は、IFNg、IL-2、TNF及びCD-107aの発現が、本明細書において提供される閾値レベルを上回った場合に選択される。一部の実施形態では、試料は、IFNg、IL-2、TNF、GzmB、GzmK、Prf、CD8、CD4、PD-1、TIM-3、LAG-3、CTLA-4及び/又は抗原特異的TCRの発現が、本明細書において提供される閾値レベルを下回った場合には選択されない。一部の実施形態では、試料は、IFNg、IL-2、TNF及びCD-107aの発現が、本明細書において提供される閾値レベルを下回った場合には選択されない。

10

【 0 0 0 6 】

一部の態様では、対象から得られた試料中の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞による、IFNg、IL-2、TNF、GzmB、GzmK、Prf、CD8、CD4、PD-1、TIM-3、LAG-3、CTLA-4及び/又は抗原特異的TCRの発現に基づいた、自家養子T細胞免疫療法(例えば、CD8又はCD4 T細胞を使用する)のための対象、及び/又はT細胞ドナーとしての対象を選択する方法が本明細書において提供される。例えば、一部の実施形態では、対象は、最初に、対象から得られた試料中のT細胞(例えば、CD8及び/又はCD4 T細胞)の拡大を行い及び/又はT細胞の増殖を誘導し、全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞によるIFNg、IL-2、TNF、GzmB、GzmK、Prf、CD8、CD4、PD-1、TIM-3、LAG-3、CTLA-4及び/又は抗原特異的TCRの1つ以上の発現を測定することによって選択される。一部の実施形態では、対象は、IFNg、IL-2、TNF、GzmB、GzmK、Prf、CD8、CD4、PD-1、TIM-3、LAG-3、CTLA-4及び/又は抗原特異的TCRの発現が、本明細書において提供される閾値レベルを上回った場合に選択される。一部の実施形態では、対象は、IFNg、IL-2、TNF及びCD-107aの発現が本明細書において提供される閾値レベルを上回った場合に選択される。一部の実施形態では、対象は、IFNg、IL-2、TNF、GzmB、GzmK、Prf、CD8、CD4、PD-1、TIM-3、LAG-3、CTLA-4及び/又は抗原特異的TCRの発現が、本明細書において提供される閾値レベルを下回った場合には選択されない。いくつかの実施形態では、対象は、IFNg、IL-2、TNF及びCD-107aの発現が、本明細書において提供される閾値レベルを下回った場合には選択されない。

20

30

【 0 0 0 7 】

一部の実施形態では、閾値レベルは、少なくとも約0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1%、1.1%、1.2%、1.3%、1.4%、1.5%、1.6%、1.7%、1.8%、1.9%、2%、2.5%、3%、3.5%、4%、4.5%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%又は25%の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がCD107aを発現する場合に満たされる。

40

【 0 0 0 8 】

一部の実施形態では、閾値レベルは、少なくとも約0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1%、1.1%、1.2%、1.3%、1.4%、1.5%、1.6%、1.7%、1.8%、1.9%、2%、2.5%、3%、3.5%、4%、4.5%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%又は25%の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がIFNgを発現する場合に満たされる。

【 0 0 0 9 】

一部の実施形態では、閾値レベルは、少なくとも約0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1%

50

、1.1%、1.2%、1.3%、1.4%、1.5%、1.6%、1.7%、1.8%、1.9%、2%、2.5%、3%、3.5%、4%、4.5%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%又は25%の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がIL-2を発現する場合に満たされる。

【0010】

一部の実施形態では、閾値レベルは、少なくとも約0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1%、1.1%、1.2%、1.3%、1.4%、1.5%、1.6%、1.7%、1.8%、1.9%、2%、2.5%、3%、3.5%、4%、4.5%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%又は25%の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がTNFを発現する場合に満たされる。

10

【0011】

一部の実施形態では、閾値レベルは、少なくとも約5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%又は25%の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がグランザイムBを発現する場合に満たされる。

【0012】

一部の実施形態では、閾値レベルは、少なくとも約3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%又は20%の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がグランザイムKを発現する場合に満たされる。

【0013】

一部の実施形態では、閾値レベルは、少なくとも約2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%又は15%の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がパーフォリンを発現する場合に満たされる。

20

【0014】

一部の実施形態では、閾値レベルは、試料中の少なくとも約15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、40%、50%、60%、70%又は80%の全リンパ球がCD8を発現する場合に満たされる。

【0015】

一部の実施形態では、閾値レベルは、試料中の少なくとも約1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%又は25%の全リンパ球がCD4を発現する場合に満たされる。

30

【0016】

一部の実施形態では、閾値レベルは、少なくとも約3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%又は20%の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がPD-1を発現する場合に満たされる。

【0017】

一部の実施形態では、閾値レベルは、少なくとも約3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%又は20%の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がTIM-3を発現する場合に満たされる。

【0018】

一部の実施形態では、閾値レベルは、少なくとも約3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%又は20%の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がLAG-3を発現する場合に満たされる。

40

【0019】

一部の実施形態では、閾値レベルは、少なくとも約3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%又は20%の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がCTLA-4を発現する場合に満たされる。

【0020】

一部の実施形態では、閾値レベルは、少なくとも約3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%又は20%の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がCTLA-4を発現する場合に満たされる。

50

【 0 0 2 1 】

一部の実施形態では、閾値レベルは、試料中の少なくとも約15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、40%、50%、60%、70%又は80%の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞が抗原特異的TCRを発現する場合に満たされる。

【 0 0 2 2 】

特定の態様では、本明細書において提供される細胞バンクから得られる試料、及び/又は本明細書において提供される細胞バンク由来のT細胞(例えば、CD4 T細胞若しくはCD8 T細胞、例えばCTL)を、それを必要とする対象に投与するステップを含む、それを必要とする対象における疾患又は障害を処置する方法が、本明細書において提供される。一部の実施形態では、疾患又は障害は癌(例えば、EBV関連癌、例えば鼻咽頭癌腫、NK/T細胞リンパ腫、EBV関連胃癌腫、又はEBV関連平滑筋肉腫)である。一部の実施形態では、対象は、移植後リンパ増殖性障害(PTLD)を有する。一部の実施形態では、対象は、移植後リンパ増殖性障害(PTLD)及び免疫不全障害(例えば、HIV/AIDS又はX連鎖阻害剤アポトーシス(XIAP))を有する。一部の実施形態では、対象は、自己免疫障害、例えば、多発性硬化症、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、セリアック病、他の全身性自己免疫疾患(SAD)、又は炎症性腸疾患(IBD)を有する。一部の実施形態では、T細胞(例えば、CD4 T細胞又はCD8 T細胞、例えばCTL)は、対象に対して同種異系である。

10

【 0 0 2 3 】

一部の実施形態では、IFNg、IL-2、TNF、GzmB、GzmK、Prf、CD8、CD4、PD-1、TIM-3、LAG-3、CTLA-4及び/又は抗原特異的TCRの発現は、蛍光活性化細胞選別(FACS)によって決定される。一部の実施形態では、IFNg、IL-2、TNF、GzmB、GzmK、Prf、CD8、CD4、PD-1、TIM-3、LAG-3、CTLA-4及び/又は抗原特異的TCRの発現は、ELISpotによって決定される。一部の実施形態では、試料中のT細胞(例えば、CD8及び/又はCD4 T細胞)は、MHC(例えば、クラスI又はクラスII MHC)上に提示されるエプスタイン-バーウイルス(EBV)ペプチド(例えば、LMP1ペプチド、LMP2Aペプチド又はEBNA1ペプチド)に特異的なTCRを発現する。

20

【 0 0 2 4 】

一部の実施形態では、選択された試料は、それを必要とする対象に投与される。一部の実施形態では、T細胞(例えばCD8及び/又はCD4 T細胞)は、対象に対して同種異系である(例えば、T細胞を含む試料は細胞バンクから得られる)。一部の実施形態では、T細胞(例えば、CD8及び/又はCD4 T細胞)は、対象に対して自家である。

30

【 0 0 2 5 】

特定の態様では、養子免疫療法のためのT細胞(例えば、CD8及び/又はCD4 T細胞)を含む試料を生成する方法が本明細書において提供され、本方法は、T細胞(例えば、CD8及び/又はCD4 T細胞)を含む試料を、MHC(例えば、クラスI及び/又はクラスII MHC)上に提示されたペプチド抗原に特異的なTCRを発現するT細胞が増殖するようにMHC上のペプチド抗原を提示している抗原提示細胞(APC)とともにインキュベートし、試料中のT細胞による、IFNg、IL-2、TNF、GzmB、GzmK、Prf、CD8、CD4、PD-1、TIM-3、LAG-3、CTLA-4及び/又は抗原特異的TCRの発現を決定するステップを含む。一部の実施形態では、ペプチドは、EBVペプチド(例えば、LMP1ペプチド、LMP2Aペプチド又はEBNA1ペプチド)である。

40

【 0 0 2 6 】

特定の態様では、本明細書において提供される方法により選択された試料、及び/又は本明細書において提供される細胞バンクから得られる試料からのT細胞を、それを必要とする対象に投与するステップを含む、それを必要とする対象における疾患又は障害を処置する方法が、本明細書において提供される。一部の実施形態では、疾患又は障害は癌(例えば、EBV関連癌、例えば鼻咽頭癌腫、NK/T細胞リンパ腫、EBV関連胃癌腫、又はEBV関連平滑筋肉腫)である。一部の実施形態では、対象は、移植後リンパ増殖性障害(PTLD)を有する。一部の実施形態では、対象は、移植後リンパ増殖性障害(PTLD)及び免疫不全障害(例えば、HIV/AIDS又はX連鎖阻害剤アポトーシス(XIAP))を有する。一部の実施形態では、対象は、自己免疫障害、例えば、多発性硬化症、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス

50

、セリアック病、他の全身性自己免疫疾患(SAD)、又は炎症性腸疾患(IBD)を有する。一部の実施形態では、T細胞は、対象に対して同種異系である。

【0027】

特定の態様では、試料中の少なくとも閾値レベルのリンパ球が、IFNg、IL-2、TNF、GzmB、GzmK、Prf、CD8、CD4、PD-1、TIM-3、LAG-3、CTLA-4及び/又は抗原特異的TCRを発現する試料について濃縮された、T細胞(例えば、CD8及び/又はCD4 T細胞)を含む試料の細胞バンクが本明細書において提供される。特定の実施形態では、細胞バンクの試料の少なくとも1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又は100%は、試料中の少なくとも閾値レベルのリンパ球がIFNg、IL-2、TNF、GzmB、GzmK、Prf、CD8、CD4、PD-1、TIM-3、LAG-3、CTLA-4及び/又は抗原特異的TCRを発現する、T細胞(例えば、CD8及び/又はCD4 T細胞)を含む試料である。

10

【0028】

対象から得られた試料中のT細胞(例えば、CD8及び/又はCD4 T細胞)における拡大を実施し及び/又は増殖を誘導し、T細胞によるIFNg、IL-2、TNF、GzmB、GzmK、Prf、CD8、CD4、PD-1、TIM-3、LAG-3、CTLA-4及び/又は抗原特異的TCRの1つ以上の発現を測定することによって、養子免疫療法のための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、IFNg、IL-2、TNF、GzmB、GzmK、Prf、CD8、CD4、PD-1、TIM-3、LAG-3、CTLA-4及び/又は抗原特異的TCRの発現が本明細書において提供される閾値レベルを上回った場合に選択される。一部の実施形態では、対象は、IFNg、IL-2、TNF、GzmB、GzmK、Prf、CD8、CD4、PD-1、TIM-3、LAG-3、CTLA-4及び/又は抗原特異的TCRの発現が本明細書において提供される閾値レベルを下回った場合には選択されない。一部の実施形態では、対象は疾患又は障害を有する。一部の実施形態では、疾患又は障害は癌(例えば、EBV関連癌、例えば鼻咽頭癌腫、NK/T細胞リンパ腫、EBV関連胃癌腫、又はEBV関連平滑筋肉腫)である。一部の実施形態では、対象は、移植後リンパ増殖性障害(PTLD)を有する。一部の実施形態では、対象は、移植後リンパ増殖性障害(PTLD)及び免疫不全障害(例えば、HIV/AIDS又はX連鎖阻害剤アポトーシス(XIAP))を有する。一部の実施形態では、対象は、自己免疫障害、例えば、多発性硬化症、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、セリアック病、他の全身性自己免疫疾患(SAD)、又は炎症性腸疾患(IBD)を有する。

20

30

【図面の簡単な説明】

【0029】

【図1】E1-LMPpoly拡大したT細胞が機能的にコンピテントであり、免疫チェックポイント分子を発現することを示す3つのパネルを有する。パネルAは、CD107a、IFN-、IL-2及び/又はTNFを発現しているHLA-多量体陽性CD8陽性リンパ球のパーセンテージを示す。パネルBは、グランザイムB(GzmB)、グランザイムK(GzmK)及び/又はパーフォリン(Prf)を発現するHLA-多量体陽性CD8陽性リンパ球のパーセンテージを示す。パネルCは、PD-1、TIM-3、LAG-3及びCTLA-4を発現するHLA-多量体陽性CD8陽性リンパ球のパーセンテージを示す。

【図2】2つのパネルを有し、微小残存病変(N/MRD)を有した患者、及び活動性再発性/転移性疾患(ARMD)を有した患者に投与されたCTL組成物のT細胞表現型を示す。ARMD患者は、CTL免疫療法後に安定疾患(SD)を達成したか、又は継続して進行性疾患(PD)を示す。パネルAは、投与されたCTL免疫療法におけるCD8陽性T細胞のパーセンテージを示し、一方、パネルBは、投与されたCTL免疫療法におけるLMP/EBNA-1特異的T細胞の総数を示す。

40

【図3】2つのパネルを有し、微小残存病変(N/MRD)を有した患者、及び活動性再発性/転移性疾患(ARMD)を有した患者に投与されたCTL組成物のT細胞表現型を示す。ARMD患者は、CTL免疫療法後に安定疾患(SD)を達成したか、又は継続して進行性疾患(PD)を示す。パネルAは、投与されたCTL免疫療法におけるグランザイムB陽性(GzmB+)、グランザイムK陽性(GzmK+)及びパーフォリン陽性(PRF+)リンパ球のパーセンテージを示す。パネルBは、投与されたCTL免疫療法におけるPD-1陽性、TIM-3陽性、LAG-3陽性及びCTLA-4陽性リンパ球の

50

パーセンテージを示す。

【図4】 グランザイムB(GzmB)、 グランザイムK(GzmK) 及び/又はパーフォリン(Prf)を発現するCD8 T細胞のパーセンテージを示す。

【図5】 応答者対非応答者の異なるカテゴリーにおけるLMP/EBNA1特異的T細胞のパーセンテージを示す。

【図6】 養子免疫療法に対する応答が、CD107A、IFN γ 、IL-2及びTNF発現に基づいて測定した場合に、EBV反応性と相関することを示す。

【図7】 応答者対非応答者におけるCD107a、IFN γ 、IL-2及び/又はTNFを発現する全リンパ球のパーセンテージを示す。

【図8】 応答者対非応答者におけるCD107a、IFN γ 、IL-2及び/又はTNFを発現するCD8 T細胞のパーセンテージを示す。

【図9】 応答者対非応答者におけるCD107a、IFN γ 、IL-2及びTNFを発現するCD8 T細胞のパーセンテージを示す。

【発明を実施するための形態】

【0030】

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。

【0031】

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。

【0032】

一部の実施形態では、CTL組成物は、アジュバントをさらに含む。本明細書で使用する時、用語「アジュバント」は、患者又は対象における免疫学的又は生理学的応答に影響を及ぼす薬剤を広く指す。例えば、アジュバントは、経時的に又は腫瘍のような関心がある領域に対する抗原の存在を増加させ、抗原提示細胞抗原を吸収するのを助け、マクロファージ及びリンパ球を活性化し、並びにサイトカインの産生を支持し得る。免疫応答を変化させることによって、アジュバントは、より少ない用量の免疫相互作用剤が、特定の用量の免疫相互作用剤の有効性又は安全性を増加させることを可能にし得る。例えば、アジュバントは、T細胞の枯渇を防止し、したがって、特定の免疫相互作用剤の有効性又は安全性を増加させ得る。アジュバントの例には、限定されないが、免疫調節タンパク質、アジュバント65、 α -GalCer、リン酸アルミニウム、水酸化アルミニウム、リン酸カルシウム、 α -グルカンペプチド、CpG DNA、GPI-0100、リポドA、リポ多糖類、リポバント(Lipovant)、モンタニド(Montanide)、N-アセチル-ムラミル-L-アラニル-D-イソグルタミン、 Pam3CSK4、キールA(quil A)及びジミコール酸トレハロースが含まれる。

【0033】

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、本明細書において提供されるペプチド、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CTLが含有され得る。

【0034】

「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、又は対象の妊娠又は発生の任意の時点からの細胞であり得る。

【0035】

「結合する」又は「相互作用する」という用語は、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

10

20

30

40

50

えば、T細胞受容体(TCR)とペプチド/MHCの間の、安定な会合(association)であり得る、会合を指す。

【0036】

本明細書で使用するとき、用語「癌」には、限定されないが、固形腫瘍及び血液由来腫瘍が含まれる。癌という用語は、皮膚、組織、臓器、骨、軟骨、血液及び血管の疾患を含む。用語「癌」は、原発性癌及び転移性癌をさらに包含する。

【0037】

用語「エピトープ」とは、抗体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、アミノ酸又は糖鎖からなる。特定のエピトープは、T細胞受容体又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定義することができる。

10

【0038】

本明細書で使用するとき、「医薬的に許容される」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、アレルギー応答、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。

【0039】

本明細書で使用するとき、「医薬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、医薬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。医薬的に許容される担体として役立つ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。

20

30

【0040】

本明細書で使用するとき、状態を「予防する」治療剤は、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。

40

【0041】

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。

【0042】

本明細書で使用される「治療有効量」及び「有効量」という語句は、任意の医療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。

【0043】

対象における疾患を「処置(治療)する」又は疾患を有する対象を「処置(治療)する」と

50

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、例えば薬物の投与を施すことを指す。

【0044】

T細胞

特定の態様では、養子免疫療法のために、拡大のために及び/又は細胞バンクに含めるために、T細胞(例えば、CD8 T細胞、例えばCTL、及び/又はCD4 T細胞)又はT細胞(例えば、CD8 T細胞、例えばCTL、及び/又はCD4 T細胞)を含む試料を選択すること、例えば、全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞におけるバイオマーカー(例えば、IFNg、IL-2、TNF、GzmB、GzmK、Prf、CD8、CD4、PD-1、TIM-3、LAG-3、CTLA-4及び/若しくは抗原特異的TCR)の発現を決定すること、並びに試料中の少なくとも閾値部分の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がバイオマーカーの1つ以上を発現する場合に、養子免疫療法のため、拡大のため及び/又は細胞バンクに含めるために試料を選択することによって選択することに関する方法が、本明細書において提供される。

10

【0045】

特定の態様では、対象からT細胞を含む試料を得、試料中の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞におけるバイオマーカー(例えば、IFNg、IL-2、TNF、GzmB、GzmK、Prf、CD8、CD4、PD-1、TIM-3、LAG-3、CTLA-4及び/若しくは抗原特異的TCR)の発現を決定すること、並びに試料中の少なくとも閾値部分の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がバイオマーカーを発現する場合に、養子免疫療法のために対象を選択すること又は試料を提供することによって、養子免疫療法のために対象を選択すること、又はT細胞(例えば、細胞バンクに含めるため若しくは養子免疫療法に使用するため)を含む試料を提供することに関する方法がまた、本明細書において提供される。一部の実施形態では、T細胞は、細胞傷害性Tリンパ球(CTL)である。

20

【0046】

特定の実施形態では、本方法は、試料中のCD107aの発現を決定するステップ、並びに試料中の少なくとも閾値部分の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がCD107aを発現する場合に、試料又は対象を選択するステップを含む。特定の実施形態では、本方法は、試料中のIFNgの発現を決定するステップ、並びに試料中の少なくとも閾値部分の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がIFNgを発現する場合に、試料又は対象を選択するステップを含む。特定の実施形態では、本方法は、試料中のIL-2の発現を決定するステップ、並びに試料中の少なくとも閾値部分の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がIL-2を発現する場合に、試料又は対象を選択するステップを含む。特定の実施形態では、本方法は、試料中のTNFの発現を決定するステップ、並びに試料中の少なくとも閾値部分の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がTNFを発現する場合に、試料又は対象を選択するステップを含む。特定の実施形態では、本方法は、試料中のグランザイムBの発現を決定するステップ、並びに試料中の少なくとも閾値部分の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がグランザイムBを発現する場合に、試料又は対象を選択するステップを含む。特定の実施形態では、本方法は、試料中のグランザイムKの発現を決定するステップ、並びに試料中の少なくとも閾値部分の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がグランザイムKを発現する場合に、試料又は対象を選択するステップを含む。特定の実施形態では、本方法は、試料中のパーフォリンの発現を決定するステップ、並びに試料中の少なくとも閾値部分の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がパーフォリンを発現する場合に、試料又は対象を選択するステップを含む。

30

40

【0047】

特定の実施形態では、本方法は、試料中のCD107a及びIFNgの発現を決定するステップ、並びに試料中の少なくとも閾値部分の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がCD107a及びIFNgを発現する場合に、試料又は対象を選択するステップを含む。特定の実施形態では、本方法は、試料中のCD107a及びIL-2の発現を決定するステップ、並びに試料中の少なくとも閾値部分の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がCD107a及

50

パーフォリンを発現する場合に、試料又は対象を選択するステップを含む。

【0049】

特定の実施形態では、本方法は、試料中のグランザイムB及びグランザイムKの発現を決定するステップ、並びに試料中の少なくとも閾値部分の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がグランザイムB及びグランザイムKを発現する場合に、試料又は対象を選択するステップを含む。特定の実施形態では、本方法は、試料中のパーフォリン及びグランザイムKの発現を決定するステップ、並びに試料中の少なくとも閾値部分の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がパーフォリン及びグランザイムKを発現する場合に、試料又は対象を選択するステップを含む。特定の実施形態では、本方法は、試料中のグランザイムB及びパーフォリンの発現を決定するステップ、並びに試料中の少なくとも閾値部分の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がグランザイムB及びパーフォリンを発現する場合に、試料又は対象を選択するステップを含む。

10

【0050】

特定の実施形態では、本方法は、試料中のCD107a、IL-2、及びIFNgの発現を決定するステップ、並びに試料中の少なくとも閾値部分の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がCD107a、IL-2、及びIFNgを発現する場合に、試料又は対象を選択するステップを含む。

【0051】

特定の実施形態では、本方法は、試料中のCD107a、TNF、及びIFNgの発現を決定するステップ、並びに試料中の少なくとも閾値部分の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がCD107a、TNF、及びIFNgを発現する場合に、試料又は対象を選択するステップを含む。

20

【0052】

特定の実施形態では、本方法は、試料中のIL-2、TNF、及びIFNgの発現を決定するステップ、並びに試料中の少なくとも閾値部分の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がIL-2、TNF、及びIFNgを発現する場合に、試料又は対象を選択するステップを含む。

【0053】

特定の実施形態では、本方法は、試料中のCD107a、IL-2、及びグランザイムBの発現を決定するステップ、並びに試料中の少なくとも閾値部分の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がCD107a、IL-2、及びグランザイムBを発現する場合に、試料又は対象を選択するステップを含む。

30

【0054】

特定の実施形態では、本方法は、試料中のCD107a、IL-2、及びグランザイムKの発現を決定するステップ、並びに試料中の少なくとも閾値部分の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がCD107a、IL-2、及びグランザイムKを発現する場合に、試料又は対象を選択するステップを含む。

【0055】

特定の実施形態では、本方法は、試料中のCD107a、IL-2、及びパーフォリンの発現を決定するステップ、並びに試料中の少なくとも閾値部分の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がCD107a、IL-2、及びパーフォリンを発現する場合に、試料又は対象を選択するステップを含む。

40

【0056】

特定の実施形態では、本方法は、試料中のCD107a、TNF、及びグランザイムBの発現を決定するステップ、並びに試料中の少なくとも閾値部分の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がCD107a、TNF、及びグランザイムBを発現する場合に、試料又は対象を選択するステップを含む。

【0057】

特定の実施形態では、本方法は、試料中のCD107a、TNF、及びグランザイムKの発現を決定するステップ、並びに試料中の少なくとも閾値部分の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及

50

び/又はCD4 T細胞がCD107a、TNF、及びグランザイムKを発現する場合に、試料又は対象を選択するステップを含む。

【0058】

特定の実施形態では、本方法は、試料中のCD107a、TNF、及びパーフォリンの発現を決定するステップ、並びに試料中の少なくとも閾値部分の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がCD107a、TNF、及びパーフォリンを発現する場合に、試料又は対象を選択するステップを含む。

【0059】

特定の実施形態では、本方法は、試料中のCD107a、IFNg、及びグランザイムBの発現を決定するステップ、並びに試料中の少なくとも閾値部分の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がIFNg、IL-2、及びグランザイムBを発現する場合に、試料又は対象を選択するステップを含む。

10

【0060】

特定の実施形態では、本方法は、試料中のCD107a、IFNg、及びグランザイムKの発現を決定するステップ、並びに試料中の少なくとも閾値部分の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がIFNg、IL-2、及びグランザイムKを発現する場合に、試料又は対象を選択するステップを含む。

【0061】

特定の実施形態では、本方法は、試料中のCD107a、IFNg、及びパーフォリンの発現を決定するステップ、並びに試料中の少なくとも閾値部分の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がIFNg、IL-2、及びパーフォリンを発現する場合に、試料又は対象を選択するステップを含む。

20

【0062】

特定の実施形態では、本方法は、試料中のIL-2、TNF、及びグランザイムBの発現を決定するステップ、並びに試料中の少なくとも閾値部分の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がIL-2、TNF、及びグランザイムBを発現する場合に、試料又は対象を選択するステップを含む。

【0063】

特定の実施形態では、本方法は、試料中のIL-2、TNF、及びグランザイムKの発現を決定するステップ、並びに試料中の少なくとも閾値部分の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がIL-2、TNF、及びグランザイムKを発現する場合に、試料又は対象を選択するステップを含む。

30

【0064】

特定の実施形態では、本方法は、試料中のIL-2、TNF、及びパーフォリンの発現を決定するステップ、並びに試料中の少なくとも閾値部分の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がIFNg、TNF、及びパーフォリンを発現する場合に、試料又は対象を選択するステップを含む。

【0065】

特定の実施形態では、本方法は、試料中のIFNg、TNF、及びグランザイムBの発現を決定するステップ、並びに試料中の少なくとも閾値部分の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がIFNg、TNF、及びグランザイムBを発現する場合に、試料又は対象を選択するステップを含む。

40

【0066】

特定の実施形態では、本方法は、試料中のIFNg、TNF、及びグランザイムKの発現を決定するステップ、並びに試料中の少なくとも閾値部分の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がIFNg、TNF、及びグランザイムKを発現する場合に、試料又は対象を選択するステップを含む。

【0067】

特定の実施形態では、本方法は、試料中のIFNg、TNF、及びパーフォリンの発現を決定するステップ、並びに試料中の少なくとも閾値部分の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び

50

/又はCD4 T細胞がIFNg、TNF、及びパーフォリンを発現する場合に、試料又は対象を選択するステップを含む。

【0068】

特定の実施形態では、本方法は、試料中のIL-2、TNF、及びIFNgの発現を決定するステップ、並びに試料中の少なくとも閾値部分の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がIL-2、TNF、及びIFNgを発現する場合に、試料又は対象を選択するステップを含む。

【0069】

特定の実施形態では、本方法は、試料中のグランザイムK、グランザイムB、及び/又はパーフォリンの発現を決定するステップ、並びに試料中の少なくとも閾値部分の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がグランザイムK、グランザイムB、及び/又はパーフォリンを発現する場合に、試料又は対象を選択するステップを含む。

10

【0070】

特定の実施形態では、本方法は、試料中のCD107a、IL-2、TNF、及びIFNgの発現を決定するステップ、並びに試料中の少なくとも閾値部分の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がCD107a、IL-2、TNF、及びIFNgを発現する場合に、試料又は対象を選択するステップを含む。

【0071】

特定の実施形態では、本方法は、試料中のCD107a、IL-2、TNF、及びグランザイムBの発現を決定するステップ、並びに試料中の少なくとも閾値部分の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がCD107a、IL-2、TNF、及びグランザイムBを発現する場合に、試料又は対象を選択するステップを含む。

20

【0072】

特定の実施形態では、本方法は、試料中のCD107a、IL-2、TNF、及びグランザイムKの発現を決定するステップ、並びに試料中の少なくとも閾値部分の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がCD107a、IL-2、TNF、及びグランザイムKを発現する場合に、試料又は対象を選択するステップを含む。

【0073】

特定の実施形態では、本方法は、試料中のCD107a、IL-2、TNF、及びパーフォリンの発現を決定するステップ、並びに試料中の少なくとも閾値部分の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がCD107a、IL-2、TNF、及びパーフォリンを発現する場合に、試料又は対象を選択するステップを含む。

30

【0074】

特定の実施形態では、本方法は、試料中のCD107a、IL-2、IFNg、及びグランザイムBの発現を決定するステップ、並びに試料中の少なくとも閾値部分の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がCD107a、IL-2、IFNg、及びグランザイムBを発現する場合に、試料又は対象を選択するステップを含む。

【0075】

特定の実施形態では、本方法は、試料中のCD107a、IL-2、IFNg、及びグランザイムKの発現を決定するステップ、並びに試料中の少なくとも閾値部分の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がCD107a、IL-2、IFNg、及びグランザイムKを発現する場合に、試料又は対象を選択するステップを含む。

40

【0076】

特定の実施形態では、本方法は、試料中のCD107a、IL-2、IFNg、及びパーフォリンの発現を決定するステップ、並びに試料中の少なくとも閾値部分の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がCD107a、IL-2、IFNg、及びパーフォリンを発現する場合に、試料又は対象を選択するステップを含む。

【0077】

特定の実施形態では、本方法は、試料中のTNF、IL-2、IFNg、及びグランザイムBの発現を決定するステップ、並びに試料中の少なくとも閾値部分の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞

50

胞及び/又はCD4 T細胞がTNF、IL-2、IFN γ 、及びグランザイムBを発現する場合に、試料又は対象を選択するステップを含む。

【0078】

特定の実施形態では、本方法は、試料中のTNF、IL-2、IFN γ 、及びグランザイムKの発現を決定するステップ、並びに試料中の少なくとも閾値部分の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がTNF、IL-2、IFN γ 、及びグランザイムKを発現する場合に、試料又は対象を選択するステップを含む。

【0079】

特定の実施形態では、本方法は、試料中のTNF、IL-2、IFN γ 、及びパーフォリンの発現を決定するステップ、並びに試料中の少なくとも閾値部分の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がTNF、IL-2、IFN γ 、及びパーフォリンを発現する場合に、試料又は対象を選択するステップを含む。

10

【0080】

特定の実施形態では、本方法は、試料中のTNF、グランザイムK、グランザイムB、及びパーフォリンの発現を決定するステップ、並びに試料中の少なくとも閾値部分の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がTNF、グランザイムK、グランザイムB、及びパーフォリンを発現する場合に、試料又は対象を選択するステップを含む。

【0081】

特定の実施形態では、本方法は、試料中のCD107a、グランザイムK、グランザイムB、及びパーフォリンの発現を決定するステップ、並びに試料中の少なくとも閾値部分の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がCD107a、グランザイムK、グランザイムB、及びパーフォリンを発現する場合に、試料又は対象を選択するステップを含む。

20

【0082】

特定の実施形態では、本方法は、試料中のIFN γ 、グランザイムK、グランザイムB、及びパーフォリンの発現を決定するステップ、並びに試料中の少なくとも閾値部分の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がIFN γ 、グランザイムK、グランザイムB、及びパーフォリンを発現する場合に、試料又は対象を選択するステップを含む。

【0083】

特定の実施形態では、本方法は、試料中のIL-2、グランザイムK、グランザイムB、及びパーフォリンの発現を決定するステップ、並びに試料中の少なくとも閾値部分の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がIL-2、グランザイムK、グランザイムB、及びパーフォリンを発現する場合に、試料又は対象を選択するステップを含む。

30

【0084】

特定の実施形態では、本方法は、試料中のTNF、CD107a、グランザイムK、グランザイムB、及びパーフォリンの発現を決定するステップ、並びに試料中の少なくとも閾値部分の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がTNF、CD107a、グランザイムK、グランザイムB、及びパーフォリンを発現する場合に、試料又は対象を選択するステップを含む。

【0085】

特定の実施形態では、本方法は、試料中のTNF、IFN γ 、グランザイムK、グランザイムB、及びパーフォリンの発現を決定するステップ、並びに試料中の少なくとも閾値部分の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がTNF、IFN γ 、グランザイムK、グランザイムB、及びパーフォリンを発現する場合に、試料又は対象を選択するステップを含む。

40

【0086】

特定の実施形態では、本方法は、試料中のTNF、IL-2、グランザイムK、グランザイムB、及びパーフォリンの発現を決定するステップ、並びに試料中の少なくとも閾値部分の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がTNF、IL-2、グランザイムK、グランザイムB、及びパーフォリンを発現する場合に、試料又は対象を選択するステップを含む。

【0087】

特定の実施形態では、本方法は、試料中のIL-2、CD107a、グランザイムK、グランザイ

50

ΔB、及びパーフォリンの発現を決定するステップ、並びに試料中の少なくとも閾値部分の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がIL-2、CD107a、グランザイムK、グランザイムB、及びパーフォリンを発現する場合に、試料又は対象を選択するステップを含む。

【0088】

特定の実施形態では、本方法は、試料中のIFNγ、CD107a、グランザイムK、グランザイムB、及びパーフォリンの発現を決定するステップ、並びに試料中の少なくとも閾値部分の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がIFNγ、CD107a、グランザイムK、グランザイムB、及びパーフォリンを発現する場合に、試料又は対象を選択するステップを含む。

10

【0089】

特定の実施形態では、本方法は、試料中のIFNγ、IL-2、グランザイムK、グランザイムB、及びパーフォリンの発現を決定するステップ、並びに試料中の少なくとも閾値部分の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がIFNγ、IL-2、グランザイムK、グランザイムB、及びパーフォリンを発現する場合に、試料又は対象を選択するステップを含む。

【0090】

特定の実施形態では、本方法は、試料中のIL-2、CD107a、TNF、グランザイムB、及びパーフォリンの発現を決定するステップ、並びに試料中の少なくとも閾値部分の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がIL-2、CD107a、TNF、グランザイムB、及びパー

20

【0091】

特定の実施形態では、本方法は、試料中のIFNγ、CD107a、TNF、グランザイムB、及びパーフォリンの発現を決定するステップ、並びに試料中の少なくとも閾値部分の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がIFNγ、CD107a、TNF、グランザイムB、及びパーフォリンを発現する場合に、試料又は対象を選択するステップを含む。

【0092】

特定の実施形態では、本方法は、試料中のIL-2、CD107a、TNF、グランザイムK、及びパーフォリンの発現を決定するステップ、並びに試料中の少なくとも閾値部分の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がIL-2、CD107a、TNF、グランザイムK、及びパー

30

【0093】

特定の実施形態では、本方法は、試料中のIFNγ、CD107a、TNF、グランザイムK、及びパーフォリンの発現を決定するステップ、並びに試料中の少なくとも閾値部分の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がIFNγ、CD107a、TNF、グランザイムK、及びパーフォリンを発現する場合に、試料又は対象を選択するステップを含む。

【0094】

特定の実施形態では、本方法は、試料中のIL-2、CD107a、TNF、グランザイムK、及びパーフォリンの発現を決定するステップ、並びに試料中の少なくとも閾値部分の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がIL-2、CD107a、TNF、グランザイムK、及びグラ

40

【0095】

特定の実施形態では、本方法は、試料中のIFNγ、CD107a、TNF、グランザイムK、及びパーフォリンの発現を決定するステップ、並びに試料中の少なくとも閾値部分の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がIFNγ、CD107a、TNF、グランザイムK、及びグラ

【0096】

特定の実施形態では、本方法は、試料中のIL-2、IFNγ、TNF、グランザイムK、及びグランザイムBの発現を決定するステップ、並びに試料中の少なくとも閾値部分の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がIL-2、IFNγ、TNF、グランザイムK、及びグラン

50

ザイムBを発現する場合に、試料又は対象を選択するステップを含む。

【0097】

特定の実施形態では、本方法は、試料中のIFNg、CD107a、TNF、グランザイムK、グランザイムB、及びパーフォリンの発現を決定するステップ、並びに試料中の少なくとも閾値部分の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がIFNg、CD107a、TNF、グランザイムK、グランザイムB、及びパーフォリンを発現する場合に、試料又は対象を選択するステップを含む。

【0098】

特定の実施形態では、本方法は、試料中のIL-2、CD107a、TNF、グランザイムK、グランザイムB、及びパーフォリンの発現を決定するステップ、並びに試料中の少なくとも閾値部分の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がIL-2、CD107a、TNF、グランザイムK、グランザイムB、及びパーフォリンを発現する場合に、試料又は対象を選択するステップを含む。

10

【0099】

特定の実施形態では、本方法は、試料中のIL-2、IFNg、TNF、グランザイムK、グランザイムB、及びパーフォリンの発現を決定するステップ、並びに試料中の少なくとも閾値部分の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がIL-2、IFNg、TNF、グランザイムK、グランザイムB、及びパーフォリンを発現する場合に、試料又は対象を選択するステップを含む。

【0100】

特定の実施形態では、本方法は、試料中のIL-2、CD107a、TNF、IFNg、グランザイムB、及びパーフォリンの発現を決定するステップ、並びに試料中の少なくとも閾値部分の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がIL-2、CD107a、TNF、IFNg、グランザイムB、及びパーフォリンを発現する場合に、試料又は対象を選択するステップを含む。

20

【0101】

特定の実施形態では、本方法は、試料中のIL-2、CD107a、TNF、IFNg、グランザイムK、及びパーフォリンの発現を決定するステップ、並びに試料中の少なくとも閾値部分の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がIL-2、CD107a、TNF、IFNg、グランザイムK、及びパーフォリンを発現する場合に、試料又は対象を選択するステップを含む。

【0102】

特定の実施形態では、本方法は、試料中のIL-2、CD107a、TNF、IFNg、グランザイムK、及びグランザイムBの発現を決定するステップ、並びに試料中の少なくとも閾値部分の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がIL-2、CD107a、TNF、IFNg、グランザイムK、及びグランザイムBを発現する場合に、試料又は対象を選択するステップを含む。

30

【0103】

特定の実施形態では、本方法は、試料中のIL-2、CD107a、TNF、IFNg、グランザイムK、パーフォリン、及びグランザイムBの発現を決定するステップ、並びに試料中の少なくとも閾値部分の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がIL-2、CD107a、TNF、IFNg、パーフォリン、グランザイムK、及びグランザイムBを発現する場合に、試料又は対象を選択するステップを含む。

40

【0104】

特定の実施形態では、試料中のCD107aを発現する全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞の閾値レベルは、試料中の少なくとも0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1.0%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又は100%の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がCD107aを発現する場合に満たされる。

【0105】

特定の実施形態では、試料中のIFNgを発現する全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞の閾値レベルは、試料中の少なくとも0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1.0%

50

、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又は100%の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がIFNgを発現する場合に満たされる。

【0106】

特定の実施形態では、試料中のIL-2を発現する全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞の閾値レベルは、試料中の少なくとも0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1.0%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又は100%の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がIL-2を発現する場合に満たされる。

10

【0107】

特定の実施形態では、試料中のTNFを発現する全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞の閾値レベルは、試料中の少なくとも0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1.0%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又は100%の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がTNFを発現する場合に満たされる。

【0108】

一部の実施形態では、試料中のCD107aを発現する全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞の閾値レベルは、試料中の15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、又は0.1%未満の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がCD107aを発現する場合には満たされない。

20

【0109】

一部の実施形態では、試料中のIFNgを発現する全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞の閾値レベルは、試料中の15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、又は0.1%未満の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がIFNgを発現する場合には満たされない。

30

【0110】

一部の実施形態では、試料中のIL-2を発現する全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞の閾値レベルは、試料中の15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、又は0.1%未満の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がIL-2を発現する場合には満たされない。

【0111】

一部の実施形態では、試料中のTNFを発現する全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞の閾値レベルは、試料中の15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、又は0.1%未満の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がTNFを発現する場合には満たされない。一部の実施形態では、試料中のグランザイムBを発現する全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞の閾値レベルは、試料中の少なくとも5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%又は25%のリンパ球がグランザイムBを発現する場合に満たされる。

40

【0112】

一部の実施形態では、試料中のグランザイムKを発現する全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞の閾値レベルは、試料中の少なくとも3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%又は20%の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がグランザイムKを発現する場合に満たされる。

50

【 0 1 1 3 】

一部の実施形態では、試料中のパーフォリンを発現する全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞の閾値レベルは、試料中の少なくとも2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%又は15%の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がパーフォリンを発現する場合に満たされる。

【 0 1 1 4 】

一部の実施形態では、試料中のグランザイムBを発現する全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞の閾値レベルは、試料中の5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%又は25%未満の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がグランザイムBを発現する場合には満たされない。

10

【 0 1 1 5 】

一部の実施形態では、試料中のグランザイムKを発現する全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞の閾値レベルは、試料中の3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%又は20%未満の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がグランザイムKを発現する場合には満たされない。

【 0 1 1 6 】

一部の実施形態では、試料中のパーフォリンを発現する全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞の閾値レベルは、試料中の2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%又は15%未満の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がパーフォリンを発現する場合には満たされない。

20

【 0 1 1 7 】

一部の実施形態では、本方法は、試料中のCD8、CD4、PD-1、TIM-3、LAG-3及び/又はCTLA-4の発現を決定するステップ、並びに試料中の少なくとも閾値部分の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がグランザイムB、グランザイムK、パーフォリン、CD8、CD4、PD-1、TIM-3、LAG-3及び/又はCTLA-4を発現する場合に、試料又は対象を選択するステップをさらに含む。

【 0 1 1 8 】

一部の実施形態では、試料中のCD8を発現する全リンパ球の閾値レベルは、試料中の少なくとも15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%又は30%のリンパ球がCD8を発現する場合に満たされる。

30

【 0 1 1 9 】

特定の実施形態では、試料中のCD4を発現する全リンパ球の閾値レベルは、試料中の少なくとも0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1.0%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又は100%のリンパ球がCD4を発現する場合に満たされる。

【 0 1 2 0 】

一部の実施形態では、試料中のPD-1を発現する全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞の閾値レベルは、試料中の少なくとも3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%又は20%の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がPD-1を発現する場合に満たされる。

40

【 0 1 2 1 】

一部の実施形態では、試料中のTIM-3を発現する全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞の閾値レベルは、試料中の少なくとも3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%又は20%の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がTIM-3を発現する場合に満たされる。

【 0 1 2 2 】

一部の実施形態では、試料中のLAG-3を発現する全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞の閾値レベルは、試料中の少なくとも3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%

50

%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%又は20%の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がLAG-3を発現する場合に満たされる。

【0123】

一部の実施形態では、試料中のCTLA4を発現する全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞の閾値レベルは、試料中の少なくとも3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%又は20%の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がCTLA-4を発現する場合に満たされる。

【0124】

一部の実施形態では、試料中のCD8を発現する全リンパ球の閾値レベルは、試料中の15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%又は30%未満の全リンパ球がCD8を発現する場合には満たされない。

10

【0125】

特定の実施形態では、試料中のCD4を発現する全リンパ球の閾値レベルは、試料中の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%又は30%未満の全リンパ球がCD4を発現する場合には満たされない。

【0126】

一部の実施形態では、試料中のPD-1を発現する全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞の閾値レベルは、試料中の3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%又は20%未満の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がPD-1を発現する場合には満たされない。

20

【0127】

一部の実施形態では、試料中のTIM-3を発現する全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞の閾値レベルは、試料中の3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%又は20%未満の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がTIM-3を発現する場合には満たされない。

【0128】

一部の実施形態では、試料中のLAG-3を発現する全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞の閾値レベルは、試料中の3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%又は20%未満の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がLAG-3を発現する場合には満たされない。

30

【0129】

一部の実施形態では、試料中のCTLA-4を発現する全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞の閾値レベルは、試料中の3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%又は20%未満の全リンパ球、T細胞、CD8 T細胞及び/又はCD4 T細胞がCTLA-4を発現する場合には満たされない。

【0130】

一部の実施形態では、本明細書において提供されるT細胞(例えば、CD8及び/又はCD4 T細胞)は、MHC(例えば、クラスI MHC及び/又はクラスII MHC)上に提示されたペプチドに特異的に結合するT細胞受容体を発現する。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、クラスI MHCは、HLA-A、HLA-B、HLA-C、HLA-E、HLA-F、HLA-g、HLA-K又はHLA-Lである鎖ポリペプチドを有する。一部の実施形態では、ペプチドは、本明細書に記載されているペプチドである。一部の実施形態では、試料中のT細胞は、クラスI MHC上に提示されたエプスタイン-バーウイルス(EBV)ペプチド(例えば、LMP1ペプチド、LMP2Aペプチド又はEBNA1ペプチド)に特異的なTCRを発現する。一部の実施形態では、T細胞は、1つ以上のEBVペプチド又はその断片を発現する。

40

【0131】

一部の実施形態では、関連するバイオマーカーの発現を検出することができる任意のアッセイを、本明細書において提供される方法で使用することができる。一部の実施形態では、バイオマーカーは、蛍光活性化細胞選別(FACS)を使用して検出される。一部の実施形

50

態では、バイオマーカーは、ELISpotを使用して検出される。一部の実施形態では、バイオマーカーは、顕微鏡法(例えば、蛍光顕微鏡法)を使用して検出される。

【0132】

本明細書に記載されているT細胞は、T細胞を含む試料を抗原提示細胞(APC)とともにインキュベートすることによるペプチド特異的T細胞増殖及び/又は活性化を誘導することにより(例えば、選択前に)生成され、活性化され、それにより増殖させるためにT細胞を誘導することができる。一部の実施形態では、APCは本明細書に記載されているペプチド(例えば、1つ以上のLMP1、LMP2A、又はEBNA1エピトープ配列を含むペプチド)を提示する。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。

10

【0133】

本プロセスで使用するための樹状細胞は、患者試料からの末梢血単核細胞(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する。これらの細胞は、IL-1、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。

【0134】

本明細書に記載されているペプチドの1つ以上を提示するAPCは、T細胞エピトープを含むペプチド及び/又はT細胞エピトープを含むペプチドをコードする核酸とAPCを接触させることによって生成され得る。一部の実施形態では、APCは照射される。一部の実施形態では、APCは本明細書に記載されているペプチド(例えば、1つ以上のLMP1、LMP2A、又はEBNA1エピトープ配列を含むペプチド)を提示する。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産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)を産生する方法が本明細書において提供される。抗原提示細胞を産生する例示的な例は、WO2013088114に見ることができ、その全体が本明細書に組み込まれる。

20

30

【0135】

一部の実施形態では、本明細書において提供される方法は、選択前に本明細書に記載されているT細胞(例えば、CTL)エピトープの1つ以上を認識するT細胞(例えば、CTL、CD8 T細胞、及び/又はCD4 T細胞)を生成するステップ、活性化するステップ及び/又は増殖を誘導するステップを含む。一部の実施形態では、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II MHC複合体上のT細胞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(すなわち、同種異系である)。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。

40

【0136】

一部の態様では、本明細書において提供される方法に従って選択された試料及び/又はT細胞(例えば、CTL、CD8 T細胞、及び/又はCD4 T細胞)を、疾患又は障害(例えば、癌、感染症及び/又は自己免疫障害)を処置及び/又は予防するために対象に投与するステップを含む方法が、本明細書において提供される。一部の実施形態では、本方法は、本明細書に

50

において提供される有効量のT細胞を対象に投与するステップを含む。一部の実施形態では、組成物は、本明細書において提供される複数(例えば、2つ以上)のT細胞(例えば、CD4 T細胞又はCD8 T細胞、例えばCTL)の組合せを含む。一部の実施形態では、T細胞は対象に対して自家である。一部の実施形態では、T細胞は、対象に投与される前に細胞バンクに貯蔵される。

【0137】

ペプチド

一部の実施形態では、本明細書において提供される方法及び組成物は、ペプチド特異的T細胞(例えば、CTL、CD8 T細胞、及び/又はCD4 T細胞)に関する。一部の実施形態では、本方法は、例えば、T細胞を含む試料(すなわち、PBMC試料)を、本明細書に記載されているT細胞エピトープの1つ以上を提示する抗原提示細胞(APC)(例えば、クラスI MHC複合体上のCTL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、このようなT細胞を生成するステップを含む。

10

【0138】

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。

20

【0139】

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  mldldlrgpp gprpprgpp lssyialall llllallfwl yiimsnwtgg allvlyafal
61  mlviiiiliif ifrrdlcpl galcllllmi tlllialwnl hgqalylgiv lfifgcllvl
121 giwvyfleil wrlgatiwql lafflaffld illliialyl qqnwwtllvd llwlllflai
181 liwmyyhgqr hsdehhdds lphpqqatdd ssnhsdsnsn egrhhllvsg agdapplcsq
241 nlgapgggpd ngpqdpdntd dngpqdpdnt ddngphdplp qdpdntddng pqdpdntddn
301 gphdplphnp sdsagndggp pnlteevenk ggdrppsmtd dggggdphlp tlllgtsgsg
361 gdddphgpv qlsyyd

```

【0140】

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：

40

```

1  mgslemvpmg agppspggdp dgddggnsq ypsasgsdgn tptppndeer esneeppppy
61  edldwngdr hsdypqlgnq dpslylglqh dgndglpppp ysprddssqh iyeeagrgsm
121 npvclpviva pylfwlaaia ascftasvst vvtatglals llllaavass yaaaqrkllt
181 pvtvltavvt ffaicltwri edppfnsllf allaaagglq giyvlvmlvl lilayrrrwr
241 rltvcggimf lacvlvlivd avlqlspilg avtvvsmtil llafvlwllss pggltlga
301 llllaaalal laslilgtln lttmflmlil wtlvvllics scsscpltki llarlflyal
361 allllasali aggsilqtnf kslsstefip nlfcmlliv agilfilail tewgsgnrty
421 gpvfmclggl ltmvagavwl tvmtntllsa wiltagflif ligfalgvirccryccyyc
481 ltleseerpp tpyrntv

```

【0141】

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

50

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:

1 pffhpgvead yfeylqeggp dgepdvppga ieggpaddpg egpstgprgq gdggrrrkkgg
61 wfgkhrqggg snpkfeniae glrvllarsh vertteegt w vagvfvyggs ktslynlrrg
121 talaipqcrl tplsrlpfgm apggppqppg lresivcyfm vflqthifae vlkdaikdlv
181 mtkpaptcni kvvcfsddg vdlppwfppm vegaaaegdd gddgdeggdg degeegqe

【0142】

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。

【0143】

【表1】

表1. 例示的なEBVウイルスタンパク質エピトープ

ペプチド配列	HLA 拘束性	配列番号
PYLFWLAAI	A*2301/A*2402/03	4
SSCSCPLSKI	A*1101	5
TYGPVFMCL	A*2402	6
RRRWRLTV	B*27/02/04/05/06/09	7
LLSAWILTA	A*0203	8
LTAGFLIFL	A*0206	9
CLGGLTMV	A*0201	10
VMSNTLLSAW	A*25/A*26	11
MSNTLLSAW	B*58	12
IEDPPFNSL	B*4001	13
YLLEMLWRL	A*02	14
YLQQNWWTL	A*02	15
ALLVLYSFA	A*02	16
IALYLQQNW	B*57/B*58	17
FLYALALLL	A*0201	18
WTLVVLLI	A*24	19
CPLSKILL	B*0801	20
HPVGEADYFEY	B*35	21
RPQKRPSKI	B*0702	22
IPQCRLTPL	B*0702	23
LSRLPFGMA	B*5701	24
YNLRRGTAL	B*0801	25
VLKDAIKDL	A*0203	26
FVYGGSKTSL	C*0303/C*0304	27
FVYGGSKTSLY	A*26	28
HPVGEADYF	B*53	29
LQTHIFAEV	A*0206	30
FMVFLQTHI	A*0201	31

【0144】

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、T細胞エピトープ(例えば、ウイルスイピトープ)の2つ以上を含む。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T細胞エピトープを含む。例えば、一部の実施形態では、本明細書

10

20

30

40

50

において提供されるペプチドは、リンカー(例えば、ポリペプチドリリンカー)によって連結されたT細胞エピトープの2つ以上を含む。

【0145】

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ウイルスタンパク質配列を含む。本明細書で使用するとき、用語「保存的配列修飾」は、T細胞受容体(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。

10

20

【0146】

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、タンパク質配列(例えば、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、ギャップの数、及び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。

30

【0147】

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とき、「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/又は感染症由来のエピトープを含むペプチドに連結される。

40

【0148】

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技術によって産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(s

50

tagger-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置、及び酵素ライゲーションを使用することによって、インフレームでともにライゲートされる。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、編集、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。

【0149】

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技術によって産生することができ、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産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。

【0150】

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、アデノウイルススペ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。

【0151】

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)、Duraiswamyら、Cancer Research 64:1483~9 (2004)、Smithら、J. Immunol 117:4897~906に記載されている。

【0152】

本明細書で使用するとき、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

10

20

30

40

50

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。

【0153】

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、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ポ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、リポソームが、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ポソームは、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、所望のリポソームサイズ及び血流中のリポソームの半減期を考慮することによって導かれる。リポ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。

10

20

【0154】

治療方法

一部の実施形態では、本明細書に記載されている方法によって選択された試料、及び/又は本明細書に提供されている方法によって選択された試料からのペプチド特異的T細胞、を対象に投与することによって、対象における癌、感染又は自己免疫障害を処置する方法が、本明細書において提供される。

30

【0155】

一部の実施形態では、本明細書において提供される方法は、任意の疾患又は障害(例えば、癌)を処置するために使用することができる。癌の例は、一部の実施形態を含み、本明細書に記載されている方法及びT細胞(例えば、CTL、CD8 T細胞、及び/又はCD4 T細胞)は、任意の癌性又は前癌性腫瘍を処置するために使用され得る。一部の実施形態では、癌は固形腫瘍を含む。本明細書において提供される方法及び組成物によって処置され得る癌には、限定されないが、膀胱、血液、骨、骨髄、脳、乳房、結腸、食道、胃腸管、歯肉、頭部、腎臓、肝臓、肺、鼻咽頭、頸部、卵巣、前立腺、皮膚、胃、精巣、舌又は子宮由来の癌細胞が含まれる。加えて、癌は、特に、以下の組織学的タイプであり得るが、これらに限定されない:新生物、悪性;癌腫;癌腫、未分化;巨細胞癌及び紡錘細胞癌、小細胞癌、乳頭癌、扁平上皮癌、リンパ上皮癌、基底細胞癌、毛母癌、移行上皮癌、乳頭状移行上皮癌、腺癌、ガストリン産生腫瘍、悪性;胆管癌、肝細胞癌、肝細胞癌及び胆管癌の合併、索状腺癌、腺様嚢胞癌、腺腫性ポリープにおける腺癌、腺癌、家族性結腸ポリポーシス、固形癌、カルチノイド腫瘍、悪性;細気管支肺胞腺癌、乳頭状腺癌、色素嫌性癌、好酸性癌、好酸性腺癌、好塩基性癌、明細胞腺癌、顆粒細胞癌、濾胞腺癌、乳頭腺癌及び濾胞腺癌、非被包性硬化性癌、副腎皮質癌、類内膜癌、皮膚付属器癌、アボクリン腺癌、皮脂腺

40

50

癌、耳垢腺癌、粘膜表皮癌、嚢胞腺癌、乳頭嚢胞腺癌、乳頭漿液性嚢胞腺癌、粘液性嚢胞腺癌、粘液性腺癌、印環細胞癌、浸潤性導管癌、髓様癌、小葉癌、炎症性癌、乳房のバジエット病、腺房細胞癌、腺扁平上皮癌、扁平上皮化生を伴う腺癌、悪性胸腺腫、悪性の卵巣間質腫、悪性莢膜細胞腫、悪性顆粒膜細胞腫、悪性男性ホルモン産生細胞腫、セルトリ細胞腫、悪性ライディッヒ細胞腫、悪性脂質細胞腫瘍、悪性傍神経節腫、悪性乳房外傍神経節腫、褐色細胞腫、血管球血管肉腫、悪性黒色腫、無色素性黒色腫、表在拡大型黒色腫、巨大色素性母斑における悪性黒色腫、類上皮細胞黒色腫、悪性青色母斑、肉腫、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、胎児性横紋筋肉腫、胞巣状横紋筋肉腫、間質肉腫、悪性混合腫瘍、ミューラー管混合腫瘍、腎芽腫、肝芽腫、癌肉腫、悪性間葉腫、悪性プレナー腫瘍、悪性葉状腫瘍、滑膜肉腫、悪性中皮腫、未分化胚細胞腫、胎児性癌、悪性奇形腫、悪性卵巣甲状腺腫、絨毛癌、悪性中腎腫、血管肉腫、悪性血管内皮腫、カボジ肉腫、悪性血管外皮腫、リンパ管肉腫、骨肉腫、傍骨性骨肉腫、軟骨肉腫、悪性軟骨芽細胞腫、間葉性軟骨肉腫、骨巨細胞腫、ユーイング肉腫、悪性歯原性腫瘍、エナメル芽細胞歯牙肉腫、悪性エナメル上皮腫、エナメル芽細胞線維肉腫、悪性松果体腫、脊索腫、悪性神経膠腫、上衣腫、星状細胞腫、原形質性星状細胞腫、線維性星細胞腫、星状芽細胞腫、神経膠芽腫、乏突起細胞腫、乏突起膠芽細胞腫、原始神経外胚葉性、小脳肉腫、神経節芽細胞腫、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫、嗅神経原性腫瘍、悪性髄膜腫、神経線維肉腫、悪性神経鞘腫、悪性顆粒細胞腫、悪性リンパ腫、ホジキン病、ホジキンリンパ腫、側肉芽腫、小リンパ球性悪性リンパ腫、びまん性大細胞悪性リンパ腫、濾胞性悪性リンパ腫、菌状息肉腫、他の指定される非ホジキンリンパ腫、悪性組織球増殖症、多発性骨髄腫、肥満細胞肉腫、免疫増殖性小腸疾患、白血病、リンパ性白血病、形質細胞白血病、赤白血病、リンパ肉腫細胞性白血病、骨髄性白血病、好塩基球性白血病、好酸球性白血病、単球性白血病、肥満細胞性白血病、巨核芽球性白血病、骨髄肉腫、並びにヘアリー細胞白血病。

10

20

30

40

50

【0156】

一部の実施形態では、本明細書において提供される方法は、EBV関連癌を処置するために使用される。一部の実施形態では、EBV関連癌は、EBV関連鼻咽頭癌、移植後リンパ増殖性障害(PTLD)、NK/T細胞リンパ腫、EBV+胃癌、又はEBV+平滑筋肉腫である。一部の実施形態では、対象は、PTLD及び免疫不全障害(例えば、HIV/AIDS又はX連鎖阻害剤アポトーシス(XIAP))を有する。一部の実施形態では、対象は寛解状態にある。一部の実施形態では、対象は、放射線学的又は分子的に検出可能な疾患を有さないが、対象は再発のリスクが高いままである。

【0157】

一部の実施形態では、本明細書において、本明細書に開示されているT細胞(例えば、CD4 T細胞又はCD8 T細胞、例えばCTL)を使用して自己免疫疾患を処置する方法が提供される。自己免疫疾患の例には、例えば、糸球体腎炎、関節炎、拡張型心筋症様疾患、潰瘍性大腸炎、シェーグレン症候群、クローン病、全身性エリテマトーデス、慢性関節リウマチ、多発性硬化症、乾癬、アレルギー性接触皮膚炎、多発性筋炎、強皮症、結節性動脈周囲炎、リウマチ熱、白斑尋常性ざ瘡、ベーチェット病、橋本病、アジソン病、皮膚筋炎、重症筋無力症、ライター症候群、グレーブス病、悪性貧血、無菌性疾患、天疱瘡、自己免疫性血小板性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、活動性慢性肝炎、アジソン病、抗リン脂質抗体症候群、アトピー性アレルギー、自己免疫性萎縮性胃炎、自己免疫性無酸素症、セリアック病、クッシング症候群、皮膚筋炎、円板状エリテマトーデス、グッドパスチャー症候群、橋本甲状腺炎、特発性副腎萎縮、特発性血小板減少症、インスリン依存性糖尿病、ランパート-イトン症候群、ルポイド肝炎、リンパ球減少症、複合性結合織疾患、類天疱瘡、尋常性天疱瘡、悪性貧血、水晶体起因性ブドウ膜炎、結節性多発動脈炎、多腺性自己免疫性症候群、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、レイノー症候群、再発性多発性軟骨炎、シュミット症候群、限局性強皮症(又はクレスト症候群)、交感性眼炎、全身性エリテマトーデス、高安動脈炎、側頭動脈炎、甲状腺中毒症、B型インスリン抵抗性、潰瘍性大腸炎及びヴェゲナー肉芽腫症が含まれる。

【0158】

一部の実施形態では、本明細書において提供される方法は、MSを処置するために使用される。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。

【0159】

一部の実施形態では、本明細書において提供される方法は、SADを処置するために使用される。例えば、特定の実施形態では、本明細書において提供される方法は、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス及び/又はシェーグレン症候群を処置するために使用される。

【0160】

一部の実施形態では、本明細書において提供される方法は、IBDを処置するために使用される。例えば、特定の実施形態では、本明細書において提供される方法は、クローン病(局所性腸疾患、例えば、不活性型及び活性型)及び/又は潰瘍性大腸炎(例えば、不活性型及び活性型)を処置するために使用される。一部の実施形態では、本明細書において提供される方法は、過敏性腸症候群、顕微鏡的大腸炎、リンパ球プラズマ細胞性腸炎、セリアック病、膠原性大腸炎、リンパ球性大腸炎、好酸球性腸炎、不確定性大腸炎、感染性大腸炎(ウイルス性、細菌性又は原生動物、例えば、アメーバ性大腸炎)(例えば、クロストリジウム・ディフィシル(*clostridium dificile*)大腸炎)、偽膜性大腸炎(壊死性大腸炎)、虚血性炎症性腸疾患、ベーチェット病、サルコイドーシス、強皮症、IBD関連異形成、異形成関連塊又は病変、及び/又は原発性硬化性胆管炎を処置するために使用される。

【0161】

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、及び投与様式を達成するように変化させ得る。

【0162】

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。

【0163】

一部の実施形態では、対象は、ウイルス粒子が対象の血液中で検出可能となるようにウイルス(例えば、EBV又はCMV)に曝露されている。一部の実施形態では、本方法は、対象におけるウイルス負荷を(例えば、対象にペプチド特異的T細胞(例えば、CD4 T細胞又はCD8 T細胞、例えばCTL)を投与する前又は後に)測定するステップをさらに含む。対象におけるウイルス負荷の決定は、免疫療法の有効性についての良好な予後マーカーであり得る。一部の実施形態では、T細胞(例えば、CD4 T細胞又はCD8 T細胞、例えばCTL)の選択は、対象中(例えば、組織又は血液試料中)におけるウイルスDNAのコピー数を決定するステップをさらに含む。一部の実施形態では、ウイルス負荷は2回以上測定される。

【0164】

一部の実施形態では、本方法は、CTL集団内のバイオマーカーのレベル発現を決定することによって、養子免疫療法のために細胞バンク(例えば、エピトープ特異的CTLの予め生成された第三者ドナー由来のバンク)から同種異系T細胞(例えば、CD4 T細胞又はCD8 T細胞、例えばCTL)を選択するステップを含む。一部の実施形態では、2つ以上のバイオマーカーの発現レベルが決定される。一部の実施形態では、本方法は、同種異系T細胞(例えば、CD4 T細胞又はCD8 T細胞、例えばCTL)を選択するステップをさらに含む。これは、それらが、対象に存在するHLA対立遺伝子によってコードされるクラスI MHCに限定されたTCRを発現するためである。一部の実施形態では、T細胞(例えば、CD4 T細胞又はCD8 T細胞、例えばCTL)及び対象が少なくとも2つの(例えば、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、少なくとも6つの)HLA対立遺伝子を共有し、CTLは共有HLA対立遺伝子によって拘

10

20

30

40

50

束される場合に、T細胞(例えば、CD4 T細胞又はCD8 T細胞、例えばCTL)が選択される。一部の実施形態では、本方法は、予め生成された第三者ドナー由来のエピトープ特異的T細胞(すなわち、同種異系T細胞)のTCRレパートリーをフローサイトメトリーで試験するステップを含む。一部の実施形態では、エピトープ特異的T細胞は、四量体アッセイ、ELISAアッセイ、ウェスタンブロットアッセイ、蛍光顕微鏡アッセイ、エドマン分解アッセイ及び/又は質量分析アッセイ(例えば、タンパク質配列決定)を使用して検出される。一部の実施形態では、TCRレパートリーは、核酸プローブ、核酸増幅アッセイ及び/又は配列決定アッセイを使用して分析される。

【0165】

[実施例]

[実施例1]

52人の鼻咽頭癌腫(NPC)患者は、EBV関連NPCの処置のためにLMP1及び2、並びにEBNA1特異的CTL免疫療法を適用する研究で入院し、緩和的化学療法(palliative chemotherapy)後の活動性進行性疾患(活動性再発性/転移性疾患、又はARMD)を有する41人、及び標準的な放射線/化学療法処置後に微小残存病変を有する、又は残存病変を有さない(N/MRD)11人を含む。

【0166】

20人の活動性疾患患者及び9人のN/MRD患者は、最低2用量(2~8用量の範囲)及び総数の中央値が 1.1×10^8 個の細胞(範囲: $5.7 \times 10^7 \sim 2.4 \times 10^8$)を受けた。養子T細胞療法を受けた患者の臨床的特徴を表1及び2に提供する。残りの23人の患者のうち、1人は単回投与後に死亡した。T細胞療法は5人の患者について作製されたが、病気のために投与されなかった。12人は、低い特異性又は細胞収率のために放出(release)基準に合致せず、5人は、T細胞作製の開始前に中止された。

【0167】

LMP/EBNA1特異的T細胞を生成するために、100~300mLの末梢血を採取し、末梢血単核細胞(PBMC)を生成するために使用した。次に、AdE1-LMPpolyベクターを使用して30%のPBMC(10:1のMOI)を感染させ、残りのPBMCとともに照射され、2週間共培養した。培養物に新鮮な増殖培地及び120IU/mLの組換えIL-2を3~4日毎に補充した(Komtur Pharmaceuticals, Frieburg, Germany)。培養T細胞は、注入のために放出する前に、細胞内サイトカイン分析を使用して抗原特異性及び微生物汚染について試験された。

【0168】

多色プロファイリングを行って、対象に投与されたT細胞を特徴付けた。MHC四量体を社内で生成した。T細胞は、HLA A11拘束性エピトープSSCSCPLSKI(LMP2A)、HLA A24拘束性エピトープTYGPVFMCL(LMP2A)、及びHLA Cw03拘束性エピトープFVYGGSKTSL(EBNA1)に特異的なAPC標識MHCクラスI四量体とともに4で20分間インキュベートされた。表面表現型の評価について、次に、細胞は、さらに30分間、以下の抗体:V500コンジュゲート抗CD8、PE Cy7コンジュゲート抗CD4及びAF700コンジュゲート抗CD3とともに、又はV500コンジュゲート抗CD8、AF700コンジュゲート抗CD4、PECy7コンジュゲート抗CD56、eFluor 450コンジュゲート抗CD19及びコンジュゲート抗CD14とともに、又はV500コンジュゲート抗CD8、PECy7コンジュゲート抗CD4、ビオチンコンジュゲート抗CD57、続くストレプトアビジンカスケードイエロー、PEコンジュゲート抗CD27、perCPCy5.5コンジュゲート抗CD28、FITCコンジュゲート抗CD45RA及びAF700コンジュゲート抗CCR7とともに、又はV500コンジュゲート抗CD8、PECy7コンジュゲート抗CD4、PEコンジュゲート抗TIM3、FITCコンジュゲート抗LAG3及びBV786コンジュゲート抗PD-1とともにインキュベートされた。細胞内分析のために、細胞をBD TF固定/透過処理緩衝液で処置し、次に、Perm/Washの存在下で、以下の抗体:BV421コンジュゲート抗パーフォリン、AF700コンジュゲート抗グランザイムB及びFITCコンジュゲート抗グランザイムK、又はBV421コンジュゲート抗CTLA-4を用いて染色した。細胞は、FACSDivaソフトウェア(BD Biosciences)を有するBD LSR Fortessaを使用して獲得され、獲得後分析は、FlowJoソフトウェア(TreeStar)を使用して行われた。図1に見られるように、E1-LMPpoly拡大されたT細胞は機能的にコンピテントであった。

10

20

30

40

50

【 0 1 6 9 】

図1に見られるように、GzmB、GzmK、Prf、PD-1、TIM-3、LAG-3及び/又はCTLA4の発現レベルは、養子免疫療法での使用前にT細胞において決定することができる。

【 0 1 7 0 】

ARMD患者は、安定疾患(SDと称する)を達成した患者、及びCTL免疫療法後に進行性疾患(PDと称する)を継続して示した患者の2群に分けられた。円は個々の患者を表す。図2に見られるように、より大きいパーセンテージのCD8⁺T細胞及び/又はより多数のLMP/EBNA-1特異的T細胞を有するCTL組成物を受けたARMD患者は、疾患安定化を有する可能性がより高かった。同様に、図3に見られるように、より大きなGzmB、GzmK、Prf、PD-1、TIM-3、LAG-3及び/又はCTLA4発現を有するCTL組成物を受けたARMD患者はまた、疾患安定化を有する可能性がより高かった。

10

【 0 1 7 1 】

[実施例2]

自家EBV特異的T細胞療法を使用して、進行性MSを有する患者を処置した。各患者は、EBNA1、LMP1及びLMP2Aに対する反応性を増強するためにエクスピボで刺激された患者自身のT細胞を受け、それらの臨床応答がモニターされた。エクスピボでの刺激後、投与前に、T細胞試料は、CD107a、インターフェロンガンマ(IFNg)、インターロイキン2(IL-2)、腫瘍壊死因子(TNF)、グランザイムB(GzmB)、グランザイムK(GzmK)及びパーフォリン(Prf)の発現をFACSによって評価された。用量漸増した4回の注入は、隔週で投与された。結果尺度は以下の通りであった:バイタルサイン、神経学的症状の変化、神経学的検査、例えばEDSS、認知評価、疲労評価、うつ病のスクリーニング、生活の質(QOL)評価、血液検査、ガドリニウム造影を伴う脳及び脊髄のMRI、及び髄腔内IgG産生のCSF分析。

20

【 0 1 7 2 】

図4に見られるように、応答者は、非応答者と比較して、GzmB、GzmK及びPrfを発現するCD8 T細胞のより高いパーセンテージを有する傾向があった。養子移入されたT細胞の表現型の特徴付けを反映する追加のデータを表2に提供する。

【 0 1 7 3 】

【表2】

表 2: CD107a、IFNg、IL-2 及び TNF を発現する全リンパ球のパーセント (ND=データなし)

患者	応答者か?	CD107a	IFNg	IL-2	TNF
1	はい	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
2	いいえ	0.1%	0.1%	0.0%	0.0%
3	はい	8.9%	8.5%	5.1%	9.5%
4	はい	2.5%	2.3%	1.4%	2.4%
5	はい	26.4%	23.1%	13.7%	24.3%
6	いいえ	0.1%	0.1%	0.0%	0.1%
7	ND	0.0%	0.0%	ND	0.0%
8	ND	0.0%	0.0%	ND	0.0%
9	ND	14.3%	13.2%	ND	12.7%

30

40

【 0 1 7 4 】

患者の応答、並びにCD107(a)、IFNg、IL-2及びTNFの組合せの発現に基づく試料中のLMP/EBNA1特異的T細胞のパーセンテージを図5及び図9に提供する。これらの図で見ることができるよう、陽性の患者応答は、LMP/EBNA1特異的T細胞による4つ全ての遺伝子の発現と高度に相関した。特に、CD107a、IFNg、IL-2及びTNF発現によって測定した場合、患者応答は、投与されたT細胞のEBV反応性と相関した(図6~8)。養子移入されたT細胞の表現型の特徴付けを反映するさらなるデータを表3に提供する。

50

【 0 1 7 5 】

【 表 3 】

表 3: CD107a、IFN γ 、IL-2 及び TNF を発現する CD8 T 細胞のパーセント
(ND=データなし)

患者	応答者か?	CD107a	IFN γ	IL-2	TNF
1	はい	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
2	いいえ	0.8%	0.7%	0.2%	0.4%
3	はい	23.2%	22.3%	12.0%	23.8%
4	はい	13.3%	14.2%	8.6%	14.6%
5	はい	51.7%	45.5%	27.0%	47.8%
6	いいえ	0.4%	0.3%	0.2%	0.4%
7	ND	0.0%	0.0%	ND	0.1%
8	ND	0.1%	0.1%	ND	0.0%
9	ND	32.4%	29.8%	ND	28.8%

10

【 0 1 7 6 】

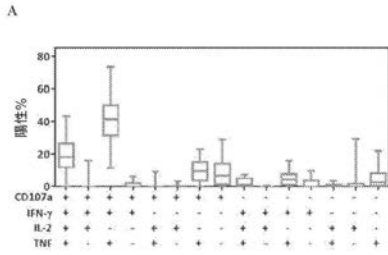
本明細書において言及されている全ての刊行物、特許、特許出願及び配列受託番号は、各個々の刊行物、特許又は特許出願が参照により組み込まれることを具体的に及び個別に示されているかのように、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。矛盾する場合には、本明細書中のいずれもの定義を含む本出願が優先される。

20

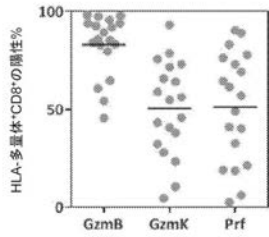
【 0 1 7 7 】

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

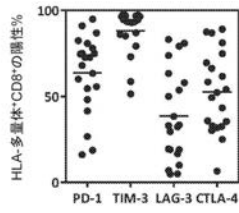
【 図 1 】



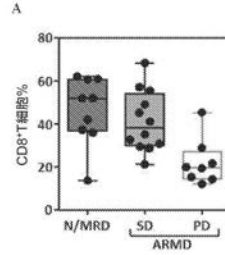
B



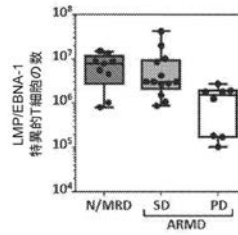
C



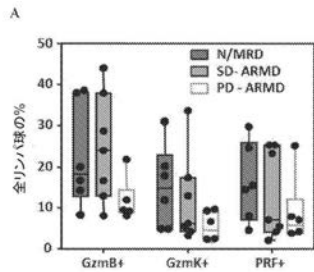
【 図 2 】



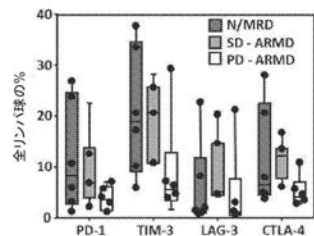
B



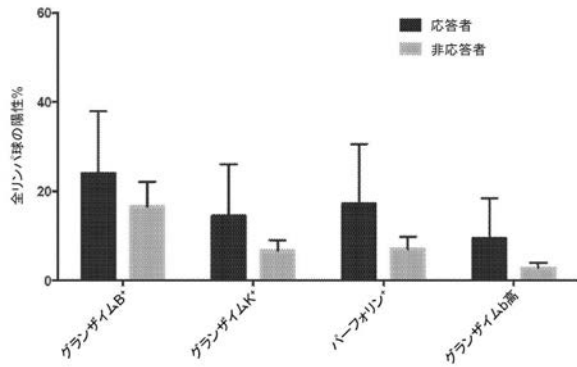
【 図 3 】



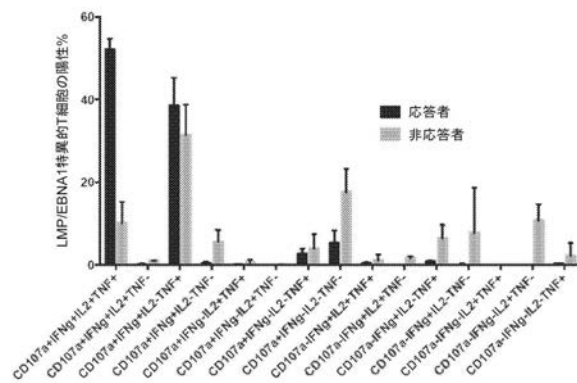
B



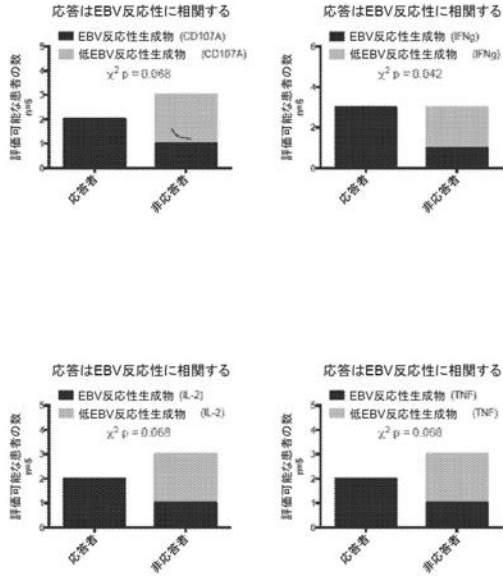
【 図 4 】



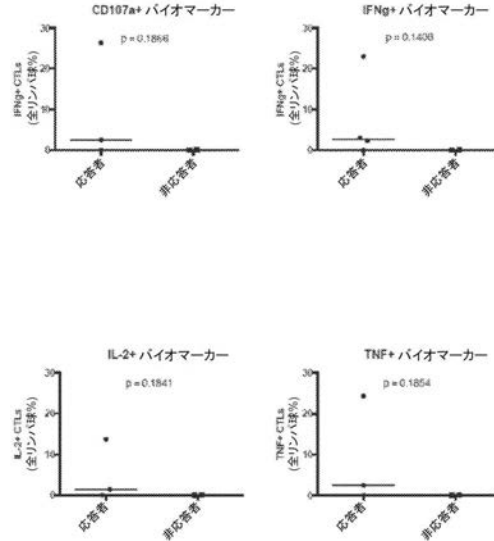
【 図 5 】



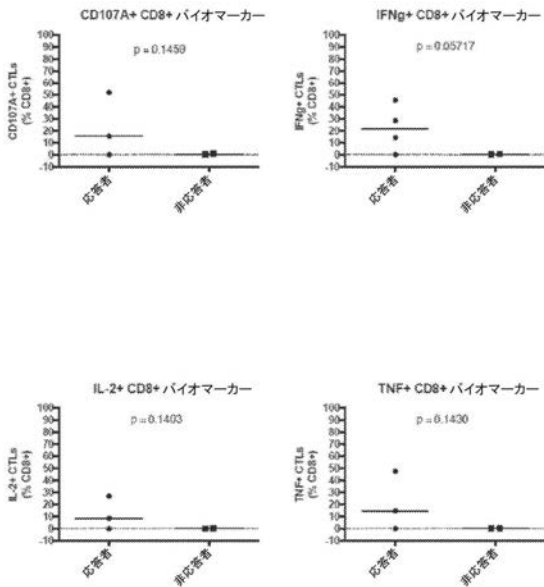
【 図 6 】



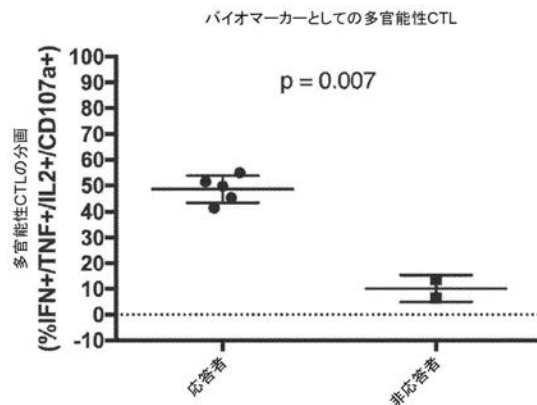
【 図 7 】



【 図 8 】



【 図 9 】



【配列表】

2019522786000001.app

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/IB2017/000705
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER G01N 33/50 (2006.01) A61K 35/17 (2015.01) C12N 5/0783 (2010.01)		
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) PATENW, MEDLINE, CAPLUS, BIOSIS, GOOGLE SCHOLAR, ESPACENET, PUBMED (adoptive immunotherapy, transfer, T lymphocyte, T cell, CTL, granzyme B, GZMB, off the shelf, cell bank, expand, ex vivo, granzyme K, cytotoxicity; Inventor search)		
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		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex		
* Special categories of cited documents:		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"I" 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 29 September 2017	Date of mailing of the international search report 29 September 2017	
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA Email address: pct@ipaaustralia.gov.au	Authorised officer James Alderman AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No. +61 3 9935 9613	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		PCT/IB2017/000705
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SMITH, C. et al. "Ex vivo expansion of human T cells for adoptive immunotherapy using the novel Xeno-free CTS Immune Cell Serum Replacement", <i>Clinical & Translational Immunology</i> , 2015, Vol. 4, Article e31 Abstract, Methods, Figure 4e	1-22, 48-85, 241-266, 300-348, 403-410
X	US 2015/0064206 A1 (ARNAUD FOUSSAT et al.) 05 March 2015 Abstract, Claims, Example 4, [0067]-[0072]	1-22, 48-85, 241-266, 300-348, 403-410
X	VANHOUTTE, V.J. et al. "Cytolytic mechanisms and T-cell receptor V β usage by ex vivo generated Epstein-Barr virus-specific cytotoxic T lymphocytes", <i>Immunology</i> , 2009, Vol. 127, pages 577-586 Abstract, Materials and Methods, pages 582-584	1-8, 15-20, 22, 48-85, 241-252, 259-264, 266, 300-348, 403-410
Y	As above	9-14, 21, 253-258, 265
X	US 2014/0356398 A1 (CITY OF HOPE et al.) 04 December 2014 Abstract, Claims, [0075]-[0077], [0100], [0110]	1-8, 15-20, 22, 48-85, 241-252, 259-264, 266, 300-348, 403-410
Y	As above	9-14, 21, 253-258, 265
Y	BRATKE, K. et al. "Differential expression of human granzymes A, B and K in natural killer cells and during CD8 ⁺ T cell differentiation in peripheral blood", <i>European Journal of Immunology</i> , 2005, Vol. 35, pages 2608-2616 Abstract	9-14, 21, 253-258, 265
Y	HARARI, A. et al. "Distinct Profiles of Cytotoxic Granules in Memory CD8 T Cells Correlate with Function, Differentiation Stage, and Antigen Exposure", <i>Journal of Virology</i> , 2009, Vol. 83, No. 7, pages 2862-2871 Abstract	9-14, 21, 253-258, 265
A	HOLMES-LIEW, C-L. et al. "Adoptive T-cell immunotherapy for ganciclovir-resistant CMV disease after lung transplantation", <i>Clinical & Translational Immunology</i> , 2015, Vol. 4, Article e35 Whole document	
A	O'REILLY, R.J. et al. "Virus-specific T-cell banks for 'off the shelf' adoptive therapy of refractory infections", <i>Bone Marrow Transplantation</i> , 2016, Vol. 51, pages 1163-1172 Whole document	
P,X	SMITH, C. et al. "Pre-emptive and therapeutic adoptive immunotherapy for nasopharyngeal carcinoma: Phenotype and effector function of T cells impact on clinical response", <i>Oncoimmunology</i> , 2017, Vol. 6, No. 2, Article e1273311 Whole document, esp. Figure 3	1-22, 48-85, 241-266, 300-348, 403-410
P,A	SMITH, C. et al. "Adoptive cellular immunotherapy for virus-associated cancers: a new paradigm in personalized medicine", <i>Immunology and Cell Biology</i> , 2017, Vol. 95, pages 364-371 Whole document	
Form PCT/ISA/210 (fifth sheet) (July 2009)		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/IB2017/000705

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.:
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
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.:
1-22, 241-266 (in full) and 48-85, 300-348, 403-410 (in part)

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/IB2017/000705
Supplemental Box	
<p>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.</p> <p>This Authority has identified 13 inventions, as follows:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Claims 1-22, 241-266 (in full) and 48-85, 300-348, 403-410 (in part). Independent claims 1-4 and 241-245 are directed to methods of selecting T cell samples for immunotherapy, inclusion in a cell bank or ex vivo expansion, wherein the sample is selected on the basis of lymphocyte granzyme B expression. Independent claims 78 and 33 are directed to a cell bank comprising cell samples enriched for lymphocytes exhibiting a biomarker, wherein the biomarker may be granzyme B 2. Claims 23-38, 267-286 (in full) and 48-85, 300-348, 403-410 (in part). Independent claims 23-26 and 267-271 are directed to methods of selecting T cell samples for immunotherapy, inclusion in a cell bank or ex vivo expansion, wherein the sample is selected on the basis of lymphocyte granzyme K expression. Independent claims 78 and 333 are directed to a cell bank comprising cell samples enriched for lymphocytes exhibiting a biomarker, wherein the biomarker may be granzyme K 3. Claims 39-47, 287-299 (in full) and 48-85, 300-348, 403-410 (in part). Independent claims 23-26 and 267-271 are directed to methods of selecting T cell samples for immunotherapy, inclusion in a cell bank or ex vivo expansion, wherein the sample is selected on the basis of lymphocyte perforin expression. Independent claims 78 and 333 are directed to a cell bank comprising cell samples enriched for lymphocytes exhibiting a biomarker, wherein the biomarker may be perforin 4. Claims 78-85, 333-348, 407-410 (in part). Independent claims 78 and 333 are directed to a cell bank comprising cell samples enriched for lymphocytes exhibiting a biomarker, wherein the biomarker may be CD8 5. Claims 78-85, 333-348, 407-410 (in part). Independent claims 78 and 333 are directed to a cell bank comprising cell samples enriched for lymphocytes exhibiting a biomarker, wherein the biomarker may be PD-1 6. Claims 78-85, 333-348, 407-410 (in part). Independent claims 78 and 333 are directed to a cell bank comprising cell samples enriched for lymphocytes exhibiting a biomarker, wherein the biomarker may be TIM-3 7. Claims 78-85, 333-348, 407-410 (in part). Independent claims 78 and 333 are directed to a cell bank comprising cell samples enriched for lymphocytes exhibiting a biomarker, wherein the biomarker may be LAG-3 8. Claims 78-85, 333-348, 407-410 (in part). Independent claims 78 and 333 are directed to a cell bank comprising cell samples enriched for lymphocytes exhibiting a biomarker, wherein the biomarker may be CTLA-4 9. Claims 86-132, 349-402 (in full) and 300-348, 403-410 (in part). Independent claims 86-90, 349 and 358 are directed to methods of selecting T cell samples for immunotherapy, inclusion in a cell bank or ex vivo expansion, wherein the sample is selected on the basis of lymphocyte CD107a expression. Independent claim 333 is directed to a cell bank comprising cell samples enriched for lymphocytes exhibiting a biomarker, wherein the biomarker may be CD107a 10. Claims 133-173 (in full) and 300-348, 403-410 (in part). Independent claims 133-137 are directed to methods of selecting T cell samples for immunotherapy, inclusion in a cell bank or ex vivo expansion, wherein the sample is selected on the basis of lymphocyte IFNγ expression. Independent claim 333 is directed to a cell bank comprising cell samples enriched for lymphocytes exhibiting a biomarker, wherein the biomarker may be IFNγ 11. Claims 174-209 (in full) and 300-348, 403-410 (in part). Independent claims 174-177 are directed to methods of selecting T cell samples for immunotherapy, inclusion in a cell bank or ex vivo expansion, wherein the sample is selected on the basis of lymphocyte IL-2 expression. Independent claim 333 is directed to a cell bank comprising cell samples enriched for lymphocytes exhibiting a biomarker, wherein the biomarker may be IL-2 12. Claims 210-240 (in full) and 300-348, 403-410 (in part). Independent claims 133-137 are directed to methods of selecting T cell samples for immunotherapy, inclusion in a cell bank or ex vivo expansion, wherein the sample is selected on the basis of lymphocyte TNF expression. Independent claim 333 is directed to a cell bank comprising cell samples enriched for lymphocytes exhibiting a biomarker, wherein the biomarker may be TNF 	
Form PCT/ISA/210 (Supplemental Box) (July 2009)	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/IB2017/000705
Supplemental Box	
<p>13. Claims 333-348, 407-410 (in part). Independent claim 333 is directed to a cell bank comprising cell samples enriched for lymphocytes exhibiting a biomarker, wherein the biomarker may be CD4</p> <p>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.</p> <p>When there is no special technical feature common to all the claimed inventions there is no unity of invention.</p> <p>The only feature common to all of the claimed inventions and which provides a technical relationship among them is the determination of T lymphocyte markers and the suitability of cells expressing these markers for use in immunotherapy. However this feature does not make a contribution over the prior art because the expansion of T cells comprising cell markers corresponding to markers defined in the claims (eg. CD8, CD107a, IFNγ, IL-2, TNF, PD-1) and the use of these cells for adoptive immunotherapy is known from the prior art. In particular, the following documents:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SMITH, C. et al. 'Ex vivo expansion of human T cells for adoptive immunotherapy using the novel Xeno-free CTS Immune Cell Serum Replacement', <i>Clinical & Translational Immunology</i>, 2015, Vol. 4: e31 (see Abstract, Figures 3, 4) • HOLMES-LIEW, C-L. et al. 'Adoptive T-cell immunotherapy for ganciclovir-resistant CMV disease after lung transplantation', <i>Clinical & Translational Immunology</i>, 2015, Vol. 4: e35 (see Abstract, Figure 2) <p>In light of these documents this common feature cannot be a special technical feature. Therefore the requirements for unity of invention are consequently not satisfied <i>a posteriori</i>.</p>	
Form PCT/ISA/210 (Supplemental Box) (July 2009)	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members		International application No. PCT/IB2017/000705	
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
US 2015/0064206 A1	05 March 2015	US 2015064206 A1	05 Mar 2015
		AU 2009242299 A1	05 Nov 2009
		AU 2009242299 B2	14 May 2015
		BR PI0911580 A2	23 May 2017
		CA 2722816 A1	05 Nov 2009
		CN 102076845 A	25 May 2011
		EP 2113560 A1	04 Nov 2009
		EP 2281032 A1	09 Feb 2011
		EP 2281032 B1	03 Aug 2016
		EP 3130666 A1	15 Feb 2017
		JP 2011518797 A	30 Jun 2011
		JP 6111014 B2	05 Apr 2017
		JP 2015007079 A	15 Jan 2015
		KR 20110017373 A	21 Feb 2011
		KR 101747902 B1	16 Jun 2017
		KR 20160093090 A	05 Aug 2016
		RU 2010148464 A	10 Jun 2012
		US 2011038844 A1	17 Feb 2011
		WO 2009132941 A1	05 Nov 2009
US 2014/0356398 A1	04 December 2014	US 2014356398 A1	04 Dec 2014
		AU 2007325978 A1	05 Jun 2008
		AU 2007325978 B2	19 Jun 2014
		CA 2670433 A1	05 Jun 2008
		EP 2099902 A1	16 Sep 2009
		US 2008131415 A1	05 Jun 2008
		WO 2008066609 A1	05 Jun 2008

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/IB2017/000705	
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
End of Annex			
<p><small>Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.</small></p> <p><small>Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2009)</small></p>			

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I			テーマコード(参考)
G 0 1 N 33/49	(2006.01)		G 0 1 N 33/53			D
C 1 2 N 15/09	(2006.01)		G 0 1 N 33/49			K
C 1 2 N 5/0783	(2010.01)		C 1 2 N 15/09			Z
C 1 2 Q 1/04	(2006.01)		C 1 2 N 5/0783			
			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, 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, TZ

(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, アッシュグローブ, セント ビンセント ストリート 5 6

Fターム(参考) 2G045 AA24 CA17 DA36 FA37 FB03 FB12
 4B063 QA01 QA18 QQ08 QQ79 QR48 QR66 QS10 QS33 QS39 QX02
 4B065 AA94X AC20 BA25 BB34 CA44
 4C087 AA01 AA02 BB37 BB64 NA14 ZB08 ZB26

专利名称(译)	免疫療法		
公开(公告)号	JP2019522786A	公开(公告)日	2019-08-15
申请号	JP2018561477	申请日	2017-05-25
[标]申请(专利权)人(译)	昆士兰医学研究所理事会		
申请(专利权)人(译)	理事会医学研究昆士兰学院		
发明人	カンナ,ラジーブ スミス,コーリー		
IPC分类号	G01N33/53 C40B40/02 A61K35/17 A61P35/00 A61P37/06 G01N33/49 C12N15/09 C12N5/0783 C12Q1/04		
CPC分类号	A61K35/17 A61P25/00 A61P35/00 A61P37/02 A61P37/06 G01N33/505 G01N2333/70517 G01N2333/96436 G01N2333/525 G01N2333/55 G01N2333/555 G01N2333/70596		
FI分类号	G01N33/53.ZNA.Y C40B40/02 A61K35/17.Z A61P35/00 A61P37/06 G01N33/53.D G01N33/49.K C12N15/09.Z C12N5/0783 C12Q1/04		
F-TERM分类号	2G045/AA24 2G045/CA17 2G045/DA36 2G045/FA37 2G045/FB03 2G045/FB12 4B063/QA01 4B063/QA18 4B063/QQ08 4B063/QQ79 4B063/QR48 4B063/QR66 4B063/QS10 4B063/QS33 4B063/QS39 4B063/QX02 4B065/AA94X 4B065/AC20 4B065/BA25 4B065/BB34 4B065/CA44 4C087/AA01 4C087/AA02 4C087/BB37 4C087/BB64 4C087/NA14 4C087/ZB08 4C087/ZB26		
優先権	62/341360 2016-05-25 US 62/487814 2017-04-20 US		
其他公开文献	JP2019522786A5		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

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

(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2019-522786 (P2019-522786A) (43) 公表日 令和1年8月15日(2019. 8. 15)
(51) Int. Cl.	F I	テーマコード(参考)
G01N 33/53 (2006.01)	G01N 33/53	Z N A Y 2 G 0 4 5
C40B 40/02 (2006.01)	C40B 40/02	4 B 0 6 3
A61K 35/17 (2015.01)	A61K 35/17	Z 4 B 0 6 5
A61P 35/00 (2006.01)	A61P 35/00	4 C 0 8 7
A61P 37/06 (2006.01)	A61P 37/06	
	審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 69 頁) 最終頁に続く	
(21) 出願番号 特願2018-561477(P2018-561477)	(71) 出願人 500057995	
(8) (22) 出願日 平成29年5月25日(2017. 5. 25)	ザ カウンシル オブ サ クイーンズラ	
(8) 翻訳文提出日 平成31年1月18日(2019. 1. 18)	ンド インスティテュート オブ メディ	
(8) 国際出願番号 PCT/JP2017/000705	カル リサーチ	
(8) 国際公開番号 W02017/203356	オーストラリア国 4 0 2 9 クイーンズ	
(8) 国際公開日 平成29年11月30日(2017. 11. 30)	ランド州、ハーストン、ハーストン ロー	
(31) 優先権主張番号 62/341,360	ド 3 0 0	
(32) 優先日 平成28年5月25日(2016. 5. 25)	110002572	
(33) 優先権主張国・地域又は機関 米国(US)	(74) 代理人 特許業務法人平木国際特許事務所	
(31) 優先権主張番号 62/487,814	カンナ,ラジーブ	
(32) 優先日 平成29年4月20日(2017. 4. 20)	オーストラリア国 4 0 0 6 クイーンズ	
(33) 優先権主張国・地域又は機関 米国(US)	ランド、ハーストン、アバーリー ロード	
	5 9	
	最終頁に続く	
(54) 【発明の名称】 免疫療法の方法		