

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載
 【部門区分】第3部門第2区分
 【発行日】令和6年8月20日(2024.8.20)

【国際公開番号】WO2022/036285
 【公表番号】特表2023-537762(P2023-537762A)
 【公表日】令和5年9月5日(2023.9.5)
 【年通号数】公開公報(特許)2023-167
 【出願番号】特願2023-510448(P2023-510448)

【国際特許分類】

10

- A 6 1 K 39/00(2006.01)
- C 1 2 N 15/62(2006.01)
- C 1 2 N 5/10(2006.01)
- C 0 7 K 19/00(2006.01)
- C 1 2 N 15/63(2006.01)
- A 6 1 P 35/00(2006.01)
- A 6 1 P 43/00(2006.01)
- A 6 1 K 45/00(2006.01)
- A 6 1 K 31/454(2006.01)
- A 6 1 K 31/496(2006.01)
- A 6 1 K 31/5025(2006.01)
- A 6 1 K 31/4184(2006.01)
- A 6 1 K 31/55(2006.01)
- A 6 1 K 35/17(2015.01)
- A 6 1 K 45/06(2006.01)
- C 1 2 N 15/12(2006.01)
- C 1 2 N 15/13(2006.01)
- C 1 2 N 5/0783(2010.01)
- C 0 7 K 16/00(2006.01)
- C 0 7 K 14/705(2006.01)
- C 0 7 K 14/435(2006.01)

20

30

【F I】

- A 6 1 K 39/00 Z
- C 1 2 N 15/62 Z
- C 1 2 N 5/10
- C 0 7 K 19/00
- C 1 2 N 15/63 Z
- A 6 1 P 35/00
- A 6 1 P 43/00 1 2 1
- A 6 1 K 45/00
- A 6 1 P 43/00 1 1 1
- A 6 1 K 31/454
- A 6 1 K 31/496
- A 6 1 K 31/5025
- A 6 1 K 31/4184
- A 6 1 K 31/55
- A 6 1 K 35/17
- A 6 1 K 45/06
- C 1 2 N 15/12 Z N A
- C 1 2 N 15/13

40

50

C 1 2 N 5 / 0 7 8 3
 C 0 7 K 1 6 / 0 0
 C 0 7 K 1 4 / 7 0 5
 C 0 7 K 1 4 / 4 3 5

【手続補正書】

【提出日】令和6年8月9日(2024.8.9)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

10

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

がんを治療することにおいて使用するための医薬組成物であつて、がんが、乳がん、卵巣がん、結腸直腸がん、卵管がん、腹膜がん、前立腺がん、肺がん、または黒色腫であり、医薬組成物は、

(a) (i) T i m 4 I g Vドメイン；および

(i i) T i m 4 ムチンドメイン

を含む、結合ドメインを含む細胞外ドメインと；

20

(b) (i) C D 2 8シグナル伝達ドメインおよび/またはT L R 2シグナル伝達ドメインを含む一次細胞内シグナル伝達ドメイン；および

(i i) C D 3シグナル伝達ドメインまたはD A P 1 2シグナル伝達ドメインを含む二次細胞内シグナル伝達ドメイン

を含む細胞内シグナル伝達ドメインと；

(c) 細胞外ドメインと細胞内シグナル伝達ドメインとの間に位置し、かつこれらを接続する膜貫通ドメインと

を含む単鎖キメラタンパク質を含む、キメラ倉食受容体；ならびに

ポリ(A D P - リボース)ポリメラーゼ(P A R P)阻害剤

を含む操作されたT細胞を含む、医薬組成物。

30

【請求項2】

(a) 乳がんが三種陰性乳がんである；

(b) 卵巣がんが進行卵巣がんである；

(c) 前立腺がんが進行前立腺がんである；または

(d) 肺がんが非小細胞肺がんである、

請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

がんが乳がん遺伝子(B R C A)変異がんである、所望により、がんが、B R C A 1 変異がん、B R C A 2 変異がん、またはその両方である、請求項1または2に記載の医薬組成物。

40

【請求項4】

P A R P 阻害剤が、タラゾパリブ、ニラパリブ、ルカパリブ、オラパリブ、ベリパリブ、C E P 9 7 2 2、E 7 0 1 6、A G 0 1 4 6 9 9、M K 4 8 2 7、B M N - 6 7 3、パミパリブ、またはそれらの組合せである、請求項1～3のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項5】

追加の治療剤を投与することをさらに含む、請求項1～4のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項6】

追加の治療剤が、放射線照射、細胞免疫療法、抗体、免疫チェックポイント分子阻害剤

50

、化学療法、ホルモン療法、ペプチド、抗生物質、抗ウイルス剤、抗真菌剤、抗炎症剤、UV光療法、電気パルス療法、高密度焦点式超音波療法、腫瘍溶解性ウイルス療法、小分子療法、またはそれらの組合せを含む、請求項 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

細胞免疫療法がキメラ抗原受容体または T 細胞受容体である、請求項 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

追加の治療剤が、血管新生阻害剤（例えば VEGF 経路阻害剤）、チロシンキナーゼ阻害剤（例えば EGFR 経路阻害剤）、受容体チロシンキナーゼ阻害剤、増殖因子阻害剤、GTPアーゼ阻害剤、セリン/トレオニンキナーゼ阻害剤、転写因子阻害剤、B-Raf 阻害剤、RAF 阻害剤、MEK 阻害剤、mTOR 阻害剤、EGFR 阻害剤、ALK 阻害剤、ROS1 阻害剤、BCL-2 阻害剤、PI3K 阻害剤、VEGFR 阻害剤、BCR-ABL 阻害剤、MET 阻害剤、MYC 阻害剤、ABL 阻害剤、HER2 阻害剤、BTK 阻害剤、H-RAS 阻害剤、K-RAS 阻害剤、PDGFR 阻害剤、TRK 阻害剤、c-KIT 阻害剤、c-MET 阻害剤、CDK4/6 阻害剤、FAK 阻害剤、FGFR 阻害剤、FLT3 阻害剤、IDH1 阻害剤、IDH2 阻害剤、PDGFRA 阻害剤、または RET 阻害剤を含む、請求項 5 または 6 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 9】

Tim4 IgVドメインが、配列番号 34 に示されるアミノ酸配列を含む、および/または Tim4 ムチンドメインが、配列番号 35 に示されるアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

20

【請求項 10】

膜貫通ドメインが、Tim4 膜貫通ドメイン、または CD28 膜貫通ドメインを含む、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

Tim4 膜貫通ドメインが配列番号 6 もしくは 23 に示されるアミノ酸配列を含むか、または CD28 膜貫通ドメインが配列番号 7 のアミノ酸配列を含む、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

CD28 シグナル伝達ドメインが配列番号 4 もしくは 26 に示されるアミノ酸配列を含むか、または TLR2 シグナル伝達ドメインが配列番号 222 に示されるアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

30

【請求項 13】

DAP12 シグナル伝達ドメインが配列番号 9 に示されるアミノ酸配列を含むか、または CD3 シグナル伝達ドメインが配列番号 5 に示されるアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

キメラ食受容体が、

(i) 配列番号 195 のアミノ酸配列もしくは配列番号 195 のアミノ酸 25 ~ 47 3 ;

40

(ii) 配列番号 196 のアミノ酸配列もしくは配列番号 196 のアミノ酸 25 ~ 44 6 ;

(iii) 配列番号 197 のアミノ酸配列もしくは配列番号 197 のアミノ酸 25 ~ 43 4 ; または

(iv) 配列番号 198 のアミノ酸配列もしくは配列番号 198 のアミノ酸 25 ~ 42 8

を含む、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

キメラ食受容体が、

(a) (i) Tim4 IgVドメインおよび Tim4 ムチンドメインを含む結合ド

50

メインを含む細胞外ドメインと；

(b) CD 28シグナル伝達ドメインを含む一次細胞内シグナル伝達ドメイン；CD 3シグナル伝達ドメインを含む二次細胞内シグナル伝達ドメイン；およびTLR 2シグナル伝達ドメインを含む三次細胞内シグナル伝達ドメインを含む細胞内シグナル伝達ドメインと；

(c) 細胞外ドメインと細胞内シグナル伝達ドメインとの間に位置し、かつこれらを接続する膜貫通ドメインと

を含む、請求項1～14のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項16】

単鎖タンパク質が、配列番号162、195-198、71、227-229、232、233、238-240、243、および244のいずれか1つのアミノ酸配列を含む、請求項1～15のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

【請求項17】

I細胞が、CD4+ T細胞、CD8+ T細胞、またはCD4+/CD8+ T細胞である、および/またはT細胞がヒトI細胞である、請求項1～16のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0321

【補正方法】変更

20

【補正の内容】

【0321】

これらおよび他の変化は、上記に詳述される説明に照らして実施形態についてなされ得る。一般的に、以下の特許請求の範囲において、使用される用語は、特許請求の範囲を、明細書および特許請求の範囲において開示されている特定の実施形態に限定すると解釈されるべきではなく、むしろ、そのような特許請求の範囲が権利を与える均等物の全範囲に沿った全ての可能な実施形態を含むと解釈されるべきである。したがって、特許請求の範囲は、本開示によって限定されない。

本開示は、例えば、以下に関する。

[項1]

30

それを必要とする対象においてがんを治療するための方法であって、がんが、乳がん、卵巣がん、結腸直腸がん、卵管がん、腹膜がん、前立腺がん、肺がん、または黒色腫であり、方法は、有効量の、

(a) (i) Tim1 IgVドメインまたはTim4 IgVドメイン；および
(ii) Tim1 ムチンドメインまたはTim4 ムチンドメイン

を含む、結合ドメインを含む細胞外ドメインと；

(b) 一次細胞内シグナル伝達ドメインおよび適宜の二次細胞内シグナル伝達ドメインを含む細胞内シグナル伝達ドメインと；

(c) 細胞外ドメインと細胞内シグナル伝達ドメインとの間に位置し、かつこれらを接続する膜貫通ドメインと

40

を含む単鎖キメラタンパク質を含む、キメラT細胞免疫グロブリンおよびムチン(Tim)
受容体；ならびに

ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ(PARP)阻害剤

を対象に投与することを含む方法。

[項2]

乳がんが三種陰性乳がんである、項1に記載の方法。

[項3]

卵巣がんが進行卵巣がんである、項1に記載の方法。

[項4]

前立腺がんが進行前立腺がんである、項1に記載の方法。

50

[項 5]

肺がんが非小細胞肺がんである、項 1 に記載の方法。

[項 6]

がんが乳がん遺伝子 (B R C A) 変異がんである、項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

[項 7]

がんが、B R C A 1 変異がん、B R C A 2 変異がん、またはその両方である、項 6 に記載の方法。

[項 8]

P A R P 阻害剤が、タラゾパリブ、ニラパリブ、ルカパリブ、オラパリブ、ベリパリブ、C E P 9 7 2 2、E 7 0 1 6、A G 0 1 4 6 9 9、M K 4 8 2 7、B M N - 6 7 3、パミパリブ、またはそれらの組合せである、項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

10

[項 9]

P A R P 阻害剤がニラパリブを含む、項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の方法。

[項 1 0]

P A R P 阻害剤がタラゾパリブを含む、項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の方法。

[項 1 1]

P A R P 阻害剤がルカパリブを含む、項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の方法。

[項 1 2]

P A R P 阻害剤がオラパリブを含む、項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の方法。

20

[項 1 3]

P A R P 阻害剤がベリパリブを含む、項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の方法。

[項 1 4]

P A R P 阻害剤が C E P 9 7 2 2 を含む、項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の方法。

[項 1 5]

P A R P 阻害剤が E 7 0 1 6 を含む、項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の方法。

[項 1 6]

P A R P 阻害剤が A G 0 1 4 6 9 9 を含む、項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の方法。

[項 1 7]

P A R P 阻害剤が M K 4 8 2 7 を含む、項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の方法。

30

[項 1 8]

P A R P 阻害剤が B M N - 6 7 3 を含む、項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の方法。

[項 1 9]

P A R P 阻害剤がパミパリブを含む、項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の方法。

[項 2 0]

追加の治療剤を投与することをさらに含む、項 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の方法。

[項 2 1]

追加の治療剤が、放射線照射、細胞免疫療法、抗体、免疫チェックポイント分子阻害剤、化学療法、ホルモン療法、ペプチド、抗生物質、抗ウイルス剤、抗真菌剤、抗炎症剤、U V 光療法、電気パルス療法、高密度焦点式超音波療法、腫瘍溶解性ウイルス療法、小分子療法、またはそれらの組合せを含む、項 2 0 に記載の方法。

40

[項 2 2]

細胞免疫療法がキメラ抗原受容体または T 細胞受容体である、項 2 1 に記載の方法。

[項 2 3]

追加の治療剤が、血管新生阻害剤 (例えば V E G F 経路阻害剤)、チロシンキナーゼ阻害剤 (例えば E G F 経路阻害剤)、受容体チロシンキナーゼ阻害剤、増殖因子阻害剤、G T P アーゼ阻害剤、セリン / トレオニンキナーゼ阻害剤、転写因子阻害剤、B - R a f 阻害剤、R A F 阻害剤、M E K 阻害剤、m T O R 阻害剤、E G F R 阻害剤、A L K 阻害剤、R O S 1 阻害剤、B C L - 2 阻害剤、P I 3 K 阻害剤、V E G F R 阻害剤、B C R - A B L 阻害剤、M E T 阻害剤、M Y C 阻害剤、A B L 阻害剤、H E R 2 阻害剤、B T K 阻害剤

50

H - R A S 阻害剤、 K - R A S 阻害剤、 P D G F R 阻害剤、 T R K 阻害剤、 c - K I T 阻害剤、 c - M E T 阻害剤、 C D K 4 / 6 阻害剤、 F A K 阻害剤、 F G F R 阻害剤、 F L T 3 阻害剤、 I D H 1 阻害剤、 I D H 2 阻害剤、 P D G F R A 阻害剤、 または R E T 阻害剤を含む、項 2 0 または 2 1 に記載の方法。

[項 2 4]

結合ドメインが、 T i m 1 I g V ドメインおよび T i m 1 ムチンドメインを含む、項 1 ~ 2 3 のいずれか一項に記載の方法。

[項 2 5]

結合ドメインが、 T i m 4 I g V ドメインおよび T i m 4 ムチンドメインを含む、項 1 ~ 2 3 のいずれか一項に記載の方法。

10

[項 2 6]

結合ドメインが、 T i m 1 I g V ドメインおよび T i m 4 ムチンドメインを含む、項 1 ~ 2 3 のいずれか一項に記載の方法。

[項 2 7]

結合ドメインが、 T i m 4 I g V ドメインおよび T i m 1 ムチンドメインを含む、項 1 ~ 2 3 のいずれか一項に記載の方法。

[項 2 8]

T i m 1 I g V ドメインが、配列番号 3 8 に示されるアミノ酸配列を含む、項 1 ~ 2 4 または 2 6 のいずれか一項に記載の方法。

[項 2 9]

T i m 1 I g V ドメインが、配列番号 3 8 において R 6 6 G 置換を含む改変 T i m 1 I g V ドメインである、項 1 ~ 2 4、2 6 または 2 8 のいずれか一項に記載の方法。

20

[項 3 0]

改変 T i m 1 I g V ドメインが、配列番号 4 1 に示されるアミノ酸配列を含む、項 2 9 に記載の方法。

[項 3 1]

T i m 1 ムチンドメインが、配列番号 3 9 に示されるアミノ酸配列を含む、項 1 ~ 2 5、または 2 7 ~ 3 0 のいずれか一項に記載の方法。

[項 3 2]

T i m 4 I g V ドメインが、配列番号 3 4 に示されるアミノ酸配列を含む、項 1 ~ 2 3、2 5 または 2 7 のいずれか一項に記載の方法。

30

[項 3 3]

T i m 4 ムチンドメインが、配列番号 3 5 に示されるアミノ酸配列を含む、項 1 ~ 2 3、2 5 または 2 6 のいずれか一項に記載の方法。

[項 3 4]

膜貫通ドメインが、 T i m 4 膜貫通ドメイン、 T i m 1 膜貫通ドメイン、 C D 2 8 膜貫通ドメイン、 4 - 1 B B 膜貫通ドメイン、 O X 4 0 膜貫通ドメイン、 C D 2 7 膜貫通ドメイン、 I C O S 膜貫通ドメイン、 C D 2 膜貫通ドメイン、 L F A - 1 膜貫通ドメイン、 C D 3 0 膜貫通ドメイン、 C D 4 0 膜貫通ドメイン、 P D - 1 膜貫通ドメイン、 C D 7 膜貫通ドメイン、 L I G H T 膜貫通ドメイン、 N K G 2 C 膜貫通ドメイン、または B 7 - H 3 膜貫通ドメインを含む、項 1 ~ 3 3 のいずれか一項に記載の方法。

40

[項 3 5]

T i m 4 膜貫通ドメインが配列番号 1 4 4 もしくは 2 3 のアミノ酸配列を含むかまたはからなるか； T i m 1 膜貫通ドメインが配列番号 8 のアミノ酸配列を含むかまたはからなるか； C D 2 8 膜貫通ドメインが配列番号 1 4 5 のアミノ酸配列を含むかまたはからなるか； 4 - 1 B B 膜貫通ドメインが配列番号 1 4 6 のアミノ酸配列を含むかまたはからなるか； O X 4 0 膜貫通ドメインが配列番号 1 4 7 のアミノ酸配列を含むかまたはからなるか； C D 2 7 膜貫通ドメインが配列番号 1 4 8 のアミノ酸配列を含むかまたはからなるか； I C O S 膜貫通ドメインが配列番号 1 4 9 のアミノ酸配列を含むかまたはからなるか； C D 2 膜貫通ドメインが配列番号 1 5 0 のアミノ酸配列を含むかまたはからなるか； L F A

50

- 1 膜貫通ドメインが配列番号 1 5 1 のアミノ酸配列を含むかまたはからなるか； C D 3 0 膜貫通ドメインが配列番号 1 5 2 のアミノ酸配列を含むかまたはからなるか； C D 4 0 膜貫通ドメインが配列番号 1 5 3 のアミノ酸配列を含むかまたはからなるか； P D - 1 膜貫通ドメインが配列番号 1 5 4 のアミノ酸配列を含むかまたはからなるか； C D 7 膜貫通ドメインが配列番号 1 5 5 のアミノ酸配列を含むかまたはからなるか； L I G H T 膜貫通ドメインが配列番号 1 5 6 のアミノ酸配列を含むかまたはからなるか； N K G 2 C 膜貫通ドメインが配列番号 1 5 7 のアミノ酸配列を含むかまたはからなるか；あるいは B 7 - H 3 膜貫通ドメインが配列番号 1 5 8 のアミノ酸配列を含むかまたはからなる、項 3 4 に記載の方法。

[項 3 6]

膜貫通ドメインが、 T i m 1 膜貫通ドメイン、 T i m 4 膜貫通ドメイン、または C D 2 8 膜貫通ドメインを含む、項 1 ~ 3 4 のいずれか一項に記載の方法。

[項 3 7]

T i m 1 膜貫通ドメインが配列番号 8 に示されるアミノ酸配列を含むか； T i m 4 膜貫通ドメインが配列番号 6 もしくは 2 3 に示されるアミノ酸配列を含むか、または C D 2 8 膜貫通ドメインが配列番号 7 のアミノ酸配列を含む、項 4 2 に記載の方法。

[項 3 8]

キメラ T i m 受容体が、細胞外スペーサードメインをさらに含む、項 1 ~ 3 7 のいずれか一項に記載の方法。

[項 3 9]

細胞外スペーサードメインが、 I g G 4 ヒンジ領域または C D 2 8 ヒンジ領域を含む、項 3 8 に記載の方法。

[項 4 0]

I g G 4 ヒンジ領域が配列番号 3 に示されるアミノ酸配列を含むか、または C D 2 8 ヒンジ領域が配列番号 3 2 に示されるアミノ酸配列を含む、項 3 9 に記載の方法。

[項 4 1]

一次シグナル伝達ドメインが、 C D 2 8 共刺激性シグナル伝達ドメイン； 4 - 1 B B 共刺激性シグナル伝達ドメイン； C D 2 7 共刺激性シグナル伝達ドメイン； I C O S 共刺激性シグナル伝達ドメイン； L F A - 1 共刺激性シグナル伝達ドメイン； O X 4 0 共刺激性シグナル伝達ドメイン； C D 2 共刺激性シグナル伝達ドメイン；または I C A M - 1 共刺激性シグナル伝達ドメインを含む、項 1 ~ 4 0 のいずれか一項に記載の方法。

[項 4 2]

C D 2 8 共刺激性シグナル伝達ドメインが配列番号 1 1 8 もしくは 1 1 9 のアミノ酸配列を含むか； 4 - 1 B B 共刺激性シグナル伝達ドメインが配列番号 1 2 2 のアミノ酸配列を含むか； C D 2 7 共刺激性シグナル伝達ドメインが配列番号 1 6 9 のアミノ酸配列を含むか； I C O S 共刺激性シグナル伝達ドメインが配列番号 1 7 2 のアミノ酸配列を含むか； L F A - 1 共刺激性シグナル伝達ドメインが配列番号 1 7 1 のアミノ酸配列を含むか； O X 4 0 共刺激性シグナル伝達ドメインが配列番号 1 6 6 のアミノ酸配列を含むか； C D 2 共刺激性シグナル伝達ドメインが配列番号 1 6 7 のアミノ酸配列を含むか；または I C A M - 1 共刺激性シグナル伝達が配列番号 1 7 0 のアミノ酸配列を含む、項 4 1 に記載の方法。

[項 4 3]

二次シグナル伝達ドメインが、 C D 3 シグナル伝達ドメインを含む、項 1 ~ 4 2 のいずれか一項に記載の方法。

[項 4 4]

C D 3 シグナル伝達ドメインが、配列番号 5 または配列番号 2 7 のアミノ酸配列を含む、項 4 3 に記載の方法。

[項 4 5]

一次シグナル伝達ドメインが、 C D 2 8 共刺激性シグナル伝達ドメイン； 4 - 1 B B 共刺激性シグナル伝達ドメイン； C D 2 7 共刺激性シグナル伝達ドメイン； I C O S 共刺激

10

20

30

40

50

性シグナル伝達ドメイン；L F A - 1 共刺激性シグナル伝達ドメイン；O X 4 0 共刺激性シグナル伝達ドメイン；C D 2 共刺激性シグナル伝達ドメイン；またはI C A M - 1 共刺激性シグナル伝達ドメインを含む、項 1 ~ 4 0 のいずれか一項に記載の方法。

[項 4 6]

C D 2 8 共刺激性シグナル伝達ドメインが配列番号 1 1 8 もしくは 1 1 9 のアミノ酸配列を含むか；4 - 1 B B 共刺激性シグナル伝達ドメインが配列番号 1 2 2 のアミノ酸配列を含むか；C D 2 7 共刺激性シグナル伝達ドメインが配列番号 1 6 9 のアミノ酸配列を含むか；I C O S 共刺激性シグナル伝達ドメインが配列番号 1 7 2 のアミノ酸配列を含むか；L F A - 1 共刺激性シグナル伝達ドメインが配列番号 1 7 1 のアミノ酸配列を含むか；O X 4 0 共刺激性シグナル伝達ドメインが配列番号 1 6 6 のアミノ酸配列を含むか；C D 2 共刺激性シグナル伝達ドメインが配列番号 1 6 7 のアミノ酸配列を含むか；またはI C A M - 1 共刺激性シグナル伝達ドメインが配列番号 1 7 0 のアミノ酸配列を含む、項 4 5 に記載の方法。

10

[項 4 7]

二次シグナル伝達ドメインが、D A P 1 2 シグナル伝達ドメインを含む、項 1 ~ 4 2、4 5、または 4 6 のいずれか一項に記載の方法。

[項 4 8]

D A P 1 2 シグナル伝達ドメインが、配列番号 1 8 0 のアミノ酸配列を含む、項 4 7 に記載の方法。

[項 4 9]

一次細胞内シグナル伝達ドメインが、T i m 1 シグナル伝達ドメイン、T i m 4 シグナル伝達ドメイン、T R A F 2 シグナル伝達ドメイン、T R A F 6 シグナル伝達ドメイン、C D 2 8 シグナル伝達ドメイン、D A P 1 2 シグナル伝達ドメイン、C D 3 シグナル伝達ドメイン、T L R 2 シグナル伝達ドメイン、またはT L R 8 シグナル伝達ドメインを含む、項 1 ~ 4 0 のいずれか一項に記載の方法。

20

[項 5 0]

T i m 1 シグナル伝達ドメインが配列番号 4 4 に示されるアミノ酸配列を含むか、T i m 4 シグナル伝達ドメインが配列番号 4 5、2 2 4 もしくは 2 2 5 に示されるアミノ酸配列を含むか、T R A F 2 シグナル伝達ドメインが配列番号 4 8 に示されるアミノ酸配列を含むか、T R A F 6 シグナル伝達ドメインが配列番号 4 6 に示されるアミノ酸配列を含むか、C D 2 8 シグナル伝達ドメインが配列番号 4 もしくは 2 6 に示されるアミノ酸配列を含むか、D A P 1 2 シグナル伝達ドメインが配列番号 9 に示されるアミノ酸配列を含むか、C D 3 シグナル伝達ドメインが配列番号 5 に示されるアミノ酸配列を含むか、T L R 2 シグナル伝達ドメインが配列番号 2 2 2 に示されるアミノ酸配列を含むか；またはT L R 8 シグナル伝達ドメインが配列番号 4 7 に示されるアミノ酸配列を含む、項 4 9 に記載の方法。

30

[項 5 1]

二次細胞内シグナル伝達ドメインが、T i m 1 シグナル伝達ドメイン、T i m 4 シグナル伝達ドメイン、T R A F 2 シグナル伝達ドメイン、T R A F 6 シグナル伝達ドメイン、C D 2 8 シグナル伝達ドメイン、D A P 1 2 シグナル伝達ドメイン、C D 3 シグナル伝達ドメイン、T L R 2 シグナル伝達ドメイン、またはT L R 8 シグナル伝達ドメインを含む、項 1 ~ 4 2、4 9 または 5 0 のいずれか一項に記載の方法。

40

[項 5 2]

T i m 1 シグナル伝達ドメインが配列番号 4 4 に示されるアミノ酸配列を含むか、T i m 4 シグナル伝達ドメインが配列番号 4 5、2 2 4 もしくは 2 2 5 に示されるアミノ酸配列を含むか、T R A F 2 シグナル伝達ドメインが配列番号 4 8 に示されるアミノ酸配列を含むか、T R A F 6 シグナル伝達ドメインが配列番号 4 6 に示されるアミノ酸配列を含むか、C D 2 8 シグナル伝達ドメインが配列番号 4 もしくは 2 6 に示されるアミノ酸配列を含むか、D A P 1 2 シグナル伝達ドメインが配列番号 9 に示されるアミノ酸配列を含むか、C D 3 シグナル伝達ドメインが配列番号 5 に示されるアミノ酸配列を含むか、T L R

50

2シグナル伝達ドメインが配列番号222に示されるアミノ酸配列を含むか；またはTLR8シグナル伝達ドメインが配列番号47に示されるアミノ酸配列を含む、項51に記載の方法。

[項53]

(i)結合ドメインがTim4 IgVドメインおよびTim1ムチンドメインを含み、一次細胞内シグナル伝達ドメインがTLR8シグナル伝達ドメインを含み、二次細胞内シグナル伝達ドメインがCD3シグナル伝達ドメインを含み、かつ膜貫通ドメインがTim1膜貫通ドメインを含むか；

(ii)結合ドメインがTim4 IgVドメインおよびTim1ムチンドメインを含み、一次細胞内シグナル伝達ドメインがCD28シグナル伝達ドメインを含み、二次細胞内シグナル伝達ドメインがDAP12シグナル伝達ドメインを含み、かつ膜貫通ドメインがTim1膜貫通ドメインを含むか；または

(iii)結合ドメインがTim4 IgVドメインおよびTim1ムチンドメインを含み、一次細胞内シグナル伝達ドメインがCD28シグナル伝達ドメインを含み、二次細胞内シグナル伝達ドメインがDAP12シグナル伝達ドメインを含み、かつ膜貫通ドメインがCD28膜貫通ドメインを含む、

項1～52のいずれか一項に記載の方法。

[項54]

(i)Tim4 IgVドメインが配列番号34のアミノ酸配列を含み、Tim1ムチンドメインが配列番号39のアミノ酸配列を含み、TLR8シグナル伝達ドメインが配列番号47のアミノ酸配列を含み、CD3シグナル伝達ドメインが配列番号5もしくは配列番号27のアミノ酸配列を含み；かつTim1膜貫通ドメインが配列番号8のアミノ酸配列を含むか；

(ii)Tim4 IgVドメインが配列番号34のアミノ酸配列を含み、Tim1ムチンドメインが配列番号39のアミノ酸配列を含み、CD28シグナル伝達ドメインが配列番号4のアミノ酸配列を含み、DAP12シグナル伝達ドメインが配列番号9のアミノ酸配列を含み；かつTim1膜貫通ドメインが配列番号8のアミノ酸配列を含むか；または

(iii)Tim4 IgVドメインが配列番号34のアミノ酸配列を含み、Tim1ムチンドメインが配列番号39のアミノ酸配列を含み、CD28シグナル伝達ドメインが配列番号4のアミノ酸配列を含み、DAP12シグナル伝達ドメインが配列番号9のアミノ酸配列を含み；かつCD28膜貫通ドメインが配列番号7のアミノ酸配列を含む、項53に記載の方法。

[項55]

(i)単鎖キメラタンパク質が配列番号67のアミノ酸25～628を含むか；

(ii)単鎖キメラタンパク質が配列番号68のアミノ酸25～416を含むか；または

(iii)単鎖キメラタンパク質が配列番号69のアミノ酸25～422を含む、

項53または54に記載の方法。

[項56]

(i)単鎖キメラタンパク質が配列番号67のアミノ酸配列を含むか；

(ii)単鎖キメラタンパク質が配列番号68のアミノ酸配列を含むか；または

(iii)単鎖キメラタンパク質が配列番号69のアミノ酸配列を含む、

項53～55のいずれか一項に記載の方法。

[項57]

キメラ受容体が、

(i)Tim1 IgVドメインおよびTim1ムチンドメインを含む結合ドメイン；Tim1シグナル伝達ドメインを含む一次細胞内シグナル伝達ドメイン、CD3シグナル伝達ドメインを含む二次細胞内シグナル伝達ドメイン、およびTim1膜貫通ドメインを含む膜貫通ドメイン；

(ii)Tim1 IgVドメインおよびTim1ムチンドメインを含む結合ドメイ

10

20

30

40

50

ン、T i m 4シグナル伝達ドメインを含む一次細胞内シグナル伝達ドメイン、C D 3シグナル伝達ドメインを含む二次細胞内シグナル伝達ドメイン；およびT i m 1膜貫通ドメインを含む膜貫通ドメイン；

— (i i i) T i m 1 I g VドメインおよびT i m 1ムチンドメインを含む結合ドメイン；C D 2 8シグナル伝達ドメインを含む一次細胞内シグナル伝達ドメイン、およびC D 2 8膜貫通ドメインを含む膜貫通ドメイン；

— (i v) T i m 1 I g VドメインおよびT i m 1ムチンドメインを含む結合ドメイン；T R A F 6シグナル伝達ドメインを含む一次細胞内シグナル伝達ドメイン、およびT i m 1膜貫通ドメインを含む膜貫通ドメイン；

— (v) T i m 1 I g VドメインおよびT i m 1ムチンドメインを含む結合ドメイン；T R A F 6シグナル伝達ドメインを含む一次細胞内シグナル伝達ドメイン、およびC D 2 8膜貫通ドメインを含む膜貫通ドメイン；

— (v i) T i m 1 I g VドメインおよびT i m 1ムチンドメインを含む結合ドメイン；T R A F 2シグナル伝達ドメインを含む一次細胞内シグナル伝達ドメイン、およびT i m 1膜貫通ドメインを含む膜貫通ドメイン；

— (v i i) T i m 1 I g VドメインおよびT i m 1ムチンドメインを含む結合ドメイン；T R A F 2シグナル伝達ドメインを含む一次細胞内シグナル伝達ドメイン、およびC D 2 8膜貫通ドメインを含む膜貫通ドメイン；

— (v i i i) T i m 1 I g VドメインおよびT i m 1ムチンドメインを含む結合ドメイン；T L R 8シグナル伝達ドメインを含む一次細胞内シグナル伝達ドメイン、C D 3シグナル伝達ドメインを含む二次細胞内シグナル伝達ドメイン、およびT i m 1膜貫通ドメインを含む膜貫通ドメイン；

— (i x) T i m 1 I g VドメインおよびT i m 1ムチンドメインを含む結合ドメイン；C D 2 8シグナル伝達ドメインを含む一次細胞内シグナル伝達ドメイン、D A P 1 2シグナル伝達ドメインを含む二次細胞内シグナル伝達ドメイン、およびC D 2 8膜貫通ドメインを含む膜貫通ドメイン；または

— (x) T i m 1 I g VドメインおよびT i m 1ムチンドメインを含む結合ドメイン；C D 2 8シグナル伝達ドメインを含む一次細胞内シグナル伝達ドメイン、D A P 1 2シグナル伝達ドメインを含む二次細胞内シグナル伝達ドメイン、およびT i m 1膜貫通ドメインを含む膜貫通ドメイン

を含む、項 1 ~ 5 2 のいずれか一項に記載の方法。

[項 5 8]

キメラT i m 4受容体が、

— (i) 配列番号 3 8 のアミノ酸配列を含むT i m 1 I g Vドメイン、配列番号 3 9 のアミノ酸配列を含むT i m 1ムチンドメイン、配列番号 4 4 のアミノ酸配列を含むT i m 1シグナル伝達ドメイン、配列番号 4 のアミノ酸配列を含むC D 3シグナル伝達ドメイン、および配列番号 8 のアミノ酸配列を含むT i m 1膜貫通ドメイン；

— (i i) 配列番号 3 8 のアミノ酸配列を含むT i m 1 I g Vドメイン、配列番号 3 9 のアミノ酸配列を含むT i m 1ムチンドメイン、配列番号 4 5、2 2 4 もしくは 2 2 5 のアミノ酸配列を含むT i m 4シグナル伝達ドメイン、配列番号 5 もしくは配列番号 2 7 のアミノ酸配列を含むC D 3シグナル伝達ドメイン；および配列番号 8 のアミノ酸配列を含むT i m 1膜貫通ドメイン；

— (i i i) 配列番号 3 8 のアミノ酸配列を含むT i m 1 I g Vドメイン、配列番号 3 9 のアミノ酸配列を含むT i m 1ムチンドメイン、配列番号 4 のアミノ酸配列を含むC D 2 8シグナル伝達ドメイン、および配列番号 7 のアミノ酸配列を含むC D 2 8膜貫通ドメイン；

— (i v) 配列番号 3 8 のアミノ酸配列を含むT i m 1 I g Vドメイン、配列番号 3 9 のアミノ酸配列を含むT i m 1ムチンドメイン、配列番号 3 9 のアミノ酸配列を含むT i m 1ムチンドメイン、配列番号 4 6 のアミノ酸配列を含むT R A F 6シグナル伝達ドメイン、および配列番号 8 のアミノ酸配列を含むT i m 1膜貫通ドメイン；

____ (v) 配列番号 3 8 のアミノ酸配列を含む T i m 1 I g V ドメイン、配列番号 3 9 のアミノ酸配列を含む T i m 1 ムチンドメイン、配列番号 4 6 のアミノ酸配列を含む T R A F 6 シグナル伝達ドメイン、および配列番号 7 のアミノ酸配列を含む C D 2 8 膜貫通ドメイン；

____ (v i) 配列番号 3 8 のアミノ酸配列を含む T i m 1 I g V ドメイン、配列番号 3 9 のアミノ酸配列を含む T i m 1 ムチンドメイン、配列番号 4 8 のアミノ酸配列を含む T R A F 2 シグナル伝達ドメイン、および配列番号 8 のアミノ酸配列を含む T i m 1 膜貫通ドメイン；

____ (v i i) 配列番号 3 8 のアミノ酸配列を含む T i m 1 I g V ドメイン、配列番号 3 9 のアミノ酸配列を含む T i m 1 ムチンドメイン、配列番号 4 8 のアミノ酸配列を含む T R A F 2 シグナル伝達ドメイン、および配列番号 7 のアミノ酸配列を含む C D 2 8 膜貫通ドメイン；

____ (v i i i) 配列番号 3 8 のアミノ酸配列を含む T i m 1 I g V ドメイン、配列番号 3 9 のアミノ酸配列を含む T i m 1 ムチンドメイン、配列番号 4 7 のアミノ酸配列を含む T L R 8 シグナル伝達ドメイン、配列番号 5 もしくは配列番号 2 7 のアミノ酸配列を含む C D 3 シグナル伝達ドメイン、および配列番号 8 のアミノ酸配列を含む T i m 1 膜貫通ドメイン；

____ (i x) 配列番号 3 8 のアミノ酸配列を含む T i m 1 I g V ドメイン、配列番号 3 9 のアミノ酸配列を含む T i m 1 ムチンドメイン、配列番号 4 のアミノ酸配列を含む C D 2 8 シグナル伝達ドメイン、D A P 1 2 シグナル伝達ドメイン 9、および配列番号 7 のアミノ酸配列を含む C D 2 8 膜貫通ドメイン；または

____ (x) 配列番号 3 8 のアミノ酸配列を含む T i m 1 I g V ドメイン、配列番号 3 9 のアミノ酸配列を含む T i m 1 ムチンドメイン、配列番号 4 のアミノ酸配列を含む C D 2 8 シグナル伝達ドメイン、配列番号 9 のアミノ酸配列を含む D A P 1 2 シグナル伝達ドメイン、および配列番号 8 のアミノ酸配列を含む T i m 1 膜貫通ドメインを含む、項 5 7 に記載の方法。

[項 5 9]

____ キメラ T i m 受容体が、

____ (i) 配列番号 4 9 のアミノ酸 2 1 ~ 4 5 6 を含む単鎖キメラタンパク質；

____ (i i) 配列番号 5 0 のアミノ酸 2 1 ~ 4 7 1 を含む単鎖キメラタンパク質；

____ (i i i) 配列番号 5 1 のアミノ酸 2 1 ~ 3 6 3 を含む単鎖キメラタンパク質；

____ (i v) 配列番号 5 2 のアミノ酸 2 1 ~ 5 9 0 を含む単鎖キメラタンパク質；

____ (v) 配列番号 5 3 のアミノ酸 2 1 ~ 5 9 6 を含む単鎖キメラタンパク質；

____ (v i) 配列番号 5 4 のアミノ酸 2 1 ~ 6 1 9 を含む単鎖キメラタンパク質；

____ (v i i) 配列番号 5 5 のアミノ酸 2 1 ~ 6 2 5 を含む単鎖キメラタンパク質；

____ (v i i i) 配列番号 5 6 のアミノ酸 2 1 ~ 6 2 1 を含む単鎖キメラタンパク質；

____ (i x) 配列番号 5 7 のアミノ酸 2 1 ~ 4 1 5 を含む単鎖キメラタンパク質；または

____ (x) 配列番号 5 8 のアミノ酸 2 1 ~ 4 0 9 を含む単鎖キメラタンパク質

を含む、項 1 ~ 5 2 のいずれか一項に記載の方法。

[項 6 0]

____ キメラ T i m 受容体が、

____ (i) 配列番号 4 9 のアミノ酸配列を含む単鎖キメラタンパク質；

____ (i i) 配列番号 5 0 のアミノ酸配列を含む単鎖キメラタンパク質；

____ (i i i) 配列番号 5 1 のアミノ酸配列を含む単鎖キメラタンパク質；

____ (i v) 配列番号 5 2 のアミノ酸配列を含む単鎖キメラタンパク質；

____ (v) 配列番号 5 3 のアミノ酸配列を含む単鎖キメラタンパク質；

____ (v i) 配列番号 5 4 のアミノ酸配列を含む単鎖キメラタンパク質；

____ (v i i) 配列番号 5 5 のアミノ酸配列を含む単鎖キメラタンパク質；

____ (v i i i) 配列番号 5 6 のアミノ酸配列を含む単鎖キメラタンパク質；

____ (i x) 配列番号 5 7 のアミノ酸配列を含む単鎖キメラタンパク質；または

10

20

30

40

50

(x) 配列番号 5 8 のアミノ酸配列を含む単鎖キメラタンパク質を含む、項 5 9 に記載の方法。

[項 6 1]

キメラ T i m 受容体が、

(i) T i m 1 I g V ドメインおよび T i m 1 ムチンドメインを含む結合ドメイン； T i m 1 シグナル伝達ドメインを含む一次細胞内シグナル伝達ドメイン、 C D 3 シグナル伝達ドメインを含む二次細胞内シグナル伝達ドメイン、および T i m 1 膜貫通ドメインを含む膜貫通ドメイン；

(i i) T i m 1 I g V ドメインおよび T i m 1 ムチンドメインを含む結合ドメイン； T i m 4 シグナル伝達ドメインを含む一次細胞内シグナル伝達ドメイン、 C D 3 シグナル伝達ドメインを含む二次細胞内シグナル伝達ドメイン；および T i m 1 膜貫通ドメインを含む膜貫通ドメイン；

(i i i) T i m 4 I g V ドメインおよび T i m 4 ムチンドメインを含む結合ドメイン； T i m 4 シグナル伝達ドメインを含む一次細胞内シグナル伝達ドメイン、 C D 3 シグナル伝達ドメインを含む二次細胞内シグナル伝達ドメイン；および T i m 4 膜貫通ドメインを含む膜貫通ドメイン；または

(i v) T i m 4 I g V ドメインおよび T i m 4 ムチンドメインを含む結合ドメイン； T i m 1 シグナル伝達ドメインを含む一次細胞内シグナル伝達ドメイン、 C D 3 シグナル伝達ドメインを含む二次細胞内シグナル伝達ドメイン；および T i m 4 膜貫通ドメインを含む膜貫通ドメイン

を含む、項 1 ~ 5 2 のいずれか一項に記載の方法。

[項 6 2]

キメラ T i m 受容体が、

(i) 配列番号 3 8 のアミノ酸配列を含む T i m 1 I g V ドメイン、配列番号 3 9 のアミノ酸配列を含む T i m 1 ムチンドメイン、配列番号 4 4 のアミノ酸配列を含む T i m 1 シグナル伝達ドメイン、配列番号 5 もしくは配列番号 2 7 のアミノ酸配列を含む C D 3 シグナル伝達ドメイン、および配列番号 8 のアミノ酸配列を含む T i m 1 膜貫通ドメイン；

(i i) 配列番号 3 8 のアミノ酸配列を含む T i m 1 I g V ドメイン、配列番号 3 9 のアミノ酸配列を含む T i m 1 ムチンドメイン、配列番号 4 5、2 2 4 もしくは 2 2 5 のアミノ酸配列を含む T i m 4 シグナル伝達ドメイン、配列番号 5 もしくは配列番号 2 7 のアミノ酸配列を含む C D 3 シグナル伝達ドメイン；および配列番号 8 のアミノ酸配列を含む T i m 1 膜貫通ドメイン；

(i i i) 配列番号 3 4 のアミノ酸配列を含む T i m 4 I g V ドメイン、配列番号 3 5 のアミノ酸配列を含む T i m 4 ムチンドメイン、配列番号 4 5、2 2 4 もしくは 2 2 5 のアミノ酸配列を含む T i m 4 シグナル伝達ドメイン、配列番号 5 もしくは配列番号 2 7 のアミノ酸配列を含む C D 3 シグナル伝達ドメイン；および配列番号 5 のアミノ酸配列を含む T i m 4 膜貫通ドメイン；または

(i v) 配列番号 3 4 のアミノ酸配列を含む T i m 4 I g V ドメイン、配列番号 3 5 のアミノ酸配列を含む T i m 4 ムチンドメイン、配列番号 4 4 のアミノ酸配列を含む T i m 1 シグナル伝達ドメイン、配列番号 5 もしくは配列番号 2 7 のアミノ酸配列を含む C D 3 シグナル伝達ドメイン；および配列番号 6 のアミノ酸配列を含む T i m 4 膜貫通ドメイン

を含む、項 6 1 に記載の方法。

[項 6 3]

キメラ T i m 受容体が、

(i) 配列番号 4 9 のアミノ酸 2 1 ~ 4 5 6 を含む単鎖キメラタンパク質；

(i i) 配列番号 5 0 のアミノ酸 2 1 ~ 4 7 1 を含む単鎖キメラタンパク質；

(i i i) 配列番号 5 9 のアミノ酸 2 5 ~ 4 9 0 を含む単鎖キメラタンパク質；または

(i v) 配列番号 6 0 のアミノ酸 2 5 ~ 4 9 5 を含む単鎖キメラタンパク質

10

20

30

40

50

を含む、項 6 1 または 6 2 に記載の方法。

[項 6 4]

キメラ T i m 受容体が、

(i) 配列番号 4 9 のアミノ酸配列を含む単鎖キメラタンパク質；

(i i) 配列番号 5 0 のアミノ酸配列を含む単鎖キメラタンパク質；

(i i i) 配列番号 5 9 のアミノ酸配列を含む単鎖キメラタンパク質；または

(i v) 配列番号 6 0 のアミノ酸配列を含む単鎖キメラタンパク質

を含む、項 6 1 ~ 6 3 のいずれか一項に記載の方法。

[項 6 5]

キメラ T i m 受容体が、

(i) 配列番号 1 9 5 のアミノ酸配列もしくは配列番号 1 9 5 のアミノ酸 2 5 ~ 4 7 3 を含む単鎖キメラタンパク質；

(i i) 配列番号 1 9 6 のアミノ酸配列もしくは配列番号 1 9 6 のアミノ酸 2 5 ~ 4 4 6 を含む単鎖キメラタンパク質；

(i i i) 配列番号 1 9 7 のアミノ酸配列もしくは配列番号 1 9 7 のアミノ酸 2 5 ~ 4 3 4 を含む単鎖キメラタンパク質；または

(i v) 配列番号 1 9 8 のアミノ酸配列もしくは配列番号 1 9 8 のアミノ酸 2 5 ~ 4 2 8 を含む単鎖キメラタンパク質

を含む、項 1 ~ 5 2 のいずれか一項に記載の方法。

[項 6 6]

キメラ T i m 受容体が、

(a) (i) T i m 4 I g V ドメインおよび T i m 4 ムチンドメインを含む結合ドメインを含む細胞外ドメインと；

(b) C D 2 8 シグナル伝達ドメイン、C D 3 シグナル伝達ドメイン、および 4 - 1 B B シグナル伝達ドメインから選択される一次細胞内シグナル伝達ドメイン、および T L R 2 シグナル伝達ドメインまたは T L R 8 シグナル伝達ドメインから選択される二次細胞内シグナル伝達ドメインを含む細胞内シグナル伝達ドメインと；

(c) 細胞外ドメインと細胞内シグナル伝達ドメインとの間に位置し、かつこれらを接続する膜貫通ドメインと

を含む、項 1 ~ 5 2 のいずれか一項に記載の方法。

[項 6 7]

T i m 4 I g V ドメインが配列番号 3 4 に示されるアミノ酸配列を含むか、T i m 4 ムチンドメインが配列番号 3 5 に示されるアミノ酸配列を含むか、またはその両方である、項 6 6 に記載の方法。

[項 6 8]

結合ドメインが配列番号 2 または 4 2 のアミノ酸配列を含む、項 6 7 に記載の方法。

[項 6 9]

キメラ T i m 受容体が細胞外スペーサードメインをさらに含む、項 6 6 ~ 6 8 のいずれか一項に記載の方法。

[項 7 0]

細胞外スペーサードメインが I g G 4 ヒンジ領域または C D 2 8 ヒンジ領域を含む、項 6 9 に記載の方法。

[項 7 1]

I g G 4 ヒンジ領域が配列番号 3 に示されるアミノ酸配列を含むか、または C D 2 8 ヒンジ領域が配列番号 3 2 に示されるアミノ酸配列を含む、項 7 0 に記載の方法。

[項 7 2]

膜貫通ドメインが、T i m 1 膜貫通ドメイン、T i m 4 膜貫通ドメイン、または C D 2 8 膜貫通ドメインを含む、項 6 6 ~ 7 1 のいずれか一項に記載の方法。

[項 7 3]

T i m 1 膜貫通ドメインが配列番号 8 に示されるアミノ酸配列を含むか、T i m 4 膜貫

10

20

30

40

50

通ドメインが配列番号 6 もしくは 23 に示されるアミノ酸配列を含むか、または CD 28 膜貫通ドメインが配列番号 7 のアミノ酸配列を含む、項 7 2 に記載の方法。

[項 7 4]

CD 28 シグナル伝達ドメインが配列番号 4 もしくは配列番号 26 に示されるアミノ酸配列を含むか、CD 3 シグナル伝達ドメインが配列番号 5 もしくは配列番号 27 に示されるアミノ酸配列を含むか、または 4 - 1 BB シグナル伝達ドメインが配列番号 100 に示されるアミノ酸配列を含む、項 6 6 ~ 7 3 のいずれか一項に記載の方法。

[項 7 5]

TLR 2 シグナル伝達ドメインが配列番号 222 に示されるアミノ酸配列を含むか、または TLR 8 シグナル伝達ドメインが配列番号 47 に示されるアミノ酸配列を含む、項 6 6 ~ 7 4 のいずれか一項に記載の方法。

[項 7 6]

キメラ Tim 受容体が、

(a) (i) Tim 4 I g V ドメインおよび Tim 4 ムチンドメインを含む結合ドメインを含む細胞外ドメインと；

(b) 免疫受容体チロシンベース活性化モチーフ (I T A M) 含有シグナル伝達ドメインを含む一次細胞内シグナル伝達ドメイン；共刺激性シグナル伝達ドメイン、Tim 1 シグナル伝達ドメイン、または Tim 4 シグナル伝達ドメインを含む二次細胞内シグナル伝達ドメイン；および TLR シグナル伝達ドメインを含む三次細胞内シグナル伝達ドメインを含む細胞内シグナル伝達ドメインと；

(c) 細胞外ドメインと細胞内シグナル伝達ドメインとの間に位置し、かつこれらを接続する膜貫通ドメインと

を含む、項 1 ~ 5 2 のいずれか一項に記載の方法。

[項 7 7]

I T A M 含有シグナル伝達ドメインが、CD 3 シグナル伝達ドメインまたは D A P 1 2 シグナル伝達ドメインである、項 7 6 に記載のキメラ Tim 受容体。

[項 7 8]

共刺激性シグナル伝達ドメインが、4 - 1 B B シグナル伝達ドメインまたは CD 2 8 シグナル伝達ドメインである、項 7 6 または 7 7 に記載のキメラ Tim 受容体。

[項 7 9]

TLR シグナル伝達ドメインが、TLR 2 シグナル伝達ドメインまたは TLR 8 シグナル伝達ドメインである、項 7 6 ~ 7 8 のいずれか一項に記載のキメラ Tim 受容体。

[項 8 0]

単鎖タンパク質が、表 1、2 または 4 ~ 1 0 のいずれかに示されるアミノ酸配列を含む、項 1 ~ 7 9 のいずれか一項に記載の方法。

[項 8 1]

キメラ Tim 受容体が、単鎖タンパク質をコードするポリヌクレオチドとして投与される、項 1 ~ 8 0 のいずれか一項に記載の方法。

[項 8 2]

キメラ Tim 受容体が、ポリヌクレオチドを含むベクターとして投与される、項 8 1 に記載の方法。

[項 8 3]

キメラ Tim 受容体が、キメラ Tim 受容体、ポリヌクレオチド、またはベクターを含む操作された細胞として投与される、項 8 2 に記載の方法。

[項 8 4]

細胞が免疫細胞である、項 8 3 に記載の方法。

[項 8 5]

細胞が T 細胞である、項 8 3 または 8 4 に記載の方法。

[項 8 6]

細胞が、CD 4 + T 細胞、CD 8 + T 細胞、または CD 4 + / CD 8 + T 細胞で

10

20

30

40

50

ある、項 8 3 ~ 8 5 のいずれか一項に記載の方法。

[項 8 7]

細胞がヒト細胞である、項 8 3 ~ 8 5 のいずれか一項に記載の方法。

[項 8 8]

キメラ T i m 受容体が、キメラ T i m 受容体、ポリヌクレオチド、ベクター、または操作された細胞、および薬学的に許容される賦形剤を含む組成物として投与される、項 1 ~ 8 7 のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50