

請求の範囲

- [請求項1] (1)ヒト白血球型抗原 (HLA) クラスIaの α 鎖をコードする内在性遺伝子を欠損し、
(2)HLAクラスIIまたはその発現制御因子をコードする内在性遺伝子を欠損し、
(3)HLAクラスIbの α 鎖をコードする外来性遺伝子を含み、
(4)ヒトPD-L1をコードする外来性遺伝子を含み、および
(5)ヒトPD-L2をコードする外来性遺伝子を含む
低免疫原性ヒト細胞。
- [請求項2] 内在性HLAクラスIbを細胞表面に発現しない、請求項1に記載の細胞。
- [請求項3] HLAクラスIaの α 鎖をコードする内在性遺伝子がHLA-Aの α 鎖をコードする内在性遺伝子、HLA-Bの α 鎖をコードする内在性遺伝子およびHLA-Cの α 鎖をコードする内在性遺伝子である、請求項1または2に記載の細胞。
- [請求項4] HLAクラスIIまたはその発現制御因子をコードする内在性遺伝子が以下の(a)または(b)である、請求項1～3のいずれか1項に記載の細胞：
(a)HLA-DPの α 鎖および/または β 鎖をコードする内在性遺伝子、HLA-DQの α 鎖および/または β 鎖をコードする内在性遺伝子、HLA-DRの α 鎖および/または β 鎖をコードする内在性遺伝子、HLA-DMの α 鎖および/または β 鎖をコードする内在性遺伝子、ならびにHLA-D0の α 鎖および/または β 鎖をコードする内在性遺伝子、
(b)ヒトRFXANKをコードする内在性遺伝子、ヒトRFX5をコードする内在性遺伝子、ヒトRFXAPをコードする内在性遺伝子またはヒトCIITAをコードする内在性遺伝子。
- [請求項5] HLAクラスIbの α 鎖をコードする外来性遺伝子がHLA-Eの α 鎖をコードする外来性遺伝子および/またはHLA-Gの α 鎖をコードする外来性遺

伝子である、請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の細胞。

- [請求項6] (6) ヒト $\beta 2$ ミクログロブリンをコードする外来性遺伝子を含む、請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の細胞。
- [請求項7] (7) 自殺遺伝子を含む、請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の細胞。
- [請求項8] 外来性遺伝子または自殺遺伝子が含まれる部位が、ゲノムのセーフハーバー領域である、請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の細胞。
- [請求項9] セーフハーバー領域が AAVS1 領域、CCR5 領域または ROSA26 領域である、請求項 8 に記載の細胞。
- [請求項10] 低免疫原性ヒト細胞が多能性幹細胞またはその分化細胞である、請求項 1 ～ 9 のいずれか 1 項に記載の細胞。
- [請求項11] 以下の工程を含む、低免疫原性ヒト細胞を製造する方法。
(i) ヒト親細胞の HLA クラス Ia の α 鎖をコードする内在性遺伝子を欠損させる工程、
(ii) ヒト親細胞から HLA クラス II またはその発現制御因子をコードする内在性遺伝子を欠損させる工程、
(iii) ヒト親細胞に HLA クラス Ib の α 鎖をコードする外来性遺伝子を導入する工程、
(iv) ヒト親細胞にヒト PD-L1 をコードする外来性遺伝子を導入する工程、および
(v) ヒト親細胞にヒト PD-L2 をコードする外来性遺伝子を導入する工程。
- [請求項12] 低免疫原性ヒト細胞が内在性 HLA クラス Ib を細胞表面に発現しない、請求項 11 に記載の方法。
- [請求項13] HLA クラス Ia の α 鎖をコードする内在性遺伝子が HLA-A の α 鎖をコードする内在性遺伝子、HLA-B の α 鎖をコードする内在性遺伝子および HLA-C の α 鎖をコードする内在性遺伝子である、請求項 11 または 12 に記載の方法。

- [請求項14] HLAクラスIIまたはその発現制御因子をコードする内在性遺伝子が以下の(a)または(b)である、請求項11～13のいずれか1項に記載の方法：
- (a)HLA-DPの α 鎖および/または β 鎖をコードする内在性遺伝子、HLA-DQの α 鎖および/または β 鎖をコードする内在性遺伝子、HLA-DRの α 鎖および/または β 鎖をコードする内在性遺伝子、HLA-DMの α 鎖および/または β 鎖をコードする内在性遺伝子、ならびにHLA-D0の α 鎖および/または β 鎖をコードする内在性遺伝子、
- (b)ヒトRFXANKをコードする内在性遺伝子、ヒトRFX5をコードする内在性遺伝子、ヒトRFXAPをコードする内在性遺伝子またはヒトCIITAをコードする内在性遺伝子。
- [請求項15] HLAクラスIbの α 鎖をコードする外来性遺伝子がHLA-Eの α 鎖をコードする外来性遺伝子および/またはHLA-Gの α 鎖をコードする外来性遺伝子である、請求項11～14のいずれか1項に記載の方法。
- [請求項16] さらに以下の工程を含む、請求項11～15のいずれか1項に記載の方法。
- (vi)ヒト親細胞にヒト β 2ミクログロブリンをコードする外来性遺伝子を導入する工程。
- [請求項17] さらに以下の工程を含む、請求項11～16のいずれか1項に記載の方法。
- (vii)ヒト親細胞に自殺遺伝子を導入する工程。
- [請求項18] 外来性遺伝子または自殺遺伝子が導入される部位が、ゲノムのセーフハーバー領域である、請求項11～17のいずれか1項に記載の方法。
- [請求項19] セーフハーバー領域がAAVS1領域、CCR5領域またはROSA26領域である、請求項18に記載の方法。
- [請求項20] ヒト親細胞が多能性幹細胞またはその分化細胞である、請求項11～19のいずれか1項に記載の方法。