(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2023-511417
(P2023-511417A)
(43)公表日　令和5年3月17日(2023.3.17)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ｃ１２Ｎ	*15/12 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/12	４Ｂ０６５
Ｃ０７Ｋ	*14/725(2006.01)*	Ｃ０７Ｋ	14/725	ＺＮＡ　４Ｃ０８４
Ｃ１２Ｎ	*1/15 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	1/15	４Ｃ０８７
Ｃ１２Ｎ	*1/19 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	1/19	４Ｈ０４５
Ｃ１２Ｎ	*1/21 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	1/21	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全120頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2022-544717(P2022-544717)
(86)(22)出願日　令和3年1月22日(2021.1.22)
(85)翻訳文提出日　令和4年9月14日(2022.9.14)
(86)国際出願番号　PCT/US2021/014490
(87)国際公開番号　WO2021/150804
(87)国際公開日　令和3年7月29日(2021.7.29)
(31)優先権主張番号　62/965,231
(32)優先日　令和2年1月24日(2020.1.24)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(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,
最終頁に続く

(71)出願人　597160510
リジェネロン・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド
ＲＥＧＥＮＥＲＯＮ　ＰＨＡＲＭＡＣＥＵＴＩＣＡＬＳ，　ＩＮＣ．
アメリカ合衆国１０５９１－６７０７ニューヨーク州タリータウン、オールド・ソー・ミル・リバー・ロード７７７番
(74)代理人　100078282
弁理士　山本 秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下 夏樹
(74)代理人　100181674
弁理士　飯田 貴敏
(74)代理人　100181641
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　黒色腫において優先的に発現する抗原（ＰＲＡＭＥ）Ｔ細胞受容体およびそれらの使用方法

(57)【要約】
本発明は、ＨＬＡ提示がん精巣抗原である黒色腫において優先的に発現する抗原（ＰＲＡＭＥ）ペプチドに特異的に結合する単離されたＴ細胞受容体（ＴＣＲ）、ならびにそれらの単離されたＴＣＲを使用する治療方法および診断方法を提供する。本発明は、ＭＨＣ（ＨＬＡ－Ａ２）との関連でＰＲＡＭＥペプチド抗原に対して作成されたＴ細胞受容体（ＴＣＲ）を提供する。特定された固有のＴＣＲ配列は、ＨＬＡ分子の溝に存在する小ペプチドＰＲＡＭＥへの特異的な結合を示している。

10

20

【特許請求の範囲】
【請求項１】
ＲＬＤＱＬＬＲＨＶ（配列番号９２９）（ＰＲＡＭＥ　３１２～３２０）のアミノ酸配列を含む、ＨＬＡ－Ａ２提示の黒色腫において優先的に発現する抗原（ＰＲＡＭＥ）ペプチドに特異的に結合するＴ細胞受容体（ＴＣＲ）であって、前記ＴＣＲが、相補的決定領域（ＣＤＲ）３を含むアルファ鎖可変ドメインを含み、前記ＣＤＲ３が、表３に示されるアルファ鎖可変ドメインＣＤＲ３アミノ酸配列のうちのいずれか１つのアミノ酸配列を含む、ＴＣＲ。
【請求項２】
ＲＬＤＱＬＬＲＨＶ（配列番号９２９）（ＰＲＡＭＥ　３１２～３２０）のアミノ酸配列を含む、ＨＬＡ－Ａ２提示の黒色腫において優先的に発現する抗原（ＰＲＡＭＥ）ペプチドに特異的に結合するＴ細胞受容体（ＴＣＲ）であって、前記ＴＣＲが、相補的決定領域（ＣＤＲ）３を含むベータ鎖可変ドメインを含み、前記ＣＤＲ３が、表３に示されるベータ鎖可変ドメインＣＤＲ３アミノ酸配列のうちのいずれか１つのアミノ酸配列を含む、ＴＣＲ。
【請求項３】
前記ＴＣＲが、少なくとも１つのＴＣＲアルファ鎖可変ドメインおよび／または少なくとも１つのベータ鎖可変ドメインを含む、請求項１または２に記載のＴＣＲ。
【請求項４】
前記ＴＣＲが、ＴＣＲアルファ鎖可変ドメインおよびＴＣＲベータ鎖可変ドメインを含む、請求項３に記載のＴＣＲ。
【請求項５】
前記アルファ鎖可変ドメインが、ＣＤＲ１およびＣＤＲ２をさらに含み、前記ＣＤＲ１が、表３に示される前記アルファ鎖可変ドメインＣＤＲ１アミノ酸配列のうちのいずれか１つを含み、前記ＣＤＲ２が、独立して、表３に示される前記アルファ鎖可変ドメインＣＤＲ２アミノ酸配列のうちのいずれか１つを含む、請求項１～４のいずれか一項に記載のＴＣＲ。
【請求項６】
前記ベータ鎖可変ドメインが、ＣＤＲ１およびＣＤＲ２をさらに含み、前記ＣＤＲ１が、表３に示されるベータ鎖可変ＣＤＲ１アミノ酸配列のうちのいずれか１つを含み、前記ＣＤＲ２が、独立して、表３に示されるベータ鎖可変ドメインＣＤＲ２アミノ酸配列のうちのいずれか１つを含む、請求項５に記載のＴＣＲ。
【請求項７】
表５に列挙されるアルファ鎖可変ドメイン配列のうちのいずれか１つ内に含まれるアルファ鎖可変ドメインＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３と、表５に列挙されるベータ鎖可変ドメイン配列のうちのいずれか１つ内に含まれるベータ鎖可変ドメインＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３と、を含む、請求項４～６のいずれか一項に記載のＴＣＲ。
【請求項８】
ＲＬＤＱＬＬＲＨＶ（配列番号９２９）（ＰＲＡＭＥ　３１２～３２０）のアミノ酸配列を含む、ＨＬＡ－Ａ２提示の黒色腫において優先的に発現する抗原（ＰＲＡＭＥ）ペプチドに特異的に結合するＴ細胞受容体（ＴＣＲ）であって、前記ＴＣＲが、配列番号２１７／２１９、２２１／２２３、２２５／２２７、２２９／２３１、２３３／２３５、２３７／２３９、２４１／２４３、２４５／２４７、２４９／２５１、２５３／２５５、２５７／２５９、２６１／２６３、２６５／２６７、２６９／２７１、２７３／２７５、２７７／２７９、２８１／２８３、および２８５／２８７のアルファ鎖／ベータ鎖可変ドメイン配列対から選択されるアルファ鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３／ベータ鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３アミノ酸配列を含む、ＴＣＲ。
【請求項９】
表５に列挙されるアルファ鎖可変ドメインアミノ酸配列のアミノ酸配列のうちのいずれか１つのアミノ酸配列全体に対して少なくとも８５％のアミノ酸同一性を有するアミノ酸

配列を有するアルファ鎖可変ドメインを含む、請求項１～８のいずれか一項に記載のＴＣＲ。
【請求項１０】
表５に列挙されるベータ鎖可変ドメインアミノ酸配列のアミノ酸配列のうちのいずれか１つのアミノ酸配列全体に対して少なくとも８５％のアミノ酸同一性を有するアミノ酸配列を有するベータ鎖可変ドメインを含む、請求項１～９のいずれか一項に記載のＴＣＲ。
【請求項１１】
（ａ）表５に列挙されたアルファ鎖可変ドメインアミノ酸配列のアミノ酸配列のうちのいずれか１つのアミノ酸配列全体に対して少なくとも８５％のアミノ酸同一性を有するアミノ酸配列を有するアルファ鎖可変ドメインと、（ｂ）表５に列挙されたベータ鎖可変ドメインアミノ酸配列のアミノ酸配列のうちのいずれか１つのアミノ酸配列全体に対して少なくとも８５％のアミノ酸同一性を有するアミノ酸配列を有するベータ鎖可変ドメインと、を含む、請求項１～１０のいずれか一項に記載のＴＣＲ。
【請求項１２】
（ａ）配列番号１、７、１３、１９、２５、３１、３７、４３、４９、５５、６１、６７、７３、７９、８５、９１、９７、および１０３からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するアルファ鎖可変ドメインＣＤＲ１ドメインと、
（ｂ）配列番号２、８、１４、２０、２６、３２、３８、４４、５０、５６、６２、６８、７４、８０、８６、９２、９８、および１０４からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するアルファ鎖可変ドメインＣＤＲ２ドメインと、
（ｃ）配列番号３、９、１５、２１、２７、３３、３９、４５、５１、５７、６３、６９、７５、８１、８７、９３、９９、および１０５からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するアルファ鎖可変ドメインＣＤＲ３ドメインと、
（ｄ）配列番号４、１０、１６、２２、２８、３４、４０、４６、５２、５８、６４、７０、７６、８２、８８、９４、１００、および１０６からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するベータ鎖可変ドメインＣＤＲ１と、
（ｅ）配列番号５、１１、１７、２３、２９、３５、４１、４７、５３、５９、６５、７１、７７、８３、８９、９５、１０１、および１０７からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するベータ鎖可変ドメインＣＤＲ２と、
（ｆ）配列番号６、１２、１８、２４、３０、３６、４２、４８、５４、６０、６６、７２、７８、８４、９０、９６、１０２、および１０８からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するベータ鎖可変ドメインＣＤＲ３と、を含む、請求項４～１１のいずれか一項に記載のＴＣＲ。
【請求項１３】
配列番号２１７／２１９、２２１／２２３、２２５／２２７、２２９／２３１、２３３／２３５、２３７／２３９、２４１／２４３、２４５／２４７、２４９／２５１、２５３／２５５、２５７／２５９、２６１／２６３、２６５／２６７、２６９／２７１、２７３／２７５、２７７／２７９、２８１／２８３、および２８５／２８７からなる群から選択されるアルファ鎖可変ドメイン／ベータ鎖可変ドメインアミノ酸配列対を含む、請求項１２に記載のＴＣＲ。
【請求項１４】
ＳＬＬＱＨＬＩＧＬ（配列番号９３０）（ＰＲＡＭＥ　４２５～４３３）のアミノ酸配列を含む、ＨＬＡ－Ａ２提示の黒色腫において優先的に発現する抗原（ＰＲＡＭＥ）ペプチドに特異的に結合するＴ細胞受容体（ＴＣＲ）であって、前記ＴＣＲが、相補的決定領域（ＣＤＲ）３を含むアルファ鎖可変ドメインを含み、前記ＣＤＲ３が、表６に示されるアルファ鎖可変ドメインＣＤＲ３アミノ酸配列のうちのいずれか１つのアミノ酸配列を含む、ＴＣＲ。
【請求項１５】
ＳＬＬＱＨＬＩＧＬ（配列番号９３０）（ＰＲＡＭＥ　４２５～４３３）のアミノ酸配列を含む、ＨＬＡ－Ａ２提示の黒色腫において優先的に発現する抗原（ＰＲＡＭＥ）ペプ

チドに特異的に結合するＴ細胞受容体（ＴＣＲ）であって、前記ＴＣＲが、相補的決定領域（ＣＤＲ）３を含むベータ鎖可変ドメインを含み、前記ＣＤＲ３が、表６に示されるベータ鎖可変ドメインＣＤＲ３アミノ酸配列のうちのいずれか１つのアミノ酸配列を含む、ＴＣＲ。

【請求項１６】

前記アルファ鎖可変ドメインが、ＣＤＲ１およびＣＤＲ２をさらに含み、前記ＣＤＲ１が、表６に示されるアルファ鎖可変ドメインＣＤＲ１アミノ酸配列のうちのいずれか１つを含み、前記ＣＤＲ２が、独立して、表６に示されるアルファ鎖可変ドメインＣＤＲ２アミノ酸配列のうちのいずれか１つを含む、請求項１４または１５に記載のＴＣＲ。

【請求項１７】

前記ベータ鎖可変ドメインが、ＣＤＲ１およびＣＤＲ２をさらに含み、前記ＣＤＲ１が、表６に示されるベータ鎖可変ＣＤＲ１アミノ酸配列のうちのいずれか１つを含み、前記ＣＤＲ２が、独立して、表６に示されるベータ鎖可変ドメインＣＤＲ２アミノ酸配列のうちのいずれか１つを含む、請求項１６に記載のＴＣＲ。

【請求項１８】

前記ＴＣＲが、少なくとも１つのＴＣＲアルファ鎖可変ドメインおよび／または少なくとも１つのベータ鎖可変ドメインを含む、請求項１４～１７のいずれか一項に記載のＴＣＲ。

【請求項１９】

前記ＴＣＲが、ＴＣＲアルファ鎖可変ドメインおよびＴＣＲベータ鎖可変ドメインを含む、請求項１８に記載のＴＣＲ。

【請求項２０】

表８に列挙されるアルファ鎖可変ドメイン配列のうちのいずれか１つ内に含まれるアルファ鎖可変ドメインＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３と、表８に列挙されるベータ鎖可変ドメイン配列のうちのいずれか１つ内に含まれるベータ鎖可変ドメインＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３と、を含む、請求項１７～１９のいずれか一項に記載のＴＣＲ。

【請求項２１】

ＳＬＬＱＨＬＩＧＬ（配列番号９３０）（ＰＲＡＭＥ　４２５～４３３）のアミノ酸配列を含む、ＨＬＡ－Ａ２提示の黒色腫において優先的に発現する抗原（ＰＲＡＭＥ）ペプチドに特異的に結合するＴ細胞受容体（ＴＣＲ）であって、前記ＴＣＲが、配列番号７６９／７７１、７７３／７７５、７７７／７７９、７８１／７８３、７８５／７８７、７８９／７９１、７９３／７９５、７９７／７９９、８０１／８０３、８０５／８０７、８０９／８１１、８１３／８１５、８１７／８１９、８２１／８２３、８２５／８２７、８２９／８３１、８３３／８３５、８３７／８３９、８４１／８４３、８４５／８４７、８４９／８５１、８５３／８５５、８５７／８５９、８６１／８６３、８６５／８６７、８６９／８７１、８７３／８７５、８７７／８７９、８８１／８８３、８８５／８８７、８８９／８９１、８９３／８０５、８９７／８９９、９０１／９０３、９０５／９０７、９０９／９１１、９１３／９１５、９１７／９１９、９２１／９２３、および９２５／９２７のアルファ鎖／ベータ鎖可変ドメイン配列対から選択されるアルファ鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３／ベータ鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３アミノ酸配列を含む、ＴＣＲ。

【請求項２２】

表８に列挙されるアルファ鎖可変ドメインアミノ酸配列のアミノ酸配列のうちのいずれか１つのアミノ酸配列全体に対して少なくとも８５％のアミノ酸同一性を有するアミノ酸配列を有するアルファ鎖可変ドメインを含む、請求項１４～２１のいずれか一項に記載のＴＣＲ。

【請求項２３】

表８に列挙されるベータ鎖可変ドメインアミノ酸配列のアミノ酸配列のうちのいずれか１つのアミノ酸配列全体に対して少なくとも８５％のアミノ酸同一性を有するアミノ酸配列を有するベータ鎖可変ドメインを含む、請求項１４～２２のいずれか一項に記載のＴＣ

Ｒ。
【請求項２４】
（ａ）表８に列挙されたアルファ鎖可変ドメインアミノ酸配列のアミノ酸配列のうちのいずれか１つのアミノ酸配列全体に対して少なくとも８５％のアミノ酸同一性を有するアミノ酸配列を有するアルファ鎖可変ドメインと、（ｂ）表８に列挙されたベータ鎖可変ドメインアミノ酸配列のアミノ酸配列のうちのいずれか１つのアミノ酸配列全体に対して少なくとも８５％のアミノ酸同一性を有するアミノ酸配列を有するベータ鎖可変ドメインと、を含む、請求項１４～２３のいずれか一項に記載のＴＣＲ。
【請求項２５】
（ａ）配列番号２８９、２９５、３０１、３０７、３１３、３１９、３２５、３３１、３３７、３４３、３４９、３５５、３６１、３６７、３７３、３７９、３８５、３９１、３９７、４０３、４０９、４１５、４２１、４２７、４３３、４３９、４４５、４５１、４５７、４６３、４６９、４７５、４８１、４８７、４９３、４９９、５０５、５１１、５１７、および５２３からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するアルファ鎖可変ドメインＣＤＲ１ドメインと、
（ｂ）配列番号２９０、２９６、３０２、３０８、３１４、３２０、３２６、３３２、３３８、３４４、３５０、３５６、３６２、３６８、３７４、３８０、３８６、３９２、３９８、４０４、４１０、４１６、４２２、４２８、４３４、４４０、４４６、４５２、４５８、４６４、４７０、４７６、４８２、４８８、４９４、５００、５０６、５１２、５１８、および５２４からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するアルファ鎖可変ドメインＣＤＲ２ドメインと、
（ｃ）配列番号２９１、２９７、３０３、３０９、３１５、３２１、３２７、３３３、３３９、３４５、３５１、３５７、３６３、３６９、３７５、３８１、３８７、３９３、３９９、４０５、４１１、４１７、４２３、４２９、４３５、４４１、４４７、４５３、４５９、４６５、４７１、４７７、４８３、４８９、４９５、５０１、５０７、５１３、５１９、および５２５からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するアルファ鎖可変ドメインＣＤＲ３ドメインと、
（ｄ）配列番号２９２、２９８、３０４、３１０、３１６、３２２、３２８、３３４、３４０、３４６、３５２、３５８、３６４、３７０、３７６、３８２、３８８、３９４、４００、４０６、４１２、４１８、４２４、４３０、４３６、４４２、４４８、４５４、４６０、４６６、４７２、４７８、４８４、４９０、４９６、５０２、５０８、５１４、５２０、および５２６からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するベータ鎖可変ドメインＣＤＲ１と、
（ｅ）配列番号２９３、２９９、３０５、３１１、３１７、３２３、３２９、３３５、３４１、３４７、３５３、３５９、３６５、３７１、３７７、３８３、３８９、３９５、４０１、４０７、４１３、４１９、４２５、４３１、４３７、４４３、４４９、４５５、４６１、４６７、４７３、４７９、４８５、４９１、４９７、５０３、５０９、５１５、５２１、および５２７からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するベータ鎖可変ドメインＣＤＲ２と、
（ｆ）配列番号２９４、３００、３０６、３１２、３１８、３２４、３３０、３３６、３４２、３４８、３５４、３６０、３６６、３７２、３７８、３８４、３９０、３９６、４０２、４０８、４１４、４２０、４２６、４３２、４３８、４４４、４５０、４５６、４６２、４６８、４７４、４８０、４８６、４９２、４９８、５０４、５１０、５１６、５２２、および５２８からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するベータ鎖可変ドメインＣＤＲ３と、を含む、請求項１７～２４のいずれか一項に記載のＴＣＲ。
【請求項２６】
配列番号７６９／７７１、７７３／７７５、７７７／７７９、７８１／７８３、７８５／７８７、７８９／７９１、７９３／７９５、７９７／７９９、８０１／８０３、８０５／８０７、８０９／８１１、８１３／８１５、８１７／８１９、８２１／８２３、８２５／８２７、８２９／８３１、８３３／８３５、８３７／８３９、８４１／８４３、８４５

／８４７、８４９／８５１、８５３／８５５、８５７／８５９、８６１／８６３、８６５／８６７、８６９／８７１、８７３／８７５、８７７／８７９、８８１／８８３、８８５／８８７、８８９／８９１、８９３／８０５、８９７／８９９、９０１／９０３、９０５／９０７、９０９／９１１、９１３／９１５、９１７／９１９、９２１／９２３、および９２５／９２７からなる群から選択されるアルファ鎖可変ドメイン／ベータ鎖可変ドメインアミノ酸配列対を含む、請求項２５に記載のＴＣＲ。

【請求項２７】

請求項１～２６のいずれか一項に記載のＴＣＲに対する結合において競合する、ＴＣＲ。

【請求項２８】

請求項１～２６のいずれか一項に記載のＴＣＲと同じエピトープに結合する、ＴＣＲ。

【請求項２９】

検出可能部分をさらに含む、請求項１～２８のいずれか一項に記載のＴＣＲ。

【請求項３０】

請求項１～２９のいずれか一項に記載のＴＣＲを提示する、単離された細胞。

【請求項３１】

請求項１～２９のいずれか一項に記載のＴＣＲのアルファ鎖可変ドメインをコードするポリヌクレオチド配列を含む、単離されたポリヌクレオチド分子。

【請求項３２】

請求項１～２９のいずれか一項に記載のＴＣＲのベータ鎖可変ドメインをコードするポリヌクレオチド配列を含む、単離されたポリヌクレオチド分子。

【請求項３３】

請求項３１または３２に記載のポリヌクレオチド分子を含む、ベクター。

【請求項３４】

請求項３３に記載のベクターを発現する、単離された細胞。

【請求項３５】

請求項３４に記載の単離された細胞と、薬学的に許容される担体または希釈剤と、を含む、医薬組成物。

【請求項３６】

ＰＲＡＭＥ関連疾患または障害を有する対象を治療する方法であって、前記対象に、治療有効量の請求項１～２９のいずれか一項に記載のＴＣＲ、請求項３５に記載の医薬組成物、または請求項３０に記載の複数の単離された細胞を投与し、それによって、前記対象を治療することを含む、方法。

【請求項３７】

前記ＰＲＡＭＥ関連疾患または障害が、ＰＲＡＭＥ関連がんである、請求項３６に記載の方法。

【請求項３８】

前記ＰＲＡＭＥ関連がんが、脂肪肉腫、神経芽腫、骨髄腫、黒色腫、転移性黒色腫、滑膜肉腫、膀胱癌、食道癌、食道扁平上皮癌、肝細胞癌（ｈｅｐａｔｏｃｅｌｌｕｌａｒ ｃａｎｃｅｒ）、頭頸部癌、非小細胞肺癌、卵巣癌、卵巣上皮癌、前立腺癌、乳癌、星状細胞腫瘍、多形性膠芽腫、未分化星状細胞腫、脳腫瘍、卵管癌、原発性腹腔癌、進行固形腫瘍、軟部組織肉腫、肉腫、骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、ホジキン病、多発性骨髄腫、転移性固形腫瘍、大腸癌、胃癌（ｓｔｏｍａｃｈ ｃａｎｃｅｒ）、胃癌（ｇａｓｔｒｉｃ ｃａｎｃｅｒ）、横紋筋肉腫、粘液型円形細胞型脂肪肉腫、子宮体子宮内膜癌、子宮癌肉腫、精巣胚細胞腫瘍、ブドウ膜黒色腫、腎臓腎乳頭細胞癌、腎臓腎明細胞癌、胸腺腫、結腸腺癌、子宮頸部扁平上皮癌、子宮頸部腫瘍、膵臓腺癌、肝臓癌、肝細胞癌（ｈｅｐａｔｏｃｅｌｌｕｌａｒ ｃａｒｃｉｎｏｍａ）、中皮腫、または再発非小細胞肺癌である、請求項３７に記載の方法。

【請求項３９】

前記ＴＣＲ、前記医薬組成物、または前記複数の細胞が、前記対象に、第２の治療剤と

組み合わせて投与される、請求項３６～３８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４０】
前記ＴＣＲ、前記医薬組成物、または前記複数の細胞が、前記対象に皮下、静脈内、皮内、腹腔内、経口、筋肉内、または頭蓋内投与される、請求項３６～３９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４１】
ＲＬＤＱＬＬＲＨＶ（配列番号９２９）（ＰＲＡＭＥ　３１２～３２０）のアミノ酸配列を含む、ＨＬＡ－Ａ２提示の黒色腫において優先的に発現する抗原（ＰＲＡＭＥ）ペプチドに特異的に結合するＴ細胞受容体（ＴＣＲ）をコードするポリヌクレオチド分子であって、前記ＴＣＲが、相補的決定領域（ＣＤＲ）３を含むアルファ鎖可変ドメインを含み、前記ＣＤＲ３が、表５に示されるアルファ鎖可変ドメインＣＤＲ３アミノ酸配列のうちのいずれか１つのアミノ酸配列を含む、ポリヌクレオチド分子。
【請求項４２】
ＲＬＤＱＬＬＲＨＶ（配列番号９２９）（ＰＲＡＭＥ　３１２～３２０）のアミノ酸配列を含む、ＨＬＡ－Ａ２提示の黒色腫において優先的に発現する抗原（ＰＲＡＭＥ）ペプチドに特異的に結合するＴ細胞受容体（ＴＣＲ）をコードするポリヌクレオチド分子であって、前記ＴＣＲが、相補的決定領域（ＣＤＲ）３を含むベータ鎖可変ドメインを含み、前記ＣＤＲ３が、表５に示されるベータ鎖可変ドメインＣＤＲ３アミノ酸配列のうちのいずれか１つのアミノ酸配列を含む、ポリヌクレオチド分子。
【請求項４３】
少なくとも１つのＴＣＲアルファ鎖可変ドメインおよび／または少なくとも１つのベータ鎖可変ドメインをコードする、請求項４１または４２に記載のポリヌクレオチド分子。
【請求項４４】
前記ＴＣＲが、表５に列挙されるアルファ鎖可変ドメイン配列のうちのいずれか１つ内に含まれるアルファ鎖可変ドメイン相補的決定領域（ＣＤＲ）１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３と、表５に列挙されるベータ鎖可変ドメイン配列のうちのいずれか１つ内に含まれるベータ鎖可変ドメインＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３と、を含む、請求項４３に記載のポリヌクレオチド分子。
【請求項４５】
ＲＬＤＱＬＬＲＨＶ（配列番号９２９）（ＰＲＡＭＥ　３１２～３２０）のアミノ酸配列を含む、ＨＬＡ－Ａ２提示の黒色腫において優先的に発現する抗原（ＰＲＡＭＥ）ペプチドに特異的に結合するＴ細胞受容体（ＴＣＲ）をコードするポリヌクレオチド分子であって、前記ＴＣＲが、配列番号２１７／２１９、２２１／２２３、２２５／２２７、２２９／２３１、２３３／２３５、２３７／２３９、２４１／２４３、２４５／２４７、２４９／２５１、２５３／２５５、２５７／２５９、２６１／２６３、２６５／２６７、２６９／２７１、２７３／２７５、２７７／２７９、２８１／２８３、および２８５／２８７のアルファ鎖／ベータ鎖可変ドメイン配列対から選択されるアルファ鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３／ベータ鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３アミノ酸配列を含む、ポリヌクレオチド分子。
【請求項４６】
前記ＴＣＲが、表５に列挙されるアルファ鎖可変ドメインアミノ酸配列のアミノ酸配列のうちのいずれか１つのアミノ酸配列全体に対して少なくとも８５％のアミノ酸同一性を有するアミノ酸配列を有するアルファ鎖可変ドメインを含む、請求項４１～４５のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド分子。
【請求項４７】
前記ＴＣＲが、表５に列挙されるベータ鎖可変ドメインアミノ酸配列のアミノ酸配列のうちのいずれか１つのアミノ酸配列全体に対して少なくとも８５％のアミノ酸同一性を有するアミノ酸配列を有するベータ鎖可変ドメインを含む、請求項４１～４６のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド分子。
【請求項４８】

前記ＴＣＲが、（ａ）表５に列挙されるアルファ鎖可変ドメインアミノ酸配列のアミノ酸配列のうちのいずれか１つのアミノ酸配列全体に対して少なくとも８５％のアミノ酸同一性を有するアミノ酸配列を有するアルファ鎖可変ドメインと、（ｂ）表５に列挙される前記ベータ鎖可変ドメインアミノ酸配列のアミノ酸配列のうちのいずれか１つのアミノ酸配列全体に対して少なくとも８５％のアミノ酸同一性を有するアミノ酸配列を有するベータ鎖可変ドメインと、を含む、請求項４１～４７のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド分子。

【請求項４９】

前記ＴＣＲが、（ａ）配列番号１、７、１３、１９、２５、３１、３７、４３、４９、５５、６１、６７、７３、７９、８５、９１、９７、および１０３からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するアルファ鎖可変ドメインＣＤＲ１ドメインと、

（ｂ）配列番号２、８、１４、２０、２６、３２、３８、４４、５０、５６、６２、６８、７４、８０、８６、９２、９８、および１０４からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するアルファ鎖可変ドメインＣＤＲ２ドメインと、

（ｃ）配列番号３、９、１５、２１、２７、３３、３９、４５、５１、５７、６３、６９、７５、８１、８７、９３、９９、および１０５からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するアルファ鎖可変ドメインＣＤＲ３ドメインと、

（ｄ）配列番号４、１０、１６、２２、２８、３４、４０、４６、５２、５８、６４、７０、７６、８２、８８、９４、１００、および１０６からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するベータ鎖可変ドメインＣＤＲ１と、

（ｅ）配列番号５、１１、１７、２３、２９、３５、４１、４７、５３、５９、６５、７１、７７、８３、８９、９５、１０１、および１０７からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するベータ鎖可変ドメインＣＤＲ２と、

（ｆ）配列番号６、１２、１８、２４、３０、３６、４２、４８、５４、６０、６６、７２、７８、８４、９０、９６、１０２、および１０８からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するベータ鎖可変ドメインＣＤＲ３と、を含む、請求項４１～４８のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド分子。

【請求項５０】

前記ＴＣＲが、配列番号２１７／２１９、２２１／２２３、２２５／２２７、２２９／２３１、２３３／２３５、２３７／２３９、２４１／２４３、２４５／２４７、２４９／２５１、２５３／２５５、２５７／２５９、２６１／２６３、２６５／２６７、２６９／２７１、２７３／２７５、２７７／２７９、２８１／２８３、および２８５／２８７からなる群から選択されるアルファ鎖可変ドメイン／ベータ鎖可変ドメインアミノ酸配列対を含む、請求項４８に記載のポリヌクレオチド分子。

【請求項５１】

前記ＴＣＲが、（ａ）配列番号１０９、１１５、１２１、１２７、１３３、１３９、１４５、１５１、１５７、１６３、１６９、１７５、１８１、１８７、１９３、１９９、２０５、および２１１からなる群から選択される核酸配列によってコードされるアルファ鎖可変ドメインＣＤＲ１と、

（ｂ）配列番号１１０、１１６、１２２、１２８、１３４、１４０、１４６、１５２、１５８、１６４、１７０、１７６、１８２、１８８、１９４、２００、２０６、および２１２からなる群から選択される核酸配列によってコードされるアルファ鎖可変ドメインＣＤＲ２と、

（ｃ）配列番号１１１、１１７、１２３、１２９、１３５、１４１、１４７、１５３、１５９、１６５、１７１、１７７、１８３、１８９、１９５、２０１、２０７、および２１３からなる群から選択される核酸配列によってコードされるアルファ鎖可変ドメインＣＤＲ３と、

（ｄ）配列番号１１２、１１８、１２４、１３０、１３６、１４２、１４８、１５４、１６０、１６６、１７２、１７８、１８４、１９０、１９６、２０２、２０８、および２１４からなる群から選択される核酸配列によってコードされるベータ鎖可変ドメインＣＤ

Ｒ１と、
（ｅ）配列番号１１３、１１９、１２５、１３１、１３７、１４３、１４９、１５５、１６１、１６７、１７３、１７９、１８５、１９１、１９７、２０３、２０９、および２１５からなる群から選択される核酸配列によってコードされるベータ鎖可変ドメインＣＤＲ２と、
（ｆ）配列番号１１４、１２０、１２６、１３２、１３８、１４４、１５０、１５６、１６２、１６８、１７４、１８０、１８６、１９２、１９８、２０４、２１０、および２１６からなる群から選択される核酸配列によってコードされるベータ鎖可変ドメインＣＤＲ３と、を含む、請求項４８に記載のポリヌクレオチド分子。
【請求項５２】
前記ＴＣＲが、配列番号２１８／２２０、２２２／２２４、２２６／２２８、２３０／２３２、２３４／２３６、２３８／２４０、２４２／２４４、２４６／２４８、２５０／２５２、２５４／２５６、２５８／２６０、２６２／２６４、２６６／２６８、２７０／２７２、２７４／２７６、２７８／２８０、２８２／２８４、および２８６／２８８からなる群から選択されるアルファ鎖可変ドメイン／ベータ鎖可変ドメイン核酸配列対を含む、請求項５１に記載のポリヌクレオチド分子。
【請求項５３】
請求項４１～５２のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド分子を含む、ベクター。
【請求項５４】
請求項５３に記載のベクターを含む、単離された細胞。
【請求項５５】
ＳＬＬＱＨＬＩＧＬ（配列番号９３０）（ＰＲＡＭＥ　４２５～４３３）のアミノ酸配列を含む、ＨＬＡ－Ａ２提示の黒色腫において優先的に発現する抗原（ＰＲＡＭＥ）ペプチドに特異的に結合するＴ細胞受容体（ＴＣＲ）をコードするポリヌクレオチド分子であって、前記ＴＣＲが、相補的決定領域（ＣＤＲ）３を含むアルファ鎖可変ドメインを含み、前記ＣＤＲ３が、表８に示されるアルファ鎖可変ドメインＣＤＲ３アミノ酸配列のうちのいずれか１つのアミノ酸配列を含む、ポリヌクレオチド分子。
【請求項５６】
ＳＬＬＱＨＬＩＧＬ（配列番号９３０）（ＰＲＡＭＥ　４２５～４３３）のアミノ酸配列を含む、ＨＬＡ－Ａ２提示の黒色腫において優先的に発現する抗原（ＰＲＡＭＥ）ペプチドに特異的に結合するＴ細胞受容体（ＴＣＲ）をコードするポリヌクレオチド分子であって、前記ＴＣＲが、相補的決定領域（ＣＤＲ）３を含むベータ鎖可変ドメインを含み、前記ＣＤＲ３が、表８に示されるベータ鎖可変ドメインＣＤＲ３アミノ酸配列のうちのいずれか１つのアミノ酸配列を含む、ポリヌクレオチド分子。
【請求項５７】
少なくとも１つのＴＣＲアルファ鎖可変ドメインおよび／または少なくとも１つのベータ鎖可変ドメインをコードする、請求項５５または５６に記載のポリヌクレオチド分子。
【請求項５８】
ＳＬＬＱＨＬＩＧＬ（配列番号９３０）（ＰＲＡＭＥ　４２５～４３３）のアミノ酸配列を含む、ＨＬＡ－Ａ２提示の黒色腫において優先的に発現する抗原（ＰＲＡＭＥ）ペプチドに特異的に結合するＴ細胞受容体（ＴＣＲ）をコードするポリヌクレオチド分子であって、ＴＣＲが、配列番号７６９／７７１、７７３／７７５、７７７／７７９、７８１／７８３、７８５／７８７、７８９／７９１、７９３／７９５、７９７／７９９、８０１／８０３、８０５／８０７、８０９／８１１、８１３／８１５、８１７／８１９、８２１／８２３、８２５／８２７、８２９／８３１、８３３／８３５、８３７／８３９、８４１／８４３、８４５／８４７、８４９／８５１、８５３／８５５、８５７／８５９、８６１／８６３、８６５／８６７、８６９／８７１、８７３／８７５、８７７／８７９、８８１／８８３、８８５／８８７、８８９／８９１、８９３／８０５、８９７／８９９、９０１／９０３、９０５／９０７、９０９／９１１、９１３／９１５、９１７／９１９、９２１／９２３、および９２５／９２７のアルファ鎖／ベータ鎖可変ドメイン配列対から選択され

るアルファ鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３／ベータ鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３アミノ酸配列を含む、ポリヌクレオチド分子。

【請求項５９】

前記ＴＣＲが、表８に列挙されるアルファ鎖可変ドメイン配列のうちのいずれか１つ内に含まれるアルファ鎖可変ドメイン相補的決定領域（ＣＤＲ）１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３と、表８に列挙されるベータ鎖可変ドメイン配列のうちのいずれか１つ内に含まれるベータ鎖可変ドメインＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３と、を含む、請求項５８に記載のポリヌクレオチド分子。

【請求項６０】

前記ＴＣＲが、表８に列挙されるアルファ鎖可変ドメインアミノ酸配列のアミノ酸配列のうちのいずれか１つのアミノ酸配列全体に対して少なくとも８５％のアミノ酸同一性を有するアミノ酸配列を有するアルファ鎖可変ドメインを含む、請求項５５～５９のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド分子。

【請求項６１】

前記ＴＣＲが、表８に列挙されるベータ鎖可変ドメインアミノ酸配列のアミノ酸配列のうちのいずれか１つのアミノ酸配列全体に対して少なくとも８５％のアミノ酸同一性を有するアミノ酸配列を有するベータ鎖可変ドメインを含む、請求項５５～６０のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド分子。

【請求項６２】

前記ＴＣＲが、（ａ）表８に列挙されるアルファ鎖可変ドメインアミノ酸配列のアミノ酸配列のうちのいずれか１つのアミノ酸配列全体に対して少なくとも８５％のアミノ酸同一性を有するアミノ酸配列を有するアルファ鎖可変ドメインと、（ｂ）表８に列挙される前記ベータ鎖可変ドメインアミノ酸配列のアミノ酸配列のうちのいずれか１つのアミノ酸配列全体に対して少なくとも８５％のアミノ酸同一性を有するアミノ酸配列を有するベータ鎖可変ドメインと、を含む、請求項５５～６１のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド分子。

【請求項６３】

前記ＴＣＲが、（ａ）配列番号２８９、２９５、３０１、３０７、３１３、３１９、３２５、３３１、３３７、３４３、３４９、３５５、３６１、３６７、３７３、３７９、３８５、３９１、３９７、４０３、４０９、４１５、４２１、４２７、４３３、４３９、４４５、４５１、４５７、４６３、４６９、４７５、４８１、４８７、４９３、４９９、５０５、５１１、５１７、および５２３からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するアルファ鎖可変ドメインＣＤＲ１ドメインと、

（ｂ）配列番号２９０、２９６、３０２、３０８、３１４、３２０、３２６、３３２、３３８、３４４、３５０、３５６、３６２、３６８、３７４、３８０、３８６、３９２、３９８、４０４、４１０、４１６、４２２、４２８、４３４、４４０、４４６、４５２、４５８、４６４、４７０、４７６、４８２、４８８、４９４、５００、５０６、５１２、５１８、および５２４からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するアルファ鎖可変ドメインＣＤＲ２ドメインと、

（ｃ）配列番号２９１、２９７、３０３、３０９、３１５、３２１、３２７、３３３、３３９、３４５、３５１、３５７、３６３、３６９、３７５、３８１、３８７、３９３、３９９、４０５、４１１、４１７、４２３、４２９、４３５、４４１、４４７、４５３、４５９、４６５、４７１、４７７、４８３、４８９、４９５、５０１、５０７、５１３、５１９、および５２５からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するアルファ鎖可変ドメインＣＤＲ３ドメインと、

（ｄ）配列番号２９２、２９８、３０４、３１０、３１６、３２２、３２８、３３４、３４０、３４６、３５２、３５８、３６４、３７０、３７６、３８２、３８８、３９４、４００、４０６、４１２、４１８、４２４、４３０、４３６、４４２、４４８、４５４、４６０、４６６、４７２、４７８、４８４、４９０、４９６、５０２、５０８、５１４、５２０、および５２６からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するベータ鎖可変ドメ

インＣＤＲ１と、
（ｅ）配列番号２９３、２９９、３０５、３１１、３１７、３２３、３２９、３３５、３４１、３４７、３５３、３５９、３６５、３７１、３７７、３８３、３８９、３９５、４０１、４０７、４１３、４１９、４２５、４３１、４３７、４４３、４４９、４５５、４６１、４６７、４７３、４７９、４８５、４９１、４９７、５０３、５０９、５１５、５２１、および５２７からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するベータ鎖可変ドメインＣＤＲ２と、
（ｆ）配列番号２９４、３００、３０６、３１２、３１８、３２４、３３０、３３６、３４２、３４８、３５４、３６０、３６６、３７２、３７８、３８４、３９０、３９６、４０２、４０８、４１４、４２０、４２６、４３２、４３８、４４４、４５０、４５６、４６２、４６８、４７４、４８０、４８６、４９２、４９８、５０４、５１０、５１６、５２２、および５２８からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するベータ鎖可変ドメインＣＤＲ３と、を含む、請求項５５～６２のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド分子。
【請求項６４】
前記ＴＣＲが、配列番号７６９／７７１、７７３／７７５、７７７／７７９、７８１／７８３、７８５／７８７、７８９／７９１、７９３／７９５、７９７／７９９、８０１／８０３、８０５／８０７、８０９／８１１、８１３／８１５、８１７／８１９、８２１／８２３、８２５／８２７、８２９／８３１、８３３／８３５、８３７／８３９、８４１／８４３、８４５／８４７、８４９／８５１、８５３／８５５、８５７／８５９、８６１／８６３、８６５／８６７、８６９／８７１、８７３／８７５、８７７／８７９、８８１／８８３、８８５／８８７、８８９／８９１、８９３／８０５、８９７／８９９、９０１／９０３、９０５／９０７、９０９／９１１、９１３／９１５、９１７／９１９、９２１／９２３、および９２５／９２７からなる群から選択されるアルファ鎖可変ドメイン／ベータ鎖可変ドメインアミノ酸配列対を含む、請求項６３に記載のポリヌクレオチド分子。
【請求項６５】
前記ＴＣＲが、（ａ）配列番号５２９、５３５、５４１、５４７、５５３、５５９、５６５、５７１、５７７、５８３、５８９、５９５、６０１、６０７、６１３、６１９、６２５、６３１、６３７、６４３、６４９、６５５、６６１、６６７、６７３、６７９、６８５、６９１、６９７、７０３、７０９、７１５、７２１、７２７、７３３、７３９、７４５、７５１、７５７、および７６３からなる群から選択される核酸配列によってコードされるアルファ鎖可変ドメインＣＤＲ１と、
（ｂ）配列番号５３０、５３６、５４２、５４８、５５４、５６０、５６６、５７２、５７８、５８４、５９０、５９６、６０２、６０８、６１４、６２０、６２６、６３２、６３８、６４４、６５０、６５６、６６２、６６８、６７４、６８０、６８６、６９２、６９８、７０４、７１０、７１６、７２２、７２８、７３４、７４０、７４６、７５２、７５８、および７６４からなる群から選択される核酸配列によってコードされるアルファ鎖可変ドメインＣＤＲ２と、
（ｃ）配列番号５３１、５３７、５４３、５４９、５５５、５６１、５６７、５７３、５７９、５８５、５９１、５９７、６０３、６０９、６１５、６２１、６２７、６３３、６３９、６４５、６５１、６５７、６６３、６６９、６７５、６８１、６８７、６９３、６９９、７０５、７１１、７１７、７２３、７２９、７３５、７４１、７４７、７５３、７５９、および７６５からなる群から選択される核酸配列によってコードされるアルファ鎖可変ドメインＣＤＲ３と、
（ｄ）配列番号５３２、５３８、５４４、５５０、５５６、５６２、５６８、５７４、５８０、５８６、５９２、５９８、６０４、６１０、６１６、６２２、６２８、６３４、６４０、６４６、６５２、６５８、６６４、６７０、６７６、６８２、６８８、６９４、７００、７０６、７１２、７１８、７２４、７３０、７３６、７４２、７４８、７５４、７６０、および７６６からなる群から選択される核酸配列によってコードされるベータ鎖可変ドメインＣＤＲ１と、

（ｅ）配列番号５３３、５３９、５４５、５５１、５５７、５６３、５６９、５７５、５８１、５８７、５９３、５９９、６０５、６１１、６１７、６２３、６２９、６３５、６４１、６４７、６５３、６５９、６６５、６７１、６７７、６８３、６８９、６９５、７０１、７０７、７１３、７１９、７２５、７３１、７３７、７４３、７４９、７５５、７６１、および７６７からなる群から選択される核酸配列によってコードされるベータ鎖可変ドメインＣＤＲ２と、

（ｆ）配列番号５３４、５４０、５４６、５５２、５５８、５６４、５７０、５７６、５８２、５８８、５９４、６００、６０６、６１２、６１８、６２４、６３０、６３６、６４２、６４８、６５４、６６０、６６６、６７２、６７８、６８４、６９０、６９６、７０２、７０８、７１４、７２０、７２６、７３２、７３８、７４４、７５０、７５６、７６２、および７６８からなる群から選択される核酸配列によってコードされるベータ鎖可変ドメインＣＤＲ３と、を含む、請求項６２に記載のポリヌクレオチド分子。

【請求項６６】

前記ＴＣＲが、配列番号７７０／７７２、７７４／７７６、７７８／７８０、７８２／７８４、７８６／７８８、７９０／７９２、７９４／７９６、７９８／８００、８０２／８０４、８０６／８０８、８１０／８１２、８１４／８１６、８１８／８２０、８２２／８２４、８２６／８２８、８３０／８３２、８３４／８３６、８３８／８４０、８４２／８４４、８４６／８４８、８５０／８５２、８５４／８５６、８５８／８６０、８６２／８６４、８６６／８６８、８７０／８７２、８７４／８７６、８７８／８８０、８８２／８８４、８８６／８８８、８９０／８９２、８９４／８９６、８９８／９００、９０２／９０４、９０６／９０８、９１０／９１２、９１４／９１６、９１８／９２０、９２２／９２４、および９２６／９２８からなる群から選択されるアルファ鎖可変ドメイン／ベータ鎖可変ドメイン核酸配列対を含む、請求項６５に記載のポリヌクレオチド分子。

【請求項６７】

請求項５５～６６のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド分子を含む、ベクター。

【請求項６８】

請求項６７に記載のベクターを含む、単離された細胞。

【請求項６９】

ＰＲＡＭＥ関連疾患または障害を有する対象を治療する方法であって、前記対象に、請求項５４または６８に記載の複数の細胞を投与し、それによって、前記対象を治療することを含む、方法。

【請求項７０】

前記ＰＲＡＭＥ関連疾患または障害が、ＰＲＡＭＥ関連がんである、請求項６９に記載の方法。

【請求項７１】

前記ＰＲＡＭＥ関連がんが、脂肪肉腫、神経芽腫、骨髄腫、黒色腫、転移性黒色腫、滑膜肉腫、膀胱癌、食道癌、食道扁平上皮癌、肝細胞癌（ｈｅｐａｔｏｃｅｌｌｕｌａｒ ｃａｎｃｅｒ）、頭頸部癌、非小細胞肺癌、卵巣癌、卵巣上皮癌、前立腺癌、乳癌、星状細胞腫瘍、多形性膠芽腫、未分化星状細胞腫、脳腫瘍、卵管癌、原発性腹腔癌、進行固形腫瘍、軟部組織肉腫、肉腫、骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、ホジキン病、多発性骨髄腫、転移性固形腫瘍、大腸癌、胃癌（ｓｔｏｍａｃｈ ｃａｎｃｅｒ）、胃癌（ｇａｓｔｒｉｃ ｃａｎｃｅｒ）、横紋筋肉腫、粘液型円形細胞型脂肪肉腫、子宮体子宮内膜癌、子宮癌肉腫、精巣胚細胞腫瘍、ブドウ膜黒色腫、腎臓腎乳頭細胞癌、腎臓腎明細胞癌、胸腺腫、結腸腺癌、子宮頸部扁平上皮癌、子宮頸部腫瘍、膵臓腺癌、肝臓癌、肝細胞癌（ｈｅｐａｔｏｃｅｌｌｕｌａｒ ｃａｒｃｉｎｏｍａ）、中皮腫、または再発非小細胞肺癌である、請求項７０に記載の方法。

【請求項７２】

前記複数の細胞が、前記対象に、第２の治療剤と組み合わせて投与される、請求項６９～７１のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】
【０００１】
関連出願
本出願は２０２０年１月２４日に出願された米国仮出願第６２／９６５，２３１号に対する優先権の利益を主張し、その内容全体が参照により本明細書に組み込まれる。
【０００２】
配列表
本出願は、ＡＳＣＩＩ形式で電子的に提出されている配列表を含み、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。２０２１年１月２０日に作成された当該ＡＳＣＩＩ複写物は、１１８００３－００５２０＿ＳＬ．ｔｘｔという名称で、サイズが４６１，０８５バイトである。
【背景技術】
【０００３】
Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）は、免疫グロブリン可変（Ｖ）領域および定常（Ｃ）領域に類似するα鎖およびβ鎖を含む膜結合ヘテロ二量体である。ＴＣＲα鎖は、共有結合で連結されたＶ－αおよびＣ－α鎖を含み、一方、β鎖は、Ｃ－β鎖に共有結合で連結されたＶ－β鎖を含む。Ｖ－α鎖およびＶ－β鎖は、主要組織適合性複合体（ＭＨＣ）（ヒトではＨＬＡ複合体として知られている）との関連で抗原に結合することができるポケットまたは間隙を形成する。（Ｄａｖｉｓ　Ａｎｎ．Ｒｅｖ．ｏｆ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ　３：５３７（１９８５）；Ｆｕｎｄａｍｅｎｔａｌ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ　３ｒｄ　Ｅｄ．，Ｗ．Ｐａｕｌ　Ｅｄ．Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ（１９９３））．
【０００４】
ＴＣＲは、治療剤を開発するためのプラットフォームとして独自の利点を有する免疫系の主要なエフェクターである。抗体治療剤は、血液および細胞外空間における病原体の認識、または細胞表面上のタンパク質標的に限定されるが、Ｔ細胞受容体は、細胞内タンパク質に由来する抗原を含む、細胞表面上でＭＨＣ分子によって提示される抗原を認識することができる。提示された抗原を認識して活性化するＴ細胞のサブタイプに応じて、ＴＣＲは、様々な免疫応答を制御する際に関与することができる。例えば、Ｔ細胞は、Ｂ細胞の抗体産生細胞への分化の誘導を通して体液性免疫応答の調節に関与する。さらに、活性化したＴ細胞は、細胞媒介性免疫応答を開始するように作用する。したがって、ＴＣＲは、抗体に利用可能でない追加の標的を認識できる。加えて、ＴＣＲは、細胞の死滅を媒介し、Ｂ細胞の増殖を増加させ、がん、アレルギー、ウイルス感染症、および自己免疫障害を含む様々な障害の発症および重症度に影響を与えることが報告されている。
【０００５】
ＴＣＲの機能の観点において、抗原特異的ＴＣＲは、抗原を発現する腫瘍にＴ細胞を再指向させるそれらの能力に関して、免疫療法での使用について評価されている。ＴＣＲは、長さが８～１２個のアミノ酸のみの小さなペプチドに結合し、それらは主要組織適合性複合体（ＭＨＣ）によって標的細胞の表面で結合される。したがって、ＴＣＲは、がんに由来する細胞内抗原またはウイルスタンパク質を認識することができるが、それはこれらの抗原が、表面ＭＨＣとの関連でペプチドとして処理および提示されるためである。したがって、ＴＣＲは、細胞に浸透できない抗体または療法には利用可能ではない、追加の内部細胞標的を認識することができる。
【０００６】
しかしながら、この業界の課題は、患者に投与したときに免疫原性を欠き、関心対象の特定のペプチド抗原に対して微細特異性を有するＴＣＲを、ＭＨＣ上の他のペプチドまたは天然タンパク質レパートリーに見出される類似のエピトープと交差反応することなく、操作することである。
【０００７】
黒色腫において優先的に発現する抗原、またはＰＲＡＭＥは、Ｘ染色体上にコードされる周知のがん精巣抗原（ＣＴＡ）である。転移性皮膚黒色腫におけるＨＬＡ－Ａ＊２４限

定細胞傷害性Ｔリンパ球によって認識され得る腫瘍抗原として初めて同定された（Ｉｋｅｄａ　Ｈ．，ｅｔ　ａｌ．（１９９７）Ｉｍｍｕｎｉｔｙ　６：１９９－２０８）。ＰＲＡＭＥは、レチノイン酸受容体のリプレッサーとして機能することが示されており、したがって、この機構を介してがん細胞に増殖の利点を付与し得る（例えば、Ｅｐｐｉｎｇ　Ｍ．Ｔ．，ｅｔ　ａｌ．（２００５）Ｃｅｌｌ　１２２：８３５－８４７を参照されたい）。

【０００８】

ＰＲＡＭＥは、黒色腫、腎細胞癌、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、神経芽腫、乳癌、多発性骨髄腫、急性白血病、慢性骨髄性白血病、多発性肉腫サブタイプ、および原発性および転移性ブドウ膜黒色腫を含む異なる組織型の多くの腫瘍によって豊富に再発現するが、正常な健康な成人組織では、ＰＲＡＭＥの発現は精巣に限定される。

ＰＲＡＭＥ抗原に特異的に結合するＴ細胞受容体に基づく新規標的化剤、ならびに治療および診断の設定においてかかる薬剤を製造および使用するための方法に関して当該技術分野で満たされていないニーズがある。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【０００９】

【非特許文献１】Ｄａｖｉｓ　Ａｎｎ．Ｒｅｖ．ｏｆ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ　３：５３７（１９８５）；Ｆｕｎｄａｍｅｎｔａｌ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ　３ｒｄ　Ｅｄ．，Ｗ．Ｐａｕｌ　Ｅｄ．Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ（１９９３）．

【非特許文献２】Ｉｋｅｄａ　Ｈ．，ｅｔ　ａｌ．（１９９７）Ｉｍｍｕｎｉｔｙ　６：１９９－２０８

【非特許文献３】Ｅｐｐｉｎｇ　Ｍ．Ｔ．，ｅｔ　ａｌ．（２００５）Ｃｅｌｌ　１２２：８３５－８４７

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【００１０】

本発明は、ＭＨＣ（ＨＬＡ－Ａ２）との関連でＰＲＡＭＥペプチド抗原に対して作成されたＴ細胞受容体（ＴＣＲ）を提供する。特定された固有のＴＣＲ配列は、ＨＬＡ分子の溝に存在する小ペプチドＰＲＡＭＥへの特異的な結合を示している。

【００１１】

したがって、一態様において、本発明は、ＨＬＡ－Ａ２提示がん精巣抗原である、ＲＬＤＱＬＬＲＨＶ（配列番号９２９）（ＰＲＡＭＥ　３１２～３２０）のアミノ酸配列を含む黒色腫において優先的に発現する抗原（ＰＲＡＭＥ）ペプチドに特異的に結合するＴ細胞受容体（ＴＣＲ）（例えば、単離されたＴＣＲまたは単離された細胞で発現するＴＣＲ）を提供し、ＴＣＲが、相補的決定領域（ＣＤＲ）３を含むアルファ鎖可変ドメインを含み、ＣＤＲ３が、表３に示されるアルファ鎖可変ドメインＣＤＲ３アミノ酸配列のうちのいずれか１つのアミノ酸配列を含む。

【００１２】

別の態様において、本発明は、ＨＬＡ－Ａ２提示がん精巣抗原である、ＲＬＤＱＬＬＲＨＶ（配列番号９２９）（ＰＲＡＭＥ　３１２～３２０）のアミノ酸配列を含む黒色腫において優先的に発現する抗原（ＰＲＡＭＥ）ペプチドに特異的に結合するＴ細胞受容体（ＴＣＲ）（例えば、単離されたＴＣＲまたは単離された細胞で発現するＴＣＲ）を提供し、ＴＣＲが、相補的決定領域（ＣＤＲ）３を含むベータ鎖可変ドメインを含み、ＣＤＲ３が、表３に示されるベータ鎖可変ドメインＣＤＲ３アミノ酸配列のうちのいずれか１つのアミノ酸配列を含む。

【００１３】

いくつかの実施形態において、アルファ鎖可変ドメインは、ＣＤＲ１およびＣＤＲ２をさらに含み、ＣＤＲ１は、表３に示されるアルファ鎖可変ドメインＣＤＲ１アミノ酸配列のうちのいずれか１つを含み、ＣＤＲ２は、独立して、表３に示されるアルファ鎖可変ド

メインＣＤＲ２アミノ酸配列のうちのいずれか１つを含む。
【００１４】
いくつかの実施形態において、ベータ鎖可変ドメインは、ＣＤＲ１およびＣＤＲ２をさらに含み、ＣＤＲ１は、表３に示されるベータ鎖可変ＣＤＲ１アミノ酸配列のうちのいずれか１つを含み、ＣＤＲ２は、独立して、表３に示されるベータ鎖可変ドメインＣＤＲ２アミノ酸配列のうちのいずれか１つを含む。
【００１５】
ＴＣＲは、少なくとも１つのＴＣＲアルファ鎖可変ドメインおよび／もしくは少なくとも１つのベータ鎖可変ドメインを含み得るか、またはＴＣＲは、ＴＣＲアルファ鎖可変ドメインおよびＴＣＲベータ鎖可変ドメインを含み得る。
【００１６】
いくつかの実施形態において、ＴＣＲは、表５に列挙されるアルファ鎖可変ドメイン配列のうちのいずれか１つ内に含まれるアルファ鎖可変ドメインＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３、ならびに表５に列挙されるベータ鎖可変ドメイン配列のうちのいずれか１つ内に含まれるベータ鎖可変ドメインＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３を含む。
【００１７】
いくつかの実施形態において、ＴＣＲは、表５に列挙されるアルファ鎖可変ドメインアミノ酸配列のアミノ酸配列のうちのいずれか１つのアミノ酸配列全体に対して少なくとも８５％のアミノ酸同一性を有するアミノ酸配列を有するアルファ鎖可変ドメインを含む。
【００１８】
いくつかの実施形態において、ＴＣＲは、表５に列挙されるベータ鎖可変ドメインアミノ酸配列のアミノ酸配列のうちのいずれか１つのアミノ酸配列全体に対して少なくとも８５％のアミノ酸同一性を有するアミノ酸配列を有するベータ鎖可変ドメインを含む。
【００１９】
いくつかの実施形態において、ＴＣＲは、（ａ）表５に列挙されるアルファ鎖可変ドメインアミノ酸配列のアミノ酸配列のうちのいずれか１つのアミノ酸配列全体に対して少なくとも８５％のアミノ酸同一性を有するアミノ酸配列を有するアルファ鎖可変ドメインと、（ｂ）表５に列挙されるベータ鎖可変ドメインアミノ酸配列のアミノ酸配列のうちのいずれか１つのアミノ酸配列全体に対して少なくとも８５％のアミノ酸同一性を有するアミノ酸配列を有するベータ鎖可変ドメインと、を含む。
【００２０】
いくつかの実施形態において、ＴＣＲは、（ａ）配列番号１、７、１３、１９、２５、３１、３７、４３、４９、５５、６１、６７、７３、７９、８５、９１、９７、および１０３からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するアルファ鎖可変ドメインＣＤＲ１ドメインと、（ｂ）配列番号２、８、１４、２０、２６、３２、３８、４４、５０、５６、６２、６８、７４、８０、８６、９２、９８、および１０４からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するアルファ鎖可変ドメインＣＤＲ２ドメインと、（ｃ）配列番号３、９、１５、２１、２７、３３、３９、４５、５１、５７、６３、６９、７５、８１、８７、９３、９９、および１０５からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するアルファ鎖可変ドメインＣＤＲ３ドメインと、（ｄ）配列番号４、１０、１６、２２、２８、３４、４０、４６、５２、５８、６４、７０、７６、８２、８８、９４、１００、および１０６からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するベータ鎖可変ドメインＣＤＲ１と、（ｅ）配列番号５、１１、１７、２３、２９、３５、４１、４７、５３、５９、６５、７１、７７、８３、８９、９５、１０１、および１０７からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するベータ鎖可変ドメインＣＤＲ２と、（ｆ）配列番号６、１２、１８、２４、３０、３６、４２、４８、５４、６０、６６、７２、７８、８４、９０、９６、１０２、および１０８からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するベータ鎖可変ドメインＣＤＲ３と、を含む。
【００２１】
いくつかの実施形態において、ＴＣＲは、配列番号２１７／２１９、２２９／２３１、

２３７／２３９、２４１／２４３、および２８５／２８７からなる群から選択されるアルファ鎖可変ドメイン／ベータ鎖可変ドメインのアミノ酸配列対を含む。

【００２２】

いくつかの実施形態において、ＴＣＲは、配列番号２１７／２１９、２２１／２２３、２２５／２２７、２２９／２３１、２３３／２３５、２３７／２３９、２４１／２４３、２４５／２４７、２４９／２５１、２５３／２５５、２５７／２５９、２６１／２６３、２６５／２６７、２６９／２７１、２７３／２７５、２７７／２７９、２８１／２８３、および２８５／２８７からなる群から選択されるアルファ鎖可変ドメイン／ベータ鎖可変ドメインアミノ酸配列対を含む。

【００２３】

本発明はまた、本発明のＴＣＲのうちのいずれか１つ以上との結合を完了するＴＣＲ（例えば、単離されたＴＣＲ、または単離された細胞で発現するＴＣＲ）を提供する。

【００２４】

一態様において、本発明は、ＨＬＡ－Ａ２提示がん精巣抗原である、ＳＬＬＱＨＬＩＧＬ（配列番号９３０）（ＰＲＡＭＥ　４２５－４３３）のアミノ酸配列を含む黒色腫において優先的に発現する抗原（ＰＲＡＭＥ）ペプチドに特異的に結合するＴ細胞受容体（ＴＣＲ）（例えば、単離されたＴＣＲまたは単離された細胞で発現するＴＣＲ）を提供し、ＴＣＲが、相補的決定領域（ＣＤＲ）３を含むアルファ鎖可変ドメインを含み、ＣＤＲ３が、表６に示されるアルファ鎖可変ドメインＣＤＲ３アミノ酸配列のうちのいずれか１つのアミノ酸配列を含む。

【００２５】

一態様において、本発明は、ＨＬＡ－Ａ２提示がん精巣抗原である、ＳＬＬＱＨＬＩＧＬ（配列番号９３０）（ＰＲＡＭＥ　４２５－４３３）のアミノ酸配列を含む黒色腫において優先的に発現する抗原（ＰＲＡＭＥ）ペプチドに特異的に結合するＴ細胞受容体（ＴＣＲ）（例えば、単離されたＴＣＲまたは単離された細胞で発現するＴＣＲ）を提供し、ＴＣＲが、相補的決定領域（ＣＤＲ）３を含むベータ鎖可変ドメインを含み、ＣＤＲ３が、表６に示されるベータ鎖可変ドメインＣＤＲ３アミノ酸配列のうちのいずれか１つのアミノ酸配列を含む。

【００２６】

いくつかの実施形態において、アルファ鎖可変ドメインは、ＣＤＲ１およびＣＤＲ２をさらに含み、ＣＤＲ１は、表６に示されるアルファ鎖可変ドメインＣＤＲ１アミノ酸配列のうちのいずれか１つを含み、ＣＤＲ２は、独立して、表６に示されるアルファ鎖可変ドメインＣＤＲ２アミノ酸配列のうちのいずれか１つを含む。

【００２７】

いくつかの実施形態において、ベータ鎖可変ドメインは、ＣＤＲ１およびＣＤＲ２をさらに含み、ＣＤＲ１は、表６に示されるベータ鎖可変ＣＤＲ１アミノ酸配列のうちのいずれか１つを含み、ＣＤＲ２は、独立して、表６に示されるベータ鎖可変ドメインＣＤＲ２アミノ酸配列のうちのいずれか１つを含む。

【００２８】

ＴＣＲは、少なくとも１つのＴＣＲアルファ鎖可変ドメインおよび／または少なくとも１つのベータ鎖可変ドメインを含み得るか、あるいはＴＣＲは、ＴＣＲアルファ鎖可変ドメインおよびＴＣＲベータ鎖可変ドメインを含み得る。

【００２９】

いくつかの実施形態において、ＴＣＲは、表８に列挙されるアルファ鎖可変ドメイン配列のうちのいずれか１つ内に含まれるアルファ鎖可変ドメインＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３、ならびに表８に列挙されるベータ鎖可変ドメイン配列のうちのいずれか１つ内に含まれるベータ鎖可変ドメインＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３を含む。

【００３０】

いくつかの実施形態において、ＴＣＲは、表８に列挙されるアルファ鎖可変ドメインアミノ酸配列のアミノ酸配列のうちのいずれか１つのアミノ酸配列全体に対して少なくとも

８５％のアミノ酸同一性を有するアミノ酸配列を有するアルファ鎖可変ドメインを含む。
【００３１】
いくつかの実施形態において、ＴＣＲは、表８に列挙されるベータ鎖可変ドメインアミノ酸配列のアミノ酸配列のうちのいずれか１つのアミノ酸配列全体に対して少なくとも８５％のアミノ酸同一性を有するアミノ酸配列を有するベータ鎖可変ドメインを含む。
【００３２】
いくつかの実施形態において、ＴＣＲは、（ａ）表８に列挙されるアルファ鎖可変ドメインアミノ酸配列のアミノ酸配列のうちのいずれか１つのアミノ酸配列全体に対して少なくとも８５％のアミノ酸同一性を有するアミノ酸配列を有するアルファ鎖可変ドメインと、（ｂ）表８に列挙されるベータ鎖可変ドメインアミノ酸配列のアミノ酸配列のうちのいずれか１つのアミノ酸配列全体に対して少なくとも８５％のアミノ酸同一性を有するアミノ酸配列を有するベータ鎖可変ドメインと、を含む。
【００３３】
いくつか実施形態において、ＴＣＲは、（ａ）配列番号２８９、２９５、３０１、３０７、３１３、３１９、３２５、３３１、３３７、３４３、３４９、３５５、３６１、３６７、３７３、３７９、３８５、３９１、３９７、４０３、４０９、４１５、４２１、４２７、４３３、４３９、４４５、４５１、４５７、４６３、４６９、４７５、４８１、４８７、４９３、４９９、５０５、５１１、５１７、および５２３からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するアルファ鎖可変ドメインＣＤＲ１ドメインと、（ｂ）配列番号２９０、２９６、３０２、３０８、３１４、３２０、３２６、３３２、３３８、３４４、３５０、３５６、３６２、３６８、３７４、３８０、３８６、３９２、３９８、４０４、４１０、４１６、４２２、４２８、４３４、４４０、４４６、４５２、４５８、４６４、４７０、４７６、４８２、４８８、４９４、５００、５０６、５１２、５１８、および５２４からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するアルファ鎖可変ドメインＣＤＲ２ドメインと、（ｃ）配列番号２９１、２９７、３０３、３０９、３１５、３２１、３２７、３３３、３３９、３４５、３５１、３５７、３６３、３６９、３７５、３８１、３８７、３９３、３９９、４０５、４１１、４１７、４２３、４２９、４３５、４４１、４４７、４５３、４５９、４６５、４７１、４７７、４８３、４８９、４９５、５０１、５０７、５１３、５１９、および５２５からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するアルファ鎖可変ドメインＣＤＲ３ドメインと、（ｄ）配列番号２９２、２９８、３０４、３１０、３１６、３２２、３２８、３３４、３４０、３４６、３５２、３５８、３６４、３７０、３７６、３８２、３８８、３９４、４００、４０６、４１２、４１８、４２４、４３０、４３６、４４２、４４８、４５４、４６０、４６６、４７２、４７８、４８４、４９０、４９６、５０２、５０８、５１４、５２０、および５２６からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するベータ鎖可変ドメインＣＤＲ１と、（ｅ）配列番号２９３、２９９、３０５、３１１、３１７、３２３、３２９、３３５、３４１、３４７、３５３、３５９、３６５、３７１、３７７、３８３、３８９、３９５、４０１、４０７、４１３、４１９、４２５、４３１、４３７、４４３、４４９、４５５、４６１、４６７、４７３、４７９、４８５、４９１、４９７、５０３、５０９、５１５、５２１、および５２７からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するベータ鎖可変ドメインＣＤＲ２と、（ｆ）配列番号２９４、３００、３０６、３１２、３１８、３２４、３３０、３３６、３４２、３４８、３５４、３６０、３６６、３７２、３７８、３８４、３９０、３９６、４０２、４０８、４１４、４２０、４２６、４３２、４３８、４４４、４５０、４５６、４６２、４６８、４７４、４８０、４８６、４９２、４９８、５０４、５１０、５１６、５２２、および５２８からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するベータ鎖可変ドメインＣＤＲ３と、を含む。
【００３４】
いくつかの実施形態において、ＴＣＲは、配列番号８２５／８２７、８４５／８４７、８５３／８５５、８５７／８５９、８６５／８６７、８７３／８７５、８８５／８８７、８９３／８０５、８９７／８９９、９０１／９０３、９１３／９１５、および９２５／９２７からなる群から選択されるアルファ鎖可変ドメイン／ベータ鎖可変ドメインのアミノ

酸配列対を含む。

【００３５】

一実施形態において、ＴＣＲは、配列番号７６９／７７１、７７３／７７５、７７７／７７９、７８１／７８３、７８５／７８７、７８９／７９１、７９３／７９５、７９７／７９９、８０１／８０３、８０５／８０７、８０９／８１１、８１３／８１５、８１７／８１９、８２１／８２３、８２５／８２７、８２９／８３１、８３３／８３５、８３７／８３９、８４１／８４３、８４５／８４７、８４９／８５１、８５３／８５５、８５７／８５９、８６１／８６３、８６５／８６７、８６９／８７１、８７３／８７５、８７７／８７９、８８１／８８３、８８５／８８７、８８９／８９１、８９３／８０５、８９７／８９９、９０１／９０３、９０５／９０７、９０９／９１１、９１３／９１５、９１７／９１９、９２１／９２３、および９２５／９２７からなる群から選択されるアルファ鎖可変ドメイン／ベータ鎖可変ドメインアミノ酸配列対を含む。

【００３６】

本発明はまた、本発明のＴＣＲのうちのいずれか１つ以上との結合を完了するＴＣＲ（例えば、単離されたＴＣＲ、または単離された細胞で発現するＴＣＲ）を提供する。

【００３７】

いくつかの実施形態において、本発明のＴＣＲは、検出可能部分をさらに含む。

【００３８】

本発明はさらに、本発明のＴＣＲのうちのいずれかと、薬学的に許容される担体または希釈剤と、を含む医薬組成物、ならびに本発明のＴＣＲのうちのいずれかを提示する単離された細胞を提供する。

【００３９】

一態様において、本発明は、本発明のＴＣＲのうちのいずれかのアルファ鎖可変ドメインをコードするポリヌクレオチド配列を含む、単離されたポリヌクレオチド分子を提供する。

【００４０】

別の態様において、本発明は、本発明のＴＣＲのうちのいずれかのベータ鎖可変ドメインをコードするポリヌクレオチド配列を含む、単離されたポリヌクレオチド分子を提供する。

【００４１】

本発明はまた、本発明のポリヌクレオチド分子を含むベクター、本発明のベクターを発現する細胞を提供する。

【００４２】

一態様において、本発明は、ＰＲＡＭＥ関連疾患または障害を有する対象を治療する方法を提供する。本方法は、治療有効量の本発明のＴＣＲ（例えば、単離されたＴＣＲ、または単離された細胞で発現するＴＣＲ）、医薬組成物、または複数の細胞を対象に投与し、それによって、対象を治療することを含む。

【００４３】

いくつかの実施形態において、ＰＲＡＭＥ関連疾患または障害は、ＰＲＡＭＥ関連がんである。

【００４４】

いくつかの実施形態において、ＰＲＡＭＥ関連がんは、脂肪肉腫、神経芽腫、骨髄腫、黒色腫、転移性黒色腫、滑膜肉腫、膀胱癌、食道癌、食道扁平上皮癌、肝細胞癌（ｈｅｐａｔｏｃｅｌｌｕｌａｒ　ｃａｎｃｅｒ）、頭頸部癌、非小細胞肺癌、卵巣癌、卵巣上皮癌、前立腺癌、乳癌、星状細胞腫瘍、多形性膠芽腫、未分化星状細胞腫、脳腫瘍、卵管癌、原発性腹腔癌、進行固形腫瘍、軟部組織肉腫、肉腫、骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、ホジキン病、多発性骨髄腫、転移性固形腫瘍、大腸癌、胃癌（ｓｔｏｍａｃｈ　ｃａｎｃｅｒ）、胃癌（ｇａｓｔｒｉｃ　ｃａｎｃｅｒ）、横紋筋肉腫、粘液型円形細胞型脂肪肉腫、子宮体子宮内膜癌、子宮癌肉腫、精巣胚細胞腫瘍、ブドウ膜黒色腫、腎臓腎乳頭細胞癌、腎臓腎明細胞癌、胸腺腫、結腸腺癌

、子宮頸部扁平上皮癌、子宮頸部腫瘍、膵臓腺癌、肝臓癌、肝細胞癌（ｈｅｐａｔｏｃｅｌｌｕｌａｒ　ｃａｒｃｉｎｏｍａ）、中皮腫、または再発非小細胞肺癌である。

【００４５】

本発明のいくつかの実施形態において、本発明のＴＣＲ（例えば、単離されたＴＣＲ、または単離された細胞で発現するＴＣＲ）、医薬組成物、または本発明の複数の細胞は、第２の治療剤と組み合わせて対象に投与される。

【００４６】

ＴＣＲ、医薬組成物、または複数の細胞は、対象に、皮下、静脈内、皮内、腹腔内、経口、筋肉内、または頭蓋内に投与され得る。

【００４７】

一態様において、本発明は、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）をコードする単離された核酸分子を提供し、ＴＣＲが、ＨＬＡ－Ａ２提示がん精巣抗原である、ＲＬＤＱＬＬＲＨＶ（配列番号９２９）（ＰＲＡＭＥ　３１２～３２０）のアミノ酸配列を含む黒色腫において優先的に発現する抗原（ＰＲＡＭＥ）ペプチドに特異的に結合し、ＴＣＲが、相補的決定領域（ＣＤＲ）３を含むアルファ鎖可変ドメインを含み、ＣＤＲ３が、表５に示されるアルファ鎖可変ドメインＣＤＲ３アミノ酸配列のうちのいずれか１つのアミノ酸配列を含む。

【００４８】

別の態様において、本発明は、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）をコードする単離された核酸分子を提供し、ＴＣＲが、ＨＬＡ－Ａ２提示がん精巣抗原である、ＲＬＤＱＬＬＲＨＶ（配列番号９２９）（ＰＲＡＭＥ　３１２～３２０）のアミノ酸配列を含む黒色腫において優先的に発現する抗原（ＰＲＡＭＥ）ペプチドに特異的に結合し、ＴＣＲが、相補的決定領域（ＣＤＲ）３を含むベータ鎖可変ドメインを含み、ＣＤＲ３が、表５に示されるベータ鎖可変ドメインＣＤＲ３アミノ酸配列のうちのいずれか１つのアミノ酸配列を含む。

【００４９】

いくつかの実施形態において、単離された核酸分子は、少なくとも１つのＴＣＲアルファ鎖可変ドメインおよび／または少なくとも１つのベータ鎖可変ドメインをコードする。

【００５０】

いくつかの実施形態において、ＴＣＲは、表５に列挙されるアルファ鎖可変ドメイン配列のうちのいずれか１つ内に含まれるアルファ鎖可変ドメイン相補的決定領域（ＣＤＲ）１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３と、表５に列挙されるベータ鎖可変ドメイン配列のうちのいずれか１つ内に含まれるベータ鎖可変ドメインＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３と、を含む。

【００５１】

いくつかの実施形態において、ＴＣＲ（例えば、単離されたＴＣＲ、または単離された細胞で発現するＴＣＲ）は、表５に列挙されるアルファ鎖可変ドメインアミノ酸配列のアミノ酸配列のうちのいずれか１つのアミノ酸配列全体に対して少なくとも８５％のアミノ酸同一性を有するアミノ酸配列を有するアルファ鎖可変ドメインを含む。

【００５２】

いくつかの実施形態において、ＴＣＲは、表５に列挙されるベータ鎖可変ドメインアミノ酸配列のアミノ酸配列のうちのいずれか１つのアミノ酸配列全体に対して少なくとも８５％のアミノ酸同一性を有するアミノ酸配列を有するベータ鎖可変ドメインを含む。

【００５３】

いくつかの実施形態において、ＴＣＲは、（ａ）表５に列挙されるアルファ鎖可変ドメインアミノ酸配列のアミノ酸配列のうちのいずれか１つのアミノ酸配列全体に対して少なくとも８５％のアミノ酸同一性を有するアミノ酸配列を有するアルファ鎖可変ドメインと、（ｂ）表５に列挙されるベータ鎖可変ドメインアミノ酸配列のアミノ酸配列のうちのいずれか１つのアミノ酸配列全体に対して少なくとも８５％のアミノ酸同一性を有するアミノ酸配列を有するベータ鎖可変ドメインと、を含む。

【００５４】

いくつかの実施形態において、単離された抗原結合タンパク質は、（ａ）配列番号１、

７、１３、１９、２５、３１、３７、４３、４９、５５、６１、６７、７３、７９、８５、９１、９７、および１０３からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するアルファ鎖可変ドメインＣＤＲ１ドメインと、（ｂ）配列番号２、８、１４、２０、２６、３２、３８、４４、５０、５６、６２、６８、７４、８０、８６、９２、９８、および１０４からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するアルファ鎖可変ドメインＣＤＲ２ドメインと、（ｃ）配列番号３、９、１５、２１、２７、３３、３９、４５、５１、５７、６３、６９、７５、８１、８７、９３、９９、および１０５からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するアルファ鎖可変ドメインＣＤＲ３ドメインと、（ｄ）配列番号４、１０、１６、２２、２８、３４、４０、４６、５２、５８、６４、７０、７６、８２、８８、９４、１００、および１０６からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するベータ鎖可変ドメインＣＤＲ１と、（ｅ）配列番号５、１１、１７、２３、２９、３５、４１、４７、５３、５９、６５、７１、７７、８３、８９、９５、１０１、および１０７からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するベータ鎖可変ドメインＣＤＲ２と、（ｆ）配列番号６、１２、１８、２４、３０、３６、４２、４８、５４、６０、６６、７２、７８、８４、９０、９６、１０２、および１０８からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するベータ鎖可変ドメインＣＤＲ３と、を含む。

【００５５】

いくつかの実施形態において、ＴＣＲは、配列番号２１７／２１９、２２９／２３１、２３７／２３９、２４１／２４３、および２８５／２８７からなる群から選択されるアルファ鎖可変ドメイン／ベータ鎖可変ドメインのアミノ酸配列対を含む。

【００５６】

いくつかの実施形態において、ＴＣＲは、配列番号２１７／２１９、２２１／２２３、２２５／２２７、２２９／２３１、２３３／２３５、２３７／２３９、２４１／２４３、２４５／２４７、２４９／２５１、２５３／２５５、２５７／２５９、２６１／２６３、２６５／２６７、２６９／２７１、２７３／２７５、２７７／２７９、２８１／２８３、および２８５／２８７からなる群から選択されるアルファ鎖可変ドメイン／ベータ鎖可変ドメインアミノ酸配列対を含む。

【００５７】

いくつかの実施形態において、単離された抗原結合タンパク質は、（ａ）配列番号１０９、１１５、１２１、１２７、１３３、１３９、１４５、１５１、１５７、１６３、１６９、１７５、１８１、１８７、１９３、１９９、２０５、および２１１からなる群から選択される核酸配列によってコードされるアルファ鎖可変ドメインＣＤＲ１と、（ｂ）配列番号１１０、１１６、１２２、１２８、１３４、１４０、１４６、１５２、１５８、１６４、１７０、１７６、１８２、１８８、１９４、２００、２０６、および２１２からなる群から選択される核酸配列によってコードされるアルファ鎖可変ドメインＣＤＲ２と、（ｃ）配列番号１１１、１１７、１２３、１２９、１３５、１４１、１４７、１５３、１５９、１６５、１７１、１７７、１８３、１８９、１９５、２０１、２０７、および２１３からなる群から選択される核酸配列によってコードされるアルファ鎖可変ドメインＣＤＲ３と、（ｄ）配列番号１１２、１１８、１２４、１３０、１３６、１４２、１４８、１５４、１６０、１６６、１７２、１７８、１８４、１９０、１９６、２０２、２０８、および２１４からなる群から選択される核酸配列によってコードされるベータ鎖可変ドメインＣＤＲ１と、（ｅ）配列番号１１３、１１９、１２５、１３１、１３７、１４３、１４９、１５５、１６１、１６７、１７３、１７９、１８５、１９１、１９７、２０３、２０９、および２１５からなる群から選択される核酸配列によってコードされるベータ鎖可変ドメインＣＤＲ２と、（ｆ）配列番号１１４、１２０、１２６、１３２、１３８、１４４、１５０、１５６、１６２、１６８、１７４、１８０、１８６、１９２、１９８、２０４、２１０、および２１６からなる群から選択される核酸配列によってコードされるベータ鎖可変ドメインＣＤＲ３と、を含む。

【００５８】

いくつかの実施形態において、ＴＣＲは、配列番号２１８／２２０、２２２／２２４、

２２６／２２８、２３０／２３２、２３４／２３６、２３８／２４０、２４２／２４４、２４６／２４８、２５０／２５２、２５４／２５６、２５８／２６０、２６２／２６４、２６６／２６８、２７０／２７２、２７４／２７６、２７８／２８０、２８２／２８４、および２８６／２８８からなる群から選択されるアルファ鎖可変ドメイン／ベータ鎖可変ドメイン核酸配列対を含む。

【００５９】

本発明はまた、本発明の単離された核酸分子を含むベクターおよび本発明のベクターを含む単離された細胞を提供する。

【００６０】

一態様において、本発明は、本発明のＴＣＲのうちのいずれかのアルファ鎖可変ドメインをコードするポリヌクレオチド配列を含む、単離されたポリヌクレオチド分子を提供する。

【００６１】

別の態様において、本発明は、本発明のＴＣＲのうちのいずれかのベータ鎖可変ドメインをコードするポリヌクレオチド配列を含む、単離されたポリヌクレオチド分子を提供する。

【００６２】

本発明はまた、本発明のポリヌクレオチド分子を含むベクター、本発明のベクターを発現する細胞を提供する。

【００６３】

一態様において、本発明は、ＰＲＡＭＥ関連疾患または障害を有する対象を治療する方法を提供する。本方法は、治療有効量の本発明のＴＣＲ（例えば、単離されたＴＣＲ、または単離された細胞で発現するＴＣＲ）、医薬組成物、または複数の細胞を対象に投与し、それによって、対象を治療することを含む。

【００６４】

いくつかの実施形態において、ＰＲＡＭＥ関連疾患または障害は、ＰＲＡＭＥ関連がんである。

【００６５】

いくつかの実施形態において、ＰＲＡＭＥ関連がんは、脂肪肉腫、神経芽腫、骨髄腫、黒色腫、転移性黒色腫、滑膜肉腫、膀胱癌、食道癌、食道扁平上皮癌、肝細胞癌（ｈｅｐａｔｏｃｅｌｌｕｌａｒ　ｃａｎｃｅｒ）、頭頸部癌、非小細胞肺癌、卵巣癌、卵巣上皮癌、前立腺癌、乳癌、星状細胞腫瘍、多形性膠芽腫、未分化星状細胞腫、脳腫瘍、卵管癌、原発性腹腔癌、進行固形腫瘍、軟部組織肉腫、肉腫、骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、ホジキン病、多発性骨髄腫、転移性固形腫瘍、大腸癌、胃癌（ｓｔｏｍａｃｈ　ｃａｎｃｅｒ）、胃癌（ｇａｓｔｒｉｃ　ｃａｎｃｅｒ）、横紋筋肉腫、粘液型円形細胞型脂肪肉腫、子宮体子宮内膜癌、子宮癌肉腫、精巣胚細胞腫瘍、ブドウ膜黒色腫、腎臓腎乳頭細胞癌、腎臓腎明細胞癌、胸腺腫、結腸腺癌、子宮頸部扁平上皮癌、子宮頸部腫瘍、膵臓腺癌、肝臓癌、肝細胞癌（ｈｅｐａｔｏｃｅｌｌｕｌａｒ　ｃａｒｃｉｎｏｍａ）、中皮腫、または再発非小細胞肺癌である。

【００６６】

本発明のいくつかの実施形態において、本発明のＴＣＲ（例えば、単離されたＴＣＲ、または単離された細胞で発現するＴＣＲ）、医薬組成物、または本発明の複数の細胞は、第２の治療剤と組み合わせて対象に投与される。

【００６７】

ＴＣＲ、医薬組成物、または複数の細胞は、対象に、皮下、静脈内、皮内、腹腔内、経口、筋肉内、または頭蓋内に投与され得る。

【００６８】

一態様において、本発明は、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）をコードする単離された核酸分子を提供し、ＴＣＲが、ＨＬＡ－Ａ２提示がん精巣抗原である、ＳＬＬＱＨＬＩＧＬ（配列番号９３０）（ＰＲＡＭＥ　４２５－４３３）のアミノ酸配列を含む黒色腫において優先

的に発現する抗原（ＰＲＡＭＥ）ペプチドに特異的に結合し、ＴＣＲが、相補的決定領域（ＣＤＲ）３を含むアルファ鎖可変ドメインを含み、ＣＤＲ３が、表８に示されるアルファ鎖可変ドメインＣＤＲ３アミノ酸配列のうちのいずれか１つのアミノ酸配列を含む。

【００６９】

別の態様において、本発明は、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）をコードする単離された核酸分子を提供し、ＴＣＲが、ＨＬＡ－Ａ２提示がん精巣抗原である、ＳＬＬＱＨＬＩＧＬ（配列番号９３０）（ＰＲＡＭＥ　４２５－４３３）のアミノ酸配列を含む黒色腫において優先的に発現する抗原（ＰＲＡＭＥ）ペプチドに特異的に結合し、ＴＣＲが、相補的決定領域（ＣＤＲ）３を含むベータ鎖可変ドメインを含み、ＣＤＲ３が、表８に示されるベータ鎖可変ドメインＣＤＲ３アミノ酸配列のうちのいずれか１つのアミノ酸配列を含む。

【００７０】

いくつかの実施形態において、単離された核酸分子は、少なくとも１つのＴＣＲアルファ鎖可変ドメインおよび／または少なくとも１つのベータ鎖可変ドメインをコードする。

【００７１】

いくつかの実施形態において、ＴＣＲは、表８に列挙されるアルファ鎖可変ドメイン配列のうちのいずれか１つ内に含まれるアルファ鎖可変ドメイン相補的決定領域（ＣＤＲ）１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３と、表８に列挙されるベータ鎖可変ドメイン配列のうちのいずれか１つ内に含まれるベータ鎖可変ドメインＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３と、を含む。

【００７２】

いくつかの実施形態において、ＴＣＲ（例えば、単離されたＴＣＲ、または単離された細胞で発現するＴＣＲ）は、表８に列挙されるアルファ鎖可変ドメインアミノ酸配列のアミノ酸配列のうちのいずれか１つのアミノ酸配列全体に対して少なくとも８５％のアミノ酸同一性を有するアミノ酸配列を有するアルファ鎖可変ドメインを含む。

【００７３】

いくつかの実施形態において、ＴＣＲは、表８に列挙されるベータ鎖可変ドメインアミノ酸配列のアミノ酸配列のうちのいずれか１つのアミノ酸配列全体に対して少なくとも８５％のアミノ酸同一性を有するアミノ酸配列を有するベータ鎖可変ドメインを含む。

【００７４】

いくつかの実施形態において、ＴＣＲは、（ａ）表８に列挙されるアルファ鎖可変ドメインアミノ酸配列のアミノ酸配列のうちのいずれか１つのアミノ酸配列全体に対して少なくとも８５％のアミノ酸同一性を有するアミノ酸配列を有するアルファ鎖可変ドメインと、（ｂ）表８に列挙されるベータ鎖可変ドメインアミノ酸配列のアミノ酸配列のうちのいずれか１つのアミノ酸配列全体に対して少なくとも８５％のアミノ酸同一性を有するアミノ酸配列を有するベータ鎖可変ドメインと、を含む。

【００７５】

いくつか実施形態において、単離された抗原結合タンパク質は、（ａ）配列番号２８９、２９５、３０１、３０７、３１３、３１９、３２５、３３１、３３７、３４３、３４９、３５５、３６１、３６７、３７３、３７９、３８５、３９１、３９７、４０３、４０９、４１５、４２１、４２７、４３３、４３９、４４５、４５１、４５７、４６３、４６９、４７５、４８１、４８７、４９３、４９９、５０５、５１１、５１７、および５２３からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するアルファ鎖可変ドメインＣＤＲ１ドメインと、（ｂ）配列番号２９０、２９６、３０２、３０８、３１４、３２０、３２６、３３２、３３８、３４４、３５０、３５６、３６２、３６８、３７４、３８０、３８６、３９２、３９８、４０４、４１０、４１６、４２２、４２８、４３４、４４０、４４６、４５２、４５８、４６４、４７０、４７６、４８２、４８８、４９４、５００、５０６、５１２、５１８、および５２４からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するアルファ鎖可変ドメインＣＤＲ２ドメインと、（ｃ）配列番号２９１、２９７、３０３、３０９、３１５、３２１、３２７、３３３、３３９、３４５、３５１、３５７、３６３、３６９、３７５、３８１、３８７、３９３、３９９、４０５、４１１、４１７、４２３、４２９、４３５

、４４１、４４７、４５３、４５９、４６５、４７１、４７７、４８３、４８９、４９５、５０１、５０７、５１３、５１９、および５２５からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するアルファ鎖可変ドメインＣＤＲ３ドメインと、（ｄ）配列番号２９２、２９８、３０４、３１０、３１６、３２２、３２８、３３４、３４０、３４６、３５２、３５８、３６４、３７０、３７６、３８２、３８８、３９４、４００、４０６、４１２、４１８、４２４、４３０、４３６、４４２、４４８、４５４、４６０、４６６、４７２、４７８、４８４、４９０、４９６、５０２、５０８、５１４、５２０、および５２６からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するベータ鎖可変ドメインＣＤＲ１と、（ｅ）配列番号２９３、２９９、３０５、３１１、３１７、３２３、３２９、３３５、３４１、３４７、３５３、３５９、３６５、３７１、３７７、３８３、３８９、３９５、４０１、４０７、４１３、４１９、４２５、４３１、４３７、４４３、４４９、４５５、４６１、４６７、４７３、４７９、４８５、４９１、４９７、５０３、５０９、５１５、５２１、および５２７からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するベータ鎖可変ドメインＣＤＲ２と、（ｆ）配列番号２９４、３００、３０６、３１２、３１８、３２４、３３０、３３６、３４２、３４８、３５４、３６０、３６６、３７２、３７８、３８４、３９０、３９６、４０２、４０８、４１４、４２０、４２６、４３２、４３８、４４４、４５０、４５６、４６２、４６８、４７４、４８０、４８６、４９２、４９８、５０４、５１０、５１６、５２２、および５２８からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するベータ鎖可変ドメインＣＤＲ３と、を含む。

【００７６】

いくつかの実施形態において、ＴＣＲは、配列番号８２５／８２７、８４５／８４７、８５３／８５５、８５７／８５９、８６５／８６７、８７３／８７５、８８５／８８７、８９３／８０５、８９７／８９９、９０１／９０３、９１３／９１５、および９２５／９２７からなる群から選択されるアルファ鎖可変ドメイン／ベータ鎖可変ドメインのアミノ酸配列対を含む。

【００７７】

一実施形態において、ＴＣＲは、配列番号７６９／７７１、７７３／７７５、７７７／７７９、７８１／７８３、７８５／７８７、７８９／７９１、７９３／７９５、７９７／７９９、８０１／８０３、８０５／８０７、８０９／８１１、８１３／８１５、８１７／８１９、８２１／８２３、８２５／８２７、８２９／８３１、８３３／８３５、８３７／８３９、８４１／８４３、８４５／８４７、８４９／８５１、８５３／８５５、８５７／８５９、８６１／８６３、８６５／８６７、８６９／８７１、８７３／８７５、８７７／８７９、８８１／８８３、８８５／８８７、８８９／８９１、８９３／８０５、８９７／８９９、９０１／９０３、９０５／９０７、９０９／９１１、９１３／９１５、９１７／９１９、９２１／９２３、および９２５／９２７からなる群から選択されるアルファ鎖可変ドメイン／ベータ鎖可変ドメインアミノ酸配列対を含む。

【００７８】

一実施形態において、単離された抗原結合タンパク質は、（ａ）配列番号５２９、５３５、５４１、５４７、５５３、５５９、５６５、５７１、５７７、５８３、５８９、５９５、６０１、６０７、６１３、６１９、６２５、６３１、６３７、６４３、６４９、６５５、６６１、６６７、６７３、６７９、６８５、６９１、６９７、７０３、７０９、７１５、７２１、７２７、７３３、７３９、７４５、７５１、７５７、および７６３からなる群から選択される核酸配列によってコードされるアルファ鎖可変ドメインＣＤＲ１と、（ｂ）配列番号５３０、５３６、５４２、５４８、５５４、５６０、５６６、５７２、５７８、５８４、５９０、５９６、６０２、６０８、６１４、６２０、６２６、６３２、６３８、６４４、６５０、６５６、６６２、６６８、６７４、６８０、６８６、６９２、６９８、７０４、７１０、７１６、７２２、７２８、７３４、７４０、７４６、７５２、７５８、および７６４からなる群から選択される核酸配列によってコードされるアルファ鎖可変ドメインＣＤＲ２と、（ｃ）配列番号５３１、５３７、５４３、５４９、５５５、５６１、５６７、５７３、５７９、５８５、５９１、５９７、６０３、６０９、６１５、６２

１、６２７、６３３、６３９、６４５、６５１、６５７、６６３、６６９、６７５、６８１、６８７、６９３、６９９、７０５、７１１、７１７、７２３、７２９、７３５、７４１、７４７、７５３、７５９、および７６５からなる群から選択される核酸配列によってコードされるアルファ鎖可変ドメインＣＤＲ３と、（ｄ）配列番号５３２、５３８、５４４、５５０、５５６、５６２、５６８、５７４、５８０、５８６、５９２、５９８、６０４、６１０、６１６、６２２、６２８、６３４、６４０、６４６、６５２、６５８、６６４、６７０、６７６、６８２、６８８、６９４、７００、７０６、７１２、７１８、７２４、７３０、７３６、７４２、７４８、７５４、７６０、および７６６からなる群から選択される核酸配列によってコードされるベータ鎖可変ドメインＣＤＲ１と、（ｅ）配列番号５３３、５３９、５４５、５５１、５５７、５６３、５６９、５７５、５８１、５８７、５９３、５９９、６０５、６１１、６１７、６２３、６２９、６３５、６４１、６４７、６５３、６５９、６６５、６７１、６７７、６８３、６８９、６９５、７０１、７０７、７１３、７１９、７２５、７３１、７３７、７４３、７４９、７５５、７６１、および７６７からなる群から選択される核酸配列によってコードされるベータ鎖可変ドメインＣＤＲ２と、（ｆ）配列番号５３４、５４０、５４６、５５２、５５８、５６４、５７０、５７６、５８２、５８８、５９４、６００、６０６、６１２、６１８、６２４、６３０、６３６、６４２、６４８、６５４、６６０、６６６、６７２、６７８、６８４、６９０、６９６、７０２、７０８、７１４、７２０、７２６、７３２、７３８、７４４、７５０、７５６、７６２、および７６８からなる群から選択される核酸配列によってコードされるベータ鎖可変ドメインＣＤＲ３と、を含む。

【００７９】

一実施形態において、ＴＣＲは、配列番号７７０／７７２、７７４／７７６、７７８／７８０、７８２／７８４、７８６／７８８、７９０／７９２、７９４／７９６、７９８／８００、８０２／８０４、８０６／８０８、８１０／８１２、８１４／８１６、８１８／８２０、８２２／８２４、８２６／８２８、８３０／８３２、８３４／８３６、８３８／８４０、８４２／８４４、８４６／８４８、８５０／８５２、８５４／８５６、８５８／８６０、８６２／８６４、８６６／８６８、８７０／８７２、８７４／８７６、８７８／８８０、８８２／８８４、８８６／８８８、８９０／８９２、８９４／８９６、８９８／９００、９０２／９０４、９０６／９０８、９１０／９１２、９１４／９１６、９１８／９２０、９２２／９２４、および９２６／９２８からなる群から選択されるアルファ鎖可変ドメイン／ベータ鎖可変ドメイン核酸配列対を含む。

【００８０】

本発明はまた、本発明の単離された核酸分子を含むベクターおよび本発明のベクターを含む単離された細胞を提供する。

【００８１】

一態様では、本発明は、ＰＲＡＭＥ関連疾患または障害を有する対象を治療する方法であって、対象に、本発明のベクターを含む複数の細胞を投与し、それによって、対象を治療することを含む、方法を提供する。

【００８２】

いくつかの実施形態において、ＰＲＡＭＥ関連疾患または障害は、ＰＲＡＭＥ関連がんである。

【００８３】

いくつかの実施形態において、ＰＲＡＭＥ関連がんは、脂肪肉腫、神経芽腫、骨髄腫、黒色腫、転移性黒色腫、滑膜肉腫、膀胱癌、食道癌、食道扁平上皮癌、肝細胞癌（ｈｅｐａｔｏｃｅｌｌｕｌａｒ　ｃａｎｃｅｒ）、頭頸部癌、非小細胞肺癌、卵巣癌、卵巣上皮癌、前立腺癌、乳癌、星状細胞腫瘍、多形性膠芽腫、未分化星状細胞腫、脳腫瘍、卵管癌、原発性腹腔癌、進行固形腫瘍、軟部組織肉腫、肉腫、骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、ホジキン病、多発性骨髄腫、転移性固形腫瘍、大腸癌、胃癌（ｓｔｏｍａｃｈ　ｃａｎｃｅｒ）、胃癌（ｇａｓｔｒｉｃ　ｃａｎｃｅｒ）、横紋筋肉腫、粘液型円形細胞型脂肪肉腫、子宮体子宮内膜癌、子宮癌肉腫、精

巣胚細胞腫瘍、ブドウ膜黒色腫、腎臓腎乳頭細胞癌、腎臓腎明細胞癌、胸腺腫、結腸腺癌、子宮頸部扁平上皮癌、子宮頸部腫瘍、膵臓腺癌、肝臓癌、肝細胞癌（ｈｅｐａｔｏｃｅｌｌｕｌａｒ　ｃａｒｃｉｎｏｍａ）、中皮腫、または再発非小細胞肺癌である。

【００８４】

いくつかの実施形態において、複数の細胞は、第２の治療剤と組み合わせて、対象に投与される。

【００８５】

本発明は、以下の詳細な記載および図面によってさらに説明される。

【発明を実施するための形態】

【００８６】

本発明は、ＭＨＣ（ＨＬＡ－Ａ２）との関連でＰＲＡＭＥペプチド抗原に対して作成されたＴ細胞受容体（ＴＣＲ）を提供する。特定された固有のＴＣＲ配列は、ＨＬＡ分子の溝に存在する小ペプチドＰＲＡＭＥに対する特異的結合を示している。

【００８７】

Ｉ．定義

本発明がより容易に理解され得るようにするため、特定の用語が最初に定義される。さらに、パラメータの値または値の範囲が列挙されるときはいつでも、列挙された値の中間の値および範囲も本発明の一部であることが意図されることに留意されたい。

【００８８】

以下の記載では、説明の目的のため、特定の番号、材料、および構成が、本発明の完全な理解を提供するために示される。しかしながら、本発明がこれらの特定の詳細なしで実施され得ることは当業者には明らかであろう。場合によっては、周知の特性が、本発明を曖昧にしないようにして、省略または簡略化され得る。さらに、本明細書における「一実施形態」または「実施形態」などの語句への言及は、実施形態に関連して説明される特定の特性、構造、または特徴が、本発明の少なくとも１つの実施形態に含まれることを意味する。本明細書の様々な箇所における「一実施形態において」などの語句の出現は、必ずしもすべてが同じ実施形態を指すものではない。

【００８９】

冠詞「ａ」および「ａｎ」は、本明細書では、冠詞の文法的目的語の１つまたは２つ以上（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、「要素（ａｎ　ｅｌｅｍｅｎｔ）」は、１つの要素または２つ以上の要素を意味する。

【００９０】

「含んでいる」または「含む」という用語は、本明細書では、本開示に不可欠である組成物、方法、およびそれらのそれぞれの構成要素を指して使用されるが、不可欠であるかが特定されていない要素を含めることができる。

【００９１】

「からなる」という用語は、本明細書に記載される組成物、方法、およびそれらのそれぞれの構成要素を指し、これらは、実施形態のその説明に列挙されていない任意の要素を除外する。

【００９２】

「Ｔ細胞受容体」（ＴＣＲ）という用語は、本明細書で使用される場合、可変結合ドメイン、定常ドメイン、膜貫通領域、および短い細胞質尾部を有する免疫グロブリンスーパーファミリーメンバーを指し（例えば、Ｊａｎｅｗａｙ　ｅｔ　ａｌ．，Ｉｍｍｕｎｏｂｉｏｌｏｇｙ：Ｔｈｅ　Ｉｍｍｕｎｅ　Ｓｙｓｔｅｍ　ｉｎ　Ｈｅａｌｔｈ　ａｎｄ　Ｄｉｓｅａｓｅ，３ｒｄ　Ｅｄ．，Ｃｕｒｒｅｎｔ　Ｂｉｏｌｏｇｙ　Ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎｓ，ｐ．４：３３，１９９７を参照されたい）、ＭＨＣ受容体に結合した抗原ペプチドに特異的に結合することができる。ＴＣＲは細胞の表面上に認められ、概して、α鎖およびβ鎖（それぞれＴＣＲαおよびＴＣＲβとしても知られている）、またはγ鎖およびδ鎖（それぞれＴＣＲγおよびＴＣＲδとしても知られている）を有するヘテロ二量体から構成される。免疫グロブリンと同様に、ＴＣＲ鎖（例えば、α鎖、β鎖）の細胞外部分

は、細胞膜に隣接する２つの免疫グロブリン領域である、可変領域（例えば、ＴＣＲ可変α領域またはＶαおよびＴＣＲ可変β領域またはＶβで、典型的にはＮ末端でのＫａｂａｔ番号付けに基づくアミノ酸１～１１６）、および１つの定常領域（例えば、ＴＣＲ定常ドメインαまたはＣαで、典型的にはＫａｂａｔに基づくアミノ酸１１７～２５９、ＴＣＲ定常ドメインβまたはＣβで、典型的にはＫａｂａｔに基づくアミノ酸１１７～２９５）を含む。また、免疫グロブリンと同様に、可変ドメインは、フレームワーク領域（ＦＲ）によって分離される相補的決定領域（ＣＤＲ）を含む。特定の実施形態において、ＴＣＲはＴ細胞（またはＴリンパ球）の表面に認められ、ＣＤ３複合体と会合する。本開示のＴＣＲの供給源は、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、または他の哺乳動物などの様々な動物種に由来し得る。好ましい実施形態において、本発明のＴＣＲの供給源は、ヒトアルファ鎖およびベータ鎖を含むＴＣＲを産生するように遺伝子操作されたマウスである（例えば、参照によりその全内容が本明細書に組み込まれる、ＰＣＴ公開第ＷＯ２０１６／１６４４９２号を参照されたい）。

【００９３】

本明細書で使用される「可変領域」（アルファ鎖（Ｖα）の可変領域、ベータ鎖（Ｖβ）の可変領域）という用語は、ＴＣＲの抗原との結合に直接関与するアルファ鎖およびベータ鎖の各々を意味する。

【００９４】

アルファ鎖およびベータ鎖の「定常領域」は、ＴＣＲの抗原との結合に直接関与しないが、様々なエフェクター機能を示す。

【００９５】

本明細書で使用される「抗原」という用語は、免疫系にそれに対する抗体または特定細胞媒介性免疫応答を生じさせる任意の物質を意味する。疾患関連抗原は、免疫系にそれに対する抗体または特定細胞媒介性応答を生じさせる、任意の疾患に関連する任意の物質である。

【００９６】

「ＰＲＡＭＥ」、または「黒色腫において優先的に発現する抗原」という用語は、多数のがんタイプで再発現する周知のがん精巣抗原（ＣＴＡ）を指す。

【００９７】

ＰＲＡＭＥのヌクレオチド配列は既知であり、例えば、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号ＮＭ＿００１２９１７１５．２（配列番号９３１）、ＮＭ＿００１２９１７１６．２（配列番号９３２）、ＮＭ＿００１２９１７１７．２（配列番号９３３）、ＮＭ＿００１２９１７１９．２（配列番号９３４）、ＮＭ＿００１３１８１２６．１（配列番号９３５）、ＮＭ＿００１３１８１２７．１（配列番号９３６）、ＮＭ＿００６１１５．５（配列番号９３７）、ＮＭ＿２０６９５６．３（配列番号９３８）、ＮＭ＿２０６９５５．２（配列番号９３９）、ＮＭ＿２０６９５４．３（配列番号９４０）、およびＮＭ＿２０６９５３．２（配列番号９４１）に見出すことができる。全長ＰＲＡＭＥのアミノ酸配列は、既知であり、例えば、ＧｅｎＢａｎｋに受託番号ＮＰ＿００１２７８６４６．１（配列番号９４２），ＮＰ＿００６１０６．１（配列番号９４３），ＮＰ＿９９６８３７．１（配列番号９４４），ＮＰ＿９９６８３６．１（配列番号９４５），ＮＰ＿９９６８３９．１（配列番号９４６），ＮＰ＿９９６８３８．１（配列番号９４７），ＮＰ＿００１２７８６４４．１（配列番号９４８），ＮＰ＿００１３０５０５５．１（配列番号９４９），ＮＰ＿００１３０５０５６．１（配列番号９５０），ＮＰ＿００１２７８６４８．１（配列番号９５１）、およびＮＰ＿００１２７８６４５．１（配列番号９５２）として見出すことができる。「ＰＲＡＭＥ」という用語は、組換えＰＲＡＭＥまたはその断片を含む。本用語はまた、例えば、ヒスチジンタグ、マウスもしくはヒトＦｃ、またはＲＯＲ１などのシグナル配列に結合したＰＲＡＭＥまたはその断片も包含する。特定の実施形態において、当該用語は、ＨＬＡ－Ａ２との関連で、ＨＬＡ－Ａ２に連結されるか、またはＨＬＡ－Ａ２によって提示される、ＰＲＡＭＥまたはその断片を含む。本明細書で使用される場合、全長ＰＲＡＭＥ配列内の特定のＰＲＡＭＥアミノ酸残基の番号付けは、配列番号９４４に対する。

【００９８】
「ＨＬＡ」という用語は、ヒト白血球抗原（ＨＬＡ）系または複合体を指し、ヒトにおける主要組織適合性複合体（ＭＨＣ）タンパク質をコードする遺伝子複合体である。これらの細胞表面タンパク質は、ヒトにおける免疫系の調節に関与している。ＭＨＣクラスＩ（Ａ、Ｂ、およびＣ）に対応するＨＬＡは、細胞の内部からペプチドを提示する。
【００９９】
「ＨＬＡ－Ａ」という用語は、ＨＬＡ－Ａ遺伝子座によってコードされるヒト白血球抗原（ＨＬＡ）の群を指す。ＨＬＡ－Ａは、ヒトＭＨＣクラスＩ細胞表面受容体の３つの主要なタイプのうちの１つである。受容体はヘテロ二量体であり、重α鎖およびより小さいβ鎖から構成される。α鎖は、バリアントＨＬＡ－Ａ遺伝子によってコードされ、β鎖（β２－マイクログロブリン）は、インバリアントβ２マイクログロブリン分子である。
【０１００】
「ＨＬＡ－Ａ２」という用語（ＨＬＡ－Ａ２＊０１またはＨＬＡ－Ａ＊０２０１またはＨＬＡ－Ａ＊０２：０１とも称され得る）は、ＨＬＡ－Ａ遺伝子座の１つの特定のクラスＩ主要組織適合性複合体（ＭＨＣ）対立遺伝子グループであり、α鎖は、ＨＬＡ－Ａ＊０２遺伝子によってコードされ、β鎖は、β２－マイクログロブリンまたはＢ２Ｍ遺伝子座によってコードされる。
【０１０１】
「と特異的に結合する」または「に特異的に結合する」などの用語は、ＴＣＲが、生理学的条件下で比較的安定である抗原と複合体を形成することを意味する。特異的結合は、少なくとも約１×１０$^{-6}$Ｍ以下、例えば、１×１０$^{-8}$Ｍ以下の平衡解離定数によって特徴付けられ得る（例えば、より小さなＫＤは、より緊密な結合を表す）。２つの分子が特異的に結合するかを決定するための方法は、当該技術分野で周知であり、例えば、平衡透析、表面プラズモン共鳴などが含まれる。本明細書に記載されるように、本発明のＴＣＲは、ＨＬＡ－Ａ２提示がん精巣である黒色腫において優先的に発現する抗原（ＰＲＡＭＥ）ペプチド、例えば、ＰＲＡＭＥ（例えば、配列番号９４４の全長ＰＲＡＭＥ配列）のアミノ酸残基３１２～３２０または４２５～４３３を含むペプチドに特異的に結合する。
【０１０２】
「オフターゲットペプチド」という用語は、標的ペプチド（例えば、ＰＲＡＭＥ　３１２～３２０ペプチドまたはＰＲＡＭＥ　４２５～４３３ペプチド）と、１、２、３、４、５個、またはそれ以上のアミノ酸が異なるペプチドを指す。特定の実施形態において、本用語は、標的ペプチドよりも３個以下のアミノ酸で異なるペプチドを含む。例えば、９マーペプチドでは、１、２、または３個のアミノ酸が標的ペプチドと同一でない場合、それは「オフターゲット」ペプチドとみなされる。特定の実施形態において、アミノ酸同一性は、「類似性の程度」（ＤｏＳ）に関して発現する。９マーペプチド内の６個以上のアミノ酸が同一である場合、ＤｏＳは６である。特定の実施形態において、６以下のＤｏＳを有するペプチドは、「オフターゲット」ペプチドとみなされる。「オフターゲット」ペプチドという用語はまた、配列相同性に基づいて標的ペプチドに類似しており、ＨＬＡ－Ａ２に結合することが予測され、必須な正常組織で発現するタンパク質に含まれるペプチドを指す。したがって、いくつかの実施形態において、本開示のＴＣＲは、オフターゲットペプチドに結合するその親和性よりも少なくとも１０倍低いK_D値に対応する親和性で、ＨＬＡ－Ａ２提示ＰＲＡＭＥペプチド（例えば、ＰＲＡＭＥのアミノ酸残基３１２～３２０または４２５～４３３を含むペプチド）に結合することができる。
【０１０３】
「単離された」という用語は、自然の状態から人間の手によって変更された組成物、化合物、物質、または分子を指す。例えば、自然界に存在する組成物または物質は、元の環境から変化または取り出されている場合、あるいはそれらの両方の場合に単離される。例えば、生きている動物に天然に存在するポリヌクレオチドまたはポリペプチドは単離されないが、その天然状態の共存材料から分離された同じポリヌクレオチドまたはポリペプチドは、本明細書で用いられる用語のように単離される。より具体的には、単離されたＴＣ

Ｒは、細胞から取り出されているＴＣＲ、例えば、精製されているＴＣＲを指すことができる。ＴＣＲはまた、単離された細胞、例えば、動物から単離されている細胞、または細胞培養物からの細胞によって発現され得る。この文脈において、単離された細胞は、その表面にＴＣＲを発現することができる（すなわち、細胞は、ＴＣＲを「提示する」ことができる）。

【０１０４】

「組換え」という用語は、本明細書で使用されるとき、例えば、ＤＮＡスプライシングおよび遺伝子導入発現を含む、組換えＤＮＡ技術として当該技術分野で既知の技術もしくは方法によって作製されるか、発現するか、単離されるか、または得られる、本発明のＴＣＲを指す。本用語は、非ヒト哺乳動物（遺伝子導入非ヒト哺乳動物、例えば、遺伝子導入マウスを含む）もしくは細胞（例えば、ＣＨＯ細胞）発現系において発現するＴＣＲ、または組換えコンビナトリアルヒト抗体ライブラリーから単離されるＴＣＲを指す。

【０１０５】

本明細書で使用される場合、「ポリヌクレオチド」および「核酸分子」という用語は、任意の長さのポリマー形態のヌクレオチドを指すために互換的に使用される。ポリヌクレオチドは、デオキシリボヌクレオチド、リボヌクレオチド、および／またはそれらの類似体を含み得る。ヌクレオチドは、任意の三次元構造を有し得、既知または未知である任意の機能を果たし得る。「ポリヌクレオチド」という用語は、例えば、一本鎖、二本鎖、および三重らせん分子、遺伝子または遺伝子断片、エクソン、イントロン、ｍＲＮＡ、ｔＲＮＡ、ｒＲＮＡ、リボザイム、アンチセンス分子、ｃＤＮＡ、組換えポリヌクレオチド、分岐ポリヌクレオチド、アプタマー、プラスミド、ベクター、任意の配列の単離されたＤＮＡ、任意の配列の単離されたＲＮＡ、核酸プローブ、ならびにプライマーを含む。核酸分子はまた、修飾核酸分子（例えば、修飾塩基、糖、および／またはヌクレオチド間リンカーを含む）も含み得る。

【０１０６】

「ポリペプチド」という用語は、そのサイズに関係なく、好ましくは、２０種の天然アミノ酸のいずれかから本質的になる任意のポリマーを指すことを意味する。「タンパク質」という用語は、比較的大きなタンパク質に関連して多くの場合に使用され、「ペプチド」は、小さなポリペプチドに関連して多くの場合に使用されるが、これらの用語の使用は、本分野においてしばしば重複する。「ポリペプチド」という用語は、特に記載のない限り、一般にはタンパク質、ポリペプチド、およびペプチドを指す。一般に、本開示に従う有用なペプチドは、遠心分離またはＳＤＳ－ポリアクリルアミドゲル電気泳動などの標準的な分子サイズ決定技法によって判断される場合、一般に、約０．１～１００ｋＤａ以上、最大約１０００ｋＤａ、好ましくは、約０．１、０．２、０．５、１、２、５、１０、２０、３０～５０ｋＤａである。

【０１０７】

「ベクター」という用語は、宿主細胞内で自律的に複製することができ、外来ＤＮＡを受け入れることができる核酸分子である。ベクターは、それ自体の複製起点と、外来ＤＮＡおよび抗生物質耐性をコードする遺伝子などの通常選択可能なマーカーの挿入のために使用することができる制限エンドヌクレアーゼのための１つ以上の独自の認識部位と、多くの場合、挿入されたＤＮＡの発現のための認識配列（例えば、プロモーター）と、を担持する。一般的なベクターには、プラスミドベクターおよびファージベクターが含まれる。

【０１０８】

いくつかの実施形態において、本発明のＴＣＲは、リガンド、検出可能部分、あるいは治療用部分（「免疫コンジュゲート」）、例えば、ＰＲＡＭＥ関連がんなどのＰＲＡＭＥ関連疾患もしくは障害を含む疾患もしくは状態を治療するために有用な細胞毒素、抗がん剤、または任意の他の治療用部分とコンジュゲートされ得る。

【０１０９】

「表面プラズモン共鳴」という用語は、本明細書で使用される場合、例えばＢＩＡＣＯ

ＲＥ（商標）システム（Ｐｈａｒｍａｃｉａ　Ｂｉｏｓｅｎｓｏｒ　ＡＢ、Ｕｐｐｓａｌａ，ＳｗｅｄｅｎおよびＰｉｓｃａｔａｗａｙ，Ｎ．Ｊ．）を使用した、バイオセンサーマトリックス内のタンパク質濃度における変化の検出によって、リアルタイムの生体分子相互作用の分析を可能にする光学現象を指す。

【０１１０】

「ＫＤ」という用語は、K_DまたはK_dとしても知られ、特定の生体分子とその結合パートナーとの平衡解離定数を指すことが意図される。ＫＤ測定は、例えば、抗原結合タンパク質－抗原相互作用におけるような、タンパク質－タンパク質相互作用を評価するために特に有用である。ＫＤの値が小さいほど、抗原結合タンパク質と抗原（例えば標的）との間の結合相互作用または親和性が大きい（または強い）。ＫＤの値が大きいほど、抗原結合タンパク質と抗原との間の結合相互作用または親和性が弱い。

【０１１１】

「実質的な同一性」または「実質的に同一な」という用語は、核酸またはその断片を指す場合、別の核酸（またはその相補鎖）と、適切なヌクレオチド挿入または欠失で最適に整列されるとき、以下に考察されるように、配列同一性の任意の周知のアルゴリズムによって測定される場合に、ヌクレオチド塩基の少なくとも約９０％、より好ましくは少なくとも約９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％でヌクレオチド配列同一性があることを示す。参照核酸分子と実質的な同一性を有する核酸分子は、特定の場合では、参照核酸分子によってコードされるポリペプチドと同じまたは実質的に同じアミノ酸配列を有するポリペプチドをコードすることができる。

【０１１２】

配列同一性は、アルゴリズム、例えば、グローバルアライメントのためのＮｅｅｄｌｅｍａｎ　Ｗｕｎｓｃｈアルゴリズム（Ｎｅｅｄｌｅｍａｎ　ａｎｄ　Ｗｕｎｓｃｈ　１９７０，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．４８：４４３－４５３）、またはローカルアライメントのためのＳｍｉｔｈ　Ｗａｔｅｒｍａｎアルゴリズム（Ｓｍｉｔｈ　ａｎｄ　Ｗａｔｅｒｍａｎ　１９８１，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１４７：１９５－１９７）を使用して計算され得る。別の好ましいアルゴリズムは、２００２年にＤｕｆｒｅｓｎｅらによってＮａｔｕｒｅ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ（ｖｏｌ．２０，ｐｐ．１２６９－７１）に記載されているもので、ソフトウェアＧｅｎｅＰＡＳＴ（ＧＱ　Ｌｉｆｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｉｎｃ．Ｂｏｓｔｏｎ，ＭＡ）において使用される。

【０１１３】

ポリペプチドに適用される場合、「実質的な類似性」または「実質的に類似した」という用語は、２つのペプチド配列が、初期設定のギャップウェイト付けを使用したプログラムＧＡＰまたはＢＥＳＴＦＩＴなどによって最適に整列されるとき、少なくとも９０％の配列同一性、さらにより好ましくは少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の配列同一性を共有する。好ましくは、同一ではない残基位置は、保存的アミノ酸置換によって異なる。「保存的アミノ酸置換」とは、アミノ酸残基が、類似の化学的特性（例えば、電荷または疎水性）を備えた側鎖（Ｒ基）を有する別のアミノ酸残基によって置換されるものである。概して、保存的アミノ酸置換は、タンパク質の機能的特性を実質的に変化させない。２つ以上のアミノ酸配列が保存的置換によって互いに異なる場合、類似性の割合または程度は、置換の保存的性質を補正するために上向きに調整され得る。この調整を行うための手段は、当業者に周知である。例えば、Ｐｅａｒｓｏｎ（１９９４）Ｍｅｔｈｏｄｓ　Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２４：３０７－３３１を参照されたい（参照により本明細書に組み込まれる）。類似の化学的特性を備えた側鎖を有するアミノ酸グループの例としては、１）脂肪族側鎖：グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、およびイソロイシン、２）脂肪族－ヒドロキシル側鎖：セリンおよびトレオニン、３）アミド含有側鎖：アスパラギンおよびグルタミン、４）芳香族側鎖：フェニルアラニン、チロシン、およびトリプトファン、５）塩基性側鎖：リジン、アルギニン、およびヒスチジン、６）酸性側鎖：アスパラギン酸およびグルタミン酸、ならびに７）含硫黄側鎖：システインおよびメチオニンが挙げられる。好ましい保存的アミノ酸置換グループは、バリン－ロイシン－イ

ソロイシン、フェニルアラニン－チロシン、リジン－アルギニン、アラニン－バリン、グルタミン酸－アスパラギン酸、およびアスパラギン－グルタミンである。代替的には、保存的置換は、Ｇｏｎｎｅｔ　ｅｔ　ａｌ．（１９９２）Ｓｃｉｅｎｃｅ　２５６：１４４３　４５（参照により本明細書に組み込まれる）に開示されているＰＡＭ２５０対数尤度マトリックスにおいて正の値を有する任意の変化である。「適度に保存的な」置換は、ＰＡＭ２５０対数尤度マトリックスにおいて負以外の値を有する任意の変化である。

【０１１４】

ポリペプチドにおける配列類似性は、典型的には、配列分析ソフトウェアを使用して測定される。タンパク質解析ソフトウェアは、保存的アミノ酸置換を含む種々の置換、欠失、および他の改変に割り当てられた類似の測定値を使用して類似配列と一致させる。例えば、ＧＣＧソフトウェアでは、初期設定パラメータを使用して、異なる種の生物に由来する相同的ポリペプチド、または野生型タンパク質とその変異タンパク質との間の相同的ポリペプチドなどの、密接に関連するポリペプチド間の配列相同性または配列同一性を決定することができる。ＧＡＰおよびＢＥＳＴＦＩＴなどのプログラムが含まれる。例えば、ＧＣＧバージョン６．１を参照されたい。ポリペプチド配列はまた、ＧＣＧバージョン６．１におけるプログラムである、初期設定または推奨パラメータを用いたＦＡＳＴＡを使用して比較することもできる。ＦＡＳＴＡ（例えば、ＦＡＳＴＡ２およびＦＡＳＴＡ３）は、問い合わせ配列と検索配列との間の最善な重複の領域のアライメントおよびパーセント配列同一性を提供する（Ｐｅａｒｓｏｎ（２０００）上記）。配列はまた、ＢＬＯＳＵＭ６２マトリックスで、ギャップ開始ペナルティ１２およびギャップ伸長ペナルティ２を用いてアフィンギャップ検索を使用した、スミス－ウォーターマン相同性検索アルゴリズムを使用して比較することもできる。本発明の配列を、異なる生物に由来する多数の配列を含むデータベースと比較する場合の別の好ましいアルゴリズムは、初期設定パラメータを使用するコンピュータプログラムＢＬＡＳＴ、特にＢＬＡＳＴＰまたはＴＢＬＡＳＴＮである。例えば、Ａｌｔｓｃｈｕｌ　ｅｔ　ａｌ．（１９９０）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２１５：４０３－４１０および（１９９７）Ｎｕｃｌｅｉｃ　Ａｃｉｄｓ　Ｒｅｓ．２５：３３８９－３４０２を参照されたい（それらの各々が、参照により本明細書に組み込まれる）。

【０１１５】

「患者由来ＴＣＲ」は、ＰＲＡＭＥ関連がんを有する対象においてインビボでの腫瘍の退縮を媒介するＴリンパ球から単離された、ＰＲＡＭＥ反応性ＴＣＲのアルファ鎖およびベータ鎖を単離することによって生成されるＴＣＲである。

【０１１６】

「親和性成熟したＴＣＲ」は、インビトロでの変異誘発および選択によって生成されるＴＣＲである。例えば、非標的化または標的化（例えば、オリゴヌクレオチド指向性）変異誘発を実施して、ＴＣＲ配列に変異を導入することができ、次いで、その後のＴＣＲを、例えば、ファージディスプレイの使用によって、標的に対する親和性についてスクリーニングすることができる。

【０１１７】

「患者由来のＰＲＡＭＥ特異的ＴＣＲよりも強いかまたはそれに等しいシグナル対ノイズ比を有するＴ細胞応答を活性化する」または「親和性成熟したＰＲＡＭＥ特異的ＴＣＲよりも強いかまたはそれに等しいシグナル対ノイズ比を有するＴ細胞応答を活性化する」という用語は、例えば、発光バイオアッセイによって測定した場合、すなわち、Ｔ細胞シグナル伝達の増加（すなわち、約２倍以上）、増幅（すなわち、約２倍）、増強（すなわち、約２倍）、または生理学的活性のブースト（すなわち、約２倍）を指すことを意味する。より大きなＴ細胞応答、またはより強いＴ細胞応答もしくは活性化シグナルへの言及が、交換可能に使用され得る。Ｔ細胞応答またはＴ細胞活性化の様々な測定およびアッセイは、当業者に周知である。

【０１１８】

「治療有効量」という語句によって、投与されて所望の効果を生じる量が意味される。

正確な量は、治療の目的に依存し、既知の技術を使用して当業者によって確認可能であろう（例えば、Ｌｌｏｙｄ（１９９９）Ｔｈｅ　Ａｒｔ，Ｓｃｉｅｎｃｅ　ａｎｄ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ　ｏｆ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｃｏｍｐｏｕｎｄｉｎｇを参照されたい）。「有効量」という用語は、薬学的に有効な量または治療的に有効な量などの文脈を包含することが意図される。例えば、特定の実施形態において、有効量は、有益な状態、有益な転帰、スクリーニングアッセイにおける機能的な活性、または臨床状態の改善を達成することができる。

【０１１９】

本明細書に記載される場合、本発明のＴＣＲは、対象に「投与され」得る。本発明のＴＣＲを「投与すること」は、本発明のＴＣＲを発現する細胞（例えば、Ｔ細胞などのエフェクター細胞）の投与、本発明のＴＣＲを発現する核酸（例えば、かかるＴＣＲを発現するベクター）の投与、および本発明のＴＣＲを含むポリペプチドの投与を含み、ポリペプチドは、かかる投与のためにフォーマットされる（例えば、ＴＣＲ鎖およびＣＤ３結合抗体鎖を含む二重特異性ポリペプチド）。

【０１２０】

本明細書で使用される場合、「対象」という用語は、ＰＲＡＭＥ関連がん（例えば、ＰＲＡＭＥ陽性がん）などのＰＲＡＭＥ関連疾患または障害の改善、予防、および／または治療を必要とする動物、好ましくは哺乳動物を指す。この用語は、ＰＲＡＭＥ関連がんなどのＰＲＡＭＥ関連疾患または障害を有するか、またはそれを有するリスクがあるヒト対象を含む。

【０１２１】

本発明で使用する場合、「抗がん剤」は、がんを治療または改善もしくは阻害するために有用である任意の薬剤を意味し、細胞毒素、ならびに代謝拮抗剤、アルキル化剤、アントラサイクリン、抗生物質、有糸分裂阻害剤、プロカルバジン、ヒドロキシ尿素、アスパラギナーゼ、コルチコステロイド、シクロホスファミド、ミトタン（Ｏ，Ｐ’－（ＤＤＤ））、生物製剤（例えば、抗体およびインターフェロン）、および放射性薬剤などの薬剤が含まれるが、これらに限定されない。本発明で使用する場合、「細胞毒素または細胞傷害剤」は、化学療法剤も指し、細胞に有害である任意の薬剤を意味する。例としては、Ｔａｘｏｌ（登録商標）（パクリタキセル）、テモゾラミド、サイトカラシンＢ、グラミシジンＤ、臭化エチジウム、エメチン、シスプラチン、マイトマイシン、エトポシド、テノポシド、ビンクリスチン、ビンビアスチン、コイチシン、ドキソルビシン、ダウノルビシン、ジヒドロキシアントラシンジオン、ミトキサントロン、ミトラマイシン、アクチノマイシンＤ、１－デヒドロテストステロン、グルココルチコイド、プロカイン、テトラカイン、リドカイン、プロプラノロール、およびピューロマイシン、ならびにそれらの類似体または相同体が挙げられる。

【０１２２】

「予防する」、「予防している」、「予防」、「予防的治療」などという用語は、障害または状態を有さないが、障害または状態を発症するリスクがあるか、または発症し易い対象において、障害または状態を発症する可能性を低下させることを意味する。予防などは、対象が特定の疾患または障害に今までに罹患していることから防止することを意味するものではない。予防は、複数回用量の投与を必要とし得る。予防は、すべての疾患症状が排除された対象における疾患の再発の予防、または再発寛解型疾患における再発の予防を含むことができる。

【０１２３】

ＩＩ．ＰＲＡＭＥ　Ｔ細胞（ＴＣＲ）およびＰＲＡＭＥ　ＴＣＲを含む組成物

Ｔ細胞は、他の免疫細胞型（多形核、好酸球、好塩基球、肥満細胞、Ｂ細胞、ＮＫ細胞）とともに、免疫系の細胞成分を構成する細胞のサブグループである。生理的条件下では、Ｔ細胞は、免疫監視および外来抗原の排除において機能する。しかし、病理学的条件下では、Ｔ細胞が疾患の原因および伝播に大きな役割を果たすという説得力のある証拠がある。これらの障害では、中枢性または末梢性のいずれかのＴ細胞免疫寛容の破綻が、自己

免疫疾患の原因における基本的なプロセスである。

【０１２４】

Ｔ細胞は、主要組織適合複合体（ＭＨＣ、マウス）またはヒト白血球抗原（ＨＬＡ、ヒト）複合体に関連する抗原提示細胞の表面上の小さな抗原決定基でエピトープに結合する。Ｔ細胞は、Ｔ細胞の表面上のＴ細胞受容体（ＴＣＲ）複合体を通してこれらのエピトープに結合する。Ｔ細胞受容体は、α（アルファ）およびβ（ベータ）鎖、またはγ（ガンマ）およびδ（デルタ）鎖の２種類の鎖からなるヘテロ二量体構造である。α鎖は、α遺伝子座内（ヒトまたはマウス染色体１４上）に位置する核酸配列によってコードされ、これはまた、δ遺伝子座全体も包含し、β鎖は、β遺伝子座内（マウス染色体６またはヒト染色体７上）に位置する核酸配列によってコードされる。Ｔ細胞の大部分はαβＴＣＲを有し、一方、わずかなＴ細胞がγδＴＣＲを有する。

【０１２５】

Ｔ細胞受容体αおよびβポリペプチド（同様に、γおよびδポリペプチド）は、ジスルフィド結合を介して互いに連結される。ＴＣＲを構成する２つのポリペプチドの各々は、定常および可変領域、膜貫通ドメイン、ならびに細胞質尾部（膜貫通ドメインおよび細胞質尾部も定常領域の一部である）を含む細胞外ドメインを含む。ＴＣＲの可変領域は、その抗原特異性を決定し、免疫グロブリンと同様に、３つの相補的決定領域（ＣＤＲ）を含む。ＴＣＲは、体内のほとんどのＴ細胞で発現され、ＭＨＣ制限抗原の認識に関与することが知られている。ＴＣＲα鎖は、共有結合で連結されたＶαおよびＣα領域を含み、一方、β鎖は、Ｃβ領域に共有結合で連結されたＶβ領域を含む。ＶαおよびＶβ領域は、主要組織適合性複合体（ＭＨＣ）（またはヒトにおけるＨＬＡ）との関連で抗原に結合することができるポケットまたは裂開を形成する。ＴＣＲは、絶妙な特異性を有する検出分子であり、抗体のように、非常に高い多様性を示す。

【０１２６】

ＴＣＲ分子の一般構造、ならびに作製および使用の方法が、ペプチド：主要組織適合性複合体への結合を含めて開示されている。例えば、ＰＣＴ／ＵＳ９８／０４２７４、ＰＣＴ／ＵＳ９８／２０２６３、ＷＯ９９／６０１２０を参照されたい。

【０１２７】

非ヒト動物（例えば、げっ歯類、例えば、マウスまたはラット）は、少なくとも１つのヒトＴＣＲ可変領域遺伝子セグメントによってコードされる可変ドメインを含むヒトまたはヒト化Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）を発現するように遺伝子操作することができ、例えば、ＰＣＴ公開第ＷＯ２０１６／１６４４９２号に記載されている（その内容全体が、参照により本明細書に組み込まれる）。例えば、腫瘍および／またはウイルス抗原に対する完全ヒト治療用ＴＣＲの産生を可能にする遺伝子改変マウスであるＶｅｌｏｃｉＴ（登録商標）マウス技術（Ｒｅｇｅｎｅｒｏｎ）を使用して、本発明のＴＣＲを産生することができる。当業者は、本明細書に記載のアッセイと併せて、標準的な突然変異誘発技術を通じて、変異したＴＣＲ配列を得て、特定の結合親和性および／または特異性についてそれらを試験することができる。当該技術分野において既知の有用な変異誘発技術には、限定されないが、デノボ遺伝子合成、オリゴヌクレオチド指定変異誘発、領域特異的変異誘発、リンカー走査変異誘発、およびＰＣＲによる部位指定変異誘発が含まれる（例えば、Ｓａｍｂｒｏｏｋら（１９８９）およびＡｕｓｕｂｅｌら（１９９９）を参照されたい）。

【０１２８】

簡単に説明すると、一実施形態において、ＰＲＡＭＥ　３１２～３２０ペプチドまたはＰＲＡＭＥ　４２５～４３３ペプチドに対するＴＣＲを生成するための方法は、そのゲノム中に非再編ヒトＴＣＲ可変遺伝子座を含む遺伝子操作された非ヒト動物などの非ヒト動物（例えば、げっ歯類、例えば、マウスまたはラット）を、ＰＲＡＭＥ　３１２～３２０ペプチドまたはＰＲＡＭＥ　４２５～４３３ペプチドで免疫することと、その動物に、ペプチドに対する免疫応答を開始させることと、その動物から、ペプチドに反応するＴ細胞を単離することと、Ｔ細胞によって発現するヒトＴＣＲ可変領域の核酸配列を決定することと、ヒトＴＣＲ可変領域がヒトＴＣＲ定常領域に作動可能に連結されるように、ヒトＴ

ＣＲ定常領域の核酸配列を含むヌクレオチド構築物にヒトＴＣＲ可変領域をクローニングすることと、その構築物から、それぞれＰＲＡＭＥ　３１２～３２０ペプチドまたはＰＲＡＭＥ　４２５～４３３ペプチドに特異的なヒトＴ細胞受容体を発現させることと、を含み得る。いくつかの実施形態において、Ｔ細胞を単離するステップ、Ｔ細胞によって発現されたヒトＴＣＲ可変領域の核酸配列を決定するステップ、ヒトＴＣＲ定常領域の核酸配列を含むヌクレオチド構築物にヒトＴＣＲ可変領域をクローニングするステップ、およびヒトＴ細胞受容体を発現させるステップは、当業者に既知の標準的な技法を使用して実行される。

【０１２９】

いくつかの実施形態において、目的の抗原に特異的なＴ細胞受容体をコードするヌクレオチド配列は、細胞中で発現する。いくつかの実施形態において、ＴＣＲを発現する細胞は、ＣＨＯ、ＣＯＳ、２９３、ＨｅＬａ、ＰＥＲＣ．６（商標）細胞などから選択される。

【０１３０】

バリアントＴＣＲコード配列の取得において、当業者は、ＴＣＲ由来タンパク質が、生物学的活性の損失または減少を伴わずに、特定のアミノ酸置換、付加、欠失、および翻訳後改変によって改変され得ることを認識するであろう。特に、保存的アミノ酸置換、すなわち、類似のサイズ、電荷、極性、および立体構造の別のアミノ酸での１つのアミノ酸の置換は、タンパク質機能を有意に変化させる可能性が低いことは周知である。タンパク質の構成要素である２０種の標準的アミノ酸は、４群の保存アミノ酸に大別することができ、非極性（疎水性）群は、アラニン、イソロイシン、ロイシン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、トリプトファン、およびバリンを含み、極性（非荷電、中性）群は、アスパラギン、システイン、グルタミン、グリシン、セリン、トレオニン、およびチロシンを含み、正に荷電した（塩基性）群は、アルギニン、ヒスチジン、およびリジンを含み、負に荷電した（酸性）群は、アスパラギン酸およびグルタミン酸を含む。タンパク質における同じ群内の１つのアミノ酸の別のアミノ酸での置換は、タンパク質の生物学的活性に悪影響を有する可能性が低い。

【０１３１】

いくつかの実施形態において、本開示のＴＣＲは、表５または表８のＣＤＲ配列（例えば、ＶαＣＤＲ３またはＶβＣＤＲ３などのＣＤＲ３配列）と比較して、１つ以上の置換を有するＣＤＲ配列（例えば、ＶαＣＤＲ３またはＶβＣＤＲ３などのＣＤＲ３配列）を含むことができる。例えば、本開示のＴＣＲは、表５または表８のＣＤＲ配列と比較して、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０個、またはそれ以上の置換を有するＣＤＲ配列を含むことができる。一般に、本発明のＴＣＲは、ＨＬＡ－Ａ２提示ＰＲＡＭＥ　３１２～３２０ペプチドまたはＨＬＡ－Ａ２提示ＰＲＡＭＥ　４２５～４３３ペプチドに結合することによって機能する。本明細書で使用される場合、ＨＬＡ提示ペプチド（例えば、ＨＬＡ－Ａ２提示ペプチド）は、ヒト白血球抗原（ＨＬＡ）タンパク質、例えば、細胞の表面で発現するＨＬＡタンパク質に結合されるペプチドを指すことができる。したがって、ＨＬＡ提示ペプチドに結合するＴＣＲは、ＨＬＡによって結合されるペプチドに結合し、任意選択的に、ＨＬＡ自体にも結合する。ＨＬＡとの相互作用は、特定のＨＬＡによって提示されるペプチドとの結合に対する特異性を付与することができる。いくつかの実施形態において、ＴＣＲは、単離されたＨＬＡ提示ペプチドに結合する。いくつかの実施形態において、ＴＣＲは、細胞の表面で提示されるＨＬＡペプチドに結合する。

【０１３２】

一般に、本発明のＴＣＲは、ＨＬＡ－Ａ２提示ＰＲＡＭＥペプチド（例えば、ＰＲＡＭＥ　３１２～３２０またはＰＲＡＭＥ　４２５～４３３）に結合することによって機能することができる。

【０１３３】

本発明は、ＨＬＡ－Ａ２との関連で、高い特異性でＰＲＡＭＥ　３１２～３２０ペプチドまたはＰＲＡＭＥ　４２５～４３３ペプチドに結合するＰＲＡＭＥ　ＴＣＲを含む。い

くつかの実施形態において、ＰＲＡＭＥ　ＴＣＲは、ＨＬＡ－Ａ２の不在下では、ＰＲＡＭＥ　３１２～３２０ペプチドもしくはＰＲＡＭＥ　４２５～４３３ペプチドに結合しないか、またはかかる結合は最小限である。さらに、いくつかの実施形態において、ＰＲＡＭＥ　ＴＣＲは、ＨＬＡ－Ａ２との関連でオフターゲットペプチドに結合しないか、またはかかる結合は最小限である。本明細書で使用されるとき、オフターゲットペプチドは、ターゲットペプチドと、１、２、３、４、５個、またはそれ以上のアミノ酸によって異なるペプチドを指すことができる。いくつかの実施形態において、結合特異性は、ａ）オンターゲット結合（例えば、ＨＬＡ－Ａ２提示ＰＲＡＭＥ（３１２～３２０）ペプチドまたはＨＬＡ－Ａ２提示ＰＲＡＭＥ（４２５～４３３）ペプチドへの結合）を測定することと、ｂ）オフターゲット結合を測定することと、ｃ）その２つの間の差を（例えば、比率を計算することによって）定量化することと、によって決定することができる。この比率は、例えば、ａ）およびｂ）で得られた値を除することによって計算することができる。オンターゲット結合およびオフターゲット結合の測定は、例えば、ペプチド／ＨＬＡ四量体試薬（例えば、ＰＲＡＭＥ／ＨＬＡ四量体試薬）への結合の割合（％）を測定することによって、または当該技術分野で既知の他の技術によって達成することができる。いくつかの実施形態において、本開示のＴＣＲのオンターゲット結合／オフターゲット結合値（例えば、上記のａ）およびｂ）で得られる値を除することによって得られる値）は、５超、６超、７超、８超、９超、１０超、１１超、１２超、１３超、１４超、１５超、１６超、１７超、１８超、１９超、２０超、２１超、２２超、２３超、２４超、２５超、２６超、２７超、２８超、２９超、３０超、３５超、４０超、４５超、５０超、５５超、６０超、６５超、７０超、７５超、８０超、８５超、９０超、９５超、１００超、１１０超、１２０超、１３０超、１４０超、１５０超、１６０超、１７０超、１８０超、１９０超、２００超、２２５超、２５０超、２７５超、３００超、３２５超、３５０超、３７５超、４００超、４２５超、４５０超、４７５超、５００超、５５０超、６００超、６５０超、７００超、７５０超、８００超、８５０超、９００超、９５０超、１０００超、１１００超、１２００超、１３００超、１４００超、１５００超、１６００超、１７００超、１８００超、１９００超、または２０００超であることができる。いくつかの実施形態において、オンターゲット結合／オフターゲット結合値（例えば、上記のａ）およびｂ）で得られる値を除することによって得られる値）は、約５～約２０、約１０～約３０、約２０～約８０、約３０～約７０、約４０～約６０、約５０～約２５０、約１００～約２００、約１００～約１０００、約３００～約７００、約５００～約１５００、約８００～約１２００、約９００～約１１００、約８００～約１５００、約１０００～約１４００、または約１１００～約１３００であることができる。

【０１３４】

いくつかの実施形態において、本発明は、ＨＬＡ－Ａ２提示ヒトＰＲＡＭＥ（３１２～３２０）ペプチドの立体構造エピトープまたはＨＬＡ－Ａ２提示ヒトＰＲＡＭＥ（４２５～４３３）ペプチドの立体構造エピトープに特異的に結合する組換え抗原結合タンパク質（例えば、単離された抗原結合タンパク質）を提供し、抗原結合タンパク質が、（ａ）単量体ＨＬＡ－Ａ２：ＰＲＡＭＥ（３１２～３２０）ペプチドまたは単量体ＰＲＡＭＥ（３１２～３２０）ペプチドに、２５℃で表面プラズモン共鳴アッセイで測定した場合、約２０ｎＭ未満の結合解離平衡定数（K_D）で結合する特性、（ｂ）単量体ＨＬＡ－Ａ２：ＰＲＡＭＥ（４２５～４３３）ペプチドまたは単量体ＰＲＡＭＥ（４２５～４３３）ペプチドに、２５℃で表面プラズモン共鳴アッセイで測定した場合、約２５ｎＭ未満の結合解離平衡定数（K_D）で結合する特性、（ｃ）ＨＬＡ－Ａ２：ＰＲＡＭＥ（３１２～３２０）ペプチド発現細胞またはＰＲＡＭＥ（４２５～４３３）ペプチド発現細胞に、発光アッセイによって決定した場合、約６ｎＭ未満のEC_{50}で結合し、かつ予測されるオフターゲットペプチドを発現する細胞に結合しない特性、（ｄ）ＨＬＡ－Ａ２：ＰＲＡＭＥ（３１２～３２０）ペプチド発現細胞またはＰＲＡＭＥ（４２５～４３３）ペプチド発現細胞に、発光アッセイによって決定した場合、約１ｎＭ未満のEC_{50}で結合し、かつ予測されるオフターゲットペプチドを発現する細胞に実質的に結合しない特性、（ｅ）ＨＬＡ－Ａ

２：ＰＲＡＭＥ（３１２～３２０）ペプチド発現細胞またはＰＲＡＭＥ（４２５～４３３）ペプチド発現細胞に、フローサイトメトリーアッセイによって決定した場合、約３０ｎＭ未満のＥＣ$_{50}$で結合する特性、（ｆ）ＨＬＡ－Ａ２：ＰＲＡＭＥ（３１２～３２０）ペプチド発現細胞またはＰＲＡＭＥ（４２５～４３３）ペプチド発現細胞に、フローサイトメトリーアッセイによって決定した場合、約７５ｎＭ未満のＥＣ$_{50}$で結合する特性、および（ｇ）立体配座エピトープが配列番号９４４の１つ以上のアミノ酸を含む特性、からなる群から選択される特性を有する。

【０１３５】

いくつかの実施形態において、本開示のＰＲＡＭＥ　ＴＣＲは、インビトロアッセイによって測定した場合、ＰＲＡＭＥ（３１２～３２０）またはＰＲＡＭＥ（４２５～４３３）に対する特異的活性または親和性を有する。例えば、ＨＬＡを発現する細胞（Ｔ２細胞など）は、ＰＲＡＭＥ（３１２～３２０）もしくはＰＲＡＭＥ（４２５～４３３）ポリペプチド、またはオフターゲットポリペプチドでパルスすることができ、それによって、ＨＬＡに結合するポリペプチドを提示するように細胞を誘導する。代替的に、または対照としてオフターゲットポリペプチドを使用することに加えて、オフターゲットＨＬＡ（関心対象のＴＣＲによって認識されるＨＬＡ以外のＨＬＡ）を使用することができる。例えば、オフターゲットＨＬＡを使用して、ＰＲＡＭＥペプチドを提示し、ＨＬＡ－Ａ２提示ＰＲＡＭＥペプチドとの結合の特異性を試験することができる。加えて、対照は、ＰＲＡＭＥも標的ＨＬＡ（例えば、ＨＬＡ－Ａ２）も発現しない細胞株であり得る。細胞は、関心対象のＴＣＲを発現するＴ細胞集団と共培養することができ、活性は、細胞によって産生されるサイトカイン（インターフェロンγなど）の量の関数として測定される。特定の実施形態において、アッセイは、エフェクター細胞：標的細胞比が１：１（１×１０^{5}個のエフェクター細胞／９６ウェル）でのＴＣＲ発現Ｔ細胞集団と１０$^{-10}$Ｍのペプチド負荷Ｔ２細胞とのインビトロでの共培養、および共培養の２４時間後のインターフェロンγ測定（例えば、Ｍｅｓｏ　Ｓｃａｌｅ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ（ＭＳＤ（登録商標）Ｓｅｃｔｏｒ　Ｉｍａｇｅｒによる）を含むことができる。特定の実施形態において、アッセイは、エフェクター細胞：標的細胞比が５：１（２．５×１０^{5}個のエフェクター細胞：５×１０^{4}個の標的細胞）でＴＣＲ発現Ｔ細胞集団とエフェクター細胞とのインビトロでの共培養、および共培養の２４時間後のインターフェロンγ測定（例えば、Ｍｅｓｏ　Ｓｃａｌｅ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ（ＭＳＤ（登録商標）Ｓｅｃｔｏｒ　Ｉｍａｇｅｒによる）を含むことができる。

【０１３６】

検出されるサイトカインの増加量は、活性の指標として用いることができる。関心対象のＴＣＲのその標的ペプチドに対する活性もしくは特異性は、対照（オフターゲット）と比較して、または関心対象のＴＣＲのそのオンターゲットＨＬＡ結合標的ペプチドに対する活性もしくは特異性は、オフターゲットＨＬＡ結合標的ペプチドと比較して、２倍以上、３倍以上、４倍以上、５倍以上、６倍以上、７倍以上、８倍以上、９倍以上、１０倍以上、１５倍以上、２０倍以上、３０倍以上、４０倍以上、５０倍以上、１００倍以上、２００倍以上、３００倍以上、４００倍以上、５００倍以上、６００倍以上、７００倍以上、８００倍以上、９００倍以上、１，０００倍以上、１，５００倍以上、２，０００倍以上、２，５００倍以上、３，０００倍以上、４，０００倍以上、５，０００倍以上、１０，０００倍以上、２０，０００倍以上、３０，０００倍以上、４０，０００倍以上、５０，０００倍以上、６０，０００倍以上、７０，０００倍以上、８０，０００倍以上、９０，０００倍以上、もしくは１００，０００倍以上であることができる。

【０１３７】

特定の実施形態において、本開示のＰＲＡＭＥ　ＴＣＲは、それを必要とする対象に予防的に投与した場合、腫瘍の増殖を阻害するか、またはがんの進行を遅延させるのに有用であり、対象の生存率を増加させ得る。例えば、本発明のＰＲＡＭＥ　ＴＣＲの投与は、原発性腫瘍の縮小をもたらし得、転移または二次腫瘍の発生を防止し得る。特定の実施形態において、本発明のＰＲＡＭＥ　ＴＣＲは、それを必要とする対象に治療的に投与した

場合、腫瘍の増殖を阻害するのに有用であり、対象の生存率を増加させ得る。例えば、対象への治療有効量の本発明のＰＲＡＭＥ　ＴＣＲの投与は、対象における確立された腫瘍の縮小および消失をもたらし得る。

【０１３８】

いくつかの実施形態において、本発明は、ＨＬＡ－Ａ２提示ＰＲＡＭＥ　３１２～３２０ペプチドに特異的に結合するＴＣＲ（例えば、単離されたＴＣＲまたは単離された細胞で発現するＴＣＲ）を提供し、抗原結合タンパク質が、以下の特徴のうちの１つ以上を示す：（ｉ）相補的決定領域（ＣＤＲ）３を含むアルファ鎖可変ドメインであって、ＣＤＲ３が、表３に示されるアルファ鎖可変ドメインＣＤＲ３アミノ酸配列のうちのいずれか１つのアミノ酸配列を含む、アルファ鎖可変ドメインを含むこと、（ｉｉ）相補的決定領域（ＣＤＲ）３を含むベータ鎖可変ドメインであって、ＣＤＲ３が、表３に示されるベータ鎖可変ドメインＣＤＲ３アミノ酸配列のうちのいずれか１つのアミノ酸配列を含む、ベータ鎖可変ドメインを含むこと、（ｉｉｉ）表３に示されるＣＤＲ１アミノ酸配列のうちのいずれか１つを含むアルファ鎖可変ドメインのＣＤＲ１、または少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、もしくは少なくとも９９％の配列同一性を有するその実質的に類似の配列、および、独立して、表３に示されるＣＤＲ２アミノ酸配列のうちのいずれか１つを含むアルファ鎖可変ドメインのＣＤＲ２、または少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、もしくは少なくとも９９％の配列同一性を有するその実質的に類似の配列を含むこと、（ｉｖ）表３に示されるＣＤＲ１アミノ酸配列のうちのいずれか１つを含むベータ鎖可変ドメインのＣＤＲ１、または少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、もしくは少なくとも９９％の配列同一性を有するその実質的に類似の配列、および、独立して、表３に示されるＣＤＲ２アミノ酸配列のうちのいずれか１つを含むベータ鎖可変ドメインのＣＤＲ２、または少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、もしくは少なくとも９９％の配列同一性を有するその実質的に類似の配列を含むこと、（ｖ）表５に列挙されるアルファ鎖可変ドメイン配列のうちのいずれか１つに含まれるアルファ鎖可変ドメインＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３、または少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、もしくは少なくとも９９％の配列同一性を有するその実質的に類似の配列、ならびに表５に列挙されるベータ鎖可変ドメイン配列のうちのいずれか１つに含まれるベータ鎖可変ドメインＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３、または少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、もしくは少なくとも９９％の配列同一性を有するその実質的に類似の配列を含むこと、（ｖｉ）表５に列挙されるアルファ鎖可変ドメインアミノ酸配列のアミノ酸配列のうちのいずれか１つのアミノ酸配列全体と、少なくとも８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、もしくは約１００％のアミノ酸同一性を有するアミノ酸配列を有するアルファ鎖可変ドメインを含むこと、（ｖｉｉ）表５に列挙されるベータ鎖可変ドメインアミノ酸配列のアミノ酸配列のうちのいずれか１つのアミノ酸配列全体と、少なくとも８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、もしくは約１００％のアミノ酸同一性を有するアミノ酸配列を有するベータ鎖可変ドメインを含むこと、（ｖｉｉｉ）（ａ）表５に列挙されるアルファ鎖可変ドメインアミノ酸配列のアミノ酸配列のうちのいずれか１つのアミノ酸配列全体と、少なくとも８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、もしくは約１００％のアミノ酸同一性を有するアミノ酸配列を有するアルファ鎖可変ドメイン、および（ｂ）表５に列挙されるベータ鎖可変ドメインアミノ酸配列のアミノ酸配列のうちのいずれか１つのアミノ酸配列全体と、少なくとも８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、もしくは約１００％のアミノ酸同一性を有

するアミノ酸配列を有するベータ鎖可変ドメインを含むこと、（ｉｘ）（ａ）配列番号１、７、１３、１９、２５、３１、３７、４３、４９、５５、６１、６７、７３、７９、８５、９１、９７、および１０３からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するアルファ鎖可変ドメインＣＤＲ１ドメイン、または少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、もしくは少なくとも９９％の配列同一性を有するその実質的に類似の配列、（ｂ）配列番号２、８、１４、２０、２６、３２、３８、４４、５０、５６、６２、６８、７４、８０、８６、９２、９８、および１０４からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するアルファ鎖可変ドメインＣＤＲ２ドメイン、または少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、もしくは少なくとも９９％の配列同一性を有するその実質的に類似の配列、（ｃ）配列番号３、９、１５、２１、２７、３３、３９、４５、５１、５７、６３、６９、７５、８１、８７、９３、９９、および１０５からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するアルファ鎖可変ドメインＣＤＲ３ドメイン、または少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、もしくは少なくとも９９％の配列同一性を有するその実質的に類似の配列、（ｄ）配列番号４、１０、１６、２２、２８、３４、４０、４６、５２、５８、６４、７０、７６、８２、８８、９４、１００、および１０６からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するベータ鎖可変ドメインＣＤＲ１、または少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、もしくは少なくとも９９％の配列同一性を有するその実質的に類似の配列、（ｅ）配列番号５、１１、１７、２３、２９、３５、４１、４７、５３、５９、６５、７１、７７、８３、８９、９５、１０１、および１０７からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するベータ鎖可変ドメインＣＤＲ２、または少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、もしくは少なくとも９９％の配列同一性を有するその実質的に類似の配列、ならびに（ｆ）配列番号６、１２、１８、２４、３０、３６、４２、４８、５４、６０、６６、７２、７８、８４、９０、９６、１０２、および１０８からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するベータ鎖可変ドメインＣＤＲ３、または少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、もしくは少なくとも９９％の配列同一性を有するその実質的に類似の配列を含むこと、（ｘ）配列番号２１７／２１９、２２９／２３１、２３７／２３９、２４１／２４３、および２８５／２８７からなる群から選択されるアルファ鎖可変ドメイン／ベータ鎖可変ドメインアミノ酸配列対、または少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、もしくは少なくとも９９％の配列同一性を有するその実質的に類似の配列を含むこと、（ｘｉ）配列番号２１７／２１９、２２１／２２３、２２５／２２７、２２９／２３１、２３３／２３５、２３７／２３９、２４１／２４３、２４５／２４７、２４９／２５１、２５３／２５５、２５７／２５９、２６１／２６３、２６５／２６７、２６９／２７１、２７３／２７５、２７７／２７９、２８１／２８３、および２８５／２８７からなる群から選択されるアルファ鎖可変ドメイン／ベータ鎖可変ドメインアミノ酸配列対、または少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、もしくは少なくとも９９％の配列同一性を有するその実質的に類似の配列を含むこと、（ｘｉｉ）発光アッセイによって決定した場合、予測されるオフターゲットペプチドを発現する細胞には特異的に結合しないが、ＨＬＡ－Ａ２提示ＰＲＡＭＥ３１２～３２０ペプチドを発現する細胞には特異的に結合すること、ならびに／あるいは（ｘｉｉｉ）ＴＣＲ媒介性Ｔ細胞シグナル伝達の発光バイオアッセイによって決定した場合、患者由来ＰＲＡＭＥ特異的ＴＣＲよりも約２倍大きいＴ細胞応答を活性化すること（例えば、患者由来ＰＲＡＭＥ特異的ＴＣＲよりも約２倍大きい、または約３倍大きい、または約４倍大きいＴ細胞応答を活性化すること）。

【０１３９】

いくつかの実施形態において、本発明は、ＨＬＡ－Ａ２提示ＰＲＡＭＥ　４２５～４３３ペプチドに特異的に結合するＴＣＲ（例えば、単離されたＴＣＲまたは単離された細胞

で発現するＴＣＲ）を提供し、抗原結合タンパク質が、以下の特徴のうちの１つ以上を示す：（ｉ）相補的決定領域（ＣＤＲ）３を含むアルファ鎖可変ドメインであって、ＣＤＲ３が、表６に示されるアルファ鎖可変ドメインＣＤＲ３アミノ酸配列のうちのいずれか１つのアミノ酸配列を含む、アルファ鎖可変ドメインを含むこと、（ｉｉ）相補的決定領域（ＣＤＲ）３を含むベータ鎖可変ドメインであって、ＣＤＲ３が、表６に示されるベータ鎖可変ドメインＣＤＲ３アミノ酸配列のうちのいずれか１つのアミノ酸配列を含む、ベータ鎖可変ドメインを含むこと、（ｉｉｉ）表６に示されるＣＤＲ１アミノ酸配列のうちのいずれか１つを含むアルファ鎖可変ドメインのＣＤＲ１、または少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、もしくは少なくとも９９％の配列同一性を有するその実質的に類似の配列、および、独立して、表６に示されるＣＤＲ２アミノ酸配列のうちのいずれか１つを含むアルファ鎖可変ドメインのＣＤＲ２、または少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、もしくは少なくとも９９％の配列同一性を有するその実質的に類似の配列を含むこと、（ｉｖ）表６に示されるＣＤＲ１アミノ酸配列のうちのいずれか１つを含むベータ鎖可変ドメインのＣＤＲ１、または少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、もしくは少なくとも９９％の配列同一性を有するその実質的に類似の配列、および、独立して、表６に示されるＣＤＲ２アミノ酸配列のうちのいずれか１つを含むベータ鎖可変ドメインのＣＤＲ２、または少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、もしくは少なくとも９９％の配列同一性を有するその実質的に類似の配列を含むこと、（ｖ）表８に列挙されるアルファ鎖可変ドメイン配列のうちのいずれか１つに含まれるアルファ鎖可変ドメインＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３、または少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、もしくは少なくとも９９％の配列同一性を有するその実質的に類似の配列、ならびに表８に列挙されるベータ鎖可変ドメイン配列のうちのいずれか１つに含まれるベータ鎖可変ドメインＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３、または少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、もしくは少なくとも９９％の配列同一性を有するその実質的に類似の配列を含むこと、（ｖｉ）表８に列挙されるアルファ鎖可変ドメインアミノ酸配列のアミノ酸配列のうちのいずれか１つのアミノ酸配列全体と、少なくとも８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、もしくは約１００％のアミノ酸同一性を有するアミノ酸配列を有するアルファ鎖可変ドメインを含むこと、（ｖｉｉ）表８に列挙されるベータ鎖可変ドメインアミノ酸配列のアミノ酸配列のうちのいずれか１つのアミノ酸配列全体と、少なくとも８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、もしくは約１００％のアミノ酸同一性を有するアミノ酸配列を有するベータ鎖可変ドメインを含むこと、（ｖｉｉｉ）（ａ）表８に列挙されるアルファ鎖可変ドメインアミノ酸配列のアミノ酸配列のうちのいずれか１つのアミノ酸配列全体と、少なくとも８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、もしくは約１００％のアミノ酸同一性を有するアミノ酸配列を有するアルファ鎖可変ドメイン、および（ｂ）表８に列挙されるベータ鎖可変ドメインアミノ酸配列のアミノ酸配列のうちのいずれか１つのアミノ酸配列全体と、少なくとも８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、もしくは約１００％のアミノ酸同一性を有するアミノ酸配列を有するベータ鎖可変ドメインを含むこと、（ｉｘ）（ａ）配列番号２８９、２９５、３０１、３０７、３１３、３１９、３２５、３３１、３３７、３４３、３４９、３５５、３６１、３６７、３７３、３７９、３８５、３９１、３９７、４０３、４０９、４１５、４２１、４２７、４３３、４３９、４４５、４５１、４５７、４６３、４６９、４７５、４８１、４８７、４９３、４９９、５０５、５１１、５１７、および５２３からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するアルファ鎖可変ドメインＣＤＲ１ドメ

インまたは少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、もしくは少なくとも９９％の配列同一性を有するその実質的に類似の配列、（ｂ）配列番号２９０、２９６、３０２、３０８、３１４、３２０、３２６、３３２、３３８、３４４、３５０、３５６、３６２、３６８、３７４、３８０、３８６、３９２、３９８、４０４、４１０、４１６、４２２、４２８、４３４、４４０、４４６、４５２、４５８、４６４、４７０、４７６、４８２、４８８、４９４、５００、５０６、５１２、５１８、および５２４からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するアルファ鎖可変ドメインＣＤＲ２ドメイン、または少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、もしくは少なくとも９９％の配列同一性を有するその実質的に類似の配列、（ｃ）配列番号２９１、２９７、３０３、３０９、３１５、３２１、３２７、３３３、３３９、３４５、３５１、３５７、３６３、３６９、３７５、３８１、３８７、３９３、３９９、４０５、４１１、４１７、４２３、４２９、４３５、４４１、４４７、４５３、４５９、４６５、４７１、４７７、４８３、４８９、４９５、５０１、５０７、５１３、５１９、および５２５からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するアルファ鎖可変ドメインＣＤＲ３ドメイン、または少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、もしくは少なくとも９９％の配列同一性を有するその実質的に類似の配列、（ｄ）配列番号２９２、２９８、３０４、３１０、３１６、３２２、３２８、３３４、３４０、３４６、３５２、３５８、３６４、３７０、３７６、３８２、３８８、３９４、４００、４０６、４１２、４１８、４２４、４３０、４３６、４４２、４４８、４５４、４６０、４６６、４７２、４７８、４８４、４９０、４９６、５０２、５０８、５１４、５２０、および５２６からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するベータ鎖可変ドメインＣＤＲ１、または少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、もしくは少なくとも９９％の配列同一性を有するその実質的に類似の配列、（ｅ）配列番号２９３、２９９、３０５、３１１、３１７、３２３、３２９、３３５、３４１、３４７、３５３、３５９、３６５、３７１、３７７、３８３、３８９、３９５、４０１、４０７、４１３、４１９、４２５、４３１、４３７、４４３、４４９、４５５、４６１、４６７、４７３、４７９、４８５、４９１、４９７、５０３、５０９、５１５、５２１、および５２７からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するベータ鎖可変ドメインＣＤＲ２、または少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、もしくは少なくとも９９％の配列同一性を有するその実質的に類似の配列、ならびに（ｆ）配列番号２９４、３００、３０６、３１２、３１８、３２４、３３０、３３６、３４２、３４８、３５４、３６０、３６６、３７２、３７８、３８４、３９０、３９６、４０２、４０８、４１４、４２０、４２６、４３２、４３８、４４４、４５０、４５６、４６２、４６８、４７４、４８０、４８６、４９２、４９８、５０４、５１０、５１６、５２２、および５２８からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するベータ鎖可変ドメインＣＤＲ３、または少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、もしくは少なくとも９９％の配列同一性を有するその実質的に類似の配列を含むこと、（ｘ）配列番号８２５／８２７、８４５／８４７、８５３／８５５、８５７／８５９、８６５／８６７、８７３／８７５、８８５／８８７、８９３／８０５、８９７／８９９、９０１／９０３、９１３／９１５、および９２５／９２７からなる群から選択されるアルファ鎖可変ドメイン／ベータ鎖可変ドメインアミノ酸配列対、または少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、もしくは少なくとも９９％の配列同一性を有するその実質的に類似の配列を含むこと、（ｘｉ）配列番号７６９／７７１、７７３／７７５、７７７／７７９、７８１／７８３、７８５／７８７、７８９／７９１、７９３／７９５、７９７／７９９、８０１／８０３、８０５／８０７、８０９／８１１、８１３／８１５、８１７／８１９、８２１／８２３、８２５／８２７、８２９／８３１、８３３／８３５、８３７／８３９、８４１／８４３、８４５／８４７、８４９／８５１、８５３／８５５、８５７／８５９、８６１／８６３、８６５／８６７、８６９／８７１、８７３／８７

５、８７７／８７９、８８１／８８３、８８５／８８７、８８９／８９１、８９３／８０５、８９７／８９９、９０１／９０３、９０５／９０７、９０９／９１１、９１３／９１５、９１７／９１９、９２１／９２３、および９２５／９２７からなる群から選択されるアルファ鎖可変ドメイン／ベータ鎖可変ドメインアミノ酸配列対、または少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、もしくは少なくとも９９％の配列同一性を有するその実質的に類似の配列を含むこと、（ｘｉｉ）発光アッセイによって決定した場合、予測されるオフターゲットペプチドを発現する細胞には特異的に結合しないが、ＨＬＡ－Ａ２提示ＰＲＡＭＥ　４２５～４３３ペプチドを発現する細胞には特異的に結合すること、ならびに／あるいは（ｘｉｉｉ）ＴＣＲ媒介性Ｔ細胞シグナル伝達の発光バイオアッセイによって決定した場合、患者由来ＰＲＡＭＥ特異的ＴＣＲよりも約２倍大きいＴ細胞応答を活性化すること（例えば、患者由来ＰＲＡＭＥ特異的ＴＣＲよりも約２倍大きい、または約３倍大きい、または約４倍大きいＴ細胞応答を活性化すること）。

【０１４０】

本発明のＴＣＲは、上記の生物学的特徴のうちの１つ以上、またはそれらの任意の組み合わせを有し得る。本発明の抗原結合タンパク質の他の生物学的特徴は、本明細書の実用的な実施例を含む本開示の概説から当業者に明らかであろう。

【０１４１】

特定の実施形態において、本明細書に記載のＰＲＡＭＥ　ＴＣＲをコードするポリヌクレオチドは、ベクターに挿入される。本明細書で使用される「ベクター」という用語は、タンパク質をコードするポリヌクレオチドが、そのタンパク質の発現および／またはポリヌクレオチドのクローニングをもたらすように、共有結合によって挿入され得るビヒクルを指す。かかるベクターは、「発現ベクター」とも称され得る。単離されたポリヌクレオチドは、当該技術分野で知られている任意の好適な方法を使用してベクターに挿入され得、例えば、限定されないが、ベクターは、適切な制限酵素を使用して消化され得、次いで、マッチング制限末端を有する単離されたポリヌクレオチドと連結され得る。発現ベクターは、細胞内で転写することができる遺伝子生成物の少なくとも一部をコードする異種または改変核酸配列を組み込んで発現する能力を有する。ほとんどの場合、ＲＮＡ分子は次いでタンパク質に翻訳される。発現ベクターは、様々な制御配列を含むことができ、これらは、特定の宿主生物における作動可能に連結されたコード配列の転写あるいは翻訳に必要な核酸配列を指す。転写および翻訳を統御する制御配列に加えて、ベクターおよび発現ベクターは、さらに他の機能も果たす核酸配列を含み得、それらは以下で考察される。発現ベクターは、追加の要素を含み得、例えば、発現ベクターは、２つの複製システムを有し得、したがって、２つの生物、例えば、発現のためのヒト細胞、ならびにクローニングおよび増幅のための原核宿主に、それが維持されることを可能にする。

【０１４２】

発現ベクターは、そのそれぞれの宿主細胞における効率的な遺伝子転写および翻訳のために、ＣＭＶ、ＰＧＫ、およびＥＦ１αプロモーターなどのプロモーター配列、リボソーム認識および結合ＴＡＴＡボックス、ならびに３’ＵＴＲ　ＡＡＵＡＡＡ転写終結配列などの必要な５’上流および３’下流調節エレメントを有し得る。他の好適なプロモーターには、シミアンウイルス４０（ＳＶ４０）早期プロモーター、マウス乳房腫瘍ウイルス（ＭＭＴＶ）、ＨＩＶ　ＬＴＲプロモーター、ＭｏＭｕＬＶプロモーター、トリ白血病ウイルスプロモーター、ＥＢＶ前早期プロモーター、およびラウス肉腫ウイルスプロモーターの構成的プロモーターが含まれる。ヒト遺伝子プロモーターも使用することができ、アクチンプロモーター、ミオシンプロモーター、ヘモグロビンプロモーター、およびクレアチンキナーゼプロモーターが含まれるが、これらに限定されない。特定の実施形態において、誘導性プロモーターは、キメラ抗原受容体を発現するベクターの一部としても企図される。これは、関心対象のポリヌクレオチド配列の発現をオンにするか、または発現をオフにすることができる分子スイッチを提供する。誘導性プロモーターの例には、メタロチオニンプロモーター、グルココルチコイドプロモーター、プロゲステロンプロモーター、また

はテトラサイクリンプロモーターが含まれるが、これらに限定されない。
【０１４３】
発現ベクターは、発現するＴＣＲに組み込まれる６×ヒスチジン（配列番号９５４）、ｃ－Ｍｙｃ、およびＦＬＡＧタグなどの追加の配列を有し得る。したがって、発現ベクターは、５’および３’非翻訳調節配列を含むように操作され得、これらは時に、発現ベクターに担持される目的の核酸の効率的な転写を促進または増強することができるエンハンサー配列、プロモーター領域、および／またはターミネーター配列として機能することができる。発現ベクターはまた、特定の細胞型、細胞位置、もしくは組織型における複製および／または発現機能性（例えば、転写および翻訳）のために操作され得る。発現ベクターは、宿主または受容細胞におけるベクターの維持のために選択可能マーカーを含み得る。
【０１４４】
ベクターの例は、プラスミド、自律的複製配列、および転位因子である。追加の例示的なベクターには、限定されないが、プラスミド、ファージミド、コスミド、人工染色体である酵母人工染色体（ＹＡＣ）、細菌人工染色体（ＢＡＣ）、またはＰ１由来人工染色体（ＰＡＣ）など、ラムダファージまたはＭ１３ファージなどのバクテリオファージ、および動物ウイルスが含まれる。ベクターとして有用な動物ウイルスのカテゴリーの例には、限定されないが、レトロウイルス（レンチウイルスを含む）、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス、ヘルペスウイルス（例えば、単純ヘルペスウイルス）、ポックスウイルス、バキュロウイルス、パピローマウイルス、およびパポバウイルス（例えば、ＳＶ４０）が含まれる。発現ベクターの例は、哺乳動物細胞における発現のためのＬｅｎｔｉ－Ｘ（商標）バイシストロニック発現系（Ｎｅｏ）ベクター（Ｃｌｏｎｔｒｃｈ）、ｐＣｌｎｅｏベクター（Ｐｒｏｍｅｇａ）、哺乳動物細胞におけるレンチウイルス媒介性遺伝子導入および発現のためのｐＬｅｎｔｉ４／Ｖ５－ＤＥＳＴ（商標）、ｐＬｅｎｔｉ６／Ｖ５－ＤＥＳＴ（商標）、およびｐＬｅｎｔｉ６．２Ｎ５－ＧＷ／ｌａｃＺ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）である。本明細書に開示されるＴＣＲのコード配列は、哺乳動物細胞におけるキメラタンパク質の発現のために、かかる発現ベクターに連結することができる。
【０１４５】
特定の実施形態において、本発明のＴＣＲをコードする核酸は、ウイルスベクターで提供される。ウイルスベクターは、レトロウイルス、レンチウイルス、または泡沫状ウイルスに由来するものであることができる。本明細書で使用される場合、「ウイルスベクター」という用語は、ウイルス起源の少なくとも１つの要素を含み、ウイルスベクター粒子にパッケージ化される能力を有する核酸ベクター構築物を指す。ウイルスベクターは、非必須ウイルス遺伝子の代わりに、本明細書に記載される様々なタンパク質のコード配列を含むことができる。ベクターおよび／または粒子は、ＤＮＡ、ＲＮＡ、もしくは他の核酸を、インビトロもしくはインビボのいずれかで細胞に移入する目的のために利用することができる。ウイルスベクターの多数の形態が当該技術分野で知られている。
【０１４６】
特定の実施形態において、本明細書に記載のＴＣＲのコード配列を含むウイルスベクターは、レトロウイルスベクターまたはレンチウイルスベクターである。「レトロウイルスベクター」という用語は、主にレトロウイルスに由来する構造的および機能的遺伝子要素を含むベクターを指す。「レンチウイルスベクター」という用語は、主にレンチウイルスに由来する、ＬＴＲの外側の構造的および機能的遺伝子要素を含むベクターを指す。
【０１４７】
本明細書で使用するためのレトロウイルスベクターは、任意の既知のレトロウイルス（例えば、モロニーマウス肉腫ウイルス（ＭｏＭＳＶ）、ハーベイマウス肉腫ウイルス（ＨａＭｕＳＶ）、マウス乳房腫瘍ウイルス（ＭｕＭＴＶ）、テナガザル白血病ウイルス（ＧａＬＶ）、ネコ白血病ウイルス（ＦＬＶ）、スプマウイルス、フレンド、マウス幹細胞ウイルス（ＭＳＣＶ）、およびラウス肉腫ウイルス（ＲＳＶ）などのｃ型レトロウイルス）に由来し得る。本発明の「レトロウイルス」にはまた、ヒトＴ細胞白血病ウイルス、ＨＴＬＶ－１およびＨＴＬＶ－２、ならびにヒト免疫不全ウイルス、ＨＩＶ－１、ＨＩＶ－２

、サル免疫不全ウイルス（ＳＩＶ）、ネコ免疫不全ウイルス（ＦＩＶ）、ウマ免疫不全ウイルス（ＥＩＶ）、および他のクラスのレトロウイルスなどのレトロウイルス科のレンチウイルスも含まれる。

【０１４８】

本明細書で使用するためのレンチウイルスベクターは、徐々に発症する疾患を引き起こすレトロウイルスのグループ（または属）であるレンチウイルスに由来するベクターを指す。このグループに含まれるウイルスには、ＨＩＶ（ＨＩＶ１型およびＨＩＶ２型を含むヒト免疫不全ウイルス）、ビスナ・マエディ、ヤギ関節炎－脳炎ウイルス、ウマ伝染性貧血ウイルス、ネコ免疫不全ウイルス（ＦＩＶ）、ウシ免疫不全ウイルス（ＢＩＶ）、およびサル免疫不全ウイルス（ＳＩＶ）が含まれる。組換えレンチウイルスの調製は、Ｄｕｌｌらおよびｚｕｆｆｅｒｅｙらによる方法を使用して達成され得る（Ｄｕｌｌ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｖｉｒｏｌ．，１９９８；７２：８４６３－８４７１およびＺｕｆｆｅｒｅｙ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｖｉｒｏｌ．１９９８；７２：９８７３－９８８０）。

【０１４９】

本発明における使用のためのレトロウイルスベクター（すなわち、レンチウイルスおよび非レンチウイルスの両方）は、本明細書に記載の指示および適応で所望のＤＮＡ配列を組み合わせることによって、標準的なクローニング技術を使用して生成することができる（Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ａｕｓｕｂｅｌ，Ｆ．Ｍ．ｅｔ ａｌ．（ｅｄｓ．）Ｇｒｅｅｎｅ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ａｓｓｏｃｉａｔｅｓ，（１９８９），Ｓｅｃｔｉｏｎｓ ９．１０－９．１４および他の標準的な検査室マニュアル、Ｅｇｌｉｔｉｓ，ｅｔ ａｌ．（１９８５）Ｓｃｉｅｎｃｅ ２３０：１３９５－１３９８、Ｄａｎｏｓ ａｎｄ Ｍｕｌｌｉｇａｎ（１９８８）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８５：６４６０－６４６４、Ｗｉｌｓｏｎ ｅｔ ａｌ．（１９８８）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８５：３０１４－３０１８、Ａｒｍｅｎｔａｎｏ ｅｔ ａｌ．（１９９０）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８７：６１４１－６１４５、Ｈｕｂｅｒ ｅｔ ａｌ．（１９９１）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８８：８０３９－８０４３、Ｆｅｒｒｙ ｅｔ ａｌ．（１９９１）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８８：８３７７－８３８１、Ｃｈｏｗｄｈｕｒｙ ｅｔ ａｌ．（１９９１）Ｓｃｉｅｎｃｅ ２５４：１８０２－１８０５、ｖａｎ Ｂｅｕｓｅｃｈｅｍ ｅｔ ａｌ．（１９９２）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８９：７６４０－７６４４、Ｋａｙ ｅｔ ａｌ．（１９９２）Ｈｕｍａｎ Ｇｅｎｅ Ｔｈｅｒａｐｙ ３：６４１－６４７、Ｄａｉ ｅｔ ａｌ．（１９９２）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８９：１０８９２－１０８９５、Ｈｗｕ ｅｔ ａｌ．（１９９３）Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ １５０：４１０４－４１１５、米国特許第４，８６８，１１６号、米国特許第４，９８０，２８６号、ＰＣＴ出願ＷＯ８９／０７１３６、ＰＣＴ出願ＷＯ８９／０２４６８、ＰＣＴ出願ＷＯ８９／０５３４５、およびＰＣＴ出願ＷＯ９２／０７５７３）。

【０１５０】

ベクターを生成する際に使用するためのレトロウイルス（すなわち、レンチウイルスおよび非レンチウイルスの両方）配列を得るために好適な供給源には、例えば、Ｔｙｐｅ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ（ＡＴＣＣ）、Ｒｏｃｋｖｉｌｌｅ，Ｍｄを含む市販の供給源から入手可能なゲノムＲＮＡおよびｃＤＮＡが含まれる。配列はまた、化学的に合成することもできる。

【０１５１】

ＰＲＡＭＥ ＴＣＲの発現では、ベクターを宿主細胞に導入して、宿主細胞内でポリペプチドの発現を可能にし得る。発現ベクターは、発現を制御するための様々な要素を含み得、限定されないが、プロモーター配列、転写開始配列、エンハンサー配列、選択可能マーカー、およびシグナル配列が含まれる。これらの要素は、上記のように、当業者によって適切に選択され得る。例えば、プロモーター配列は、ベクターにおけるポリヌクレオチ

ドの転写を促進するために選択され得る。好適なプロモーター配列には、限定されないが、Ｔ７プロモーター、Ｔ３プロモーター、ＳＰ６プロモーター、βアクチンプロモーター、ＥＦ１ａプロモーター、ＣＭＶプロモーター、およびＳＶ４０プロモーターが含まれる。エンハンサー配列は、ポリヌクレオチドの転写を増強するために選択され得る。選択可能マーカーは、ベクターが挿入された宿主細胞を、挿入されていないものから選択することを可能にし得、例えば、選択可能マーカーは、抗生物質耐性を付与する遺伝子であり得る。シグナル配列は、発現されたポリペプチドが、宿主細胞の外側に輸送されることを可能するために選択され得る。

【０１５２】

ポリヌクレオチドのクローニングでは、ベクターが宿主細胞（単離された宿主細胞）に導入されて、ベクター自体の複製を可能にし、それによって、そこに含まれるポリヌクレオチドのコピーを増幅し得る。クローニングベクターは、一般に、限定されないが、複製起点、プロモーター配列、転写開始配列、エンハンサー配列、および選択可能マーカーを含み得る。これらの要素は、当業者によって適切に選択され得る。例えば、複製起点は、宿主細胞におけるベクターの自律的複製を促進するように選択され得る。

【０１５３】

特定の実施形態において、本開示は、本明細書に提供されるベクターを含む単離された宿主細胞を提供する。ベクターを含む宿主細胞は、ベクターに含まれるポリヌクレオチドの発現またはクローニングにおいて有用であり得る。好適な宿主細胞には、限定されないが、原核細胞、真菌細胞、酵母細胞、または哺乳類細胞などの高等真核細胞が含まれ得る。この目的のために好適な原核細胞には、限定されないが、グラム陰性またはグラム陽性生物、例えば、大腸菌属、例えば、Ｅ．ｃｏｌｉ、エンテロバクター、エルウィニア、クレブシエラ、プロテウス、サルモネラ、例えばＳａｌｍｏｎｅｌｌａ　ｔｙｐｈｉｍｕｒｉｕｍ、セラチア、例えばＳｅｒｒａｔｉａ　ｍａｒｃｅｓｃａｎｓ、およびシゲラなどの腸内細菌、ならびにＢ．ｓｕｂｔｉｌｉｓおよびＢ．ｌｉｃｈｅｎｉｆｏｒｍｉｓなどの桿菌、Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａなどの緑膿菌、およびストレプトマイシスが含まれる。

【０１５４】

本発明のＴＣＲは、当該技術分野で知られているトランスフェクションおよび／または形質導入技術を使用して宿主細胞に導入される。本明細書で使用される場合、「トランスフェクション」および「形質導入」という用語は、外因性核酸配列が宿主細胞に導入されるプロセスを指す。核酸は、宿主細胞ＤＮＡに組み込まれ得るか、または染色体外で維持され得る。核酸は、一時的に維持され得るか、または、安定的な導入であり得る。トランスフェクションは、当該技術分野で既知の様々な手段によって達成され得、リン酸カルシウム－ＤＮＡ共沈殿、ＤＥＡＥ－デキストラン媒介トランスフェクション、ポリブレン媒介トランスフェクション、エレクトロポレーション、マイクロインジェクション、リポソーム融合、リポフェクション、プロトプラスト融合、レトロウイルス感染、および遺伝子銃が含まれるが、これらに限定されない。形質導入は、トランスフェクションよりもむしろウイルス感染の手段によって、ウイルスベクターまたはレトロウイルスベクターを使用した遺伝子の送達を指す。特定の実施形態において、レトロウイルスベクターは、細胞と接触する前に、ベクターをビリオンにパッケージングすることによって形質導入される。例えば、レトロウイルスベクターによって担持される本発明のＰＲＡＭＥ　ＴＣＲをコードする核酸は、感染およびプロウイルス組み込みを通じて細胞に形質導入することができる。

【０１５５】

本明細書で使用される場合、「遺伝子操作された」または「遺伝子改変された」という用語は、細胞内の全遺伝子材料へのＤＮＡまたはＲＮＡの形態での余分な遺伝子材料の付加を指す。「遺伝子改変細胞」、「改変細胞」、および「再指示細胞」という用語は、互換的に使用される。

【０１５６】

特に、本発明のＴＣＲは、免疫エフェクター細胞に導入されて発現され、それによってそれらの特異性を、目的の標的抗原（例えば、ＨＬＡ－Ａ２提示ＰＲＡＭＥペプチド、例えば、ＰＲＡＭＥのアミノ酸残基３１２～３２０または４２５～４３３）に再指示する。

【０１５７】

本発明は、本明細書に記載のＴＣＲを発現する免疫エフェクター細胞を作成するための方法を提供する。いくつかの実施形態において、本方法は、免疫エフェクター細胞（例えば、ＰＲＡＭＥ関連疾患または障害を有する対象などの対象から単離された免疫エフェクター細胞）を、免疫エフェクター細胞が本明細書に記載される１つ以上のＴＣＲを発現するように、トランスフェクトまたは形質導入することを含む。特定の実施形態において、免疫エフェクター細胞は、個体から単離され、さらにインビトロでの操作を伴わずに遺伝子改変される。次いで、かかる細胞は、個体に直接再投与することができる。さらなる実施形態において、免疫エフェクター細胞は、最初にインビトロで増殖するように活性化および刺激され、その後にＴＣＲを発現するように遺伝子改変される。この点に関して、免疫エフェクター細胞は、遺伝子改変される（すなわち、本明細書に記載のＴＣＲを発現するように形質導入またはトランスフェクションされる）前または後に培養され得る。

【０１５８】

本明細書に記載の免疫エフェクター細胞のインビトロでの操作または遺伝子改変の前に、細胞源は対象から得ることができる。特に、本明細書に記載のＴＣＲで使用するための免疫エフェクター細胞は、Ｔ細胞を含む。

【０１５９】

Ｔ細胞は、多数の供給源から得ることができ、末梢血単核細胞、骨髄、リンパ節組織、臍帯血、胸腺流出物、感染部位からの組織、腹水、胸水、脾臓組織、および腫瘍が含まれる。特定の実施形態において、Ｔ細胞は、ＦＩＣＯＬＬ分離などの当業者に知られている任意の数の技法を使用して、対象から収集される血液の単位から得ることができる。いくつかの実施形態において、個体の循環血液からの細胞は、アフェレーシスによって得られる。アフェレーシス生成物は、典型的には、Ｔ細胞を含むリンパ球、単球、顆粒球、Ｂ細胞、他の有核白血球、赤血球、および血小板を含有する。いくつかの実施形態において、アフェレーシスによって回収された細胞は、血漿画分を除去するために、かつ後続の処理のために細胞を適切な緩衝液または培地に配置するために洗浄され得る。本発明のいくつかの実施形態において、細胞は、ＰＢＳで洗浄される。代替の実施形態において、洗浄溶液は、カルシウムを欠き、かつマグネシウムを欠くか、またはすべてではないが多くの二価カチオンを欠き得る。当業者によって認識されるように、洗浄ステップは、半自動フロースルー遠心分離器を使用することによるなどの、当業者に既知の方法によって達成され得る。洗浄後、細胞は、緩衝液の有無にかかわらず、様々な生体適合性緩衝液または他の生理食塩溶液に再懸濁され得る。特定の実施形態において、アフェレーシス試料の望ましくない成分は、細胞を直接再懸濁した培地中で除去され得る。

【０１６０】

特定の実施形態において、Ｔ細胞は、赤血球を溶解し、単球を枯渇させることによって、例えば、ＰＥＲＣＯＬＬ（商標）勾配による遠心分離によって、末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）から単離される。ＣＤ２８＋、ＣＤ４＋、ＣＤ８＋、ＣＤ４５ＲＡ＋、およびＣＤ４５ＲＯ＋Ｔ細胞などのＴ細胞の特定の亜集団は、陽性または陰性選択技術によってさらに単離することができる。例えば、陰性選択によるＴ細胞集団の豊富化は、陰性選択された細胞に固有の表面マーカーに対する抗体の組み合わせによって達成することができる。本明細書で使用するための１つの方法は、陰性磁気免疫付着またはフローサイトメトリーを介した細胞選別および／または選択であり、陰性選択された細胞に存在する細胞表面マーカーに対するモノクローナル抗体のカクテルを使用する。例えば、陰性選択によってＣＤ４＋細胞を豊富化するために、モノクローナル抗体カクテルは、典型的には、ＣＤ１４、ＣＤ２０、ＣＤ１１ｂ、ＣＤ１６、ＨＬＡ－ＤＲ、およびＣＤ８に対する抗体を含む。フローサイトメトリーおよび細胞選別もまた、本発明で使用する関心対象の細胞集団を単離するために使用され得る。

【０１６１】
ＰＢＭＣは、本明細書に記載される方法を使用して、ＴＣＲによる遺伝子改変のために直接使用され得る。特定の実施形態において、ＰＢＭＣの単離後、Ｔリンパ球はさらに単離され、特定の実施形態において、細胞傷害性およびヘルパーＴリンパ球の両方を、遺伝子改変および／または増殖の前もしくは後のいずれかで、ナイーブ、メモリー、およびエフェクターＴ細胞亜集団に選別することができる。
【０１６２】
Ｔ細胞などの免疫エフェクター細胞は、既知の方法を使用した単離後に遺伝子改変することができるか、または免疫エフェクター細胞は、遺伝子改変される前にインビトロで活性化および増殖（または前駆細胞の場合に分化）することができる。別の実施形態において、Ｔ細胞などの免疫エフェクター細胞は、本明細書に記載のキメラ抗原受容体で遺伝子改変され（例えば、ＴＣＲをコードする核酸を含むウイルスベクターで形質導入される）、次いで、インビトロで活性化されて増殖される。Ｔ細胞を活性化および増殖するための方法は、当該技術分野で知られており、例えば、米国特許第６，９０５，８７４号、米国特許第６，８６７，０４１号、米国特許第６，７９７，５１４号、ＷＯ２０１２／０７９０００号、ＵＳ２０１６／０１７５３５８に記載されている。
【０１６３】
本発明は、ＰＲＡＭＥ関連疾患または障害（例えば、がん）の治療のために改変免疫エフェクター細胞の集団を提供し、改変免疫エフェクター細胞は、本明細書に開示されるＰＲＡＭＥ　ＴＣＲを含む。
【０１６４】
本明細書に記載されるように調製されるＴＣＲ発現免疫エフェクター細胞は、本開示に基づいて当業者には明らかであろう既知の技術またはその変形に従って、養子免疫療法のための方法および組成物において利用することができる。例えば、Ｇｒｕｅｎｂｅｒｇらによる米国特許出願公開第２００３／０１７０２３８号を参照されたい。また、Ｒｏｓｅｎｂｅｒｇらの米国特許第４，６９０，９１５号も参照されたい。
【０１６５】
ＩＩＩ．医薬組成物
本発明は、本発明のＰＲＡＭＥ　ＴＣＲ、または本発明のＰＲＡＭＥ　ＴＣＲを含む免疫エフェクター細胞を含む、治療用組成物を提供する。本発明による治療用組成物は、好適な担体と、賦形剤と、改善された移送、送達、耐性などをもたらすために製剤に組み込まれる他の薬剤と、ともに投与される。多くの適切な製剤は、すべての製薬化学者に知られている処方集であるＲｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｍａｃｋ　Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ　Ｃｏｍｐａｎｙ，Ｅａｓｔｏｎ，ＰＡに見出すことができる。これらの製剤には、例えば、粉末、ペースト、軟膏、ゼリー、ワックス、油、脂質、ベシクル含有脂質（カチオン性またはアニオン性）（ＬＩＰＯＦＥＣＴＩＮ（商標）など）、ＤＮＡコンジュゲート、無水吸収ペースト、水中油および油中水エマルション、エマルションカーボワックス（種々の分子量のポリエチレングリコール）、半固体ゲル、ならびにカーボワックス含有半固体混合物が含まれる。Ｐｏｗｅｌｌ　ｅｔ　ａｌ．”Ｃｏｍｐｅｎｄｉｕｍ　ｏｆ　ｅｘｃｉｐｉｅｎｔｓ　ｆｏｒ　ｐａｒｅｎｔｅｒａｌ　ｆｏｒｍｕｌａｔｉｏｎｓ”ＰＤＡ（１９９８）Ｊ　Ｐｈａｒｍ　Ｓｃｉ　Ｔｅｃｈｎｏｌ　５２：２３８－３１１も参照されたい。
【０１６６】
状態の重症度に応じて、治療の頻度および期間を調整することができる。
【０１６７】
特定の実施形態において、初回用量の後に、初回用量とほぼ同じかまたは少ない量で、本発明のＰＲＡＭＥ　ＴＣＲまたは本発明のＰＲＡＭＥ　ＴＣＲを含む免疫エフェクター細胞の２回目または複数回のその後の用量の投与が続き得る。
【０１６８】
特定の状況において、医薬組成物は、徐放システムで送達することができる。いくつか

の実施形態において、ポンプが使用され得る。

【０１６９】

注射可能な調製物は、静脈内、皮下、皮内、頭蓋内、腹腔内、および筋肉内注射、点滴注入などのための剤形を含み得る。本明細書に記載のＴＣＲ、医薬組成物、および細胞は、非経口投与を介して投与され得る。本開示の調製物は、公然と知られている方法によって調製され得る。例えば、調製物は、例えば、注射用に従来使用されている滅菌水性媒体または油性媒体中に上記の抗原結合タンパク質またはその塩を溶解、懸濁、または乳化させることによって調製され得る。注射のための水性媒体としては、例えば、生理食塩水、グルコースを含有する等張液、および他の補助剤などがあり、これらは、アルコール（例えば、エタノール）、ポリアルコール（例えば、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール）、非イオン性界面活性剤［例えば、ポリソルベート８０、ＨＣＯ－５０（水素化ヒマシ油のポリオキシエチレン（５０ｍｏｌ）付加物）］などの適切な可溶化剤と組み合わせて使用され得る。油性媒体として、例えば、ゴマ油、ダイズ油などが用いられ、ベンジルベンゾエート、ベンジルアルコールなどの可溶化剤と組み合わせて使用され得る。このように調製された注射は、好ましくは適切なアンプルに充填される。

【０１７０】

いくつかの実施形態において、ＴＣＲ発現免疫エフェクター細胞は、最初にそれらをその培地から採取し、次いで細胞を、治療有効量で、投与に適した培地および容器システム（「薬学的に許容される」担体）中で洗浄および濃縮することによって製剤化される。好適な注入媒体は、任意の等張媒体製剤、典型的には生理食塩水、Ｎｏｒｍｏｓｏｌ　Ｒ（Ａｂｂｏｔｔ）、またはＰｌａｓｍａ－Ｌｙｔｅ　Ａ（Ｂａｘｔｅｒ）であり得るが、水中の５％デキストロースまたは乳酸リンゲル液も利用することができる。注入媒体は、ヒト血清アルブミンを補充することができる。

【０１７１】

組成物中の治療有効細胞数は、典型的には、細胞10^2個超で最大10^6個であり、細胞10^8個または10^9個を含み、細胞10^{10}個超であり得る。細胞数は、組成物が意図される最終的な使用、およびそこに含まれる細胞型に依存する。

【０１７２】

細胞は、療法を受ける患者に対して自己または異種であり得る。所望される場合、治療はまた、免疫応答の誘導を増強するために、本明細書に記載されるマイトジェン（例えば、ＰＨＡ）もしくはリンホカイン、サイトカイン、および／またはケモカイン（例えば、ＩＦＮ－γ、ＩＬ－２、ＩＬ－１２、ＴＮＦ－α、ＩＬ－１８、およびＴＮＦ－β、ＧＭ－ＣＳＦ、ＩＬ－４、ＩＬ－１３、Ｆｌｔ３－Ｌ、ＲＡＮＴＥＳ、ＭＩＰ１αなど）の投与を含み得る。

【０１７３】

本発明のＴＣＲ発現免疫エフェクター細胞集団は、単独で、あるいは希釈剤および／またはＩＬ－２もしくは他のサイトカインまたは細胞集団などの他の成分と組み合わせた医薬組成物として投与され得る。簡単に説明すると、本発明の医薬組成物は、本明細書に記載のＴ細胞などのＴＣＲ発現免疫エフェクター細胞集団を、１つ以上の薬学的または生理学的に許容される担体、希釈剤、もしくは賦形剤と組み合わせて含み得る。かかる組成物は、中性緩衝化生理食塩水、リン酸緩衝化生理食塩水などの緩衝液、グルコース、マンノース、スクロースもしくはデキストラン、マンニトールなどの炭水化物、タンパク質、ポリペプチドまたはグリシンなどのアミノ酸、抗酸化剤、ＥＤＴＡまたはグルタチオンなどのキレート剤、アジュバント（例えば、水酸化アルミニウム）、および保存剤を含み得る。本発明の組成物は、好ましくは、静脈内投与のために製剤化される。

【０１７４】

ＩＶ．ＰＲＡＭＥ　ＴＣＲまたはＰＲＡＭＥ　ＴＣＲを含む免疫エフェクター細胞の治療的使用

本明細書に記載の方法、または当該技術分野で既知の他の方法を使用して、本明細書に記載のＴ細胞を発現するＴＣＲを投与することによって対象で誘導される抗腫瘍免疫応答

は、感染細胞を殺傷することができる細胞傷害性Ｔ細胞、制御性Ｔ細胞、およびヘルパーＴ細胞応答によって媒介される細胞免疫応答を含み得る。Ｂ細胞を活性化し、したがって抗体産生をもたらすことができるヘルパーＴ細胞によって主に媒介される体液性免疫応答も誘導され得る。様々な技術が本発明の組成物によって誘導される免疫応答のタイプを分析するために使用され得、それらは当該技術分野において十分に説明されており、例えば、Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，Ｅｄｉｔｅｄ ｂｙ：Ｊｏｈｎ Ｅ．Ｃｏｌｉｇａｎ，Ａｄａ Ｍ．Ｋｒｕｉｓｂｅｅｋ，Ｄａｖｉｄ Ｈ．Ｍａｒｇｕｌｉｅｓ，Ｅｔｈａｎ Ｍ．Ｓｈｅｖａｃｈ，Ｗａｒｒｅｎ Ｓｔｒｏｂｅｒ（２００１）Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，ＮＹ，Ｎ．Ｙ．が挙げられる。

【０１７５】

そのため、本発明のＰＲＡＭＥ ＴＣＲは、とりわけ、ＰＲＡＭＥに関連するもしくはそれによって媒介される任意の疾患または障害の治療、予防、および／もしくは改善のために有用である。例えば、本発明は、ＰＲＡＭＥ関連がん（例えば、ＰＲＡＭＥ陽性がん）などのＰＲＡＭＥ関連疾患または障害を治療するための方法（腫瘍増殖の抑制）であって、かかる治療を必要とする患者に、本明細書に記載されるＰＲＡＭＥ ＴＣＲ（またはＰＲＡＭＥ ＴＣＲもしくはＰＲＡＭＥ ＴＣＲを含む複数の細胞を含む医薬組成物）を投与することによって治療する方法、およびＰＲＡＭＥ関連がんの治療に使用するためのＰＲＡＭＥ ＴＣＲ（またはＰＲＡＭＥ ＴＣＲを含む医薬組成物）を提供する。本発明の抗原結合タンパク質は、ＰＲＡＭＥ関連がんなどの疾患または障害もしくは状態の治療、予防、および／または改善のため、ならびに／あるいはかかる疾患、障害、もしくは状態に関連する少なくとも１つの症状の改善するために有用である。本明細書に記載される治療方法との関連で、ＰＲＡＭＥ ＴＣＲ（または医薬組成物もしくは複数の細胞）は、単剤療法として（すなわち、唯一の治療剤として）または１つ以上の追加の治療剤（それらの例は本明細書の他箇所に記載される）と組み合わせて投与され得る。

【０１７６】

したがって、本発明は、ＰＲＡＭＥ関連疾患または障害（例えば、ＰＲＡＭＥ関連がん）と診断されたか、もしくはそれを有することが疑われるか、またはそれを発症するリスクがある個体を治療するための方法を提供し、本方法は、個体に、治療有効量の本明細書に記載されるＴＣＲ発現免疫エフェクター細胞を投与することを含む。

【０１７７】

一実施形態において、本発明は、ＰＲＡＭＥ陽性がんを有すると診断された対象を治療する方法を提供し、本方法は、ＰＲＡＭＥ陽性がんを有すると診断された対象から免疫エフェクター細胞を取り出すことと、本発明のＴＣＲをコードする核酸を含むベクターを用いて当該免疫エフェクター細胞を遺伝子改変し、それによって、改変免疫エフェクター細胞集団を産生することと、当該対象に改変免疫エフェクター細胞集団を投与することと、を含む。いくつかの実施形態において、免疫エフェクター細胞は、Ｔ細胞を含む。

【０１７８】

本明細書に記載の細胞組成物を投与する方法は、生体外遺伝子改変免疫エフェクター細胞の再導入をもたらすのに有効である任意の方法を含み、それらの細胞は、対象において本発明のＴＣＲを直接発現するか、または対象への導入時に成熟免疫エフェクター細胞に分化する免疫エフェクター細胞の遺伝子改変前駆細胞の再導入でＴＣＲを発現するか、のいずれかである。１つの方法は、本発明による核酸構築物で末梢血Ｔ細胞を生体外で形質導入し、形質導入された細胞を対象に戻すことを含む。

【０１７９】

本発明のいくつかの実施形態において、本明細書に記載の組成物は、原発性または再発性癌に罹患している対象を治療するために有用であり、限定されないが、ＰＲＡＭＥ関連がんを含む。例えば、ＰＲＡＭＥ関連がんは、脂肪肉腫、神経芽腫、骨髄腫、黒色腫、転移性黒色腫、滑膜肉腫、膀胱癌、食道癌、食道扁平上皮癌、肝細胞癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、卵巣癌、卵巣上皮癌、前立腺癌、乳癌、星状細胞腫瘍、多形性膠芽腫、未分化星状細胞腫、脳腫瘍、卵管癌、原発性腹腔癌、進行固形腫瘍、軟部組織肉腫、肉腫、骨髄異

形成症候群、急性骨髄性白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、ホジキン病、多発性骨髄腫、転移性固形腫瘍、大腸癌、胃癌（ｓｔｏｍａｃｈ　ｃａｎｃｅｒ）、胃癌（ｇａｓｔｒｉｃ　ｃａｎｃｅｒ）、横紋筋肉腫、粘液型円形細胞型脂肪肉腫、または再発非小細胞肺癌である。いくつかの実施形態において、ＰＲＡＭＥ関連がんは、卵巣癌、黒色腫、非小細胞肺癌、肝細胞癌、大腸癌、食道扁平上皮癌、食道腺癌、胃癌（ｓｔｏｍａｃｈ　ｃａｎｃｅｒ）、膀胱癌、頭頸部癌、胃癌（ｇａｓｔｒｉｃ　ｃａｎｃｅｒ）、滑膜肉腫、子宮体子宮内膜癌、子宮癌肉腫、精巣胚細胞腫瘍、ブドウ膜黒色腫、腎臓腎乳頭細胞癌、腎臓腎明細胞癌、胸腺腫、結腸腺癌、子宮頸部扁平上皮癌、子宮頸部腫瘍、膵臓腺癌、肝臓癌、肝細胞癌、中皮腫、または粘液型円形細胞型脂肪肉腫である。

【０１８０】

ＴＣＲは、ＰＲＡＭＥ関連がんの初期症状または後期症状を治療するために使用され得る。いくつかの実施形態において、本発明のＴＣＲは、進行性または転移性癌を治療するために使用され得る。ＴＣＲは、腫瘍増殖を低減するか、または阻害するか、または縮小するのに有用である。特定の実施形態において、本発明のＴＣＲによる治療は、対象における腫瘍の４０％超の退縮、５０％超の退縮、６０％超の退縮、７０％超の退縮、８０％超の退縮、または９０％超の退縮をもたらす。特定の実施形態において、ＴＣＲは、腫瘍の再発を予防するために使用され得る。特定の実施形態において、ＴＣＲは、ＰＲＡＭＥ関連がんを有する対象における無増悪生存期間または全生存期間を延長するのに有用である。いくつかの実施形態において、ＴＣＲは、ＰＲＡＭＥ関連がんに罹患している患者における長期生存を維持しながら、化学療法または放射線療法に起因する毒性を低減するのに有用である。

【０１８１】

本発明の１つ以上のＴＣＲは、疾患または障害のうちの１つ以上の症状もしくは状態の重症度を緩和もしくは予防もしくは低減するために投与され得る。

【０１８２】

本発明の１つ以上のＴＣＲを、ＰＲＡＭＥ関連疾患または障害（例えば、ＰＲＡＭＥ関連がん）などの疾患または障害を発症するリスクがある患者に予防的に使用することもまた、本明細書で企図される。

【０１８３】

本発明のさらなる実施形態において、本ＴＣＲは、ＰＲＡＭＥ関連がんなどのＰＲＡＭＥ関連疾患または障害に罹患している患者を治療するための医薬組成物の調製のために使用される。本発明の別の実施形態において、本ＴＣＲは、ＰＲＡＭＥ関連がんの治療のために有用な当業者に既知の任意の他の薬剤または任意の他の療法との補助療法として使用される。

【０１８４】

併用療法は、本発明のＰＲＡＭＥ　ＴＣＲ（例えば、本発明のＴＣＲを含む免疫エフェクター細胞）、または本発明の医薬組成物、および本発明のＴＣＲと有利に組み合わされ得る任意の追加の治療剤を含み得る。本発明のＴＣＲは、ＰＲＡＭＥ陽性がん、例えば、脂肪肉腫、神経芽腫、骨髄腫、黒色腫、転移性黒色腫、滑膜肉腫、膀胱癌、食道癌、食道扁平上皮癌、肝細胞癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、卵巣癌、卵巣上皮癌、前立腺癌、乳癌、星状細胞腫瘍、多形性膠芽腫、未分化星状細胞腫、脳腫瘍、卵管癌、原発性腹腔癌、進行固形腫瘍、軟部組織肉腫、肉腫、骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、ホジキン病、多発性骨髄腫、転移性固形腫瘍、大腸癌、胃癌（ｓｔｏｍａｃｈ　ｃａｎｃｅｒ）、胃癌（ｇａｓｔｒｉｃ　ｃａｎｃｅｒ）、横紋筋肉腫、粘液型円形細胞型脂肪肉腫、または再発性非小細胞肺癌などのＰＲＡＭＥ関連疾患または障害を治療もしくは阻害するために使用される１つ以上の抗がん剤または療法と相乗的に組み合わされ得る。

【０１８５】

本明細書では、本発明のＴＣＲを、免疫刺激療法および／または免疫支持療法と組み合わせて使用して、腫瘍増殖を阻害し、かつ／またはがん患者の生存を高めることが企図さ

れる。免疫刺激療法は、抑制された免疫細胞で「ブレーキを外す」か、または「アクセルを踏む」かのいずれかによって免疫細胞活性を増強して免疫応答を活性化する、直接免疫刺激療法を含む。例には、他のチェックポイント受容体、ワクチン接種、およびアジュバントを標的とすることが含まれる。免疫支持モダリティは、免疫原性細胞死、炎症を促進することによって腫瘍の抗原性を増加させ得るか、または抗腫瘍免疫応答を促進する他の間接的な効果を有し得る。例には、放射線、化学療法、抗血管新生剤、および手術が含まれる。

【０１８６】

様々な実施形態において、本発明の１つ以上のＴＣＲは、ＰＤ－１阻害剤（例えば、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピディリズマブ、ＢＧＢ－Ａ３１７、またはＲＥＧＮ２８１０などの抗ＰＤ－１抗体）、ＰＤ－Ｌ１阻害剤（例えば、アベルマブ、アテゾリズマブ、デュルバルマブ、ＭＤＸ－１１０５、またはＲＥＧＮ３５０４などの抗ＰＤ－Ｌ１抗体）、ＣＴＬＡ－４阻害剤（例えば、イピリムマブ）、ＴＩＭ３阻害剤、ＢＴＬＡ阻害剤、ＴＩＧＩＴ阻害剤、ＣＤ４７阻害剤、ＧＩＴＲ阻害剤、別のＴ細胞共阻害剤またはリガンドのアンタゴニスト（例えば、ＣＤ－２８、２Ｂ４、ＬＹ１０８、ＬＡＩＲ１、ＩＣＯＳ、ＣＤ１６０、またはＶＩＳＴＡに対する抗体）、インドールアミン－２，３，ジオキシゲナーゼ（ＩＤＯ）阻害剤、血管内皮増殖因子（ＶＥＧＦ）アンタゴニスト［例えば、ＵＳ７，０８７，４１１に示されるアフリベルセプトもしくは他のＶＥＧＦ阻害融合タンパク質などの「ＶＥＧＦ－Ｔｒａｐ」、または抗ＶＥＧＦ抗体もしくはその抗原結合断片（例えば、ベバシズマブ、もしくはラニビズマブ）、またはＶＥＧＦ受容体の小分子キナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、ソラフェニブ、もしくはパゾパニブ）］、Ａｎｇ２阻害剤（例えば、ネスバクマブ）、形質転換増殖因子β（ＴＧＦβ）阻害剤、上皮増殖因子受容体（ＥＧＦＲ）阻害剤（例えば、エルロチニブ、セツキシマブ）、ＮＹ－ＥＳＯ－１阻害剤（例えば、抗ＮＹ－ＥＳＯ－１抗体）、ＣＤ２０阻害剤（例えば、リツキシマブなどの抗ＣＤ２０抗体）、腫瘍特異的抗原に対する抗体［例えば、ＣＡ９、ＣＡ１２５、黒色腫関連抗原３（ＭＡＧＥ３）、がん胎児抗原（ＣＥＡ）、ビメンチン、腫瘍－Ｍ２－ＰＫ、前立腺特異抗原（ＰＳＡ）、ムチン－１、ＭＡＲＴ－１、およびＣＡ１９－９］、ワクチン（例えば、Ｂａｃｉｌｌｕｓ　Ｃａｌｍｅｔｔｅ－Ｇｕｅｒｉｎ、がんワクチン）、抗原提示を増加させるアジュバント（例えば、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子）、共刺激剤、二重特異性抗体（例えば、ＣＤ３×ＣＤ２０二重特異性抗体、ＰＳＭＡ×ＣＤ３二重特異性抗体、または腫瘍抗原に結合し、共刺激活性を有する二重特異性抗体などの、共刺激剤として作用する二重特異性抗体）、細胞毒素、化学療法剤（例えば、ダカルバジン、テモゾロミド、シクロホスファミド、ドセタキセル、ドキソルビシン、ダウノルビシン、シスプラチン、カルボプラチン、ゲムシタビン、メトトレキサート、ミトキサントロン、オキサリプラチン、パクリタキセル、およびビンクリスチン）、シクロホスファミド、放射線療法、手術、ＩＬ－６Ｒ阻害剤（例えば、サリルマブ）、ＩＬ－４Ｒ阻害剤（例えば、デュピルマブ）、ＩＬ－１０阻害剤、サイトカイン（例えば、ＩＬ－２、ＩＬ－７、ＩＬ－２１、およびＩＬ－１５）、抗体－薬物コンジュゲート（例えば、抗ＣＤ１９－ＤＭ４　ＡＤＣ、および抗ＤＳ６－ＤＭ４　ＡＤＣ）、抗炎症剤（例えば、コルチコステロイド、非ステロイド性抗炎症薬）、栄養補助食品（例えば、抗酸化剤）、あるいはがんを治療する任意の他の療法と組み合わせて使用され得る。特定の実施形態において、本発明のＴＣＲは、抗腫瘍応答を増強するために、樹状細胞ワクチン、腫瘍溶解性ウイルス、腫瘍細胞ワクチンなどを含むがんワクチンと組み合わせて使用され得る。

【０１８７】

本発明のＴＣＲと組み合わせて使用することができるがんワクチンの例としては、黒色腫および膀胱癌用のＭＡＧＥ３ワクチン、乳癌用のＭＵＣ１ワクチン、脳腫瘍（多形性膠芽腫を含む）用のＥＧＦＲｖ３（例えば、リンドペピムト）、ＡＬＶＡＣ－ＣＥＡ（ＣＥＡ＋がん用）、およびＮＹ－ＥＳＯ－１ワクチン（例えば、黒色腫用）が挙げられる。

【０１８８】

特定の実施形態において、本発明のＰＲＡＭＥ　ＴＣＲは、長期持続性の抗腫瘍応答を

生成し、かつ／またはがんを有する患者の生存率を高める方法において、放射線療法と組み合わせて投与され得る。いくつかの実施形態において、本発明のＰＲＡＭＥ　ＴＣＲは、がん患者に放射線療法を投与する前に、それと同時に、またはその後に投与され得る。例えば、放射線療法は、腫瘍病変に本発明のＰＲＡＭＥ　ＴＣＲを１回以上の用量で投与し、その後、１回以上の用量を投与することができる。いくつかの実施形態において、放射線療法は、患者の腫瘍の局所免疫原性を増強し（作用性放射線）、かつ／または腫瘍細胞を死滅させる（切除性放射線）ために、腫瘍病変に局所投与され、その後、本発明のＰＲＡＭＥ　ＴＣＲが全身投与され得る。

【０１８９】

追加の治療活性剤／成分は、本発明のＰＲＡＭＥ　ＴＣＲの投与前に、投与と同時に、または投与後に投与され得る。本開示の目的のために、かかる投与計画は、第２の治療活性成分と「組み合わせた」ＰＲＡＭＥ　ＴＣＲの投与とみなされる。

【０１９０】

追加の治療活性成分は、対象に、本発明のＰＲＡＭＥ　ＴＣＲの投与前に投与され得る。他の実施形態において、追加の治療活性成分は、対象に、本発明のＰＲＡＭＥ　ＴＣＲの投与後に投与され得る。さらに他の実施形態において、追加の治療活性成分は、対象に、本発明のＰＲＡＭＥ　ＴＣＲの投与と同時に投与され得る。「同時」投与は、本発明の目的のために、例えば、対象に、ＰＲＡＭＥ　ＴＣＲおよび追加の治療活性成分を、単一剤形で投与すること（例えば、共製剤化）、または、対象に、別個の剤形で投与すること（互いに約３０分以内に投与される）を含む。別個の剤形で投与される場合、各剤形は、同じ経路を介して投与され得、あるいは、各剤形は、異なる経路を介して投与され得る。いずれにせよ、成分を単一剤形で、同じ経路によって別個の剤形で、または異なる経路によって別個の剤形で投与することは、本開示の目的において、すべて、「同時投与」とみなされる。本開示の目的のために、追加の治療活性成分の投与の「前に」、「同時に」、または「後に」（これらの用語は、上で定義されている）のＰＲＡＭＥ　ＴＣＲの投与は、追加の治療活性成分と「組み合わせた」ＰＲＡＭＥ　ＴＣＲの投与とみなされる。

【０１９１】

本発明は、以下の実施例によってさらに例示されるが、これは、決して限定することを意図するものではない。本出願全体を通して引用されるすべての参考文献、特許、および公開された特許出願の内容全体が、参照により本明細書に組み込まれる。

【実施例】

【０１９２】

実施例１．ＰＲＡＭＥ特異的Ｔ細胞受容体の特定

細胞免疫系構成要素についてヒト化されたマウスであるＶｅｌｏｃｉＴ（商標）マウス（例えば、ＰＣＴ公開第ＷＯ２０１６／１６４４９２号を参照されたい。その内容全体が、参照により本明細書に組み込まれる）を、ヒトＨＬＡ－Ａ２によって特異的に提示されるＰＲＡＭＥ（３１２～３２０）ペプチド（ＲＬＤＱＬＬＲＨＶ；配列番号９２９）またはＰＲＡＭＥ（４２５～４３３）ペプチド（ＳＬＬＱＨＬＩＧＬ；配列番号９３０）のいずれかで免疫化し、ＰＢＳ中で希釈し、アジュバント（例えば、完全フロイントアジュバント（ＣＦＡ；Ｃｈｏｎｄｒｅｘ，Ｉｎｃ．））と等量で混合した。ウィザーペプチド（ｗｉｔｈｅｒ　ｐｅｐｔｉｄｅ）で免疫化されたマウスからの脾臓懸濁液を、別々に得て、解離した。赤血球をＡＣＫ溶解緩衝液（Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）に溶解し、脾細胞をＲＰＭＩ完全培地に懸濁させた。単離された脾細胞を選別し、ＭＨＣとの関連で免疫化に使用されるＰＲＡＭＥペプチド（ＰＲＡＭＥ（３１２～３２０）またはＰＲＡＭＥ（４２５～４３３）のいずれか）に結合する単一のＴ細胞を蛍光活性化細胞選別（ＦＡＣＳ）によって単離した。単離されたＴ細胞を単一ウェルプレートに播種し、ＴＣＲアルファおよびベータ可変領域特異的ＰＣＲプライマーと混合した。各単一Ｔ細胞におけるｃＤＮＡを、逆転写酵素（ＲＴ）反応を介して合成した。次いで、得られた各ＲＴ生成物を分割し、その後のＴＣＲベータおよびアルファＰＣＲのために２つの対応するウェルに移した。得られたＲＴ生成物の１つのセットを、最初に、ＴＣＲベータ可変領域リーダ

ー配列に特異的な５’縮重プライマー、またはＴＣＲアルファ鎖可変領域リーダー配列に特異的な５’縮重プライマー、およびＴＣＲ定常領域に特異的な３’プライマーを使用してＰＣＲによって増幅し、アンプリコンを生成した。次に、ＴＣＲベータ可変領域フレームワーク１に特異的な５’縮重プライマー、またはＴＣＲアルファ鎖可変領域フレームワーク１に特異的な５’縮重プライマー、およびＴＣＲ定常領域に特異的な３’プライマーを使用してＰＣＲによって再度増幅し、クローニングのためのアンプリコンを生成した。ＴＣＲベータおよびアルファ由来のＰＣＲ産物を、それぞれベータ定常領域およびアルファ定常領域を含む発現ベクターにクローニングした。全長のベータ鎖およびアルファ鎖対を発現する発現ベクターをＣＨＯ細胞にトランスフェクトし、市販のＰＲＡＭＥ／ＨＬＡ四量体試薬との結合について試験した。ＣＨＯ細胞を、可溶性ＨＬＡ－Ａ２：ＰＲＡＭＥ（３１２～３２０）またはＨＬＡ：Ａ２：ＰＲＡＭＥ（４２５～４３３）（ＭＢＬ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ，Ｗｏｂｕｒｎ，ＭＡ）四量体およびマウスＴＣＲ定常領域に特異的な抗体（クローンＨ５７－５９７）（Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ，Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ，ＣＡ）とインキュベートした。次いで、試料をＬＳＲＦｏｒｔｅｓｓａＸ－２０（ＢＤ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ、Ｓａｎ Ｊｏｓｅ，ＣＡ）で分析した。四量体陽性細胞の割合を計算するために、ＦｌｏｗＪｏ（ＬＬＣ，Ａｓｈｌａｎｄ，ＯＲ）を使用して、ＨＬＡ－Ａ２：ＰＲＡＭＥ（３１２～３２０）またはＨＬＡ：Ａ２：ＰＲＡＭＥ（４２５～４３３）（ＭＢＬ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ，Ｗｏｂｕｒｎ，ＭＡ）四量体に結合しない陰性対照ＴＣＲに基づいて、抗原陽性（Ａｇ＋）のゲーティングを設定した。すべてのＡｇ＋ＴＣＲは、平均蛍光強度（ＭＦＩ）≧１０００によるＡｇ＋ゲーティングにおいて、≧１％の細胞のＦｌｏｗＪｏの基準を有した。Ａｇ＋ＴＣＲは、次世代配列決定によって決定された。ＰＲＡＭＥ（３１２～３２０）で特定され、かつ同一のＴＣＲアルファおよびベータヌクレオチド配列を発現するＴＣＲの総数を、以下の表１に示す。細胞の頻度、すなわちＡｇ＋ゲーティングにおける四量体陽性細胞の割合（％）は、表１の最初の列に示されるＴＣＲを表す。ＰＲＡＭＥ（４２５～４３３）で特定され、かつ同一のＴＣＲアルファおよびベータヌクレオチド配列を発現するＴＣＲの総数を、以下の表２に示す。細胞の頻度、すなわちＡｇ＋ゲーティングにおける四量体陽性細胞の割合（％）は、表２の最初の列に示されるＴＣＲを表す。

【０１９３】

上記のようにＰＲＡＭＥ（３１２～３２０）で特定されたＴＣＲのベータ鎖可変ドメインＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３アミノ酸配列、ならびにアルファ鎖可変ドメインＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３アミノ酸配列の詳細なリストを表３に提供する。上記のようにＰＲＡＭＥ（３１２～３２０）で特定されたＴＣＲのベータ鎖可変ドメインＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３ポリ核酸配列、ならびにアルファ鎖可変ドメインＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３ポリ核酸配列の詳細なリストを表４に提供する。表５は、ＰＲＡＭＥ（３１２～３２０）で特定されたＴＣＲのベータ鎖可変領域およびアルファ鎖可変領域のアミノ酸配列およびヌクレオチド配列を提供する。

【０１９４】

上記のようにＰＲＡＭＥ（４２５～４３３）で特定されたＴＣＲのベータ鎖可変ドメインＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３アミノ酸配列、ならびにアルファ鎖可変ドメインＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３アミノ酸配列の詳細なリストを表６に提供する。上記のようにＰＲＡＭＥ（４２５～４３３）で特定されたＴＣＲのベータ鎖可変ドメインＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３ポリ核酸配列、ならびにアルファ鎖可変ドメインＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３ポリ核酸配列の詳細なリストを表７に提供する。表８は、ＰＲＡＭＥ（４２５～４３３）で特定されたＴＣＲのベータ鎖可変領域およびアルファ鎖可変領域のアミノ酸配列およびヌクレオチド配列を提供する。

【０１９５】

表９は、ＰＲＡＭＥ（３１２～３２０）で特定された、単離されたＴＣＲのアルファ可変領域およびベータ可変領域ならびに結合領域のＴＣＲ遺伝子ファミリーを提供し、表１１は、ＰＲＡＭＥ（３１２～３２０）で特定されたＴＣＲのアルファ可変鎖およびベータ

可変鎖ならびにＣＤＲのアミノ酸配列識別子およびポリ核酸配列識別子を提供する。

【０１９６】

表１０は、ＰＲＡＭＥ（４２５～４３３）で特定された、単離されたＴＣＲのアルファ可変領域およびベータ可変領域ならびに結合領域のＴＣＲ遺伝子ファミリーを提供し、表１２は、ＰＲＡＭＥ（４２５～４３３）で特定されたＴＣＲのアルファ可変鎖およびベータ可変鎖ならびにＣＤＲのアミノ酸配列識別子およびポリ核酸配列識別子を提供する。

【表１－１】

表１.

TCR ID	全 Ag-TCR	細胞頻度≧1000MFI、≧1%
PN46909	21	52.60
PN46889	21	92.50
PN46733	2	87.90
PN46723	52	72.50
PN46714	1	62.10
PN46735	1	17.90
PN46678	1	11.00
PN46884	3	59.00
PN46914	1	11.50
PN46883	13	64.70

【表１－２】

PN46857	1	53.90
PN46880	5	31.90
PN46871	2	44.70
PN46853	2	35.40
PN46731	1	15.70
PN46777	99	98.90
PN46797	1	57.30
PN46738	1	23.00

【表２－１】

表２.

TCR ID	全 Ag−TCR	細胞頻度≧1000MFI、≧1%
PN42365	96	95.80
PN42879	1	93.10
PN42774	3	91.60
PN42498	30	90.30
PN42558	1	85.70
PN42386	1	82.20
PN42378	2	77.50
PN42776	1	60.20
PN42455	1	53.00
PN42840	21	52.50
PN42795	14	49.40
PN42870	8	7.27
PN42689	21	4.92
PN42888	22	87.40
PN42450	4	62.20
PN42750	2	40.80
PN42562	5	92.00
PN42483	29	86.40
PN42712	11	80.70
PN42561	150	80.20
PN42442	3	61.30
PN42476	1	54.20
PN42496	1	45.00

【表２－２】

PN42655	7	27.00
PN42677	1	25.30
PN42706	1	24.70
PN42654	1	20.10
PN42441	1	15.50
PN42683	2	11.10
PN42845	1	10.50
PN42826	1	9.26
PN42707	10	7.28
PN42833	2	6.86
PN42762	12	4.95
PN42780	1	4.89
PN42746	1	4.39
PN42815	30	4.35
PN42711	1	4.26
PN42895	3	4.09
PN42610	1	6.08

【表３】

表３．ＰＲＡＭＥ（３１２～３２０）／ＨＬＡ－Ａ２に特異的なＶｅｌｏｃｉＴ　ＴＣＲのアミノ酸ＣＤＲ配列

TCR ID	Vα CDR1	配列番号	Vα CDR2	配列番号	Vα CDR3	配列番号	Vβ CDR1	配列番号	Vβ CDR2	配列番号	Vβ CDR3	配列番号
PN46678	TRDTTYY	1	RNSFDEQN	2	ALSEFDRGSTLGRLY	3	SGHKS	4	YYEKEE	5	ASSRDINEKLF	6
PN46714	VSGLRG	7	LYSAGEE	8	AVQADGGSQGNLI	9	SGHKS	10	YYEKEE	11	ASSLDINSPLH	12
PN46723	VSGLRG	13	LYSAGEE	14	AVQEDGGSQGNLI	15	SGHKS	16	YYEKEE	17	ASSRDINEKLF	18
PN46731	DSASNY	19	IRSNVGE	20	AAWNYGQNFV	21	PRHDT	22	FYEKMQ	23	ASSLEGSEAF	24
PN46733	NSASDY	25	IRSNMDK	26	AENNYGQNFV	27	MNHNS	28	SASEGT	29	ASSDWGQGVEAF	30
PN46735	TISGTDY	31	GLTSN	32	ILREYMYSGGGADGLT	33	SGHKS	34	YYEKEE	35	ASSFQAGVNYGYT	36
PN46738	TSENNYY	37	QEAYKQQN	38	AFGMYSGGGADGLT	39	WSHSY	40	SAAADI	41	ASSDGTGYYGYT	42
PN46777	TSENNYY	43	QEAYKQQN	44	ALMEYGNKLV	45	WSHSY	46	SAAADI	47	ASSDGTGYYGYT	48
PN46797	TSENNYY	49	QEAYKQQN	50	ALMEYENKLV	51	WSHSY	52	SAAADI	53	ASSDGTGYYGYT	54
PN46853	SSNFYA	55	MTLNGDE	56	ACGGSGNTGKLI	57	PRHDT	58	FYEKMQ	59	ASSSQGQPQH	60
PN46857	TRDTTYY	61	RNSFDEQN	62	ALSEGYGNKLV	63	KGHSH	64	LQKENI	65	ASSHRDDTEAF	66
PN46871	DSAIYN	67	IQSSQRE	68	AVEGTTDSWGKFQ	69	PRHDT	70	FYEKMQ	71	ASSSQGQPQH	72
PN46880	YSGSPE	73	HISR	74	ALSGASGGSYIPT	75	KGHSH	76	LQKENI	77	ASSHRDDTEAF	78
PN46883	TRDTTYY	79	RNSFDEQN	80	ALSVSSYNTDKLI	81	KGHSH	82	LQKENI	83	ASSHRDDTEAF	84
PN46884	TRDTTYY	85	RNSFDEQN	86	ALSEGYNTDKLI	87	MDHEN	88	SYDVKM	89	ASSLGGANTIY	90
PN46889	DRGSQS	91	IYSNGD	92	AVNIPNSGYSTLT	93	MNHEY	94	SVGEGT	95	ASSYWEGTEAF	96
PN46909	TSENNYY	97	QEAYKQQN	98	AFDYGQNFV	99	MNHNY	100	SVGAGI	101	ASSYGGGQTEAF	102
PN46914	TRDTTYY	103	RNSFDEQN	104	ALSEGYNQGGKLI	105	MDHEN	106	SYDVKM	107	ASGADSNQPQH	108

【表４－１】

表４．ＰＲＡＭＥ（３１２～３２０）／ＨＬＡ－Ａ２に特異的なＶｅｌｏｃｉＴ　ＴＣＲのα核酸ＣＤＲ配列

TCR ID	Vα CDR1	配列番号	Vα CDR2	配列番号	Vα CDR3	配列番号	Vβ CDR1	配列番号	Vβ CDR2	配列番号	Vβ CDR3	配列番号
PN46678	ACCCGTG ATACTAC TTATTAC	109	CGGAACTCT TTTGATGAG CAAAAT	110	GCTCTGAGTGAGTTTG ACAGAGGCTCAACCC TGGGGAGGCTATAC	111	TCTGGGC ACAAGA GT	112	TATTATG AGAAAGA AGAG	113	GCCAGCAGCCGGGA CATTAATGAAAAAC TGTTT	114
PN46714	GTCAGCG GTTTAAG AGGG	115	CTGTATTCA GCTGGGGAA GAA	116	GCTGTGCAGGCCGAT GGAGGAAGCCAAGGA AATCTCATC	117	TCTGGGC ACAAGA GT	118	TATTATG AGAAAGA AGAG	119	GCCAGCAGCTTGGA CATTAATTCACCCCT CCAC	120
PN46723	GTCAGCG GTTTAAG AGGG	121	CTGTATTCA GCTGGGGAA GAA	122	GCTGTGCAGGAGGAT GGAGGAAGCCAAGGA AATCTCATC	123	TCTGGGC ACAAGA GT	124	TATTATG AGAAAGA AGAG	125	GCCAGCAGCCGGGA CATTAATGAAAAAC TGTTT	126
PN46731	GACAGTG CCTCAAA CTAC	127	ATTCGTTCA AATGTGGGC GAA	128	GCAGCATGGAACTAT GGTCAGAATTTTGTC	129	CCTAGAC ACGACA CT	130	TTTTATG AAAAGAT GCAG	131	GCCAGCAGCTTAGA GGGGTCTGAAGCTT TC	132
PN46733	AACAGCG CCTCAGA CTAC	133	ATTCGTTCA AATATGGAC AAA	134	GCAGAGAATAACTAT GGTCAGAATTTTGTC	135	ATGAAC CATAACT CC	136	TCAGCTT CTGAGGG TACC	137	GCCAGCAGTGACTG GGGACAGGGGGTTG AAGCTTTC	138
PN46735	ACAATCA GTGGAAC TGATTAC	139	GGTCTTACA AGCAAT	140	ATCCTGAGAGAATAC ATGTATTCAGGAGGA GGTGCTGACGGACTC ACC	141	TCTGGGC ACAAGA GT	142	TATTATG AGAAAGA AGAG	143	GCCAGCAGCTTCCA AGCAGGGGTTAACT ATGGCTACACC	144
PN46738	ACCAGTG AGAATAA TTATTAT	145	CAAGAAGCT TATAAGCAA CAGAAT	146	GCTTTTCGGTATGTATT CAGGAGGAGGTGCTG ACGGACTCACC	147	TGGAGC CACAGCT AT	148	TCAGCAG CTGCTGA TATT	149	GCCAGCAGTGATGG GACAGGGTACTATG GCTACACC	150
PN46777	ACCAGTG AGAATAA TTATTAT	151	CAAGAAGCT TATAAGCAA CAGAAT	152	GCCCTTATGGAATATG GAAACAAACTGGTC	153	TGGAGC CACAGCT AT	154	TCAGCAG CTGCTGA TATT	155	GCCAGCAGTGATGG GACAGGGTACTATG GCTACACC	156
PN46797	ACCAGTG AGAATAA TTATTAT	157	CAAGAAGCT TATAAGCAA CAGAAT	158	GCCCTTATGGAATATG AAAACAAACTGGTC	159	TGGAGC CACAGCT AT	160	TCAGCAG CTGCTGA TATT	161	GCCAGCAGTGATGG GACAGGGTACTATG GCTACACC	162

【表４－２】

TCR ID	Vα CDR1	配列番号	Vα CDR2	配列番号	Vα CDR3	配列番号	Vβ CDR1	配列番号	Vβ CDR2	配列番号	Vβ CDR3	配列番号
PN46853	TCCAGCA ATTTTTAT GCC	163	ATGACTTTA AATGGGGAT	164	GCCTGTGGGGGTTCTG GCAACACAGGCAAAC TAATC	165	CCTAGAC ACGACA CT	166	TTTTATG AAAAGAT GCAG	167	GCCAGCAGCTCCCA GGGTCAGCCCCAGC AT	168
PN46857	ACCCGTG ATACTAC TTATTAC	169	CGGAACTCT TTTGATGAG CAAAAT	170	GCTCTGAGTGAGGGA TATGGAAACAAACTG GTC	171	AAAGGA CACAGTC AT	172	CTCCAGA AAGAAAA TATC	173	GCCAGCTCACACAG GGACGACACTGAAG CTTTC	174
PN46871	GATAGCG CTATTTA CAAC	175	ATTCAGTCA AGTCAGAGA GAG	176	GCTGTGGAGGGGACA ACTGACAGCTGGGGG AAATTCCAG	177	CCTAGAC ACGACA CT	178	TTTTATG AAAAGAT GCAG	179	GCCAGCAGCTCCCA GGGTCAGCCCCAGC AT	180
PN46880	TATTCTG GGAGTCC TGAA	181	CACATCTCT AGA	182	GCTCTAAGTGGGGCAT CAGGAGGAAGCTACA TACCTACA	183	AAAGGA CACAGTC AT	184	CTCCAGA AAGAAAA TATC	185	GCCAGCTCACACAG GGACGACACTGAAG CTTTC	186
PN46883	ACCCGTG ATACTAC TTATTAC	187	CGGAACTCT TTTGATGAG CAAAAT	188	GCTCTGAGTGTATCAT CTTATAACACCGACAA GCTCATC	189	AAAGGA CACAGTC AT	190	CTCCAGA AAGAAAA TATC	191	GCCAGCTCACACAG GGATGACACTGAAG CTTTC	192
PN46884	ACCCGTG ATACTAC TTATTAC	193	CGGAACTCT TTTGATGAG CAAAAT	194	GCTCTGAGTGAGGGG TATAACACCGACAAG CTCATC	195	ATGGAC CATGAA AAT	196	TCATATG ATGTTAA AATG	197	GCCAGCAGTTTAGG GGGGGCGAACACCA TATAT	198
PN46889	GACCGAG GTTCCCA GTCC	199	ATATACTCC AATGGTGAC	200	GCCGTGAACATTCCGA ATTCAGGATACAGCA CCCTCACC	201	ATGAAC CATGAAT AC	202	TCAGTTG GTGAGGG TACA	203	GCCAGCAGTTACTG GGAGGGCACTGAAG CTTTC	204
PN46909	ACCAGTG AGAATAA TTATTAT	205	CAAGAAGCT TATAAGCAA CAGAAT	206	GCTTTCGACTATGGTC AGAATTTTGTC	207	ATGAAC CATAACT AC	208	TCAGTTG GTGCTGG TATC	209	GCCAGCAGTTACGG GGGGGGGCAGACTG AAGCTTTC	210
PN46914	ACCCGTG ATACTAC TTATTAC	211	CGGAACTCT TTTGATGAG CAAAAT	212	GCTCTGAGTGAGGGTT ATAACCAGGGAGGAA AGCTTATC	213	ATGGAC CATGAA AAT	214	TCATATG ATGTTAA AATG	215	GCCAGCGGGGGCAGA TAGCAATCAGCCCC AGCAT	216

【表５－１】

表５：ＰＲＡＭＥ（３１２～３２０）／ＨＬＡ－Ａ２に特異的なＶｅｌｏｃｉＴ　ＴＣＲのアミノ酸配列および核酸配列

ドメイン名	ドメイン配列 アミノ酸配列(配列番号):CDR1、CDR2、およびCDR3配列を、下線で示す。 核酸配列(配列番号):CDR1、CDR2、およびCDR3配列を、下線で示す。
PN46678 Vα	AQKVTQAQPEISVVEKEDVTLDCVYETRDTTYYLFWYKQPPSGELVFLI RRNSFDEQNEISGRYSWNFQKSTSSFNFTITASQVVDSAVYFCALSEFDR GSTLGRLYFGRGTQLTVWP(配列番号217) GCTCAGAAGGTAACTCAAGCGCAGCCTGAAATTTCTGTGGTGGAGAA GGAGGATGTGACCTTGGACTGTGTGTATGAAACCCGTGATACTACTT ATTACTTATTCTGGTACAAGCAACCACCAAGTGGAGAATTGGTTTTCC TTATTCGTCGGAACTCTTTTGATGAGCAAAATGAAATAAGTGGTCGGT ATTCTTGGAACTTCCAGAAATCCACCAGTTCCTTCAACTTCACCATCA CAGCCTCACAAGTCGTGGACTCAGCAGTATACTTCTGTGCTCTGAGTG AGTTTGACAGAGGCTCAACCCTGGGGAGGCTATACTTTGGAAGAGGA ACTCAGTTGACTGTCTGGCCT(配列番号218)
PN46678 Vβ	DAGVTQSPTHLIKTRGQQVTLRCSPISGHKSVSWYQQVLGQGPQFIFQYY EKEERGRGNFPDRFSARQFPNYSSELNVNALLLGDSALYLCASSRDINEK LFFGSGTQLSVL(配列番号219) GACGCTGGAGTCACCCAAAGTCCCACACACCTGATCAAAACGAGAGG ACAGCAAGTGACTCTGAGATGCTCTCCTATCTCTGGGCACAAGAGTG TGTCCTGGTACCAACAGGTCCTGGGTCAGGGGCCCCAGTTTATCTTTC AGTATTATGAGAAAGAAGAGAGAGGAAGAGGAAACTTCCCTGATCG ATTCTCAGCTCGCCAGTTCCCTAACTATAGCTCTGAGCTGAATGTGAA CGCCTTGTTGCTGGGGGACTCGGCCCTGTATCTCTGTGCCAGCAGCCG GGACATTAATGAAAAACTGTTTTTTGGCAGTGGAACCCAGCTCTCTGT CTTG(配列番号220)

【表５－２】

PN46714 Vα	EDQVTQSPEALRLQEGESSSLNCSYTVSGLRGLFWYRQDPGKGPEFLFTLYSAGEEKEKERLKATLTKKESFLHITAPKPEDSATYLCAVQADGGSQGNLIFGKGTKLSVKP(配列番号 221) GAAGACCAGGTGACGCAGAGTCCCGAGGCCCTGAGACTCCAGGAGGGAGAGAGTAGCAGTCTCAACTGCAGTTACACAGTCAGCGGTTTAAGAGGGCTGTTCTGGTATAGGCAAGATCCTGGGAAAGGCCCTGAATTCCTCTTCACCCTGTATTCAGCTGGGGAAGAAAAGGAGAAAGAAAGGCTAAAAGCCACATTAACAAAGAAGGAAAGCTTTCTGCACATCACAGCCCCTAAACCTGAAGACTCAGCCACTTATCTCTGTGCTGTGCAGGCCGATGGAGGAAGCCAAGGAAATCTCATCTTTGGAAAAGGCACTAAACTCTCTGTTAAACCA(配列番号 222)
PN46714 Vβ	DAGVTQSPTHLIKTRGQQVTLRCSPISGHKSVSWYQQVLGQGPQFIFQYYEKEERGRGNFPDRFSARQFPNYSSELNVNALLLGDSALYLCASSLDINSPLHFGNGTRLTVT(配列番号 223) GACGCTGGAGTCACCCAAAGTCCCACACACCTGATCAAAACGAGAGGACAGCAAGTGACTCTGAGATGCTCTCCTATCTCTGGGCACAAGAGTGTGTCCTGGTACCAACAGGTCCTGGGTCAGGGGCCCCAGTTTATCTTTCAGTATTATGAGAAAGAAGAGAGAGGAAGAGGAAACTTCCCTGATCGATTCTCAGCTCGCCAGTTCCCTAACTATAGCTCTGAGCTGAATGTGAACGCCTTGTTGCTGGGGGACTCGGCCCTGTATCTCTGTGCCAGCAGCTTGGACATTAATTCACCCCTCCACTTTGGGAACGGGACCAGGCTCACTGTGACA(配列番号 224)
PN46723 Vα	EDQVTQSPEALRLQEGESSSLNCSYTVSGLRGLFWYRQDPGKGPEFLFTLYSAGEEKEKERLKATLTKKESFLHITAPKPEDSATYLCAVQEDGGSQGNLIFGKGTKLSVKP(配列番号 225) GAAGACCAGGTGACGCAGAGTCCCGAGGCCCTGAGACTCCAGGAGGGAGAGAGTAGCAGTCTCAACTGCAGTTACACAGTCAGCGGTTTAAGAGGGCTGTTCTGGTATAGGCAAGATCCTGGGAAAGGCCCTGAATTCCTCTTCACCCTGTATTCAGCTGGGGAAGAAAAGGAGAAAGAAAGGCTAAAAGCCACATTAACAAAGAAGGAAAGCTTTCTGCACATCACAGCCCCTAAACCTGAAGACTCAGCCACTTATCTCTGTGCTGTGCAGGAGGATGGAGGAAGCCAAGGAAATCTCATCTTTGGAAAAGGCACTAAACTCTCTGTTAAACCA(配列番号 226)

【表５－３】

PN46723 Vβ	DAGVTQSPTHLIKTRGQQVTLRCSPISGHKSVSWYQQVLGQGPQFIFQYY EKEERGRGNFPDRFSARQFPNYSSELNVNALLLGDSALYLCASSRDINEK LFFGSGTQLSVL(配列番号 227) GACGCTGGAGTCACCCAAAGTCCCACACACCTGATCAAAACGAGAGG ACAGCAAGTGACTCTGAGATGCTCTCCTATCTCTGGGCACAAGAGTG TGTCCTGGTACCAACAGGTCCTGGGTCAGGGGCCCCAGTTTATCTTTC AGTATTATGAGAAAGAAGAGAGAGGAAGAGGAAACTTCCCTGATCG ATTCTCAGCTCGCCAGTTCCCTAACTATAGCTCTGAGCTGAATGTGAA CGCCTTGTTGCTGGGGGACTCGGCCCTGTATCTCTGTGCCAGCAGCCG GGACATTAATGAAAAACTGTTTTTTGGCAGTGGAACCCAGCTCTCTGT CTTG(配列番号 228)
PN46731 Vα	GENVEQHPSTLSVQEGDSAVIKCTYSDSASNYFPWYKQELGKRPQLIIDI RSNVGEKKDQRIAVTLNKTAKHFSLHITETQPEDSAVYFCAAWNYGQNF VFGPGTRLSVLP(配列番号 229) GGAGAGAATGTGGAGCAGCATCCTTCAACCCTGAGTGTCCAGGAGGG AGACAGCGCTGTTATCAAGTGTACTTATTCAGACAGTGCCTCAAACTA CTTCCCTTGGTATAAGCAAGAACTTGGAAAAAGACCTCAGCTTATTAT AGACATTCGTTCAAATGTGGGCGAAAAGAAAGACCAACGAATTGCTG TTACATTGAACAAGACAGCCAAACATTTCTCCCTGCACATCACAGAG ACCCAACCTGAAGACTCGGCTGTCTACTTCTGTGCAGCATGGAACTAT GGTCAGAATTTTGTCTTTGGTCCCGGAACCAGATTGTCCGTGCTGCCC(配列番号 230)
PN46731 Vβ	AAGVIQSPRHLIKEKRETATLKCYPIPRHDTVYWYQQGPGQDPQFLISFY EKMQSDKGSIPDRFSAQQFSDYHSELNMSSLELGDSALYFCASSLEGSEA FFGQGTRLTVV(配列番号 231) GCTGCTGGAGTCATCCAGTCCCCAAGACATCTGATCAAAGAAAAGAG GGAAACAGCCACTCTGAAATGCTATCCTATCCCTAGACACGACACTG TCTACTGGTACCAGCAGGGTCCAGGTCAGGACCCCCAGTTCCTCATTT CGTTTTATGAAAAGATGCAGAGCGATAAAGGAAGCATCCCTGATCGA TTCTCAGCTCAACAGTTCAGTGACTATCATTCTGAACTGAACATGAGC TCCTTGGAGCTGGGGGACTCAGCCCTGTACTTCTGTGCCAGCAGCTTA GAGGGGTCTGAAGCTTTCTTTGGACAAGGCACCAGACTCACAGTTGT A(配列番号 232)

【表５－４】

PN46733 Vα	GESVGLHLPTLSVQEGDNSIINCAYSNSASDYFIWYKQESGKGPQFIIDIRS NMDKRQGQRVTVLLNKTVKHLSLQIAATQPGDSAVYFCAENNYGQNFV FGPGTRLSVLP(配列番号 233) GGAGAGAGTGTGGGGCTGCATCTTCCTACCCTGAGTGTCCAGGAGGG TGACAACTCTATTATCAACTGTGCTTATTCAAACAGCGCCTCAGACTA CTTCATTTGGTACAAGCAAGAATCTGGAAAAGGTCCTCAATTCATTAT AGACATTCGTTCAAATATGGACAAAAGGCAAGGCCAAAGAGTCACCG TTTTATTGAATAAGACAGTGAAACATCTCTCTCTGCAAATTGCAGCTA CTCAACCTGGAGACTCAGCTGTCTACTTTTGTGCAGAGAATAACTATG GTCAGAATTTTGTCTTTGGTCCCGGAACCAGATTGTCCGTGCTGCCC(配列番号 234)
PN46733 Vβ	NAGVTQTPKFQVLKTGQSMTLQCAQDMNHNSMYWYRQDPGMGLRLIY YSASEGTTDKGEVPNGYNVSRLNKREFSLRLESAAPSQTSVYFCASSDW GQGVEAFFGQGTRLTVV(配列番号 235) AATGCTGGTGTCACTCAGACCCCAAAATTCCAGGTCCTGAAGACAGG ACAGAGCATGACACTGCAGTGTGCCCAGGATATGAACCATAACTCCA TGTACTGGTATCGACAAGACCCAGGCATGGGACTGAGGCTGATTTAT TACTCAGCTTCTGAGGGTACCACTGACAAAGGAGAAGTCCCCAATGG CTACAATGTCTCCAGATTAAACAAACGGGAGTTCTCGCTCAGGCTGG AGTCGGCTGCTCCCTCCCAGACATCTGTGTACTTCTGTGCCAGCAGTG ACTGGGGACAGGGGGTTGAAGCTTTCTTTGGACAAGGCACCAGACTC ACAGTTGTA(配列番号 236)
PN46735 Vα	DAKTTQPNSMESNEEEPVHLPCNHSTISGTDYIHWYRQLPSQGPEYVIHG LTSNVNNRMASLAIAEDRKSSTLILHRATLRDAAVYYCILREYMYSGGG ADGLTFGKGTHLIIQP(配列番号 237) GATGCTAAGACCACACAGCCAAATTCAATGGAGAGTAACGAAGAAG AGCCTGTTCACTTGCCTTGTAACCACTCCACAATCAGTGGAACTGATT ACATACATTGGTATCGACAGCTTCCCTCCCAGGGTCCAGAGTACGTG ATTCATGGTCTTACAAGCAATGTGAACAACAGAATGGCCTCTCTGGC AATCGCTGAAGACAGAAAGTCCAGTACCTTGATCCTGCACCGTGCTA CCTTGAGAGATGCTGCTGTGTACTACTGCATCCTGAGAGAATACATGT ATTCAGGAGGAGGTGCTGACGGACTCACCTTTGGCAAAGGGACTCAT CTAATCATCCAGCCC(配列番号 238)

【表５－５】

PN46735 Vβ	DAGVTQSPTHLIKTRGQQVTLRCSPISGHKSVSWYQQVLGQGPQFIFQYY EKEERGRGNFPDRFSARQFPNYSSELNVNALLLGDSALYLCASSFQAGV NYGYTFGSGTRLTVV(配列番号 239) GACGCTGGAGTCACCCAAAGTCCCACACACCTGATCAAAACGAGAGG ACAGCAAGTGACTCTGAGATGCTCTCCTATCTCTGGGCACAAGAGTG TGTCCTGGTACCAACAGGTCCTGGGTCAGGGGCCCCAGTTTATCTTTC AGTATTATGAGAAAGAAGAGAGAGGAAGAGGAAACTTCCCTGATCG ATTCTCAGCTCGCCAGTTCCCTAACTATAGCTCTGAGCTGAATGTGAA CGCCTTGTTGCTGGGGGACTCGGCCCTGTATCTCTGTGCCAGCAGCTT CCAAGCAGGGGTTAACTATGGCTACACCTTCGGTTCGGGGACCAGGT TAACCGTTGTA(配列番号 240)
PN46738 Vα	AQTVTQSQPEMSVQEAETVTLSCTYDTSENNYYLFWYKQPPSRQMILVI RQEAYKQQNATENRFSVNFQKAAKSFSLKISDSQLGDTAMYFCAFGMY SGGGADGLTFGKGTHLIIQP(配列番号 241) GCCCAGACAGTCACTCAGTCTCAACCAGAGATGTCTGTGCAGGAGGC AGAGACTGTGACCCTGAGTTGCACATATGACACCAGTGAGAATAATT ATTATTTGTTCTGGTACAAGCAGCCTCCCAGCAGGCAGATGATTCTCG TTATTCGCCAAGAAGCTTATAAGCAACAGAATGCAACGGAGAATCGT TTCTCTGTGAACTTCCAGAAAGCAGCCAAATCCTTCAGTCTCAAGATC TCAGACTCACAGCTGGGGGACACTGCGATGTATTTCTGTGCTTTCGGT ATGTATTCAGGAGGAGGTGCTGACGGACTCACCTTTGGCAAAGGGAC TCATCTAATCATCCAGCCC(配列番号 242)
PN46738 Vβ	DAGITQSPRYKITETGRQVTLMCHQTWSHSYMFWYRQDLGHGLRLIYYS AAADITDKGEVPDGYVVSRSKTENFPLTLESATRSQTSVYFCASSDGTGY YGYTFGSGTRLTVV(配列番号 243) GATGCTGGAATCACCCAGAGCCCAAGATACAAGATCACAGAGACAG GAAGGCAGGTGACCTTGATGTGTCACCAGACTTGGAGCCACAGCTAT ATGTTCTGGTATCGACAAGACCTGGGACATGGGCTGAGGCTGATCTA TTACTCAGCAGCTGCTGATATTACAGATAAAGGAGAAGTCCCCGATG GCTATGTTGTCTCCAGATCCAAGACAGAGAATTTCCCCCTCACTCTGG AGTCAGCTACCCGCTCCCAGACATCTGTGTATTTCTGCGCCAGCAGTG ATGGGACAGGGTACTATGGCTACACCTTCGGTTCGGGGACCAGGTTA ACCGTTGTA(配列番号 244)

【表５－６】

PN46777 Vα	AQTVTQSQPEMSVQEAETVTLSCTYDTSENNYYLFWYKQPPSRQMILVI RQEAYKQQNATENRFSVNFQKAAKSFSLKISDSQLGDTAMYFCALMEY GNKLVFGAGTILRVKS(配列番号 245) GCCCAGACAGTCACTCAGTCTCAACCAGAGATGTCTGTGCAGGAGGC AGAGACTGTGACCCTGAGTTGCACATATGACACCAGTGAGAATAATT ATTATTTGTTCTGGTACAAGCAGCCTCCCAGCAGGCAGATGATTCTCG TTATTCGCCAAGAAGCTTATAAGCAACAGAATGCAACGGAGAATCGT TTCTCTGTGAACTTCCAGAAAGCAGCCAAATCCTTCAGTCTCAAGATC TCAGACTCACAGCTGGGGGACACTGCGATGTATTTCTGTGCCCTTATG GAATATGGAAACAAACTGGTCTTTGGCGCAGGAACCATTCTGAGAGT CAAGTCC(配列番号 246)
PN46777 Vβ	DAGITQSPRYKITETGRQVTLMCHQTWSHSYMFWYRQDLGHGLRLIYYS AAADITDKGEVPDGYVVSRSKTENFPLTLESATRSQTSVYFCASSDGTGY YGYTFGSGTRLTVV(配列番号 247) GATGCTGGAATCACCCAGAGCCCAAGATACAAGATCACAGAGACAG GAAGGCAGGTGACCTTGATGTGTCACCAGACTTGGAGCCACAGCTAT ATGTTCTGGTATCGACAAGACCTGGGACATGGGCTGAGGCTGATCTA TTACTCAGCAGCTGCTGATATTACAGATAAAGGAGAAGTCCCCGATG GCTATGTTGTCTCCAGATCCAAGACAGAGAATTTCCCCCTCACTCTGG AGTCAGCTACCCGCTCCCAGACATCTGTGTATTTCTGCGCCAGCAGTG ATGGGACAGGGTACTATGGCTACACCTTCGGTTCGGGGACCAGGTTA ACCGTTGTA(配列番号 248)
PN46797 Vα	AQTVTQSQPEMSVQEAETVTLSCTYDTSENNYYLFWYKQPPSRQMILVI RQEAYKQQNATENRFSVNFQKAAKSFSLKISDSQLGDTAMYFCALMEY ENKLVFGAGTILRVKS(配列番号 249) GCCCAGACAGTCACTCAGTCTCAACCAGAGATGTCTGTGCAGGAGGC AGAGACTGTGACCCTGAGTTGCACATATGACACCAGTGAGAATAATT ATTATTTGTTCTGGTACAAGCAGCCTCCCAGCAGGCAGATGATTCTCG TTATTCGCCAAGAAGCTTATAAGCAACAGAATGCAACGGAGAATCGT TTCTCTGTGAACTTCCAGAAAGCAGCCAAATCCTTCAGTCTCAAGATC TCAGACTCACAGCTGGGGGACACTGCGATGTATTTCTGTGCCCTTATG GAATATGAAAACAAACTGGTCTTTGGCGCAGGAACCATTCTGAGAGT CAAGTCC(配列番号 250)

【表５－７】

PN46797 Vβ	DAGITQSPRYKITETGRQVTLMCHQTWSHSYMFWYRQDLGHGLRLIYYS AAADITDKGEVPDGYVVSRSKTENFPLTLESATRSQTSVYFCASSDGTGY YGYTFGSGTRLTVV(配列番号 251) GATGCTGGAATCACCCAGAGCCCAAGATACAAGATCACAGAGACAG GAAGGCAGGTGACCTTGATGTGTCACCAGACTTGGAGCCACAGCTAT ATGTTCTGGTATCGACAAGACCTGGGACATGGGCTGAGGCTGATCTA TTACTCAGCAGCTGCTGATATTACAGATAAAGGAGAAGTCCCCGATG GCTATGTTGTCTCCAGATCCAAGACAGAGAATTTCCCCCTCACTCTGG AGTCAGCTACCCGCTCCCAGACATCTGTGTATTTCTGCGCCAGCAGTG ATGGGACAGGGTACTATGGCTACACCTTCGGTTCGGGGACCAGGTTA ACCGTTGTA(配列番号 252)
PN46853 Vα	ILNVEQSPQSLHVQEGDSTNFTCSFPSSNFYALHWYRWETAKSPEALFV MTLNGDEKKKGRISATLNTKEGYSYLYIKGSQPEDSATYLCACGGSGNT GKLIFGQGTTLQVKP(配列番号 253) ATACTGAACGTGGAACAAAGTCCTCAGTCACTGCATGTTCAGGAGGG AGACAGCACCAATTTCACCTGCAGCTTCCCTTCCAGCAATTTTTATGC CTTACACTGGTACAGATGGGAAACTGCAAAAAGCCCCGAGGCCTTGT TTGTAATGACTTTAAATGGGGATGAAAAGAAGAAAGGACGAATAAGT GCCACTCTTAATACCAAGGAGGGTTACAGCTATTTGTACATCAAAGG ATCCCAGCCTGAAGACTCAGCCACATACCTCTGTGCCTGTGGGGGTTC TGGCAACACAGGCAAACTAATCTTTGGGCAAGGGACAACTTTACAAG TAAAACCA(配列番号 254)
PN46853 Vβ	AAGVIQSPRHLIKEKRETATLKCYPIPRHDTVYWYQQGPGQDPQFLISFY EKMQSDKGSIPDRFSAQQFSDYHSELNMSSLELGDSALYFCASSSQGQPQ HFGDGTRLSIL(配列番号 255) GCTGCTGGAGTCATCCAGTCCCCAAGACATCTGATCAAAGAAAAGAG GGAAACAGCCACTCTGAAATGCTATCCTATCCCTAGACACGACACTG TCTACTGGTACCAGCAGGGTCCAGGTCAGGACCCCCAGTTCCTCATTT CGTTTTATGAAAAGATGCAGAGCGATAAAGGAAGCATCCCTGATCGA TTCTCAGCTCAACAGTTCAGTGACTATCATTCTGAACTGAACATGAGC TCCTTGGAGCTGGGGGACTCAGCCCTGTACTTCTGTGCCAGCAGCTCC CAGGGTCAGCCCCAGCATTTTGGTGATGGGACTCGACTCTCCATCCTA (配列番号 256)

【表５－８】

PN46857 Vα	AQKVTQATREISVVEKEDVTLDCVYETRDTTYYLFWYKQPPSGELVFLI RRNSFDEQNEISGRYSWNFQKSTSSFNFTITASQVVDSAVYFCALSEGYG NKLVFGAGTILRVKS(配列番号 257) GCTCAGAAGGTAACTCAAGCGACTAGAGAAATTTCTGTGGTGGAGAA GGAGGATGTGACCTTGGACTGTGTGTATGAAACCCGTGATACTACTT ATTACTTATTCTGGTACAAGCAACCACCAAGTGGAGAATTGGTTTTCC TTATTCGTCGGAACTCTTTTGATGAGCAAAATGAAATAAGTGGTCGGT ATTCTTGGAACTTCCAGAAATCCACCAGTTCCTTCAACTTCACCATCA CAGCCTCACAAGTCGTGGACTCAGCAGTATACTTCTGTGCTCTGAGTG AGGGATATGGAAACAAACTGGTCTTTGGCGCAGGAACCATTCTGAGA GTCAAGTCC(配列番号 258)
PN46857 Vβ	NAGVMQNPRHLVRRRGQEARLRCSPMKGHSHVYWYRQLPEEGLKFMV YLQKENIIDESGMPKERFSAEFPKEGPSILRIQQVVRGDSAAYFCASSHRD DTEAFFGQGTRLTVV(配列番号 259) AATGCCGGCGTCATGCAGAACCCAAGACACCTGGTCAGGAGGAGGG GACAGGAGGCAAGACTGAGATGCAGCCCAATGAAAGGACACAGTCA TGTTTACTGGTATCGGCAGCTCCCAGAGGAAGGTCTGAAATTCATGGT TTATCTCCAGAAAGAAAATATCATAGATGAGTCAGGAATGCCAAAGG AACGATTTTCTGCTGAATTTCCCAAAGAGGGCCCCAGCATCCTGAGG ATCCAGCAGGTAGTGCGAGGAGATTCGGCAGCTTATTTCTGTGCCAG CTCACACAGGGACGACACTGAAGCTTTCTTTGGACAAGGCACCAGAC TCACAGTTGTA(配列番号 260)
PN46871 Vα	KQEVTQIPAALSVPEGENLVLNCSFTDSAIYNLQWFRQDPGKGLTSLLLI QSSQREQTSGRLNASLDKSSGRSTLYIAASQPGDSATYLCAVEGTTDSW GKFQFGAGTQVVVTP(配列番号 261) AAACAGGAGGTGACGCAGATTCCTGCAGCTCTGAGTGTCCCAGAAGG AGAAAACTTGGTTCTCAACTGCAGTTTCACTGATAGCGCTATTTACAA CCTCCAGTGGTTTAGGCAGGACCCTGGGAAAGGTCTCACATCTCTGTT GCTTATTCAGTCAAGTCAGAGAGAGCAAACAAGTGGAAGACTTAATG CCTCGCTGGATAAATCATCAGGACGTAGTACTTTATACATTGCAGCTT CTCAGCCTGGTGACTCAGCCACCTACCTCTGTGCTGTGGAGGGGACA ACTGACAGCTGGGGGAAATTCCAGTTTGGAGCAGGGACCCAGGTTGT GGTCACCCCA(配列番号 262)

【表５－９】

PN46871 Vβ	AAGVIQSPRHLIKEKRETATLKCYPIPRHDTVYWYQQGPGQDPQFLISFY EKMQSDKGSIPDRFSAQQFSDYHSELNMSSLELGDSALYFCASSSQGQPQ HFGDGTRLSIL(配列番号 263) GCTGCTGGAGTCATCCAGTCCCCAAGACATCTGATCAAAGAAAAGAG GGAAACAGCCACTCTGAAATGCTATCCTATCCCTAGACACGACACTG TCTACTGGTACCAGCAGGGTCCAGGTCAGGACCCCCAGTTCCTCATTT CGTTTTATGAAAAGATGCAGAGCGATAAAGGAAGCATCCCTGATCGA TTCTCAGCTCAACAGTTCAGTGACTATCATTCTGAACTGAACATGAGC TCCTTGGAGCTGGGGGACTCAGCCCTGTACTTCTGTGCCAGCAGCTCC CAGGGTCAGCCCCAGCATTTTGGTGATGGGACTCGACTCTCCATCCTA (配列番号 264)
PN46880 Vα	AQRVTQPEKLLSVFKGAPVELKCNYSYSGSPELFWYVQYSRQRLQLLLR HISRESIKGFTADLNKGETSFHLKKPFAQEEDSAMYYCALSGASGGSYIPT FGRGTSLIVHP(配列番号 265) GCCCAGAGAGTGACTCAGCCCGAGAAGCTCCTCTCTGTCTTTAAAGG GGCCCCAGTGGAGCTGAAGTGCAACTATTCCTATTCTGGGAGTCCTG AACTCTTCTGGTATGTCCAGTACTCCAGACAACGCCTCCAGTTACTCT TGAGACACATCTCTAGAGAGAGCATCAAAGGCTTCACTGCTGACCTT AACAAAGGCGAGACATCTTTCCACCTGAAGAAACCATTTGCTCAAGA GGAAGACTCAGCCATGTATTACTGTGCTCTAAGTGGGGCATCAGGAG GAAGCTACATACCTACATTTGGAAGAGGAACCAGCCTTATTGTTCATC CG(配列番号 266)
PN46880 Vβ	NAGVMQNPRHLVRRRGQEARLRCSPMKGHSHVYWYRQLPEEGLKFMV YLQKENIIDESGMPKERFSAEFPKEGPSILRIQQVVRGDSAAYFCASSHRD DTEAFFGQGTRLTVV(配列番号 267) AATGCCGGCGTCATGCAGAACCCAAGACACCTGGTCAGGAGGAGGG GACAGGAGGCAAGACTGAGATGCAGCCCAATGAAAGGACACAGTCA TGTTTACTGGTATCGGCAGCTCCCAGAGGAAGGTCTGAAATTCATGGT TTATCTCCAGAAAGAAAATATCATAGATGAGTCAGGAATGCCAAAGG AACGATTTTCTGCTGAATTTCCCAAAGAGGGCCCCAGCATCCTGAGG ATCCAGCAGGTAGTGCGAGGAGATTCGGCAGCTTATTTCTGTGCCAG CTCACACAGGGACGACACTGAAGCTTTCTTTGGACAAGGCACCAGAC TCACAGTTGTA(配列番号 268)

【表５－１０】

PN46883 Vα	AQKVTQAQTEISVVEKEDVTLDCVYETRDTTYYLFWYKQPPSGELVFLI RRNSFDEQNEISGRYSWNFQKSTSSFNFTITASQVVDSAVYFCALSVSSY NTDKLIFGTGTRLQVFP(配列番号 269) GCTCAGAAGGTAACTCAAGCGCAGACTGAAATTTCTGTGGTGGAGAA GGAGGATGTGACCTTGGACTGTGTGTATGAAACCCGTGATACTACTT ATTACTTATTCTGGTACAAGCAACCACCAAGTGGAGAATTGGTTTTCC TTATTCGTCGGAACTCTTTTGATGAGCAAAATGAAATAAGTGGTCGGT ATTCTTGGAACTTCCAGAAATCCACCAGTTCCTTCAACTTCACCATCA CAGCCTCACAAGTCGTGGACTCAGCAGTATACTTCTGTGCTCTGAGTG TATCATCTTATAACACCGACAAGCTCATCTTTGGGACTGGGACCAGAT TACAAGTCTTTCCA(配列番号 270)
PN46883 Vβ	NAGVMQNPRHLVRRRGQEARLRCSPMKGHSHVYWYRQLPEEGLKFMV YLQKENIIDESGMPKERFSAEFPKEGPSILRIQQVVRGDSAAYFCASSHRD DTEAFFGQGTRLTVV(配列番号 271) AATGCCGGCGTCATGCAGAACCCAAGACACCTGGTCAGGAGGAGGG GACAGGAGGCAAGACTGAGATGCAGCCCAATGAAAGGACACAGTCA TGTTTACTGGTATCGGCAGCTCCCAGAGGAAGGTCTGAAATTCATGGT TTATCTCCAGAAAGAAAATATCATAGATGAGTCAGGAATGCCAAAGG AACGATTTTCTGCTGAATTTCCCAAAGAGGGCCCCAGCATCCTGAGG ATCCAGCAGGTAGTGCGAGGAGATTCGGCAGCTTATTTCTGTGCCAG CTCACACAGGGATGACACTGAAGCTTTCTTTGGACAAGGCACCAGAC TCACAGTTGTA(配列番号 272)
PN46884 Vα	AQKVTQAQPEISVVEKEDVTLDCVYETRDTTYYLFWYKQPPSGELVFLI RRNSFDEQNEISGRYSWNFQKSTSSFNFTITASQVVDSAVYFCALSEGYN TDKLIFGTGTRLQVFP(配列番号 273) GCTCAGAAGGTAACTCAAGCGCAGCCTGAAATTTCTGTGGTGGAGAA GGAGGATGTGACCTTGGACTGTGTGTATGAAACCCGTGATACTACTT ATTACTTATTCTGGTACAAGCAACCACCAAGTGGAGAATTGGTTTTCC TTATTCGTCGGAACTCTTTTGATGAGCAAAATGAAATAAGTGGTCGGT ATTCTTGGAACTTCCAGAAATCCACCAGTTCCTTCAACTTCACCATCA CAGCCTCACAAGTCGTGGACTCAGCAGTATACTTCTGTGCTCTGAGTG AGGGGTATAACACCGACAAGCTCATCTTTGGGACTGGGACCAGATTA CAAGTCTTTCCA(配列番号 274)

【表５－１１】

PN46884 Vβ	DVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLECVQDMDHENMFWYRQDPGLGLRLIYF SYDVKMKEKGDIPEGYSVSREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASSLGGA NTIYFGEGSWLTVV(配列番号 275) GATGTGAAAGTAACCCAGAGCTCGAGATATCTAGTCAAAAGGACGGG AGAGAAAGTTTTTCTGGAATGTGTCCAGGATATGGACCATGAAAATA TGTTCTGGTATCGACAAGACCCAGGTCTGGGGCTACGGCTGATCTATT TCTCATATGATGTTAAAATGAAAGAAAAAGGAGATATTCCTGAGGGG TACAGTGTCTCTAGAGAGAAGAAGGAGCGCTTCTCCCTGATTCTGGA GTCCGCCAGCACCAACCAGACATCTATGTACCTCTGTGCCAGCAGTTT AGGGGGGGCGAACACCATATATTTTGGAGAGGGAAGTTGGCTCACTG TTGTA(配列番号 276)
PN46889 Vα	QKEVEQNSGPLSVPEGAIASLNCTYSDRGSQSFFWYRQYSGKSPELIMSI YSNGDKEDGRFTAQLNKASQYVSLLIRDSQPSDSATYLCAVNIPNSGYST LTFGKGTMLLVSP(配列番号 277) CAGAAGGAGGTGGAGCAGAATTCTGGACCCCTCAGTGTTCCAGAGGG AGCCATTGCCTCTCTCAACTGCACTTACAGTGACCGAGGTTCCCAGTC CTTCTTCTGGTACAGACAATATTCTGGGAAAAGCCCTGAGTTGATAAT GTCCATATACTCCAATGGTGACAAAGAAGATGGAAGGTTTACAGCAC AGCTCAATAAAGCCAGCCAGTATGTTTCTCTGCTCATCAGAGACTCCC AGCCCAGTGATTCAGCCACCTACCTCTGTGCCGTGAACATTCCGAATT CAGGATACAGCACCCTCACCTTTGGGAAGGGGACTATGCTTCTAGTCT CTCCA(配列番号 278)
PN46889 Vβ	NAGVTQTPKFRVLKTGQSMTLLCAQDMNHEYMYWYRQDPGMGLRLIH YSVGEGTTAKGEVPDGYNVSRLKKQNFLLGLESAAPSQTSVYFCASSYW EGTEAFFGQGTRLTVV(配列番号 279) AATGCTGGTGTCACTCAGACCCCAAAATTCCGGGTCCTGAAGACAGG ACAGAGCATGACACTGCTGTGTGCCCAGGATATGAACCATGAATACA TGTACTGGTATCGACAAGACCCAGGCATGGGGCTGAGGCTGATTCAT TACTCAGTTGGTGAGGGTACAACTGCCAAAGGAGAGGTCCCTGATGG CTACAATGTCTCCAGATTAAAAAAACAGAATTTCCTGCTGGGGTTGG AGTCGGCTGCTCCCTCCCAAACATCTGTGTACTTCTGTGCCAGCAGTT ACTGGGAGGGCACTGAAGCTTTCTTTGGACAAGGCACCAGACTCACA GTTGTA(配列番号 280)

【表５－１２】

PN46909 Vα	AQTVTQSQPEMSVQEAETVTLSCTYDTSENNYYLFWYKQPPSRQMILVI RQEAYKQQNATENRFSVNFQKAAKSFSLKISDSQLGDTAMYFCAFDYG QNFVFGPGTRLSVLP(配列番号 281) GCCCAGACAGTCACTCAGTCTCAACCAGAGATGTCTGTGCAGGAGGC AGAGACTGTGACCCTGAGTTGCACATATGACACCAGTGAGAATAATT ATTATTTGTTCTGGTACAAGCAGCCTCCCAGCAGGCAGATGATTCTCG TTATTCGCCAAGAAGCTTATAAGCAACAGAATGCAACGGAGAATCGT TTCTCTGTGAACTTCCAGAAAGCAGCCAAATCCTTCAGTCTCAAGATC TCAGACTCACAGCTGGGGGACACTGCGATGTATTTCTGTGCTTTCGAC TATGGTCAGAATTTTGTCTTTGGTCCCGGAACCAGATTGTCCGTGCTG CCC(配列番号 282)
PN46909 Vβ	NAGVTQTPKFRILKIGQSMTLQCAQDMNHNYMYWYRQDPGMGLKLIY YSVGAGITDKGEVPNGYNVSRSTTEYFPLRLELAAPSQTSVYFCASSYGG GQTEAFFGQGTRLTVV(配列番号 283) AATGCTGGTGTCACTCAGACCCCAAAATTCCGCATCCTGAAGATAGG ACAGAGCATGACACTGCAGTGTGCCCAGGATATGAACCATAACTACA TGTACTGGTATCGACAAGACCCAGGCATGGGGCTGAAGCTGATTTAT TATTCAGTTGGTGCTGGTATCACTGATAAAGGAGAAGTCCCGAATGG CTACAACGTCTCCAGATCAACCACAGAGTATTTCCCGCTCAGGCTGG AGTTGGCTGCTCCCTCCCAGACATCTGTGTACTTCTGTGCCAGCAGTT ACGGGGGGGGGCAGACTGAAGCTTTCTTTGGACAAGGCACCAGACTC ACAGTTGTA(配列番号 284)
PN46914 Vα	AQKVTQAQPEISVVEKEDVTLDCVYETRDTTYYLFWYKQPPSGELVFLI RRNSFDEQNEISGRYSWNFQKSTSSFNFTITASQVVDSAVYFCALSEGYN QGGKLIFGQGTELSVKP(配列番号 285) GCTCAGAAGGTAACTCAAGCGCAGCCTGAAATTTCTGTGGTGGAGAA GGAGGATGTGACCTTGGACTGTGTGTATGAAACCCGTGATACTACTT ATTACTTATTCTGGTACAAGCAACCACCAAGTGGAGAATTGGTTTTCC TTATTCGTCGGAACTCTTTTGATGAGCAAAATGAAATAAGTGGTCGGT ATTCTTGGAACTTCCAGAAATCCACCAGTTCCTTCAACTTCACCATCA CAGCCTCACAAGTCGTGGACTCAGCAGTATACTTCTGTGCTCTGAGTG AGGGTTATAACCAGGGAGGAAAGCTTATCTTCGGACAGGGAACGGA GTTATCTGTGAAACCC(配列番号 286)

【表５－１３】

PN46914 Vβ	DVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLECVQDMDHENMFWYRQDPGLGLRLIYF SYDVKMKEKGDIPEGYSVSREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASGADSN QPQHFGDGTRLSIL(配列番号 287) GATGTGAAAGTAACCCAGAGCTCGAGATATCTAGTCAAAAGGACGGG AGAGAAAGTTTTTCTGGAATGTGTCCAGGATATGGACCATGAAAATA TGTTCTGGTATCGACAAGACCCAGGTCTGGGGCTACGGCTGATCTATT TCTCATATGATGTTAAAATGAAAGAAAAAGGAGATATTCCTGAGGGG TACAGTGTCTCTAGAGAGAAGAAGGAGCGCTTCTCCCTGATTCTGGA GTCCGCCAGCACCAACCAGACATCTATGTACCTCTGTGCCAGCGGGG CAGATAGCAATCAGCCCCAGCATTTTGGTGATGGGACTCGACTCTCC ATCCTA(配列番号 288)

【表６－１】

表６．ＰＲＡＭＥ（４２５～４３３）／ＨＬＡ－Ａ２に特異的なＶｅｌｏｃｉＴ　ＴＣＲのアミノ酸ＣＤＲ配列

TCR ID	Vα CDR1	配列番号	Vα CDR2	配列番号	Vα CDR3	配列番号	Vβ CDR1	配列番号	Vβ CDR2	配列番号	Vβ CDR3	配列番号
PN42365	SVFSS	289	VVTGGEV	290	AANGGSQGNLI	291	SGHDT	292	YYEEEE	293	ASSLQDYGYT	294
PN42378	TISGTDY	295	GLTSN	296	ILRPDSWGKFQ	297	SGHDT	298	YYEEEE	299	ASSLQDYGYT	300
PN42386	SVFSS	301	VVTGGEV	302	ATNGGSQGNLI	303	SGHDT	304	YYEEEE	305	ASSLQDYGYT	306
PN42441	TISGTDY	307	GLTSN	308	IRRPGNQFY	309	MNHEY	310	SMNVEV	311	ASSLWTGSEAF	312
PN42442	SVFSS	313	VVTGGEV	314	AGGTSGTYKYI	315	MNHEY	316	SMNVEV	317	ASSPGTANYGYT	318
PN42450	YSGSPE	319	HISR	320	ALGNTDKLI	321	MDHEN	322	SYDVKM	323	ASSSPRTGWYGYT	324
PN42455	TISGTDY	325	GLTSN	326	ILRPDSWGKFQ	327	SGHDT	328	YYEEEE	329	ASSLVDYGYT	330
PN42476	TISGTDY	331	GLTSN	332	ILRPDSWGKFQ	333	MDHEY	334	SMNVEV	335	ASSLGGVDERLS	336
PN42483	SVFSS	337	VVTGGEV	338	AGDGGSQGNLI	339	MNHEY	340	SMNVEV	341	ASSLGGADEKLF	342
PN42496	TISGTDY	343	GLTSN	344	ILGQGAQKLV	345	MNHEY	346	SMNVEV	347	ASSLWTGGGYT	348
PN42498	SVFSS	349	VVTGGEV	350	AGDGGSQGNLI	351	SGHDT	352	YYEEEE	353	ASSLVDYGYT	354
PN42558	DSVNN	355	IPSGT	356	VLGGGSQGNLI	357	SGHDT	358	YYEEEE	359	ASSFTDYGYT	360
PN42561	TISGTDY	361	GLTSN	362	ILRDGTGNQFY	363	MNHEY	364	SMNVEV	365	ASSLWTGGGYT	366
PN42562	SVFSS	367	VVTGGEV	368	AGGPSGTYKYI	369	MNHEY	370	SMNVEV	371	ASSPGTPNYGYT	372
PN42610	DRGSQS	373	IYSNGD	374	AGNYGQNFV	375	PRHDT	376	FYEKMQ	377	ASSIGLNQPQH	378
PN42654	TISGTDY	379	GLTSN	380	ILRDGIGNQFY	381	MNHEY	382	SMNVEV	383	ASSLWTGGGYT	384
PN42655	TISGTDY	385	GLTSN	386	ILRPDSWGKFQ	387	MNHEY	388	SMNVEV	389	ASSLWTGGGYT	390
PN42677	TISGTDY	391	GLTSN	392	ILRDGTGNQFY	393	MNHEY	394	SMNVEV	395	ASSSTGYYGYT	396
PN42683	TISGTDY	397	GLTSN	398	ILRDREYGNKLV	399	MNHEY	400	SMNVEV	401	ASSLWTGGGYT	402
PN42689	SVFSS	403	VVTGGEV	404	AEDGGSQGNLI	405	SGHDT	406	YYEEEE	407	ASSLSDYGYT	408
PN42706	DSVNN	409	IPSGT	410	AVEASGTYKYI	411	MNHEY	412	SMNVEV	413	ASSWGTGGYGYT	414
PN42707	NSASDY	415	IRSNMDK	416	AENKRDNYGQNFV	417	MNHEY	418	SMNVEV	419	ASSFWVNTEAF	420
PN42711	DSVNN	421	IPSGT	422	AVGSSNGYKLS	423	MNHEY	424	SMNVEV	425	ASSPGTGGFSPLH	426
PN42712	DSVNN	427	IPSGT	428	AVGSSNDYKLS	429	MNHEY	430	SMNVEV	431	ASSPGTGGFSPLH	432
PN42746	NSASDY	433	IRSNMDK	434	AENRQDNYGQNFV	435	MNHEY	436	SMNVEV	437	ASSLWVNTEAF	438
PN42750	TISGTDY	439	GLTSN	440	ILRPDSWGKFQ	441	MDHEN	442	SYDVKM	443	ASSTVRQGNYGYT	444
PN42762	TISGTDY	445	GLTSN	446	ILNTGTASKLT	447	MNHEY	448	SMNVEV	449	ASSLSSNTEAF	450

【表６－２】

TCR ID	Vα CDR1	配列番号	Vα CDR2	配列番号	Vα CDR3	配列番号	Vβ CDR1	配列番号	Vβ CDR2	配列番号	Vβ CDR3	配列番号
PN42774	DRGSQS	451	IYSNGD	452	AVNRGTDKLI	453	SGHDT	454	YYEEEE	455	ASSWTDYGYT	456
PN42776	TISGTDY	457	GLTSN	458	ILRPDSWGKFQ	459	SGHDT	460	YYEEEE	461	ASSWTDYGYT	462
PN42780	SVFSS	463	VVTGGEV	464	AGGTSGTYKY1	465	MNHEY	466	SMNVEV	467	ASSPGTPNYGYT	468
PN42795	NSASQS	469	VYSSGN	470	VVNGGSQGNLI	471	SGHDT	472	YYEEEE	473	ASSVGDYGYT	474
PN42815	NSASDY	475	IRSNMDK	476	AENNYGQNFV	477	MNHEY	478	SMNVEV	479	ASSLWDSSPLH	480
PN42826	NSMFDY	481	ISSIKDK	482	AASAGSARQLT	483	MNHEY	484	SMNVEV	485	ASSLYTHTEAF	486
PN42833	TISGNEY	487	GLKNN	488	IVRDTTSGTYKYI	489	MNHEY	490	SMNVEV	491	ASSLSSTGFSPLH	492
PN42840	SVFSS	493	VVTGGEV	494	AEGGGSQGNLI	495	SGHDT	496	YYEEEE	497	ASSWTDYGYT	498
PN42845	SVFSS	499	VVTGGEV	500	AGIRSNDYKLS	501	MNHEY	502	SMNVEV	503	ASSSWTAHTEAF	504
PN42870	SVFSS	505	VVTGGEV	506	AENSGGGADGLT	507	SGHDT	508	YYEEEE	509	ASSFTDYGYT	510
PN42879	SVFSS	511	VVTGGEV	512	AGEDFGNEKLT	513	SGHDT	514	YYEEEE	515	ASSWADYGYT	516
PN42888	SSNFYA	517	MTLNGDE	518	AFLTGNQFY	519	MDHEN	520	SYDVKM	521	ASSTVRQGNYGYT	522
PN42895	NSMFDY	523	ISSIKDK	524	AASAGSARQLT	525	MNHEY	526	SMNVEV	527	ASSLWSNTEAF	528

【表７－１】

表７．ＰＲＡＭＥ（４２５～４３３）／ＨＬＡ－Ａ２に特異的なＶｅｌｏｃｉＴ　ＴＣＲの核酸ＣＤＲ配列

TCR ID	Vα CDR1	配列番号	Vα CDR2	配列番号	Vα CDR3	配列番号	Vβ CDR1	配列番号	Vβ CDR2	配列番号	Vβ CDR3	配列番号
PN42365	AGTGTTTTTCCAGC	529	GTAGTTACGGGTGGAGAAGTG	530	GCCGCTAATGGAGGAAGCCAAGGAAATCTCATC	531	TCTGGGCATGACACT	532	TATTATGAGGAGGAAGAG	533	GCCAGCAGCTTACAGGACTATGGCTACACC	534
PN42378	ACAATCAGTGGAACTGATTAC	535	GGTCTTACAAGCAAT	536	ATCCTGCGGCCTGACAGCTGGGGGAAATTCCAG	537	TCTGGGCATGACACT	538	TATTATGAGGAGGAAGAG	539	GCCAGCAGCTTACAGGACTATGGCTACACC	540
PN42386	AGTGTTTTTCCAC	541	GTAGTTACGGGTGGAGAAGTG	542	GCCACTAATGGAGGAAGCCAAGGAAATCTCATC	543	TCTGGGCATGACACT	544	TATTATGAGGAGGAAGAG	545	GCCAGCAGCTTACAGGACTATGGCTACACC	546

【表７－２】

TCR ID	Vα CDR1	配列番号	Vα CDR2	配列番号	Vα CDR3	配列番号	Vβ CDR1	配列番号	Vβ CDR2	配列番号	Vβ CDR3	配列番号
PN42441	ACAATCA GTGGAAC TGATTAC	547	GGTCTTACA AGCAAT	548	ATCAGGCGGCCCGGT AACCAGTTCTAT	549	ATGAAC CATGAGT AT	550	TCAATGA ATGTTGA GGTG	551	GCCAGCAGTTTATG GACAGGGTCTGAAG CTTTC	552
PN42442	AGTGTTT TTTCCAG C	553	GTAGTTACT GGTGGAGAA GTG	554	GCAGGAGGGACCTCA GGAACCTACAAATAC ATC	555	ATGAAC CATGAGT AT	556	TCAATGA ATGTTGA GGTG	557	GCCAGCAGTCCAGG GACAGCTAACTATG GCTACACC	558
PN42450	TATTCTG GGAGTCC TGAA	559	CACATCTCT AGA	560	GCTCTAGGGAACACC GACAAGCTCATC	561	ATGGAC CATGAA AAT	562	TCATATG ATGTTAA AATG	563	GCCAGCAGTTCGCC CAGGACAGGGTGGT ATGGCTACACC	564
PN42455	ACAATCA GTGGAAC TGATTAC	565	GGTCTTACA AGCAAT	566	ATCCTGCGGCCTGACA GCTGGGGGAAATTCC AG	567	TCTGGGC ATGACA CT	568	TATTATG AGGAGGA AGAG	569	GCCAGCAGCTTGGT GGATTATGGCTACA CC	570
PN42476	ACAATCA GTGGAAC TGATTAC	571	GGTCTTACA AGCAAT	572	ATCCTGCGGCCTGACA GCTGGGGGAAATTCC AG	573	ATGGAC CATGAGT AT	574	TCAATGA ATGTTGA GGTG	575	GCCAGCAGTTTAGG GGGCGTGGATGAAA GACTGTCT	576
PN42483	AGTGTTT TTTCCAG C	577	GTAGTTACG GGTGGAGAA GTG	578	GCAGGGGATGGAGGA AGCCAAGGAAATCTC ATC	579	ATGAAC CATGAGT AT	580	TCAATGA ATGTTGA GGTG	581	GCCAGCAGTTTAGG GGGCGCGGATGAAA AACTGTTT	582
PN42496	ACAATCA GTGGAAC TGATTAC	583	GGTCTTACA AGCAAT	584	ATCCTGGGTCAGGGA GCCCAGAAGCTGGTA	585	ATGAAC CATGAGT AT	586	TCAATGA ATGTTGA GGTG	587	GCCAGCAGTTTATG GACAGGGGGCGGCT ACACC	588
PN42498	AGTGTTT TTTCCAG C	589	GTAGTTACG GGTGGAGAA GTG	590	GCAGGGGATGGAGGA AGCCAAGGAAATCTC ATC	591	TCTGGGC ATGACA CT	592	TATTATG AGGAGGA AGAG	593	GCCAGCAGCTTGGT GGATTATGGCTACA CC	594
PN42558	GACTCTG TGAACAA T	595	ATTCCCTCA GGGACA	596	GTCCTAGGGGGAGGA AGCCAAGGAAATCTC ATC	597	TCTGGGC ATGACA CT	598	TATTATG AGGAGGA AGAG	599	GCCAGCAGCTTTAC AGACTATGGCTACA CC	600
PN42561	ACAATCA GTGGAAC TGATTAC	601	GGTCTTACA AGCAAT	602	ATCCTGAGAGACGGG ACCGGTAACCAGTTCT AT	603	ATGAAC CATGAGT AT	604	TCAATGA ATGTTGA GGTG	605	GCCAGCAGTTTATG GACAGGGGGTGGCT ACACC	606

【表７－３】

TCR ID	Vα CDR1	配列番号	Vα CDR2	配列番号	Vα CDR3	配列番号	Vβ CDR1	配列番号	Vβ CDR2	配列番号	Vβ CDR3	配列番号
PN42562	AGTGTTTTTCCAGC	607	GTAGTTACGGGTGGAGAAGTG	608	GCAGGAGGACCCTCAGGAACCTACAAATACATC	609	ATGAACCATGAGTAT	610	TCAATGAATGTTGAGGTG	611	GCCAGCAGTCCCGGGACACCTAACTATGGCTACACC	612
PN42610	GACCGAGGTTCCCAGTCC	613	ATATACTCCAATGGTGAC	614	GCCGGGAACTATGGTCAGAATTTTGTC	615	CCTAGACACGACACT	616	TTTTATGAAAAGATGCAG	617	GCCAGCAGCATCGGACTTAATCAGCCCCAGCAT	618
PN42654	ACAATCAGTGGAACTGATTA	619	GGTCTTACAAGCAAT	620	ATCCTGAGAGACGGCATCGGTAACCAGTTCTAT	621	ATGAACCATGAGTAT	622	TCAATGAATGTTGAGGTG	623	GCCAGCAGTTTATGGACAGGGGGAGGCTACACC	624
PN42655	ACAATCAGTGGAACTGATTAC	625	GGTCTTACAAGCAAT	626	ATCCTGCGGCCTGACAGCTGGGGGAAATTCCAG	627	ATGAACCATGAGTAT	628	TCAATGAATGTTGAGGTG	629	GCCAGCAGTTTATGGACAGGGGGAGGCTACACC	630
PN42677	ACAATCAGTGGAACTGATTAC	631	GGTCTTACAAGCAAT	632	ATCCTGAGAGACGGCACCGGTAACCAGTTCTAT	633	ATGAACCATGAGTAT	634	TCAATGAATGTTGAGGTG	635	GCCAGCAGTTCGACAGGGTACTATGGCTACACC	636
PN42683	ACAATCAGTGGAACTGATTAC	637	GGTCTTACAAGCAAT	638	ATCCTGAGAGACCGGGAATATGGAAACAAACTGGTC	639	ATGAACCATGAGTAT	640	TCAATGAATGTTGAGGTG	641	GCCAGCAGTTTATGGACAGGGGGCGGCTACACC	642
PN42689	AGTGTTTTTCCAGC	643	GTAGTTACGGTGGAGAAGTG	644	GCAGAAGATGGAGGAAGCCAAGGAAATCTCATC	645	TCTGGGCATGACT	646	TATTATGAGGAGAAGAG	647	GCCAGCAGCTTATCAGACTATGGCTACACC	648
PN42706	GACTCTGTGAACAAT	649	ATTCCCTCAGGGACA	650	GCTGTGGAGGCCTCAGGAACCTACAAATACATC	651	ATGAACCATGAGTAT	652	TCAATGAATGTTGAGGTG	653	GCCAGCAGTTGGGGGACAGGGGGCTATGGCTACACC	654
PN42707	AACAGCGCCTCAGACTAC	655	ATTCGTTCAAATATGGACAAA	656	GCAGAGAATAAGCGGGATAACTATGGTCAGAATTTTGTC	657	ATGAACCATGAGTAT	658	TCAATGAATGTTGAGGTG	659	GCCAGCAGTTTCTGGGTGAACACTGAAGCTTTC	660
PN42711	GACTCTGTGAACAAT	661	ATTCCCTCAGGGACA	662	GCTGTGGGGAGTTCTACGGCTACAAGCTCAGC	663	ATGAACCATGAGTAT	664	TCAATGAATGTTGAGGTG	665	GCCAGCAGTCCCGGGACAGGGGGATTTTTCACCCCCTCCAC	666

【表７－４】

TCR ID	Vα CDR1	配列番号	Vα CDR2	配列番号	Vα CDR3	配列番号	Vβ CDR1	配列番号	Vβ CDR2	配列番号	Vβ CDR3	配列番号
PN42712	GACTCTG TGAACAA T	667	ATTCCCTCA GGGACA	668	GCTGTGGGGAGTTCTA ACGACTACAAGCTCA GC	669	ATGAAC CATGAGT AT	670	TCAATGA ATGTTGA GGTG	671	GCCAGCAGTCCCGG GACAGGGGGATTTT CACCCCTCCAC	672
PN42746	AACAGCG CCTCAGA CTAC	673	ATTCGTTCA AATATGGAC AAA	674	GCAGAGAATAGGCAG GATAACTATGGTCAG AATTTTGTC	675	ATGAAC CATGAGT AT	676	TCAATGA ATGTTGA GGTG	677	GCCAGCAGTTTATG GGTTAACACTGAAG CTTTC	678
PN42750	ACAATCA GTGGAAC TGATTAC	679	GGTCTTACA AGCAAT	680	ATCCTGCGGCCTGACA GCTGGGGGAAGTTCC AG	681	ATGGAC CATGAA AAT	682	TCATATG ATGTTAA AATG	683	GCCAGCAGTACCGT GAGGCAGGGGAACT ATGGCTACACC	684
PN42762	ACAATCA GTGGAAC TGATTAC	685	GGTCTTACA AGCAAT	686	ATCCTGAATACCGGCA CTGCCAGTAAACTCAC C	687	ATGAAC CATGAGT AT	688	TCAATGA ATGTTGA GGTG	689	GCCAGCAGTTTATC GTCGAACACTGAAG CTTTC	690
PN42774	GACCGAG GTTCCCA GTCC	691	ATATACTCC AATGGTGAC	692	GCCGTGAACAGAGGC ACCGACAAGCTCATC	693	TCTGGGC ATGACA CT	694	TATTATG AGGAGGA AGAG	695	GCCAGCAGCTGGAC AGACTATGGCTACA CC	696
PN42776	ACAATCA GTGGAAC TGATTAC	697	GGTCTTACA AGCAAT	698	ATCCTGCGGCCTGACA GCTGGGGGAAATTCC AG	699	TCTGGGC ATGACA CT	700	TATTATG AGGAGGA AGAG	701	GCCAGCAGCTGGAC AGACTATGGCTACA CC	702
PN42780	AGTGTTT TTTCCAG C	703	GTAGTTACG GGTGGAGAA GTG	704	GCAGGAGGAACCTCA GGAACCTACAAATAC ATC	705	ATGAAC CATGAGT AT	706	TCAATGA ATGTTGA GGTG	707	GCCAGCAGTCCCGG GACACCCAACTATG GCTACACC	708
PN42795	AACAGTG CTTCTCA GTCT	709	GTATACTCC AGTGGTAAT	710	GTGGTGAATGGAGGA AGCCAAGGAAATCTC ATC	711	TCTGGGC ATGACA CT	712	TATTATG AGGAGGA AGAG	713	GCCAGCAGCGTAGG GGACTATGGCTACA CC	714
PN42815	AACAGCG CCTCAGA CTAC	715	ATTCGTTCA AATATGGAC AAA	716	GCAGAGAACAACTAT GGTCAGAATTTTGTC	717	ATGAAC CATGAGT AT	718	TCAATGA ATGTTGA GGTG	719	GCCAGCAGTTTATG GGACAGTTCACCCC TCCAC	720
PN42826	AACAGCA TGTTTGA TTAT	721	ATAAGTTCC ATTAAGGAT AAA	722	GCAGCAAGCGCCGGT TCTGCAAGGCAACTG ACC	723	ATGAAC CATGAGT AT	724	TCAATGA ATGTTGA GGTG	725	GCCAGCAGTTTATA CACCCACACTGAAG CTTTC	726

【表７－５】

TCR ID	Vα CDR1	配列番号	Vα CDR2	配列番号	Vα CDR3	配列番号	Vβ CDR1	配列番号	Vβ CDR2	配列番号	Vβ CDR3	配列番号
PN42833	ACCATCA GTGGAAA TGAGTAT	727	GGTCTAAAA AACAAT	728	ATCGTCAGAGACACT ACCTCAGGAACCTAC AAATACATC	729	ATGAAC CATGAGT AT	730	TCAATGA ATGTTGA GGTG	731	GCCAGCAGTTTATC CTCGACAGGTTTTTC ACCCCTCCAC	732
PN42840	AGTGTTT TTTCCAG C	733	GTAGTTACG GGTGGAGAA GTG	734	GCAGAGGGGGGAGGA AGCCAAGGAAATCTC ATC	735	TCTGGGC ATGACA CT	736	TATTATG AGGAGGA AGAG	737	GCCAGCAGCTGGAC AGACTATGGCTACA CC	738
PN42845	AGTGTTT TTTCCAG C	739	GTAGTTACG GGTGGAGAA GTG	740	GCAGGGATACGTTCTA ACGACTACAAGCTCA GC	741	ATGAAC CATGAGT AT	742	TCAATGA ATGTTGA GGTG	743	GCCAGCAGTTCCTG GACAGCCCACACTG AAGCTTTC	744
PN42870	AGTGTTT TTTCCAG C	745	GTAGTTACG GGTGGAGAA GTG	746	GCAGAAAATTCAGGA GGAGGTGCTGACGGA CTCACC	747	TCTGGGC ATGACA CT	748	TATTATG AGGAGGA AGAG	749	GCCAGCAGCTTCAC AGACTATGGCTACA CC	750
PN42879	AGTGTTT TTTCCAG C	751	GTAGTTACG GGTGGAGAA GTG	752	GCAGGAGAGGACTTT GGAAATGAGAAATTA ACC	753	TCTGGGC ATGACA CT	754	TATTATG AGGAGGA AGAG	755	GCCAGCAGCTGGGC GGATTATGGCTACA CC	756
PN42888	TCCAGCA ATTTTTAT GCC	757	ATGACTTTA AATGGGGAT GAA	758	GCCTTTCTCACCGGTA ACCAGTTCTAT	759	ATGGAC CATGAA AAT	760	TCATATG ATGTTAA AATG	761	GCCAGCAGTACCGT GAGGCAGGGGAACT ATGGCTACACC	762
PN42895	AACAGCA TGTTTGA TTAT	763	ATAAGTTCC ATTAAGGAT AAA	764	GCAGCAAGCGCCGGT TCTGCAAGGCAACTG ACC	765	ATGAAC CATGAGT AT	766	TCAATGA ATGTTGA GGTG	767	GCCAGCAGTTTATG GTCGAACACTGAAG CTTTC	768

【表８－１】

表８：ＰＲＡＭＥ（４２５～４３３）／ＨＬＡ－Ａ２に特異的なＶｅｌｏｃｉＴ　ＴＣＲのアミノ酸配列および核酸配列

ドメイン名	ドメイン配列 アミノ酸配列(配列番号):CDR1、CDR2、およびCDR3配列を、下線で示す。 核酸配列(配列番号):CDR1、CDR2、およびCDR3配列を、下線で示す。
PN42365 Vα	TQLLEQSPQFLSIQEGENLTVYCNSSSVFSSLQWYRQEPGEGPVLLVTVV TGGEVKKLKRLTFQFGDARKDSSLHITAAQPGDTGLYLCAANGGSQGNL IFGKGTKLSVKP(配列番号 769) ACCCAGCTGCTGGAGCAGAGCCCTCAGTTTCTAAGCATCCAAGAGGG AGAAAATCTCACTGTGTACTGCAACTCCTCAAGTGTTTTTTCCAGCTT ACAATGGTACAGACAGGAGCCTGGGGAAGGTCCTGTCCTCCTGGTGA CAGTAGTTACGGGTGGAGAAGTGAAGAAGCTGAAGAGACTAACCTTT CAGTTTGGTGATGCAAGAAAGGACAGTTCTCTCCACATCACTGCGGC CCAGCCTGGTGATACAGGCCTCTACCTCTGTGCCGCTAATGGAGGAA GCCAAGGAAATCTCATCTTTGGAAAAGGCACTAAACTCTCTGTTAAA CCA(配列番号 770)
PN42365 Vβ	DAGVTQSPTHLIKTRGQQVTLRCSPKSGHDTVSWYQQALGQGPQFIFQY YEEEERQRGNFPDRFSGHQFPNYSSELNVNALLLGDSALYLCASSLQDY GYTFGSGTRLTVV(配列番号 771) GACGCTGGAGTCACCCAAAGTCCCACACACCTGATCAAAACGAGAGG ACAGCAAGTGACTCTGAGATGCTCTCCTAAGTCTGGGCATGACACTG TGTCCTGGTACCAACAGGCCCTGGGTCAGGGGCCCCAGTTTATCTTTC AGTATTATGAGGAGGAAGAGAGACAGAGAGGCAACTTCCCTGATCG ATTCTCAGGTCACCAGTTCCCTAACTATAGCTCTGAGCTGAATGTGAA CGCCTTGTTGCTGGGGGACTCGGCCCTCTATCTCTGTGCCAGCAGCTT ACAGGACTATGGCTACACCTTCGGTTCGGGGACCAGGTTAACCGTTG TA(配列番号 772)

【表８－２】

PN42378 Vα	DAKTTQPNSMESNEEEPVHLPCNHSTISGTDYIHWYRQLPSQGPEYVIHG LTSNVNNRMASLAIAEDRKSSTLILHRSTLRDAAVYYCILRPDSWGKFQF GAGTQVVVTP(配列番号 773) GATGCTAAGACCACACAGCCAAATTCAATGGAGAGTAACGAAGAAG AGCCTGTTCACTTGCCTTGTAACCACTCCACAATCAGTGGAACTGATT ACATACATTGGTATCGACAGCTTCCCTCCCAGGGTCCAGAGTACGTG ATTCATGGTCTTACAAGCAATGTGAACAACAGAATGGCCTCTCTGGC AATCGCTGAAGACAGAAAGTCCAGTACCTTGATCCTGCACCGTTCTA CCTTGAGAGATGCTGCTGTGTACTACTGCATCCTGCGGCCTGACAGCT GGGGGAAATTCCAGTTTGGAGCAGGGACCCAGGTTGTGGTCACCCCA (配列番号 774)
PN42378 Vβ	DAGVTQSPTHLIKTRGQQVTLRCSPKSGHDTVSWYQQALGQGPQFIFQY YEEEERQRGNFPDRFSGHQFPNYSSELNVNALLLGDSALYLCASSLQDY GYTFGSGTRLTVV(配列番号 775) GACGCTGGAGTCACCCAAAGTCCCACACACCTGATCAAAACGAGAGG ACAGCAAGTGACTCTGAGATGCTCTCCTAAGTCTGGGCATGACACTG TGTCCTGGTACCAACAGGCCCTGGGTCAGGGGCCCCAGTTTATCTTTC AGTATTATGAGGAGGAAGAGAGACAGAGAGGCAACTTCCCTGATCG ATTCTCAGGTCACCAGTTCCCTAACTATAGCTCTGAGCTGAATGTGAA CGCCTTGTTGCTGGGGGACTCGGCCCTCTATCTCTGTGCCAGCAGCTT ACAGGACTATGGCTACACCTTCGGTTCGGGGACCAGGTTAACCGTTG TA(配列番号 776)
PN42386 Vα	TQLLEQSPQFLSIQEGENLTVYCNSSSVFSSLQWYRQEPGEGPVLLVTVV TGGEVKKLKRLTFQFGDARKDSSLHITAAQPGDTGLYLCATNGGSQGNL IFGKGTKLSVKP(配列番号 777) ACCCAGCTGCTGGAGCAGAGCCCTCAGTTTCTAAGCATCCAAGAGGG AGAAAATCTCACTGTGTACTGCAACTCCTCAAGTGTTTTTTCCAGCTT ACAATGGTACAGACAGGAGCCTGGGGAAGGTCCTGTCCTCCTGGTGA CAGTAGTTACGGGTGGAGAAGTGAAGAAGCTGAAGAGACTAACCTTT CAGTTTGGTGATGCAAGAAAGGACAGTTCTCTCCACATCACTGCGGC CCAGCCTGGTGATACAGGCCTCTACCTCTGTGCCACTAATGGAGGAA GCCAAGGAAATCTCATCTTTGGAAAAGGCACTAAACTCTCTGTTAAA CCA(配列番号 778)

【表８－３】

PN42386 Vβ	DAGVTQSPTHLIKTRGQQVTLRCSPKSGHDTVSWYQQALGQGPQFIFQY YEEEERQRGNFPDRFSGHQFPNYSSELNVNALLLGDSALYLCASSLQDY GYTFGSGTRLTVV(配列番号 779) GACGCTGGAGTCACCCAAAGTCCCACACACCTGATCAAAACGAGAGG ACAGCAAGTGACTCTGAGATGCTCTCCTAAGTCTGGGCATGACACTG TGTCCTGGTACCAACAGGCCCTGGGTCAGGGGCCCCAGTTTATCTTTC AGTATTATGAGGAGGAAGAGAGACAGAGAGGCAACTTCCCTGATCG ATTCTCAGGTCACCAGTTCCCTAACTATAGCTCTGAGCTGAATGTGAA CGCCTTGTTGCTGGGGGACTCGGCCCTCTATCTCTGTGCCAGCAGCTT ACAGGACTATGGCTACACCTTCGGTTCGGGGACCAGGTTAACCGTTG TA(配列番号 780)
PN42441 Vα	DAKTTQPNSMESNEEEPVHLPCNHSTISGTDYIHWYRQLPSQGPEYVIHG LTSNVNNRMASLAIAEDRKSSTLILHRATLRDAAVYYCIRRPGNQFYFGT GTSLTVIP(配列番号 781) GATGCTAAGACCACACAGCCAAATTCAATGGAGAGTAACGAAGAAG AGCCTGTTCACTTGCCTTGTAACCACTCCACAATCAGTGGAACTGATT ACATACATTGGTATCGACAGCTTCCCTCCCAGGGTCCAGAGTACGTG ATTCATGGTCTTACAAGCAATGTGAACAACAGAATGGCCTCTCTGGC AATCGCTGAAGACAGAAAGTCCAGTACCTTGATCCTGCACCGTGCTA CCTTGAGAGATGCTGCTGTGTACTACTGCATCAGGCGGCCCGGTAAC CAGTTCTATTTTGGGACAGGGACAAGTTTGACGGTCATTCCA(配列番 号 782)
PN42441 Vβ	EAQVTQNPRYLITVTGKKLTVTCSQNMNHEYMSWYRQDPGLGLRQIYY SMNVEVTDKGDVPEGYKVSRKEKRNFPLILESPSPNQTSLYFCASSLWTG SEAFFGQGTRLTVV(配列番号 783) GAAGCCCAAGTGACCCAGAACCCAAGATACCTCATCACAGTGACTGG AAAGAAGTTAACAGTGACTTGTTCTCAGAATATGAACCATGAGTATA TGTCCTGGTATCGACAAGACCCAGGGCTGGGCTTAAGGCAGATCTAC TATTCAATGAATGTTGAGGTGACTGATAAGGGAGATGTTCCTGAAGG GTACAAAGTCTCTCGAAAAGAGAAGAGGAATTTCCCCCTGATCCTGG AGTCGCCCAGCCCCAACCAGACCTCTCTGTACTTCTGTGCCAGCAGTT TATGGACAGGGTCTGAAGCTTTCTTTGGACAAGGCACCAGACTCACA GTTGTA(配列番号 784)

【表８－４】

PN42442 Vα	TQLLEQSPQFLSIQEGENLTVYCNSSSVFSSLQWYRQEPGEGPVLLVTVV TGGEVKKLKRLTFQFGDARKDSSLHITAAQPGDTGLYLCAGGTSGTYKY IFGTGTRLKVLA(配列番号 785) ACCCAGCTGCTGGAGCAGAGCCCTCAGTTTCTAAGCATCCAAGAGGG AGAAAATCTCACTGTGTACTGCAACTCCTCAAGTGTTTTTTCCAGCTT ACAATGGTACAGACAGGAGCCTGGGGAAGGTCCTGTCCTCCTGGTGA CAGTAGTTACTGGTGGAGAAGTGAAGAAGCTGAAGAGACTAACCTTT CAGTTTGGTGATGCAAGAAAGGACAGTTCTCTCCACATCACTGCGGC CCAGCCTGGTGATACAGGCCTCTACCTCTGTGCAGGAGGGACCTCAG GAACCTACAAATACATCTTTGGAACAGGCACCAGGCTGAAGGTTTTA GCA(配列番号 786)
PN42442 Vβ	EAQVTQNPRYLITVTGKKLTVTCSQNMNHEYMSWYRQDPGLGLRQIYY SMNVEVTDKGDVPEGYKVSRKEKRNFPLILESPSPNQTSLYFCASSPGTA NYGYTFGSGTRLTVV(配列番号 787) GAAGCCCAAGTGACCCAGAACCCAAGATACCTCATCACAGTGACTGG AAAGAAGTTAACAGTGACTTGTTCTCAGAATATGAACCATGAGTATA TGTCCTGGTATCGACAAGACCCAGGGCTGGGCTTAAGGCAGATCTAC TATTCAATGAATGTTGAGGTGACTGATAAGGGAGATGTTCCTGAAGG GTACAAAGTCTCTCGAAAAGAGAAGAGGAATTTCCCCCTGATCCTGG AGTCGCCCAGCCCCAACCAGACCTCTCTGTACTTCTGTGCCAGCAGTC CAGGGACAGCTAACTATGGCTACACCTTCGGTTCGGGGACCAGGTTA ACCGTTGTA(配列番号 788)
PN42450 Vα	AQRVTQPEKLLSVFKGAPVELKCNYSYSGSPELFWYVQYSRQRLQLLLR HISRESIKGFTADLNKGETSFHLKKPFAQEEDSAMYYCALGNTDKLIFGT GTRLQVFP(配列番号 789) GCCCAGAGAGTGACTCAGCCCGAGAAGCTCCTCTCTGTCTTTAAAGG GGCCCCAGTGGAGCTGAAGTGCAACTATTCCTATTCTGGGAGTCCTG AACTCTTCTGGTATGTCCAGTACTCCAGACAACGCCTCCAGTTACTCT TGAGACACATCTCTAGAGAGAGCATCAAAGGCTTCACTGCTGACCTT AACAAAGGCGAGACATCTTTCCACCTGAAGAAACCATTTGCTCAAGA GGAAGACTCAGCCATGTATTACTGTGCTCTAGGGAACACCGACAAGC TCATCTTTGGGACTGGGACCAGATTACAAGTCTTTCCA(配列番号 790)

【表８－５】

PN42450 Vβ	DVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLECVQDMDHENMFWYRQDPGLGLRLIYF SYDVKMKEKGDIPEGYSVSREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASSSPRT GWYGYTFGSGTRLTVV(配列番号 791) GATGTGAAAGTAACCCAGAGCTCGAGATATCTAGTCAAAAGGACGGG AGAGAAAGTTTTTCTGGAATGTGTCCAGGATATGGACCATGAAAATA TGTTCTGGTATCGACAAGACCCAGGTCTGGGGCTACGGCTGATCTATT TCTCATATGATGTTAAAATGAAAGAAAAAGGAGATATTCCTGAGGGG TACAGTGTCTCTAGAGAGAAGAAGGAGCGCTTCTCCCTGATTCTGGA GTCCGCCAGCACCAACCAGACATCTATGTACCTCTGTGCCAGCAGTTC GCCCAGGACAGGGTGGTATGGCTACACCTTCGGTTCGGGGACCAGGT TAACCGTTGTA(配列番号 792)
PN42455 Vα	DAKTTQPNSMESNEEEPVHLPCNHSTISGTDYIHWYRQLPSQGPEYVIHG LTSNVNNRMASLAIAEDRKSSTLILHRSTLRDAAVYYCILRPDSWGKFQF GAGTQVVVTP(配列番号 793) GATGCTAAGACCACACAGCCAAATTCAATGGAGAGTAACGAAGAAG AGCCTGTTCACTTGCCTTGTAACCACTCCACAATCAGTGGAACTGATT ACATACATTGGTATCGACAGCTTCCCTCCCAGGGTCCAGAGTACGTG ATTCATGGTCTTACAAGCAATGTGAACAACAGAATGGCCTCTCTGGC AATCGCTGAAGACAGAAAGTCCAGTACCTTGATCCTGCACCGTTCTA CCTTGAGAGATGCTGCTGTGTACTACTGCATCCTGCGGCCTGACAGCT GGGGGAAATTCCAGTTTGGAGCAGGGACCCAGGTTGTGGTCACCCCA (配列番号 794)
PN42455 Vβ	DAGVTQSPTHLIKTRGQQVTLRCSPKSGHDTVSWYQQALGQGPQFIFQY YEEEERQRGNFPDRFSGHQFPNYSSELNVNALLLGDSALYLCASSLVDY GYTFGSGTRLTVV(配列番号 795) GACGCTGGAGTCACCCAAAGCCCCACACACCTGATCAAAACGAGAGG ACAGCAAGTGACTCTGAGATGCTCTCCTAAGTCTGGGCATGACACTG TGTCCTGGTACCAACAGGCCCTGGGTCAGGGGCCCCAGTTTATCTTTC AGTATTATGAGGAGGAAGAGAGACAGAGAGGCAACTTCCCTGATCG ATTCTCAGGTCACCAGTTCCCTAACTATAGCTCTGAGCTGAATGTGAA CGCCTTGTTGCTGGGGGACTCGGCCCTCTATCTCTGTGCCAGCAGCTT GGTGGATTATGGCTACACCTTCGGTTCGGGGACCAGGTTAACCGTTGT A(配列番号 796)

【表８－６】

PN42476 Vα	DAKTTQPNSMESNEEEPVHLPCNHSTISGTDYIHWYRQLPSQGPEYVIHG LTSNVNNRMASLAIAEDRKSSTLILHRSTLRDAAVYYCILRPDSWGKFQF GAGTQVVVTP(配列番号 797) GATGCTAAGACCACACAGCCAAATTCAATGGAGAGTAACGAAGAAG AGCCTGTTCACTTGCCTTGTAACCACTCCACAATCAGTGGAACTGATT ACATACATTGGTATCGACAGCTTCCCTCCCAGGGTCCAGAGTACGTG ATTCATGGTCTTACAAGCAATGTGAACAACAGAATGGCCTCTCTGGC AATCGCTGAAGACAGAAAGTCCAGTACCTTGATCCTGCACCGTTCTA CCTTGAGAGATGCTGCTGTGTACTACTGCATCCTGCGGCCTGACAGCT GGGGGAAATTCCAGTTTGGAGCAGGGACCCAGGTTGTGGTCACCCCA (配列番号 798)
PN42476 Vβ	EAQVTQSPRYLITVTGKKLTVTCSQNMDHEYMSWYRQDPGLGLRQIYY SMNVEVTDKGDVPEGYKVPRKEKRSFPLILESPCCSQTPLYLCASSLGGV DERLSFGSGTQLSVL(配列番号 799) GAAGCCCAAGTGACCCAGAGCCCAAGATACCTCATCACAGTGACTGG AAAGAAGTTAACAGTGACTTGTTCTCAGAATATGGACCATGAGTATA TGTCCTGGTATCGACAGGACCCGGGGCTGGGCCTAAGGCAGATCTAC TATTCAATGAATGTTGAGGTGACAGATAAGGGAGATGTTCCTGAAGG GTACAAAGTCCCTCGAAAAGAGAAGAGGAGTTTCCCCCTGATCCTGG AGTCGCCCTGCTGCAGCCAGACCCCTCTGTACCTCTGTGCCAGCAGTT TAGGGGGCGTGGATGAAAGACTGTCTTTTGGCAGTGGAACCCAGCTC TCCGTCTTG(配列番号 800)
PN42483 Vα	TQLLEQSPQFLSIQEGENLTVYCNSSSVFSSLQWYRQEPGEGPVLLVTVV TGGEVKKLKRLTFQFGDARKDSSLHITAAQPGDTGLYLCAGDGGSQGNL IFGKGTKLSVKP(配列番号 801) ACCCAGCTGCTGGAGCAGAGCCCTCAGTTTCTAAGCATCCAAGAGGG AGAAAATCTCACTGTGTACTGCAACTCCTCAAGTGTTTTTTCCAGCTT ACAATGGTACAGACAGGAGCCTGGGGAAGGTCCTGTCCTCCTGGTGA CAGTAGTTACGGGTGGAGAAGTGAAGAAGCTGAAGAGACTAACCTTT CAGTTTGGTGATGCAAGAAAGGACAGTTCTCTCCACATCACTGCGGC CCAGCCTGGTGATACAGGCCTCTACCTCTGTGCAGGGGATGGAGGAA GCCAAGGAAATCTCATCTTTGGAAAAGGCACTAAACTCTCTGTTAAA CCA(配列番号 802)

【表８－７】

PN42483 Vβ	EAQVTQSPRYLITVTGKKLTVTCSQNMNHEYMSWYRQDPGLGLRQIYY SMNVEVTDKGDVPEGYKVSRKEKRNFPLILESPSPNQTSLYFCASSLGGA DEKLFFGSGTQLSVL(配列番号 803) GAAGCCCAAGTGACCCAGAGCCCAAGATACCTCATCACAGTGACTGG AAAGAAGTTAACAGTGACTTGTTCTCAGAATATGAACCATGAGTATA TGTCCTGGTATCGACAAGACCCAGGGCTGGGCTTAAGGCAGATCTAC TATTCAATGAATGTTGAGGTGACTGATAAGGGAGATGTTCCTGAAGG GTACAAAGTCTCTCGAAAAGAGAAGAGGAATTTCCCCCTGATCCTGG AGTCGCCCAGCCCCAACCAGACCTCTCTGTACTTCTGTGCCAGCAGTT TAGGGGGCGCGGATGAAAAACTGTTTTTTGGCAGTGGAACCCAGCTC TCTGTCTTG(配列番号 804)
PN42496 Vα	DAKTTQPNSMESNEEEPVHLPCNHSTISGTDYIHWYRQLPSQGPEYVIHG LTSNVNNRMASLAIAEDRKSSTLILHRATLRDAAVYYCILGQGAQKLVF GQGTRLTINP(配列番号 805) GATGCTAAGACCACACAGCCAAATTCAATGGAGAGTAACGAAGAAG AGCCTGTTCACTTGCCTTGTAACCACTCCACAATCAGTGGAACTGATT ACATACATTGGTATCGACAGCTTCCCTCCCAGGGTCCAGAGTACGTG ATTCATGGTCTTACAAGCAATGTGAACAACAGAATGGCCTCTCTGGC AATCGCTGAAGACAGAAAGTCCAGTACCTTGATCCTGCACCGTGCTA CCTTGAGAGATGCTGCTGTGTACTACTGCATCCTGGGTCAGGGAGCCC AGAAGCTGGTATTTGGCCAAGGAACCAGGCTGACTATCAACCCA(配列 番号 806)
PN42496 Vβ	EAQVTQNPRYLITVTGKKLTVTCSQNMNHEYMSWYRQDPGLGLRQIYY SMNVEVTDKGDVPEGYKVSRKEKRNFPLILESPSPNQTSLYFCASSLWTG GGYTFGSGTRLTVV(配列番号 807) GAAGCCCAAGTGACCCAGAACCCAAGATACCTCATCACAGTGACTGG AAAGAAGTTAACAGTGACTTGTTCTCAGAATATGAACCATGAGTATA TGTCCTGGTATCGACAAGACCCAGGGCTGGGCTTAAGGCAGATCTAC TATTCAATGAATGTTGAGGTGACTGATAAGGGAGATGTTCCTGAAGG GTACAAAGTCTCTCGAAAAGAGAAGAGGAATTTCCCCCTGATCCTGG AGTCGCCCAGCCCCAACCAGACCTCTCTGTACTTCTGTGCCAGCAGTT TATGGACAGGGGGCGGCTACACCTTCGGTTCGGGGACCAGGTTAACC GTTGTA(配列番号 808)

【表８－８】

PN42498 Vα	TQLLEQSPQFLSIQEGENLTVYCNSSSVFSSLQWYRQEPGEGPVLLVTVV TGGEVKKLKRLTFQFGDARKDSSLHITAAQPGDTGLYLCAGDGGSQGNL IFGKGTKLSVKP(配列番号 809) ACCCAGCTGCTGGAGCAGAGCCCTCAGTTTCTAAGCATCCAAGAGGG AGAAAATCTCACTGTGTACTGCAACTCCTCAAGTGTTTTTTCCAGCTT ACAATGGTACAGACAGGAGCCTGGGGAAGGTCCTGTCCTCCTGGTGA CAGTAGTTACGGGTGGAGAAGTGAAGAAGCTGAAGAGACTAACCTTT CAGTTTGGTGATGCAAGAAAGGACAGTTCTCTCCACATCACTGCGGC CCAGCCTGGTGATACAGGCCTCTACCTCTGTGCAGGGGATGGAGGAA GCCAAGGAAATCTCATCTTTGGAAAAGGCACTAAACTCTCTGTTAAA CCA(配列番号 810)
PN42498 Vβ	DAGVTQSPTHLIKTRGQQVTLRCSPKSGHDTVSWYQQALGQGPQFIFQY YEEEERQRGNFPDRFSGHQFPNYSSELNVNALLLGDSALYLCASSLVDY GYTFGSGTRLTVV(配列番号 811) GACGCTGGAGTCACCCAAAGTCCCACACACCTGATCAAAACGAGAGG ACAGCAAGTGACTCTGAGATGCTCTCCTAAGTCTGGGCATGACACTG TGTCCTGGTACCAACAGGCCCTGGGTCAGGGGCCCCAGTTTATCTTTC AGTATTATGAGGAGGAAGAGAGACAGAGAGGCAACTTCCCTGATCG ATTCTCAGGTCACCAGTTCCCTAACTATAGCTCTGAGCTGAATGTGAA CGCCTTGTTGCTGGGGGACTCGGCCCTCTATCTCTGTGCCAGCAGCTT GGTGGATTATGGCTACACCTTCGGTTCGGGGACCAGGTTAACCGTTGT A(配列番号 812)
PN42558 Vα	GIQVEQSPPDLILQEGANSTLRCNFSDSVNNLQWFHQNPWGQLINLFYIPS GTKQNGRLSATTVATERYSLLYISSSQTTDSGVYFCVLGGGSQGNLIFGK GTKLSVKP(配列番号 813) GGAATACAAGTGGAGCAGAGTCCTCCAGACCTGATTCTCCAGGAGGG AGCCAATTCCACGCTGCGGTGCAATTTTTCTGACTCTGTGAACAATTT GCAGTGGTTTCATCAAAACCCTTGGGGACAGCTCATCAACCTGTTTTA CATTCCCTCAGGGACAAAACAGAATGGAAGATTAAGCGCCACGACTG TCGCTACGGAACGCTACAGCTTATTGTACATTTCCTCTTCCCAGACCA CAGACTCAGGCGTTTATTTCTGTGTCCTAGGGGGAGGAAGCCAAGGA AATCTCATCTTTGGAAAAGGCACTAAACTCTCTGTTAAACCA(配列番 号 814)

【表８－９】

PN42558 Vβ	DAGVTQSPTHLIKTRGQQVTLRCSPKSGHDTVSWYQQALGQGPQFIFQY YEEEERQRGNFPDRFSGHQFPNYSSELNVNALLLGDSALYLCASSFTDYG YTFGSGTRLTVV(配列番号 815) GACGCTGGAGTCACCCAAAGTCCCACACACCTGATCAAAACGAGAGG ACAGCAAGTGACTCTGAGATGCTCTCCTAAGTCTGGGCATGACACTG TGTCCTGGTACCAACAGGCCCTGGGTCAGGGGCCCCAGTTTATCTTTC AGTATTATGAGGAGGAAGAGAGACAGAGAGGCAACTTCCCTGATCG ATTCTCAGGTCACCAGTTCCCTAACTATAGCTCTGAGCTGAATGTGAA CGCCTTGTTGCTGGGGGACTCGGCCCTCTATCTCTGTGCCAGCAGCTT TACAGACTATGGCTACACCTTCGGTTCGGGGACCAGGTTAACCGTTGT A(配列番号 816)
PN42561 Vα	DAKTTQPNSMESNEEEPVHLPCNHSTISGTDYIHWYRQLPSQGPEYVIHG LTSNVNNRMASLAIAEDRKSSTLILHRATLRDAAVYYCILRDGTGNQFYF GTGTSLTVIP(配列番号 817) GATGCTAAGACCACACAGCCAAATTCAATGGAGAGTAACGAAGAAG AGCCTGTTCACTTGCCTTGTAACCACTCCACAATCAGTGGAACTGATT ACATACATTGGTATCGACAGCTTCCCTCCCAGGGTCCAGAGTACGTG ATTCATGGTCTTACAAGCAATGTGAACAACAGAATGGCCTCTCTGGC AATCGCTGAAGACAGAAAGTCCAGTACCTTGATCCTGCACCGTGCTA CCTTGAGAGATGCTGCTGTGTACTACTGCATCCTGAGAGACGGGACC GGTAACCAGTTCTATTTTGGGACAGGGACAAGTTTGACGGTCATTCCA (配列番号 818)
PN42561 Vβ	EAQVTQNPRYLITVTGKKLTVTCSQNMNHEYMSWYRQDPGLGLRQIYY SMNVEVTDKGDVPEGYKVSRKEKRNFPLILESPSPNQTSLYFCASSLWTG GGYTFGSGTRLTVV(配列番号 819) GAAGCCCAAGTGACCCAGAACCCAAGATACCTCATCACAGTGACTGG AAAGAAGTTAACAGTGACTTGTTCTCAGAATATGAACCATGAGTATA TGTCCTGGTATCGACAAGACCCAGGGCTGGGCTTAAGGCAGATCTAC TATTCAATGAATGTTGAGGTGACTGATAAGGGAGATGTTCCTGAAGG GTACAAAGTCTCTCGAAAAGAGAAGAGGAATTTCCCCCTGATCCTGG AGTCGCCCAGCCCCAACCAGACCTCTCTGTACTTCTGTGCCAGCAGTT TATGGACAGGGGGTGGCTACACCTTCGGTTCGGGGACCAGGTTAACC GTTGTA(配列番号 820)

【表８－１０】

PN42562 Vα	TQLLEQSPQFLSIQEGENLTVYCNSSSVFSSLQWYRQEPGEGPVLLVTVV TGGEVKKLKRLTFQFGDARKDSSLHITAAQPGDTGLYLCAGGPSGTYKY IFGTGTRLKVLA(配列番号 821) ACCCAGCTGCTGGAGCAGAGCCCTCAGTTTCTAAGCATCCAAGAGGG AGAAAATCTCACTGTGTACTGCAACTCCTCAAGTGTTTTTTCCAGCTT ACAATGGTACAGACAGGAGCCTGGGGAAGGTCCTGTCCTCCTGGTGA CAGTAGTTACGGGTGGAGAAGTGAAGAAGCTGAAGAGACTAACCTTT CAGTTTGGTGATGCAAGAAAGGACAGTTCTCTCCACATCACTGCGGC CCAGCCTGGTGATACAGGCCTCTACCTCTGTGCAGGAGGACCCTCAG GAACCTACAAATACATCTTTGGAACAGGCACCAGGCTGAAGGTTTTA GCA(配列番号 822)
PN42562 Vβ	EAQVTQNPRYLITVTGKKLTVTCSQNMNHEYMSWYRQDPGLGLRQIYY SMNVEVTDKGDVPEGYKVSRKEKRNFPLILESPSPNQTSLYFCASSPGTP NYGYTFGSGTRLTVV(配列番号 823) GAAGCCCAAGTGACCCAGAACCCAAGATACCTCATCACAGTGACTGG AAAGAAGTTAACAGTGACTTGTTCTCAGAATATGAACCATGAGTATA TGTCCTGGTATCGACAAGACCCAGGGCTGGGCTTAAGGCAGATCTAC TATTCAATGAATGTTGAGGTGACTGATAAGGGAGATGTTCCTGAAGG GTACAAAGTCTCTCGAAAAGAGAAGAGGAATTTCCCCCTGATCCTGG AGTCGCCCAGCCCCAACCAGACCTCTCTGTACTTCTGTGCCAGCAGTC CCGGGACACCTAACTATGGCTACACCTTCGGTTCGGGGACCAGGTTA ACCGTTGTA(配列番号 824)
PN42610 Vα	QKEVEQNSGPLSVPEGAIASLNCTYSDRGSQSFFWYRQYSGKSPELIMSI YSNGDKEDGRFTAQLNKASQYVSLLIRDSQPSDSATYLCAGNYGQNFVF GPGTRLSVLP(配列番号 825) CAGAAGGAGGTGGAGCAGAATTCTGGACCCCTCAGTGTTCCAGAGGG AGCCATTGCCTCTCTCAACTGCACTTACAGTGACCGAGGTTCCCAGTC CTTCTTCTGGTACAGACAATATTCTGGGAAAAGCCCTGAGTTGATAAT GTCCATATACTCCAATGGTGACAAAGAAGATGGAAGGTTTACAGCAC AGCTCAATAAAGCCAGCCAGTATGTTTCTCTGCTCATCAGAGACTCCC AGCCCAGTGATTCAGCCACCTACCTCTGTGCCGGGAACTATGGTCAG AATTTTGTCTTTGGTCCCGGAACCAGATTGTCCGTGCTGCCC(配列番号 826)

【表８－１１】

PN42610 Vβ	AAGVIQSPRHLIKEKRETATLKCYPIPRHDTVYWYQQGPGQDPQFLISFY EKMQSDKGSIPDRFSAQQFSDYHSELNMSSLELGDSALYFCASSIGLNQP QHFGDGTRLSIL(配列番号 827) GCTGCTGGAGTCATCCAGTCCCCAAGACATCTGATCAAAGAAAAGAG GGAAACAGCCACTCTGAAATGCTATCCTATCCCTAGACACGACACTG TCTACTGGTACCAGCAGGGTCCAGGTCAGGACCCCCAGTTCCTCATTT CGTTTTATGAAAAGATGCAGAGCGATAAAGGAAGCATCCCTGATCGA TTCTCAGCTCAACAGTTCAGTGACTATCATTCTGAACTGAACATGAGC TCCTTGGAGCTGGGGGACTCAGCCCTGTACTTCTGTGCCAGCAGCATC GGACTTAATCAGCCCCAGCATTTTGGTGATGGGACTCGACTCTCCATC CTA(配列番号 828)
PN42654 Vα	DAKTTQPNSMESNEEEPVHLPCNHSTISGTDYIHWYRQLPSQGPEYVIHG LTSNVNNRMASLAIAEDRKSSTLILHRATLRDAAVYYCILRDGIGNQFYF GTGTSLTVIP(配列番号 829) GATGCTAAGACCACACAGCCAAATTCAATGGAGAGTAACGAAGAAG AGCCTGTTCACTTGCCTTGTAACCACTCCACAATCAGTGGAACTGATT ACATACATTGGTATCGACAGCTTCCCTCCCAGGGTCCAGAGTACGTG ATTCATGGTCTTACAAGCAATGTGAACAACAGAATGGCCTCTCTGGC AATCGCTGAAGACAGAAAGTCCAGTACCTTGATCCTGCACCGTGCTA CCTTGAGAGATGCTGCTGTGTACTACTGCATCCTGAGAGACGGCATC GGTAACCAGTTCTATTTTGGGACAGGGACAAGTTTGACGGTCATTCCA (配列番号 830)
PN42654 Vβ	EAQVTQNPRYLITVTGKKLTVTCSQNMNHEYMSWYRQDPGLGLRQIYY SMNVEVTDKGDVPEGYKVSRKEKRNFPLILESPSPNQTSLYFCASSLWTG GGYTFGSGTRLTVV(配列番号 831) GAAGCCCAAGTGACCCAGAACCCAAGATACCTCATCACAGTGACTGG AAAGAAGTTAACAGTGACTTGTTCTCAGAATATGAACCATGAGTATA TGTCCTGGTATCGACAAGACCCAGGGCTGGGCTTAAGGCAGATCTAC TATTCAATGAATGTTGAGGTGACTGATAAGGGAGATGTTCCTGAAGG GTACAAAGTCTCTCGAAAAGAGAAGAGGAATTTCCCCCTGATCCTGG AGTCGCCCAGCCCCAACCAGACCTCTCTGTACTTCTGTGCCAGCAGTT TATGGACAGGGGGAGGCTACACCTTCGGTTCGGGGACCAGGTTAACC GTTGTA(配列番号 832)

【表８－１２】

PN42655 Vα	DAKTTQPNSMESNEEEPVHLPCNHSTISGTDYIHWYRQLPSQGPEYVIHG LTSNVNNRMASLAIAEDRKSSTLILHRSTLRDAAVYYCILRPDSWGKFQF GAGTQVVVTP(配列番号 833) GATGCTAAGACCACACAGCCAAATTCAATGGAGAGTAACGAAGAAG AGCCTGTTCACTTGCCTTGTAACCACTCCACAATCAGTGGAACTGATT ACATACATTGGTATCGACAGCTTCCCTCCCAGGGTCCAGAGTACGTG ATTCATGGTCTTACAAGCAATGTGAACAACAGAATGGCCTCTCTGGC AATCGCTGAAGACAGAAAGTCCAGTACCTTGATCCTGCACCGTTCTA CCTTGAGAGATGCTGCTGTGTACTACTGCATCCTGCGGCCTGACAGCT GGGGGAAATTCCAGTTTGGAGCAGGGACCCAGGTTGTGGTCACCCCA (配列番号 834)
PN42655 Vβ	EAQVTQNPRYLITVTGKKLTVTCSQNMNHEYMSWYRQDPGLGLRQIYY SMNVEVTDKGDVPEGYKVSRKEKRNFPLILESPSPNQTSLYFCASSLWTG GGYTFGSGTRLTVV(配列番号 835) GAAGCCCAAGTGACCCAGAACCCAAGATACCTCATCACAGTGACTGG AAAGAAGTTAACAGTGACTTGTTCTCAGAATATGAACCATGAGTATA TGTCCTGGTATCGACAAGACCCAGGGCTGGGCTTAAGGCAGATCTAC TATTCAATGAATGTTGAGGTGACTGATAAGGGAGATGTTCCTGAAGG GTACAAAGTCTCTCGAAAAGAGAAGAGGAATTTCCCCCTGATCCTGG AGTCGCCCAGCCCCAACCAGACCTCTCTGTACTTCTGTGCCAGCAGTT TATGGACAGGGGGAGGCTACACCTTCGGTTCGGGGACCAGGTTAACC GTTGTA(配列番号 836)
PN42677 Vα	DAKTTQPNSMESNEEEPVHLPCNHSTISGTDYIHWYRQLPSQGPEYVIHG LTSNVNNRMASLAIAEDRKSSTLILHRATLRDAAVYYCILRDGTGNQFYF GTGTSLTVIP(配列番号 837) GATGCTAAGACCACACAGCCAAATTCAATGGAGAGTAACGAAGAAG AGCCTGTTCACTTGCCTTGTAACCACTCCACAATCAGTGGAACTGATT ACATACATTGGTATCGACAGCTTCCCTCCCAGGGTCCAGAGTACGTG ATTCATGGTCTTACAAGCAATGTGAACAACAGAATGGCCTCTCTGGC AATCGCTGAAGACAGAAAGTCCAGTACCTTGATCCTGCACCGTGCTA CCTTGAGAGATGCTGCTGTGTACTACTGCATCCTGAGAGACGGCACC GGTAACCAGTTCTATTTTGGGACAGGGACAAGTTTGACGGTCATTCCA (配列番号 838)

【表８－１３】

PN42677 Vβ	EAQVTQNPRYLITVTGKKLTVTCSQNMNHEYMSWYRQDPGLGLRQIYY SMNVEVTDKGDVPEGYKVSRKEKRNFPLILESPSPNQTSLYFCASSSTGY YGYTFGSGTRLTVV(配列番号 839) GAAGCCCAAGTGACCCAGAACCCAAGATACCTCATCACAGTGACTGG AAAGAAGTTAACAGTGACTTGTTCTCAGAATATGAACCATGAGTATA TGTCCTGGTATCGACAAGACCCAGGGCTGGGCTTAAGGCAGATCTAC TATTCAATGAATGTTGAGGTGACTGATAAGGGAGATGTTCCTGAAGG GTACAAAGTCTCTCGAAAAGAGAAGAGGAATTTCCCCCTGATCCTGG AGTCGCCCAGCCCCAACCAGACCTCTCTGTACTTCTGTGCCAGCAGTT CGACAGGGTACTATGGCTACACCTTCGGTTCGGGGACCAGGTTAACC GTTGTA(配列番号 840)
PN42683 Vα	DAKTTQPNSMESNEEEPVHLPCNHSTISGTDYIHWYRQLPSQGPEYVIHG LTSNVNNRMASLAIAEDRKSSTLILHRATLRDAAVYYCILRDREYGNKL VFGAGTILRVKS(配列番号 841) GATGCTAAGACCACACAGCCAAATTCAATGGAGAGTAACGAAGAAG AGCCTGTTCACTTGCCTTGTAACCACTCCACAATCAGTGGAACTGATT ACATACATTGGTATCGACAGCTTCCCTCCCAGGGTCCAGAGTACGTG ATTCATGGTCTTACAAGCAATGTGAACAACAGAATGGCCTCTCTGGC AATCGCTGAAGACAGAAAGTCCAGTACCTTGATCCTGCACCGTGCTA CCTTGAGAGATGCTGCTGTGTACTACTGCATCCTGAGAGACCGGGAA TATGGAAACAAACTGGTCTTTGGCGCAGGAACCATTCTGAGAGTCAA GTCC(配列番号 842)
PN42683 Vβ	EAQVTQNPRYLITVTGKKLTVTCSQNMNHEYMSWYRQDPGLGLRQIYY SMNVEVTDKGDVPEGYKVSRKEKRNFPLILESPSPNQTSLYFCASSLWTG GGYTFGSGTRLTVV(配列番号 843) GAAGCCCAAGTGACCCAGAACCCAAGATACCTCATCACAGTGACTGG AAAGAAGTTAACAGTGACTTGTTCTCAGAATATGAACCATGAGTATA TGTCCTGGTATCGACAAGACCCAGGGCTGGGCTTAAGGCAGATCTAC TATTCAATGAATGTTGAGGTGACTGATAAGGGAGATGTTCCTGAAGG GTACAAAGTCTCTCGAAAAGAGAAGAGGAATTTCCCCCTGATCCTGG AGTCGCCCAGCCCCAACCAGACCTCTCTGTACTTCTGTGCCAGCAGTT TATGGACAGGGGGCGGCTACACCTTCGGTTCGGGGACCAGGTTAACC GTTGTA(配列番号 844)

【表８－１４】

PN42689 Vα	TQLLEQSPQFLSIQEGENLTVYCNSSSVFSSLQWYRQEPGEGPVLLVTVV TGGEVKKLKRLTFQFGDARKDSSLHITAAQPGDTGLYLCAEDGGSQGNL IFGKGTKLSVKP(配列番号 845) ACCCAGCTGCTGGAGCAGAGCCCTCAGTTTCTAAGCATCCAAGAGGG AGAAAATCTCACTGTGTACTGCAACTCCTCAAGTGTTTTTTCCAGCTT ACAATGGTACAGACAGGAGCCTGGGGAAGGTCCTGTCCTCCTGGTGA CAGTAGTTACGGGTGGAGAAGTGAAGAAGCTGAAGAGACTAACCTTT CAGTTTGGTGATGCAAGAAAGGACAGTTCTCTCCACATCACTGCGGC CCAGCCTGGTGATACAGGCCTCTACCTCTGTGCAGAAGATGGAGGAA GCCAAGGAAATCTCATCTTTGGAAAAGGCACTAAACTCTCTGTTAAA CCA(配列番号 846)
PN42689 Vβ	DAGVTQSPTHLIKTRGQQVTLRCSPKSGHDTVSWYQQALGQGPQFIFQY YEEEERQRGNFPDRFSGHQFPNYSSELNVNALLLGDSALYLCASSLSDYG YTFGSGTRLTVV(配列番号 847) GACGCTGGAGTCACCCAAAGTCCCACACACCTGATCAAAACGAGAGG ACAGCAAGTGACTCTGAGATGCTCTCCTAAGTCTGGGCATGACACTG TGTCCTGGTACCAACAGGCCCTGGGTCAGGGGCCCCAGTTTATCTTTC AGTATTATGAGGAGGAAGAGAGACAGAGAGGCAACTTCCCTGATCG ATTCTCAGGTCACCAGTTCCCTAACTATAGCTCTGAGCTGAATGTGAA CGCCTTGTTGCTGGGGGACTCGGCCCTCTATCTCTGTGCCAGCAGCTT ATCAGACTATGGCTACACCTTCGGTTCGGGGACCAGGTTAACCGTTGT A(配列番号 848)
PN42706 Vα	GIQVEQSPPDLILQEGANSTLRCNFSDSVNNLQWFHQNPWGQLINLFYIPS GTKQNGRLSATTVATERYSLLYISSSQTTDSGVYFCAVEASGTYKYIFGT GTRLKVLA(配列番号 849) GGAATACAAGTGGAGCAGAGTCCTCCAGACCTGATTCTCCAGGAGGG AGCCAATTCCACGCTGCGGTGCAATTTTTCTGACTCTGTGAACAATTT GCAGTGGTTTCATCAAAACCCTTGGGGACAGCTCATCAACCTGTTTTA CATTCCCTCAGGGACAAAACAGAATGGAAGATTAAGCGCCACGACTG TCGCTACGGAACGCTACAGCTTATTGTACATTTCCTCTTCCCAGACCA CAGACTCAGGCGTTTATTTCTGTGCTGTGGAGGCCTCAGGAACCTACA AATACATCTTTGGAACAGGCACCAGGCTGAAGGTTTTAGCA(配列番号 850)

【表８－１５】

PN42706 Vβ	EAQVTQNPRYLITVTGKKLTVTCSQNMNHEYMSWYRQDPGLGLRQIYY SMNVEVTDKGDVPEGYKVSRKEKRNFPLILESPSPNQTSLYFCASSWGT GGYGYTFGSGTRLTVV(配列番号 851) GAAGCCCAAGTGACCCAGAACCCAAGATACCTCATCACAGTGACTGG AAAGAAGTTAACAGTGACTTGTTCTCAGAATATGAACCATGAGTATA TGTCCTGGTATCGACAAGACCCAGGGCTGGGCTTAAGGCAGATCTAC TATTCAATGAATGTTGAGGTGACTGATAAGGGAGATGTTCCTGAAGG GTACAAAGTCTCTCGAAAAGAGAAGAGGAATTTCCCCCTGATCCTGG AGTCGCCCAGCCCCAACCAGACCTCTCTGTACTTCTGTGCCAGCAGTT GGGGGGACAGGGGGCTATGGCTACACCTTCGGTTCGGGGACCAGGTTA ACCGTTGTA(配列番号 852)
PN42707 Vα	GESVGLHLPTLSVQEGDNSIINCAYSNSASDYFIWYKQESGKGPQFIIDIRS NMDKRQGQRVTVLLNKTVKHLSLQIAATQPGDSAVYFCAENKRDNYG QNFVFGPGTRLSVLP(配列番号 853) GGAGAGAGTGTGGGGCTGCATCTTCCTACCCTGAGTGTCCAGGAGGG TGACAACTCTATTATCAACTGTGCTTATTCAAACAGCGCCTCAGACTA CTTCATTTGGTACAAGCAAGAATCTGGAAAAGGTCCTCAATTCATTAT AGACATTCGTTCAAATATGGACAAAAGGCAAGGCCAAAGAGTCACCG TTTTATTGAATAAGACAGTGAAACATCTCTCTCTGCAAATTGCAGCTA CTCAACCTGGAGACTCAGCTGTCTACTTTTGTGCAGAGAATAAGCGG GATAACTATGGTCAGAATTTTGTCTTTGGTCCCGGAACCAGATTGTCC GTGCTGCCC(配列番号 854)
PN42707 Vβ	EAQVTQNPRYLITVTGKKLTVTCSQNMNHEYMSWYRQDPGLGLRQIYY SMNVEVTDKGDVPEGYKVSRKEKRNFPLILESPSPNQTSLYFCASSFWV NTEAFFGQGTRLTVV(配列番号 855) GAAGCCCAAGTGACCCAGAACCCAAGATACCTCATCACAGTGACTGG AAAGAAGTTAACAGTGACTTGTTCTCAGAATATGAACCATGAGTATA TGTCCTGGTATCGACAAGACCCAGGGCTGGGCTTAAGGCAGATCTAC TATTCAATGAATGTTGAGGTGACTGATAAGGGAGATGTTCCTGAAGG GTACAAAGTCTCTCGAAAAGAGAAGAGGAATTTCCCCCTGATCCTGG AGTCGCCCAGCCCCAACCAGACCTCTCTGTACTTCTGTGCCAGCAGTT TCTGGGTGAACACTGAAGCTTTCTTTGGACAAGGCACCAGACTCACA GTTGTA(配列番号 856)

【表８－１６】

PN42711 Vα	GIQVEQSPPDLILQEGVNSTLRCNFSDSVNNLQWFHQNPWGQLINLFYIPS GTKQNGRLSATTVATERYSLLYISSSRTTDSGVYFCAVGSSNGYKLSFGA GTTVTVRA(配列番号 857) GGAATACAAGTGGAGCAGAGTCCTCCAGACCTGATTCTCCAGGAGGG AGTCAATTCCACGCTGCGGTGCAATTTTTCTGACTCTGTGAACAATTT GCAGTGGTTTCATCAAAACCCTTGGGGACAGCTCATCAACCTGTTTTA CATTCCCTCAGGGACAAAACAGAATGGAAGATTAAGCGCCACGACTG TGGCTACGGAACGCTACAGCTTATTGTACATTTCCTCTTCCCGGACCA CAGACTCAGGCGTTTATTTCTGTGCTGTGGGGAGTTCTAACGGCTACA AGCTCAGCTTTGGAGCTGGAACCACAGTAACTGTAAGAGCA(配列番号 858)
PN42711 Vβ	EAQVTQNPRYLITVTGKKLTVTCSQNMNHEYMSWYRQDPGLGLRQIYY SMNVEVTDKGDVPEGYKVSRKEKRNFPLILESPSPNQTSLYFCASSPGTG GFSPLHFGNGTRLTVT(配列番号 859) GAAGCCCAAGTGACCCAGAACCCAAGATACCTCATCACAGTGACTGG AAAGAAGTTAACAGTGACTTGTTCTCAGAATATGAACCATGAGTATA TGTCCTGGTATCGACAAGACCCAGGGCTGGGCTTAAGGCAGATCTAC TATTCAATGAATGTTGAGGTGACTGATAAGGGAGATGTTCCTGAAGG GTACAAAGTCTCTCGAAAAGAGAAGAGGAATTTCCCCCTGATCCTGG AGTCGCCCAGCCCCAACCAGACCTCTCTGTACTTCTGTGCCAGCAGTC CCGGGACAGGGGGATTTTCACCCCTCCACTTTGGGAACGGGACCAGG CTCACTGTGACA(配列番号 860)
PN42712 Vα	GIQVEQSPPDLILQEGANSTLRCNFSDSVNNLQWFHQNPWGQLINLFYIPS GTKQNGRLSATTVATERYSLLYISSSQTTDSGVYFCAVGSSNDYKLSFGA GTTVTVRA(配列番号 861) GGAATACAAGTGGAGCAGAGTCCTCCAGACCTGATTCTCCAGGAGGG AGCCAATTCCACGCTGCGGTGCAATTTTTCTGACTCTGTGAACAATTT GCAGTGGTTTCATCAAAACCCTTGGGGACAGCTCATCAACCTGTTTTA CATTCCCTCAGGGACAAAACAGAATGGAAGATTAAGCGCCACGACTG TCGCTACGGAACGCTACAGCTTATTGTACATTTCCTCTTCCCAGACCA CAGACTCAGGCGTTTATTTCTGTGCTGTGGGGAGTTCTAACGACTACA AGCTCAGCTTTGGAGCCGGAACCACAGTAACTGTAAGAGCA(配列番号 862)

【表８－１７】

PN42712 Vβ	EAQVTQNPRYLITVTGKKLTVTCSQNMNHEYMSWYRQDPGLGLRQIYY SMNVEVTDKGDVPEGYKVSRKEKRNFPLILESPSPNQTSLYFCASSPGTG GFSPLHFGNGTRLTVT(配列番号 863) GAAGCCCAAGTGACCCAGAACCCAAGATACCTCATCACAGTGACTGG AAAGAAGTTAACAGTGACTTGTTCTCAGAATATGAACCATGAGTATA TGTCCTGGTATCGACAAGACCCAGGGCTGGGCTTAAGGCAGATCTAC TATTCAATGAATGTTGAGGTGACTGATAAGGGAGATGTTCCTGAAGG GTACAAAGTCTCTCGAAAAGAGAAGAGGAATTTCCCCCTGATCCTGG AGTCGCCCAGCCCCAACCAGACCTCTCTGTACTTCTGTGCCAGCAGTC CCGGGACAGGGGGATTTTCACCCCTCCACTTTGGGAACGGGACCAGG CTCACTGTGACA(配列番号 864)
PN42746 Vα	GESVGLHLPTLSVQEGDNSIINCAYSNSASDYFIWYKQESGKGPQFIIDIRS NMDKRQGQRVTVLLNKTVKHLSLQIAATQPGDSAVYFCAENRQDNYG QNFVFGPGTRLSVLP(配列番号 865) GGAGAGAGTGTGGGGCTGCATCTTCCTACCCTGAGTGTCCAGGAGGG TGACAACTCTATTATCAACTGTGCTTATTCAAACAGCGCCTCAGACTA CTTCATTTGGTACAAGCAAGAATCTGGAAAAGGTCCTCAATTCATTAT AGACATTCGTTCAAATATGGACAAAAGGCAAGGCCAAAGAGTCACCG TTTTATTGAATAAGACAGTGAAACATCTCTCTCTGCAAATTGCAGCTA CTCAACCTGGAGACTCAGCTGTCTACTTTTGTGCAGAGAATAGGCAG GATAACTATGGTCAGAATTTTGTCTTTGGTCCCGGAACCAGATTGTCC GTGCTGCCC(配列番号 866)
PN42746 Vβ	EAQVTQNPRYLITVTGKKLTVTCSQNMNHEYMSWYRQDPGLGLRQIYY SMNVEVTDKGDVPEGYKVSRKEKRNFPLILESPSPNQTSLYFCASSLWV NTEAFFGQGTRLTVV(配列番号 867) GAAGCCCAAGTGACCCAGAACCCAAGATACCTCATCACAGTGACTGG AAAGAAGTTAACAGTGACTTGTTCTCAGAATATGAACCATGAGTATA TGTCCTGGTATCGACAAGACCCAGGGCTGGGCTTAAGGCAGATCTAC TATTCAATGAATGTTGAGGTGACTGATAAGGGAGATGTTCCTGAAGG GTACAAAGTCTCTCGAAAAGAGAAGAGGAATTTCCCCCTGATCCTGG AGTCGCCCAGCCCCAACCAGACCTCTCTGTACTTCTGTGCCAGCAGTT TATGGGTTAACACTGAAGCTTTCTTTGGACAAGGCACCAGACTCACA GTTGTA(配列番号 868)

【表８－１８】

PN42750 Vα	DAKTTQPNSMESNEEEPVHLPCNHSTISGTDYIHWYRQLPSQGPEYVIHG LTSNVNNRMASLAIAEDRKSSTLILHRSTLRDAAVYYCILRPDSWGKFQF GAGTQVVVTP(配列番号 869) GATGCTAAGACCACACAGCCAAATTCAATGGAGAGTAACGAAGAAG AGCCTGTTCACTTGCCTTGTAACCACTCCACAATCAGTGGAACTGATT ACATACATTGGTATCGACAGCTTCCCTCCCAGGGTCCAGAGTACGTG ATTCATGGTCTTACAAGCAATGTGAACAACAGAATGGCCTCTCTGGC AATCGCTGAAGACAGAAAGTCCAGTACCTTGATCCTGCACCGTTCTA CCTTGAGAGATGCTGCTGTGTACTACTGCATCCTGCGGCCTGACAGCT GGGGGGAAGTTCCAGTTTGGAGCAGGGACCCAGGTTGTGGTCACCCCA (配列番号 870)
PN42750 Vβ	DVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLECVQDMDHENMFWYRQDPGLGLRLIYF SYDVKMKEKGDIPEGYSVSREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASSTVRQ GNYGYTFGSGTRLTVV(配列番号 871) GATGTGAAAGTAACCCAGAGCTCGAGATATCTAGTCAAAAGGACGGG AGAGAAAGTTTTTCTGGAATGTGTCCAGGATATGGACCATGAAAATA TGTTCTGGTATCGACAAGACCCAGGTCTGGGGCTACGGCTGATCTATT TCTCATATGATGTTAAAATGAAAGAAAAAGGAGATATTCCTGAGGGG TACAGTGTCTCTAGAGAGAAGAAGGAGCGCTTCTCCCTGATTCTGGA GTCCGCCAGCACCAACCAGACATCTATGTACCTCTGTGCCAGCAGTA CCGTGAGGCAGGGGAACTATGGCTACACCTTCGGTTCGGGGACCAGG TTAACCGTTGTA(配列番号 872)
PN42762 Vα	DAKTTQPNSMESNEEEPVHLPCNHSTISGTDYIHWYRQLPSQGPEYVIHG LTSNVNNRMASLAIAEDRKSSTLILHRATLRDAAVYYCILNTGTASKLTF GTGTRLQVTL(配列番号 873) GATGCTAAGACCACACAGCCAAATTCAATGGAGAGTAACGAAGAAG AGCCTGTTCACTTGCCTTGTAACCACTCCACAATCAGTGGAACTGATT ACATACATTGGTATCGACAGCTTCCCTCCCAGGGTCCAGAGTACGTG ATTCATGGTCTTACAAGCAATGTGAACAACAGAATGGCCTCTCTGGC AATCGCTGAAGACAGAAAGTCCAGTACCTTGATCCTGCACCGTGCTA CCTTGAGAGATGCTGCTGTGTACTACTGCATCCTGAATACCGGCACTG CCAGTAAACTCACCTTTGGGACTGGAACAAGACTTCAGGTCACGCTC(配列番号 874)

【表８－１９】

PN42762 Vβ	EAQVTQNPRYLITVTGKKLTVTCSQNMNHEYMSWYRQDPGLGLRQIYY SMNVEVTDKGDVPEGYKVSRKEKRNFPLILESPSPNQTSLYFCASSLSSN TEAFFGQGTRLTVV(配列番号 875) GAAGCCCAAGTGACCCAGAACCCAAGATACCTCATCACAGTGACTGG AAAGAAGTTAACAGTGACTTGTTCTCAGAATATGAACCATGAGTATA TGTCCTGGTATCGACAAGACCCAGGGCTGGGCTTAAGGCAGATCTAC TATTCAATGAATGTTGAGGTGACTGATAAGGGAGATGTTCCTGAAGG GTACAAAGTCTCTCGAAAAGAGAAGAGGAATTTCCCCCTGATCCTGG AGTCGCCCAGCCCCAACCAGACCTCTCTGTACTTCTGTGCCAGCAGTT TATCGTCGAACACTGAAGCTTTCTTTGGACAAGGCACCAGACTCACA GTTGTA(配列番号 876)
PN42774 Vα	QKEVEQNSGPLSVPEGAIASLNCTYSDRGSQSFFWYRQYSGKSPELIMSI YSNGDKEDGRFTAQLNKASQYVSLLIRDSQPSDSATYLCAVNRGTDKLIF GTGTRLQVFP(配列番号 877) CAGAAGGAGGTGGAGCAGAATTCTGGACCCCTCAGTGTTCCAGAGGG AGCCATTGCCTCTCTCAACTGCACTTACAGTGACCGAGGTTCCCAGTC CTTCTTCTGGTACAGACAATATTCTGGGAAAAGCCCTGAGTTGATAAT GTCCATATACTCCAATGGTGACAAAGAAGATGGAAGGTTTACAGCAC AGCTCAATAAAGCCAGCCAGTATGTTTCTCTGCTCATCAGAGACTCCC AGCCCAGTGATTCAGCCACCTACCTCTGTGCCGTGAACAGAGGCACC GACAAGCTCATCTTTGGGACTGGGACCAGATTACAAGTCTTTCCA(配 列番号 878)
PN42774 Vβ	DAGVTQSPTHLIKTRGQQVTLRCSPKSGHDTVSWYQQALGQGPQFIFQY YEEEERQRGNFPDRFSGHQFPNYSSELNVNALLLGDSALYLCASSWTDY GYTFGSGTRLTVV(配列番号 879) GACGCTGGAGTCACCCAAAGTCCCACACACCTGATCAAAACGAGAGG ACAGCAAGTGACTCTGAGATGCTCTCCTAAGTCTGGGCATGACACTG TGTCCTGGTACCAACAGGCCCTGGGTCAGGGGCCCCAGTTTATCTTTC AGTATTATGAGGAGGAAGAGAGACAGAGAGGCAACTTCCCTGATCG ATTCTCAGGTCACCAGTTCCCTAACTATAGCTCTGAGCTGAATGTGAA CGCCTTGTTGCTGGGGGACTCGGCCCTCTATCTCTGTGCCAGCAGCTG GACAGACTATGGCTACACCTTCGGTTCGGGGACCAGGTTAACCGTTG TA(配列番号 880)

【表８－２０】

PN42776 Vα	DAKTTQPNSMESNEEEPVHLPCNHSTISGTDYIHWYRQLPSQGPEYVIHG LTSNVNNRMASLAIAEDRKSSTLILHRSTLRDAAVYYCILRPDSWGKFQF GAGTQVVVTP(配列番号 881) GATGCTAAGACCACACAGCCAAATTCAATGGAGAGTAACGAAGAAG AGCCTGTTCACTTGCCTTGTAACCACTCCACAATCAGTGGAACTGATT ACATACATTGGTATCGACAGCTTCCCTCCCAGGGTCCAGAGTACGTG ATTCATGGTCTTACAAGCAATGTGAACAACAGAATGGCCTCTCTGGC AATCGCTGAAGACAGAAAGTCCAGTACCTTGATCCTGCACCGTTCTA CCTTGAGAGATGCTGCTGTGTACTACTGCATCCTGCGGCCTGACAGCT GGGGGGAAATTCCAGTTTGGAGCAGGGACCCAGGTTGTGGTCACCCCA (配列番号 882)
PN42776 Vβ	DAGVTQSPTHLIKTRGQQVTLRCSPKSGHDTVSWYQQALGQGPQFIFQY YEEEERQRGNFPDRFSGHQFPNYSSELNVNALLLGDSALYLCASSWTDY GYTFGSGTRLTVV(配列番号 883) GACGCTGGAGTCACCCAAAGTCCCACACACCTGATCAAAACGAGAGG ACAGCAAGTGACTCTGAGATGCTCTCCTAAGTCTGGGCATGACACTG TGTCCTGGTACCAACAGGCCCTGGGTCAGGGGCCCCAGTTTATCTTTC AGTATTATGAGGAGGAAGAGAGACAGAGAGGCAACTTCCCTGATCG ATTCTCAGGTCACCAGTTCCCTAACTATAGCTCTGAGCTGAATGTGAA CGCCTTGTTGCTGGGGGACTCGGCCCTCTATCTCTGTGCCAGCAGCTG GACAGACTATGGCTACACCTTCGGTTCGGGGACCAGGTTAACCGTTG TA(配列番号 884)
PN42780 Vα	TQLLEQSPQFLSIQEGENLTVYCNSSSVFSSLQWYRQEPGEGPVLLVTVV TGGEVKKLKRLTFQFGDARKDSSLHITAAQPGDTGLYLCAGGTSGTYKY IFGTGTRLKVLA(配列番号 885) ACCCAGCTGCTGGAGCAGAGCCCTCAGTTTCTAAGCATCCAAGAGGG AGAAAATCTCACTGTGTACTGCAACTCCTCAAGTGTTTTTTCCAGCTT ACAATGGTACAGACAGGAGCCTGGGGAAGGTCCTGTCCTCCTGGTGA CAGTAGTTACGGGTGGAGAAGTGAAGAAGCTGAAGAGACTAACCTTT CAGTTTGGTGATGCAAGAAAGGACAGTTCTCTCCACATCACTGCGGC CCAGCCTGGTGATACAGGCCTCTACCTCTGTGCAGGAGGAACCTCAG GAACCTACAAATACATCTTTGGAACAGGCACCAGGCTGAAGGTTTTA GCA(配列番号 886)

【表８－２１】

PN42780 Vβ	EAQVTQNPRYLITVTGKKLTVTCSQNMNHEYMSWYRQDPGLGLRQIYY SMNVEVTDKGDVPEGYKVSRKEKRNFPLILESPSPNQTSLYFCASSPGTP NYGYTFGSGTRLTVV(配列番号 887) GAAGCCCAAGTGACCCAGAACCCAAGATACCTCATCACAGTGACTGG AAAGAAGTTAACAGTGACTTGTTCTCAGAATATGAACCATGAGTATA TGTCCTGGTATCGACAAGACCCAGGGCTGGGCTTAAGGCAGATCTAC TATTCAATGAATGTTGAGGTGACTGATAAGGGAGATGTTCCTGAAGG GTACAAAGTCTCTCGAAAAGAGAAGAGGAATTTCCCCCTGATCCTGG AGTCGCCCAGCCCCAACCAGACCTCTCTGTACTTCTGTGCCAGCAGTC CCGGGACACCCAACTATGGCTACACCTTCGGTTCGGGGACCAGGTTA ACCGTTGTA(配列番号 888)
PN42795 Vα	RKEVEQDPGPFNVPEGATVAFNCTYSNSASQSFFWYRQDCRKEPKLLMS VYSSGNEDGRFTAQLNRASQYISLLIRDSKLSDSATYLCVVNGGSQGNLI FGKGTKLSVKP(配列番号 889) CGGAAGGAGGTGGAGCAGGATCCTGGACCCTTCAATGTTCCAGAGGG AGCCACTGTCGCTTTCAACTGTACTTACAGCAACAGTGCTTCTCAGTC TTTCTTCTGGTACAGACAGGATTGCAGGAAAGAACCTAAGTTGCTGA TGTCCGTATACTCCAGTGGTAATGAAGATGGAAGGTTTACAGCACAG CTCAATAGAGCCAGCCAGTATATTTCCCTGCTCATCAGAGACTCCAAG CTCAGTGATTCAGCCACCTACCTCTGTGTGGTGAATGGAGGAAGCCA AGGAAATCTCATCTTTGGAAAAGGCACTAAACTCTCTGTTAAACCA(配列番号 890)
PN42795 Vβ	DAGVTQSPTHLIKTRGQQVTLRCSPKSGHDTVSWYQQALGQGPQFIFQY YEEEERQRGNFPDRFSGHQFPNYSSELNVNALLLGDSALYLCASSVGDY GYTFGSGTRLTVV(配列番号 891) GACGCTGGAGTCACCCAAAGTCCCACACACCTGATCAAAACGAGAGG ACAGCAAGTGACTCTGAGATGCTCTCCTAAGTCTGGGCATGACACTG TGTCCTGGTACCAACAGGCCCTGGGTCAGGGGCCCCAGTTTATCTTTC AGTATTATGAGGAGGAAGAGAGACAGAGAGGCAACTTCCCTGATCG ATTCTCAGGTCACCAGTTCCCTAACTATAGCTCTGAGCTGAATGTGAA CGCCTTGTTGCTGGGGGACTCGGCCCTCTATCTCTGTGCCAGCAGCGT AGGGGACTATGGCTACACCTTCGGTTCGGGGACCAGGTTAACCGTTG TA(配列番号 892)

【表８－２２】

PN42815 Vα	GESVGLHLPTLSVQEGDNSIINCAYSNSASDYFIWYKQESGKGPQFIIDIRS NMDKRQGQRVTVLLNKTVKHLSLQIAATQPGDSAVYFCAENNYGQNFV FGPGTRLSVLP(配列番号 893) GGAGAGAGTGTGGGGCTGCATCTTCCTACCCTGAGTGTCCAGGAGGG TGACAACTCTATTATCAACTGTGCTTATTCAAACAGCGCCTCAGACTA CTTCATTTGGTACAAGCAAGAATCTGGAAAAGGTCCTCAATTCATTAT AGACATTCGTTCAAATATGGACAAAAGGCAAGGCCAAAGAGTCACCG TTTTATTGAATAAGACAGTGAAACATCTCTCTCTGCAAATTGCAGCTA CTCAACCTGGAGACTCAGCTGTCTACTTTTGTGCAGAGAACAACTATG GTCAGAATTTTGTCTTTGGTCCCGGAACCAGATTGTCCGTGCTGCCC(配列番号 894)
PN42815 Vβ	EAQVTQNPRYLITVTGKKLTVTCSQNMNHEYMSWYRQDPGLGLRQIYY SMNVEVTDKGDVPEGYKVSRKEKRNFPLILESPSPNQTSLYFCASSLWDS SPLHFGNGTRLTVT(配列番号 895) GAAGCCCAAGTGACCCAGAACCCAAGATACCTCATCACAGTGACTGG AAAGAAGTTAACAGTGACTTGTTCTCAGAATATGAACCATGAGTATA TGTCCTGGTATCGACAAGACCCAGGGCTGGGCTTAAGGCAGATCTAC TATTCAATGAATGTTGAGGTGACTGATAAGGGAGATGTTCCTGAAGG GTACAAAGTCTCTCGAAAAGAGAAGAGGAATTTCCCCCTGATCCTGG AGTCGCCCAGCCCCAACCAGACCTCTCTGTACTTCTGTGCCAGCAGTT TATGGGACAGTTCACCCCTCCACTTTGGGAACGGGACCAGGCTCACT GTGACA(配列番号 896)
PN42826 Vα	DQQVKQNSPSLSVQEGRISILNCDYTNSMFDYFLWYKKYPAEGPTFLISIS SIKDKNEDGRFTVFLNKSAKHLSLHIVPSQPGDSAVYFCAASAGSARQLT FGSGTQLTVLP(配列番号 897) GACCAGCAAGTTAAGCAAAATTCACCATCCCTGAGCGTCCAGGAAGG AAGAATTTCTATTCTGAACTGTGACTATACTAACAGCATGTTTGATTA TTTCCTATGGTACAAAAAATACCCTGCTGAAGGTCCTACATTCCTGAT ATCTATAAGTTCCATTAAGGATAAAAATGAAGATGGAAGATTCACTG TTTTCTTAAACAAAAGTGCCAAGCACCTCTCTCTGCACATTGTGCCCT CCCAGCCTGGAGACTCTGCAGTGTACTTCTGTGCAGCAAGCGCCGGTT CTGCAAGGCAACTGACCTTTGGATCTGGGACACAATTGACTGTTTTAC CT(配列番号 898)

【表８－２３】

PN42826 Vβ	EAQVTQNPRYLITVTGKKLTVTCSQNMNHEYMSWYRQDPGLGLRQIYY SMNVEVTDKGDVPEGYKVSRKEKRNFPLILESPSPNQTSLYFCASSLYTH TEAFFGQGTRLTVV(配列番号 899) GAAGCCCAAGTGACCCAGAACCCAAGATACCTCATCACAGTGACTGG AAAGAAGTTAACAGTGACTTGTTCTCAGAATATGAACCATGAGTATA TGTCCTGGTATCGACAAGACCCAGGGCTGGGCTTAAGGCAGATCTAC TATTCAATGAATGTTGAGGTGACTGATAAGGGAGATGTTCCTGAAGG GTACAAAGTCTCTCGAAAAGAGAAGAGGAATTTCCCCCTGATCCTGG AGTCGCCCAGCCCCAACCAGACCTCTCTGTACTTCTGTGCCAGCAGTT TATACACCCACACTGAAGCTTTCTTTGGACAAGGCACCAGACTCACA GTTGTA(配列番号 900)
PN42833 Vα	DAKTTQPPSMDCAEGRAANLPCNHSTISGNEYVYWYRQIHSQGPQYIIH GLKNNETNEMASLIITEDRKSSTLILPHATLRDTAVYYCIVRDTTSGTYKY IFGTGTRLKVLA(配列番号 901) GATGCTAAGACCACCCAGCCCCCCTCCATGGATTGCGCTGAAGGAAG AGCTGCAAACCTGCCTTGTAATCACTCTACCATCAGTGGAAATGAGT ATGTGTATTGGTATCGACAGATTCACTCCCAGGGGCCACAGTATATCA TTCATGGTCTAAAAAACAATGAAACCAATGAAATGGCCTCTCTGATC ATCACAGAAGACAGAAAGTCCAGCACCTTGATCCTGCCCCACGCTAC GCTGAGAGACACTGCTGTGTACTATTGCATCGTCAGAGACACTACCTC AGGAACCTACAAATACATCTTTGGAACAGGCACCAGGCTGAAGGTTT TAGCA(配列番号 902)
PN42833 Vβ	EAQVTQNPRYLITVTGKKLTVTCSQNMNHEYMSWYRQDPGLGLRQIYY SMNVEVTDKGDVPEGYKVSRKEKRNFPLILESPSPNQTSLYFCASSLSST GFSPLHFGNGTRLTVT(配列番号 903) GAAGCCCAAGTGACCCAGAACCCAAGATACCTCATCACAGTGACTGG AAAGAAGTTAACAGTGACTTGTTCTCAGAATATGAACCATGAGTATA TGTCCTGGTATCGACAAGACCCAGGGCTGGGCTTAAGGCAGATCTAC TATTCAATGAATGTTGAGGTGACTGATAAGGGAGATGTTCCTGAAGG GTACAAAGTCTCTCGAAAAGAGAAGAGGAATTTCCCCCTGATCCTGG AGTCGCCCAGCCCCAACCAGACCTCTCTGTACTTCTGTGCCAGCAGTT TATCCTCGACAGGTTTTTCACCCCTCCACTTTGGGAACGGGACCAGGC TCACTGTGACA(配列番号 904)

【表８－２４】

PN42840 Vα	TQLLEQSPQFLSIQEGENLTVYCNSSSVFSSLQWYRQEPGEGPVLLVTVV TGGEVKKLKRLTFQFGDARKDSSLHITAAQPGDTGLYLCAEGGGSQGNL IFGKGTKLSVKP(配列番号 905) ACCCAGCTGCTGGAGCAGAGCCCTCAGTTTCTAAGCATCCAAGAGGG AGAAAATCTCACTGTGTACTGCAACTCCTCAAGTGTTTTTTCCAGCTT ACAATGGTACAGACAGGAGCCTGGGGAAGGTCCTGTCCTCCTGGTGA CAGTAGTTACGGGTGGAGAAGTGAAGAAGCTGAAGAGACTAACCTTT CAGTTTGGTGATGCAAGAAAGGACAGTTCTCTCCACATCACTGCGGC CCAGCCTGGTGATACAGGCCTCTACCTCTGTGCAGAGGGGGGAGGAA GCCAAGGAAATCTCATCTTTGGAAAAGGCACTAAACTCTCTGTTAAA CCA(配列番号 906)
PN42840 Vβ	DAGVTQSPTHLIKTRGQQVTLRCSPKSGHDTVSWYQQALGQGPQFIFQY YEEEERQRGNFPDRFSGHQFPNYSSELNVNALLLGDSALYLCASSWTDY GYTFGSGTRLTVV(配列番号 907) GACGCTGGAGTCACCCAAAGTCCCACACACCTGATCAAAACGAGAGG ACAGCAAGTGACTCTGAGATGCTCTCCTAAGTCTGGGCATGACACTG TGTCCTGGTACCAACAGGCCCTGGGTCAGGGGCCCCAGTTTATCTTTC AGTATTATGAGGAGGAAGAGAGACAGAGAGGCAACTTCCCTGATCG ATTCTCAGGTCACCAGTTCCCTAACTATAGCTCTGAGCTGAATGTGAA CGCCTTGTTGCTGGGGGACTCGGCCCTCTATCTCTGTGCCAGCAGCTG GACAGACTATGGCTACACCTTCGGTTCGGGGACCAGGTTAACCGTTG TA(配列番号 908)
PN42845 Vα	TQLLEQSPQFLSIQEGENLTVYCNSSSVFSSLQWYRQEPGEGPVLLVTVV TGGEVKKLKRLTFQFGDARKDSSLHITAAQPGDTGLYLCAGIRSNDYKL SFGAGTTVTVRA(配列番号 909) ACCCAGCTGCTGGAGCAGAGCCCTCAGTTTCTAAGCATCCAAGAGGG AGAAAATCTCACTGTGTACTGCAACTCCTCAAGTGTTTTTTCCAGCTT ACAATGGTACAGACAGGAGCCTGGGGAAGGTCCTGTCCTCCTGGTGA CAGTAGTTACGGGTGGAGAAGTGAAGAAGCTGAAGAGACTAACCTTT CAGTTTGGTGATGCAAGAAAGGACAGTTCTCTCCACATCACTGCGGC CCAGCCTGGTGATACAGGCCTCTACCTCTGTGCAGGGATACGTTCTAA CGACTACAAGCTCAGCTTTGGAGCCGGAACCACAGTAACTGTAAGAG CA(配列番号 910)

【表８－２５】

PN42845 Vβ	EAQVTQNPRYLITVTGKKLTVTCSQNMNHEYMSWYRQDPGLGLRQIYY SMNVEVTDKGDVPEGYKVSRKEKRNFPLILESPSPNQTSLYFCASSSWTA HTEAFFGQGTRLTVV(配列番号 911) GAAGCCCAAGTGACCCAGAACCCAAGATACCTCATCACAGTGACTGG AAAGAAGTTAACAGTGACTTGTTCTCAGAATATGAACCATGAGTATA TGTCCTGGTATCGACAAGACCCAGGGCTGGGCTTAAGGCAGATCTAC TATTCAATGAATGTTGAGGTGACTGATAAGGGAGATGTTCCTGAAGG GTACAAAGTCTCTCGAAAAGAGAAGAGGAATTTCCCCTGATCCTGG AGTCGCCCAGCCCCAACCAGACCTCTCTGTACTTCTGTGCCAGCAGTT CCTGGACAGCCCACACTGAAGCTTTCTTTGGACAAGGCACCAGACTC ACAGTTGTA(配列番号 912)
PN42870 Vα	TQLLEQSPQFLSIQEGENLTVYCNSSSVFSSLQWYRQEPGEGPVLLVTVV TGGEVKKLKRLTFQFGDARKDSSLHITAAQPGDTGLYLCAENSGGGADG LTFGKGTHLIIQP(配列番号 913) ACCCAGCTGCTGGAGCAGAGCCCTCAGTTTCTAAGCATCCAAGAGGG AGAAAATCTCACTGTGTACTGCAACTCCTCAAGTGTTTTTTCCAGCTT ACAATGGTACAGACAGGAGCCTGGGGAAGGTCCTGTCCTCCTGGTGA CAGTAGTTACGGGTGGAGAAGTGAAGAAGCTGAAGAGACTAACCTTT CAGTTTGGTGATGCAAGAAAGGACAGTTCTCTCCACATCACTGCGGC CCAGCCTGGTGATACAGGCCTCTACCTCTGTGCAGAAAATTCAGGAG GAGGTGCTGACGGACTCACCTTTGGCAAAGGGACTCATCTAATCATC CAGCCC(配列番号 914)
PN42870 Vβ	DAGVTQSPTHLIKTRGQQVTLRCSPKSGHDTVSWYQQALGQGPQFIFQY YEEEERQRGNFPDRFSGHQFPNYSSELNVNALLLGDSALYLCASSFTDYG YTFGSGTRLTVV(配列番号 915) GACGCTGGAGTCACCCAAAGTCCCACACACCTGATCAAAACGAGAGG ACAGCAAGTGACTCTGAGATGCTCTCCTAAGTCTGGGCATGACACTG TGTCCTGGTACCAACAGGCCCTGGGTCAGGGGCCCCAGTTTATCTTTC AGTATTATGAGGAGGAAGAGAGACAGAGAGGCAACTTCCCTGATCG ATTCTCAGGTCACCAGTTCCCTAACTATAGCTCTGAGCTGAATGTGAA CGCCTTGTTGCTGGGGGACTCGGCCCTCTATCTCTGTGCCAGCAGCTT CACAGACTATGGCTACACCTTCGGTTCGGGGACCAGGTTAACCGTTGT A(配列番号 916)

【表８－２６】

PN42879 Vα	TQLLEQSPQFLSIQEGENLTVYCNSSSVFSSLQWYRQEPGEGPVLLVTVV TGGEVKKLKRLTFQFGDARKDSSLHITAAQPGDTGLYLCAGEDFGNEKL TFGTGTRLTIIP(配列番号 917) ACCCAGCTGCTGGAGCAGAGTCCTCAGTTTCTAAGCATCCAAGAGGG AGAAAATCTCACTGTGTACTGCAACTCCTCAAGTGTTTTTTCCAGCTT ACAATGGTACAGACAGGAGCCTGGGGAAGGTCCTGTCCTCCTGGTGA CAGTAGTTACGGGTGGAGAAGTGAAGAAGCTGAAGAGACTAACCTTT CAGTTTGGTGATGCAAGAAAGGACAGTTCTCTCCACATCACTGCGGC CCAGCCTGGTGATACAGGCCTCTACCTCTGTGCAGGAGAGGACTTTG GAAATGAGAAATTAACCTTTGGGACTGGAACAAGACTCACCATCATA CCC(配列番号 918)
PN42879 Vβ	DAGVTQSPTHLIKTRGQQVTLRCSPKSGHDTVSWYQQALGQGPQFIFQY YEEEERQRGNFPDRFSGHQFPNYSSELNVNALLLGDSALYLCASSWADY GYTFGSGTRLTVV(配列番号 919) GACGCTGGAGTCACCCAAAGTCCCACACACCTGATCAAAACGAGAGG ACAGCAAGTGACTCTGAGATGCTCTCCTAAGTCTGGGCATGACACTG TGTCCTGGTACCAACAGGCCCTGGGTCAGGGGCCCCAGTTTATCTTTC AGTATTATGAGGAGGAAGAGAGACAGAGAGGCAACTTCCCTGATCG ATTCTCAGGTCACCAGTTCCCTAACTATAGCTCTGAGCTGAATGTGAA CGCCTTGTTGCTGGGGGACTCGGCCCTCTATCTCTGTGCCAGCAGCTG GGCGGATTATGGCTACACCTTCGGTTCGGGGACCAGGTTAACCGTTGT A(配列番号 920)
PN42888 Vα	ILNVEQSPQSLHVQEGDSTNFTCSFPSSNFYALHWYRWETAKSPEALFV MTLNGDEKKKGRISATLNTKEGYSYLYIKGSQPEDSATYLCAFLTGNQF YFGTGTSLTVIP(配列番号 921) ATACTGAACGTGGAACAAAGTCCTCAGTCACTGCATGTTCAGGAGGG AGACAGCACCAATTTCACCTGCAGCTTCCCTTCCAGCAATTTTTATGC CTTACACTGGTACAGATGGGAAACTGCAAAAAGCCCCGAGGCCTTGT TTGTAATGACTTTAAATGGGGATGAAAAGAAGAAAGGACGAATAAGT GCCACTCTTAATACCAAGGAGGGTTACAGCTATTTGTACATCAAAGG ATCCCAGCCTGAAGACTCAGCCACATACCTCTGTGCCTTTCTCACCGG TAACCAGTTCTATTTTGGGACAGGGACAAGTTTGACGGTCATTCCA(配 列番号 922)

【表８－２７】

PN42888 Vβ	DVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLECVQDMDHENMFWYRQDPGLGLRLIYF SYDVKMKEKGDIPEGYSVSREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASSTVRQ GNYGYTFGSGTRLTVV(配列番号 923) GATGTGAAAGTAACCCAGAGCTCGAGATATCTAGTCAAAAGGACGGG AGAGAAAGTTTTTCTGGAATGTGTCCAGGATATGGACCATGAAAATA TGTTCTGGTATCGACAAGACCCAGGTCTGGGGCTACGGCTGATCTATT TCTCATATGATGTTAAAATGAAAGAAAAAGGAGATATTCCTGAGGGG TACAGTGTCTCTAGAGAGAAGAAGGAGCGCTTCTCCCTGATTCTGGA GTCCGCCAGCACCAACCAGACATCTATGTACCTCTGTGCCAGCAGTA CCGTGAGGCAGGGGAACTATGGCTACACCTTCGGTTCGGGGACCAGG TTAACCGTTGTA(配列番号 924)
PN42895 Vα	DQQVKQSSPSLSVQEGRISILNCDYTNSMFDYFLWYKKYPAEGPTFLISIS SIKDKNEDGRFTVFLNKSAKHLSLHIVPSQPGDSAVYFCAASAGSARQLT FGSGTQLTVLP(配列番号 925) GACCAGCAAGTTAAGCAAAGTTCACCATCCCTGAGCGTCCAGGAAGG AAGAATTTCTATTCTGAACTGTGACTATACTAACAGCATGTTTGATTA TTTCCTATGGTACAAAAAATACCCTGCTGAAGGTCCTACATTCCTGAT ATCTATAAGTTCCATTAAGGATAAAAATGAAGATGGAAGATTCACTG TTTTCTTAAACAAAAGTGCCAAGCACCTCTCTCTGCACATTGTGCCCT CCCAGCCTGGAGACTCTGCAGTGTACTTCTGTGCAGCAAGCGCCGGTT CTGCAAGGCAACTGACCTTTGGATCTGGGACACAATTGACTGTTTTAC CT(配列番号 926)
PN42895 Vβ	EAQVTQNPRYLITVTGKKLTVTCSQNMNHEYMSWYRQDPGLGLRQIYY SMNVEVTDKGDVPEGYKVSRKEKRNFPLILESPSPNQTSLYFCASSLWSN TEAFFGQGTRLTVV(配列番号 927) GAAGCCCAAGTGACCCAGAACCCAAGATACCTCATCACAGTGACTGG AAAGAAGTTAACAGTGACTTGTTCTCAGAATATGAACCATGAGTATA TGTCCTGGTATCGACAAGACCCAGGGCTGGGCTTAAGGCAGATCTAC TATTCAATGAATGTTGAGGTGACTGATAAGGGAGATGTTCCTGAAGG GTACAAAGTCTCTCGAAAAGAGAAGAGGAATTTCCCCCTGATCCTGG AGTCGCCCAGCCCCAACCAGACCTCTCTGTACTTCTGTGCCAGCAGTT TATGGTCGAACACTGAAGCTTTCTTTGGACAAGGCACCAGACTCACA GTTGTA(配列番号 928)

【表９】

表９：ＰＲＡＭＥ（３１２～３２０）／ＨＬＡ－Ａ２に特異的なＶｅｌｏｃｉＴ　ＴＣＲのα鎖およびβ鎖の可変領域（Ｖ）および結合領域（Ｊ）の遺伝子ファミリー

TCR ID	Vβ	Jβ	Vα	Jα
PN46909	6-6	1-1	38-1	26
PN46889	6-2	1-1	12-2	11
PN46733	6-1	1-1	13-2	26
PN46723	5-5	1-4	20-1	42
PN46714	5-5	1-6	20-1	42
PN46735	5-5	1-2	26-2	45
PN46678	5-5	1-4	19-1	18
PN46884	28-1	1-3	19-1	34
PN46914	28-1	1-5	19-1	23
PN46883	18-1	1-1	19-1	34
PN46857	18-1	1-1	19-1	47
PN46880	18-1	1-1	16-1	6
PN46871	13-1	1-5	21-1	24
PN46853	13-1	1-5	24-1	37
PN46731	13-1	1-1	13-1	26
PN46777	10-2	1-2	38-1	47
PN46797	10-2	1-2	38-1	47
PN46738	10-2	1-2	38-1	45

【表１０－１】

表１０：ＰＲＡＭＥ（４２５～４３３）／ＨＬＡ－Ａ２に特異的なＶｅｌｏｃｉＴ　ＴＣＲのα鎖およびβ鎖の可変領域（Ｖ）および結合領域（Ｊ）の遺伝子ファミリー

TCR ID	Vb	Jb	Va	Ja
PN42365	5-6	1-2	27-1	42-1
PN42879	5-6	1-2	27-1	48-1
PN42774	5-6	1-2	12-2	34-1
PN42498	5-6	1-2	27-1	42-1
PN42558	5-6	1-2	22-1	42-1
PN42386	5-6	1-2	27-1	42-1
PN42378	5-6	1-2	26-2	24-1
PN42776	5-6	1-2	26-2	24-1
PN42455	5-6	1-2	26-2	24-1
PN42840	5-6	1-2	27-1	42-1

【表１０－２】

PN42795	5-6	1-2	12-1	42-1
PN42870	5-6	1-2	27-1	45-1
PN42689	5-6	1-2	27-1	42-1
PN42888	28-1	1-2	24-1	49-1
PN42450	28-1	1-2	16-1	34-1
PN42750	28-1	1-2	26-2	24-1
PN42562	27-1	1-2	27-1	40-1
PN42483	27-1	1-4	27-1	42-1
PN42712	27-1	1-6	22-1	20-1
PN42561	27-1	1-2	26-2	49-1
PN42442	27-1	1-2	27-1	40-1
PN42476	27-1	1-4	26-2	24-1
PN42496	27-1	1-2	26-2	54-1
PN42655	27-1	1-2	26-2	24-1
PN42677	27-1	1-2	26-2	49-1
PN42706	27-1	1-2	22-1	40-1
PN42654	27-1	1-2	26-2	49-1
PN42441	27-1	1-1	26-2	49-1
PN42683	27-1	1-2	26-2	47-1
PN42845	27-1	1-1	27-1	20-1
PN42826	27-1	1-1	29/DV5	22-1
PN42707	27-1	1-1	13-2	26-1
PN42833	27-1	1-6	26-1	40-1
PN42762	27-1	1-1	26-2	44-1
PN42780	27-1	1-2	27-1	40-1
PN42746	27-1	1-1	13-2	26-1
PN42815	27-1	1-6	13-2	26-1
PN42711	27-1	1-6	22-1	20-1
PN42895	27-1	1-1	29/DV5	22-1
PN42610	13-1	1-5	12-2	26-1

【表１１】

表１１：ＰＲＡＭＥ（３１２～３２０）で特定されたＴＣＲアルファ可変鎖およびベータ可変鎖およびＣＤＲのアミノ酸配列識別子およびポリ核酸配列識別子。

	アミノ酸配列							ポリ核酸配列						
		α CDRs				β CDRs			α CDRs				β CDRs	
	Vα	CDR1	CDR2	CDR3	Vβ	CDR1	CDR2	CDR3	Vα	CDR1	CDR2	CDR3	Vβ	CDR1	CDR2	CDR3
TCR ID	配列番号								配列番号							
PN46678	217	1	2	3	219	4	5	6	218	109	110	111	220	112	113	114
PN46714	221	7	8	9	223	10	11	12	222	115	116	117	224	118	119	120
PN46723	225	13	14	15	227	16	17	18	226	121	122	123	228	124	125	126
PN46731	229	19	20	21	231	22	23	24	230	127	128	129	232	130	131	132
PN46733	233	25	26	27	235	28	29	30	234	133	134	135	236	136	137	138
PN46735	237	31	32	33	239	34	35	36	238	139	140	141	240	142	143	144
PN46738	241	37	38	39	243	40	41	42	242	145	146	147	244	148	149	150
PN46777	245	43	44	45	247	46	47	48	246	151	152	153	248	154	155	156
PN46797	249	49	50	51	251	52	53	54	250	157	158	159	252	160	161	162
PN46853	253	55	56	57	255	58	59	60	254	163	164	165	256	166	167	168
PN46857	257	61	62	63	259	64	65	66	258	169	170	171	260	172	173	174
PN46871	261	67	68	69	263	70	71	72	262	175	176	177	264	178	179	180
PN46880	265	73	74	75	267	76	77	78	266	181	182	183	268	184	185	186
PN46883	269	79	80	81	271	82	83	84	270	187	188	189	272	190	191	192
PN46884	273	85	86	87	275	88	89	90	274	193	194	195	276	196	197	198
PN46889	277	91	92	93	279	94	95	96	278	199	200	201	280	202	203	204
PN46909	281	97	98	99	283	100	101	102	282	205	206	207	284	208	209	210
PN46914	285	103	104	105	287	106	107	108	286	211	212	213	288	214	215	216

【表１２－１】

表１２：ＰＲＡＭＥ（４２５～４３３）で特定されたＴＣＲアルファ可変鎖およびベータ可変鎖およびＣＤＲのアミノ酸配列識別子およびポリ核酸配列識別子。

	アミノ酸配列								ポリ核酸配列							
		α CDRs				β CDRs				α CDRs				β CDRs		
	Vα	CDR1	CDR2	CDR3	Vβ	CDR1	CDR2	CDR3	Vα	CDR1	CDR2	CDR3	Vβ	CDR1	CDR2	CDR3
TCR ID	配列番号								配列番号							
PN42365	769	289	290	291	771	292	293	294	770	529	530	531	772	532	533	534
PN42378	773	295	296	297	775	298	299	300	774	535	536	537	776	538	539	540
PN42386	777	301	302	303	779	304	305	306	778	541	542	543	780	544	545	546
PN42441	781	307	308	309	783	310	311	312	782	547	548	549	784	550	551	552
PN42442	785	313	314	315	787	316	317	318	786	553	554	555	788	556	557	558
PN42450	789	319	320	321	791	322	323	324	790	559	560	561	792	562	563	564
PN42455	793	325	326	327	795	328	329	330	794	565	566	567	796	568	569	570
PN42476	797	331	332	333	799	334	335	336	798	571	572	573	800	574	575	576
PN42483	801	337	338	339	803	340	341	342	802	577	578	579	804	580	581	582
PN42496	805	343	344	345	807	346	347	348	806	583	584	585	808	586	587	588
PN42498	809	349	350	351	811	352	353	354	810	589	590	591	812	592	593	594
PN42558	813	355	356	357	815	358	359	360	814	595	596	597	816	598	599	600
PN42561	817	361	362	363	819	364	365	366	818	601	602	603	820	604	605	606
PN42562	821	367	368	369	823	370	371	372	822	607	608	609	824	610	611	612
PN42610	825	373	374	375	827	376	377	378	826	613	614	615	828	616	617	618
PN42654	829	379	380	381	831	382	383	384	830	619	620	621	832	622	623	624
PN42655	833	385	386	387	835	388	389	390	834	625	626	627	836	628	629	630
PN42677	837	391	392	393	839	394	395	396	838	631	632	633	840	634	635	636
PN42683	841	397	398	399	843	400	401	402	842	637	638	639	844	640	641	642

【表１２－２】

	アミノ酸配列									ポリ核酸配列								
		αCDRs				βCDRs				αCDRs				βCDRs				
	Vα	CDR1	CDR2	CDR3	Vβ	CDR1	CDR2	CDR3	Vα	CDR1	CDR2	CDR3	Vβ	CDR1	CDR2	CDR3
TCR ID	配列番号								配列番号							
PN42689	845	403	404	405	847	406	407	408	846	643	644	645	848	646	647	648
PN42706	849	409	410	411	851	412	413	414	850	649	650	651	852	652	653	654
PN42707	853	415	416	417	855	418	419	420	854	655	656	657	856	658	659	660
PN42711	857	421	422	423	859	424	425	426	858	661	662	663	860	664	665	666
PN42712	861	427	428	429	863	430	431	432	862	667	668	669	864	670	671	672
PN42746	865	433	434	435	867	436	437	438	866	673	674	675	868	676	677	678
PN42750	869	439	440	441	871	442	443	444	870	679	680	681	872	682	683	684
PN42762	873	445	446	447	875	448	449	450	874	685	686	687	876	688	689	690
PN42774	877	451	452	453	879	454	455	456	878	691	692	693	880	694	695	696
PN42776	881	457	458	459	883	460	461	462	882	697	698	699	884	700	701	702
PN42780	885	463	464	465	887	466	467	468	886	703	704	705	888	706	707	708
PN42795	889	469	470	471	891	472	473	474	890	709	710	711	892	712	713	714
PN42815	893	475	476	477	895	478	479	480	894	715	716	717	896	718	719	720
PN42826	897	481	482	483	899	484	485	486	898	721	722	723	900	724	725	726
PN42833	901	487	488	489	903	490	491	492	902	727	728	729	904	730	731	732
PN42840	905	493	494	495	907	496	497	498	906	733	734	735	908	736	737	738
PN42845	909	499	500	501	911	502	503	504	910	739	740	741	912	742	743	744
PN42870	913	505	506	507	915	508	509	510	914	745	746	747	916	748	749	750
PN42879	917	511	512	513	919	514	515	516	918	751	752	753	920	754	755	756
PN42888	921	517	518	519	923	520	521	522	922	757	758	759	924	760	761	762
PN42895	925	523	524	525	927	526	527	528	926	763	764	765	928	766	767	768

【０１９７】

実施例２．用量依存的なＴ細胞受容体の活性化

遺伝子破壊によって、内因性ＴＣＲαおよびＴＣＲβの発現を欠くＪｕｒｋａｔ細胞株を生成した。次いで、これらの細胞を、トランスジェニックＴＣＲ構築物の単一コピーＣｒｅリコンビナーゼ媒介性挿入を可能にするゲノムランディングパッド部位で操作した。次いで、活性化タンパク質１（ＡＰ１）応答エレメント駆動型のルシフェラーゼレポーターを、この親バイオアッセイ細胞株に組み込んだ。特定のＴＣＲバイオアッセイ株を、ＶｅｌｏｃｉＴ（登録商標）由来のＴＣＲα配列およびＴＣＲβ配列を発現する構築物のＣｒｅ媒介性挿入によって作製した。

【０１９８】

ＴＣＲ構築物を発現するＪｕｒｋａｔバイオアッセイ株を、蛍光活性化細胞選別（ＦＡＣＳ）を使用して選別して、均一にし、次いで、ペプチド－ＭＨＣ刺激アッセイで試験した。ＨＥＫ２９３Ｔ細胞（ＨＬＡ－Ａ２＊０１）を、抗原性ＰＲＡＭＥペプチド（ＰＲＡＭＥ４２５～４３３；配列番号９３０）または無関係なＨＬＡ－Ａ２限定ペプチド（ＳＬＬＭＷＩＴＱＣ；配列番号９５３）の様々な希釈液を含むアッセイウェルに播種した。これらの希釈液は、表１３に示されるように作製した。

【表１３】

表１３：抗ＰＲＡＭＥ　ＴＣＲの用量応答を試験するためのペプチド希釈液

希釈	濃度(μM)	無関係なペプチド(μg/ml)	PRAME(425~433)ペプチド(μg/ml)
1	100	109	98.9
2	20	21.8	19.8
3	4	4.4	4.0
4	0.8	0.87	0.79
5	0.16	0.17	0.16
6	0.032	0.035	0.032
7	0.0064	0.0070	0.0063
8	0.00128	0.0014	0.0013
9	0.000256	0.00028	0.00025
10	0.0000512	5.6E-5	5.1E-5
11	0.00001024	1.1E-5	1.0E-5
12	0(ペプチドなし)	0	0

【０１９９】

２時間のインキュベーション後、操作されたＪｕｒｋａｔ細胞を、３：１のＪｕｒｋａｔ細胞：２９３Ｔ細胞比でウェルに添加し、さらに５時間インキュベーションした。ルシフェラーゼレポーターの活性を、アッセイウェルにおけるエンドポイント発光出力を測定することによって決定した。ＰＲＡＭＥ特異的ＴＣＲは、同族ペプチドでパルスされたＨＬＡ－Ａ２＊０１　ＨＥＫ２９３Ｔ細胞に応答して、用量依存的なＡＰ１レポーターの活性化を媒介したが、無関係なペプチドでパルスされた細胞では、それがみられなかった。以下の表１４に、ＥＣ５０データを示す。

【表１４－１】

表１４：Ｊｕｒｋａｔ細胞バイオアッセイにおけるＨＬＡ－Ａ２／ＰＲＡＭＥ（４２５～４３３）特異的ＴＣＲの抗原特異的応答（陰性対照に対して正規化）

TCR ID	EC50(μM)
PN42365	0.01594
PN42386	0.02711
PN42441	0.8205
PN42442	0.2324
PN42450	0.03355
PN42483	*
PN42496	0.02937
PN42498	0.002418
PN42558	0.2614
PN42561	0.0137
PN42562	0.02807
PN42610	*
PN42654	*
PN42655	
PN42677	*
PN42683	*
PN42689	0.0095
PN42706	0.7274
PN42707	0.01182
PN42711	0.05688
PN42712	0.01329
PN42746	0.04598
PN42762	114.8
PN42774	0.8757

【表１４－２】

PN42780	1.255
PN42795	0.2454
PN42815	0.1261
PN42826	4.915
PN42833	0.04786
PN42840	0.03092
PN42845	0.911
PN42870	0.1302
PN42879	*
PN42888	0.0119
PN42895	0.94

＊アッセイにおいて、陰性対照を上回らなかったか、または応答しなかった

【０２００】

均等物

当業者は、日常的な実験のみを使用して、本明細書に記載の本発明の特定の実施形態との多くの均等物を認識するか、または確認することができ、かかる均等物は、以下の特許請求に包含されることが意図される。本出願全体を通して引用されるすべての参考文献、特許、および公開された特許出願の内容は、参照により本明細書に組み込まれる。

【配列表】

20235114170000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/014490

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07K14/47 A61K35/17 C07K14/725
ADD.

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)
C07K A61K

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)
EPO-Internal, WPI Data, Sequence Search, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2016/142783 A2 (LEIDEN UNIV MEDICAL CENTER [NL]) 15 September 2016 (2016-09-15) page 7, line 4 - page 8, line 2 page 125, line 13 - line 15 page 151, line 6 - line 14 claims 5,51,154 ----- -/--	1-13, 27-54, 69-72

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] 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

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"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)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"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

"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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
24 April 2021	02/07/2021

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Niebuhr-Ebel, K

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/014490

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	AMIR A L ET AL: "PRAME-specific Allo-HLA-restricted T cells with potent antitumor reactivity useful for therapeutic T-cell receptor gene transfer", CLINICAL CANCER RESEARCH, AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, US, vol. 17, no. 17, 1 September 2011 (2011-09-01), pages 5615-5625, XP002760143, ISSN: 1078-0432, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1066 [retrieved on 2011-07-19] abstract page 5617, left-hand column, paragraph 1 page 5618; figures 1C,E -----	1-13, 27-54, 69-72
A	DOMENICO ORLANDO ET AL: "Adoptive immunotherapy using PRAME-specific T cells in medulloblastoma", CANCER RESEARCH, 1 January 2010 (2010-01-01), XP055498834, US ISSN: 0008-5472, DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-3140 abstract page 3337, right-hand column, last paragraph - page 3338, left-hand column, paragraph 1 -----	1-13, 27-54, 69-72
A	MARIEKE GRIFFIOEN ET AL: "Detection and functional analysis of CD8+ T cells specific for PRAME: a target for T-cell therapy", CLINICAL CANCER RESEARCH, AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, US, vol. 12, no. 10, 15 May 2006 (2006-05-15), pages 3130-3136, XP002674825, ISSN: 1078-0432, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-2578 abstract page 3132, left-hand column, paragraph 1 ----- -/--	1-13, 27-54, 69-72

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/014490

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KESSLER J H ET AL: "Efficient identification of novel HLA-A(*)0201-presented cytotoxic T lymphocyte epitopes in the widely expressed tumor antigen PRAME by proteasome-mediated digestion analysis", JOURNAL OF EXPERIMENTAL MEDICINE, ROCKEFELLER UNIVERSITY PRESS, US, vol. 193, no. 1, 1 January 2001 (2001-01-01), pages 73-88, XP002339970, ISSN: 0022-1007, DOI: 10.1084/JEM.193.1.73 abstract page 76; table 1 page 79; figure 1 -----	1-13, 27-54, 69-72
A	KESSLER JH AND C J M MELIEF: "Identification of T-cell epitopes for cancer immunotherapy", LEUKEMIA, STOCKTON PRESS, LONDON, vol. 21, no. 9, 1 September 2007 (2007-09-01), pages 1859-1874, XP002663049, ISSN: 0887-6924, DOI: 10.1038/SJ.LEU.2404787 [retrieved on 2007-07-05] abstract page 1865; table 2B page 1866; table 3 -----	1-13, 27-54, 69-72

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2021/014490

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. [X] forming part of the international application as filed:

      [X] in the form of an Annex C/ST.25 text file.

      [ ] on paper or in the form of an image file.

   b. [ ] furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

   c. [ ] furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

      [ ] in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).

      [ ] on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. [ ] In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2021/014490

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:

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 additional sheet

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 an 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.:

1-13, 41-54(completely); 27-40, 69-72(partially)

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.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (April 2005)

International Application No. PCT/US2021/014490

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-13, 41-54(completely); 27-40, 69-72(partially)

T cell receptor (TCR) that binds specifically to an HLA-A2 presented preferentially expressed antigen in melanoma (PRAME) peptide comprising the amino acid sequence of RLDQLLRHV (SEQ ID NO:929) (PRAME 312-320), cells expressing said TCRs and methods of treatment PRAME-associated disorders with such cells

---

2-41. claims: 14-26, 55-68(completely); 27-40, 69-72(partially)

As above, wherein the TCR binds specifically to a PRAME peptide comprising the amino acid sequence of SLLQHLIGL (SEQ ID NO:930) (PRAME 425-433)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2021/014490

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2016142783 A2	15-09-2016	AU 2016230828 A1	03-08-2017
		CA 2978171 A1	15-09-2016
		EP 3268014 A2	17-01-2018
		HK 1249424 A1	02-11-2018
		JP 2018510627 A	19-04-2018
		JP 2021090466 A	17-06-2021
		JP 2021090467 A	17-06-2021
		US 2016263155 A1	15-09-2016
		US 2020054678 A1	20-02-2020
		WO 2016142783 A2	15-09-2016

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
C12N	*5/10*	*(2006.01)*	C12N	5/10		
C12N	*15/64*	*(2006.01)*	C12N	15/64	Z	
A61K	*38/16*	*(2006.01)*	A61K	38/16		
A61K	*35/12*	*(2015.01)*	A61K	35/12		
A61P	*43/00*	*(2006.01)*	A61P	43/00	111	
A61P	*35/00*	*(2006.01)*	A61P	35/00		
A61P	*35/02*	*(2006.01)*	A61P	35/02		
A61K	*45/00*	*(2006.01)*	A61K	45/00		

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,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁理士　石川 大輔

(74)代理人　230113332

弁護士　山本 健策

(72)発明者　バウワーマン， ナタリー

アメリカ合衆国 ニューヨーク １０５９１， タリータウン， オールド ソー ミル リバー ロード ７７７， リジェネロン ファーマシューティカルズ， インコーポレイテッド 気付

(72)発明者　ハンセン， ジョアンナ

アメリカ合衆国 ニューヨーク １０５９１， タリータウン， オールド ソー ミル リバー ロード ７７７， リジェネロン ファーマシューティカルズ， インコーポレイテッド 気付

Fターム（参考）　4B065　AA91X AA91Y AB01 AC14 BA02 BA21 CA24 CA44

4C084　AA02 AA07 AA19 BA01 BA08 BA44 CA53 MA52 MA56 MA65 MA66 NA05 NA14 ZB26 ZB27 ZC41

4C087　AA01 AA02 BB65 MA02 MA52 MA56 MA65 MA66

4H045　AA10 AA30 BA10 CA40 DA50 EA20 FA74