(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2019-500394
(P2019-500394A)
(43)公表日　平成31年1月10日(2019.1.10)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
A61K 35/17	***(2015.01)***	A61K	35/17	Z	4B050
A61K 45/00	***(2006.01)***	A61K	45/00		4B065
A61P 35/00	***(2006.01)***	A61P	35/00		4C063
A61P 35/02	***(2006.01)***	A61P	35/02		4C069
A61K 35/761	***(2015.01)***	A61K	35/761		4C076

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 331 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2018-534665 (P2018-534665)
(86)(22)出願日　平成28年12月30日 (2016.12.30)
(85)翻訳文提出日　平成30年8月27日 (2018.8.27)
(86)国際出願番号　PCT/CN2016/113612
(87)国際公開番号　WO2017/114497
(87)国際公開日　平成29年7月6日 (2017.7.6)
(31)優先権主張番号　PCT/CN2015/099882
(32)優先日　平成27年12月30日 (2015.12.30)
(33)優先権主張国　中国 (CN)

(71)出願人　504389991
ノバルティス　アーゲー
スイス国　バーゼル　リヒトシュトラーセ　３５
(71)出願人　500429103
ザ　トラスティーズ　オブ　ザ　ユニバーシティ　オブ　ペンシルバニア
アメリカ合衆国　ペンシルバニア　１９１０４－６２８３，　フィラデルフィア，チェスナット　ストリート　３１６０，スイート　２００
(74)代理人　100106518
弁理士　松谷　道子
(74)代理人　100156144
弁理士　落合　康

最終頁に続く

(54)【発明の名称】有効性が増強された免疫エフェクター細胞治療

(57)【要約】
本発明は、一般に、疾患、例えば、腫瘍抗原の発現と関連する疾患を有する対象の処置のための、例えば、キメラ抗原受容体(ＣＡＲ)を発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)の使用および製造と組み合わせた、ＬＳＤ１阻害剤の使用に関する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
対象を処置する方法であって、該対象にＬＳＤ１阻害剤およびＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞の集団を投与することを含む、方法。
【請求項２】
ａ)ＬＳＤ１阻害剤を、対象が該免疫エフェクター細胞の集団を投与される前に投与する；
ｂ)ＬＳＤ１阻害剤を、該免疫エフェクター細胞の集団と同時に投与する；
ｃ)ＬＳＤ１阻害剤を、対象が該免疫エフェクター細胞の集団を投与された後に投与する；または
ｄ)ａ)、ｂ)および／またはｃ)の任意の組み合わせである、
請求項１に記載の方法。
【請求項３】
ＬＳＤ１阻害剤が、対象が該免疫エフェクター細胞の集団を投与される前に投与され、ここで、ＬＳＤ１阻害剤の該投与は、該免疫エフェクター細胞の集団の投与期間中継続される、請求項２に記載の方法。
【請求項４】
ＬＳＤ１阻害剤の投与が、該ＬＳＤ１阻害剤非存在下の該免疫エフェクター細胞投与の同等集団と比較して、該免疫エフェクターの集団の抗腫瘍効果を高めるのに十分な量である、請求項３に記載の方法。
【請求項５】
ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞の集団、例えば、ＣＡＲＴ１９(例えば、ＣＴＬ０１９)の治療有効性を高める方法であって、該細胞におけるＬＳＤ１の活性または発現を、一過性にまたは持続性に、減少させる手順を含む、方法。
【請求項６】
該細胞におけるＬＳＤ１の活性または発現を減少させる手順が、細胞とＬＳＤ１阻害剤の接触を含む、請求項５に記載の方法。
【請求項７】
ＬＳＤ１阻害剤の投与または接触が、所望によりＬＳＤ１阻害剤と接触していない細胞と比較して、
１)ナイーブＴ細胞、例えば、T_{SCM}細胞の割合増加；
２)ナイーブＴ細胞、例えば、T_{SCM}細胞の数増加；
３)T_{EM}細胞の数減少；
４)T_{EM}細胞の割合減少；
５)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＤ６２Ｌ＋Ｔ細胞の割合増加；
６)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＤ６２Ｌ＋Ｔ細胞の数増加；
７)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＣＲ７＋Ｔ細胞の割合増加；
８)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＣＲ７＋Ｔ細胞の数増加；
９)ＰＤ－１陽性免疫エフェクター細胞の割合減少；
１０)ＰＤ－１陰性免疫エフェクター細胞／ＰＤ－１陽性免疫エフェクター細胞の比増加；
１１)ＰＤ－１＋／Ｌａｇ３＋／Ｔｉｍ３＋免疫エフェクター細胞の割合減少；
１２)ＰＤ－１－／Ｌａｇ３－／Ｔｉｍ３－免疫エフェクター細胞対ＰＤ－１＋／Ｌａｇ３＋／Ｔｉｍ３＋免疫エフェクター細胞の比増加；
１３)免疫エフェクター細胞の増殖増加；
１４)該免疫エフェクター細胞の集団からのサイトカイン(例えば、ＩＦＮｇおよび／またはＩＬ－２)産生増加；または
１５)上記の２以上の組み合わせ；
をもたらす、請求項１～４または６の何れかに記載の方法。
【請求項８】

対象を処置する方法であって、
ａ)対象にＬＳＤ１阻害剤を投与し；
ｂ)該ＬＳＤ１阻害剤の投与後、手順ａ)の対象から免疫エフェクター細胞の集団を採取し；
ｃ)該免疫エフェクター細胞の集団をエクスビボで利用可能とし；
ｄ)該エクスビボの免疫エフェクター細胞の集団とＬＳＤ１阻害剤を接触させ、ここで、ＬＳＤ１阻害剤との接触が、免疫エフェクター細胞のエクスビボ非接触集団と比較して、次の
１)ナイーブＴ細胞、例えば、T_{SCM}細胞の割合増加；
２)ナイーブＴ細胞、例えば、T_{SCM}細胞の数増加；
３)T_{EM}細胞の数減少；
４)T_{EM}細胞の割合減少；
５)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＤ６２Ｌ＋Ｔ細胞の割合増加；
６)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＤ６２Ｌ＋Ｔ細胞の数増加；
７)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＣＲ７＋Ｔ細胞の割合増加；
８)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＣＲ７＋Ｔ細胞の数増加；
９)ＰＤ－１陽性免疫エフェクター細胞の割合減少；
１０)ＰＤ－１陰性免疫エフェクター細胞／ＰＤ－１陽性免疫エフェクター細胞の比増加；
１１)ＰＤ－１＋／Ｌａｇ３＋／Ｔｉｍ３＋免疫エフェクター細胞の割合減少；
１２)ＰＤ－１－／Ｌａｇ３－／Ｔｉｍ３－免疫エフェクター細胞対ＰＤ－１＋／Ｌａｇ３＋／Ｔｉｍ３＋免疫エフェクター細胞の比増加；
１３)免疫エフェクター細胞の増殖増加；
１４)該免疫エフェクター細胞の集団からのサイトカイン(例えば、ＩＦＮｇおよび／またはＩＬ－２)産生増加；または
１５)上記の２以上の組み合わせ
の１以上を生じさせ；そして
ｅ)免疫エフェクター細胞の集団を対象に投与する
ことを含む、方法。

【請求項９】
ｅ)の手順がさらにＬＳＤ１阻害剤をｅ)の対象に投与することを含む、請求項８に記載の方法。

【請求項１０】
さらにＣＡＲをコードする核酸を免疫エフェクター細胞のエクスビボ集団の細胞に挿入する手順を含む、請求項８または９に記載の方法。

【請求項１１】
免疫エフェクター細胞の集団を製造する方法であって、
ａ)免疫エフェクター細胞の集団とＬＳＤ１阻害剤を接触させ；
それにより免疫エフェクター細胞の集団を製造し、
ここで、ＬＳＤ１阻害剤との接触が、非接触免疫エフェクター細胞の集団と比較して、次の
１)ナイーブＴ細胞、例えば、T_{SCM}細胞の割合増加；
２)ナイーブＴ細胞、例えば、T_{SCM}細胞の数増加；
３)T_{EM}細胞の数減少；
４)T_{EM}細胞の割合減少；
５)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＤ６２Ｌ＋Ｔ細胞の割合増加；
６)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＤ６２Ｌ＋Ｔ細胞の数増加；
７)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＣＲ７＋Ｔ細胞の割合増加；
８)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＣＲ７＋Ｔ細胞の数増加；
９)ＰＤ－１陽性免疫エフェクター細胞の割合減少；

１０)ＰＤ－１陰性免疫エフェクター細胞／ＰＤ－１陽性免疫エフェクター細胞の比増加；
１１)ＰＤ－１＋／Ｌａｇ３＋／Ｔｉｍ３＋免疫エフェクター細胞の割合減少；
１２)ＰＤ－１－／Ｌａｇ３－／Ｔｉｍ３－免疫エフェクター細胞対ＰＤ－１＋／Ｌａｇ３＋／Ｔｉｍ３＋免疫エフェクター細胞の比増加；
１３)免疫エフェクター細胞の増殖増加；
１４)該免疫エフェクター細胞の集団からのサイトカイン(例えば、ＩＦＮｇおよび／またはＩＬ－２)産生増加；または
１５)上記の２以上の組み合わせ；
の１以上を生じさせる、方法。

【請求項１２】
さらにｂ)ＣＡＲをコードする核酸を免疫エフェクター細胞の集団の細胞に挿入する手順を含む、請求項１１に記載の方法。

【請求項１３】
該手順ａ)の接触が、該手順ｂ)の挿入の
１)前；
２)同時；
３)後；または
４)上記１)～３)の２以上の任意の組み合わせ；
で行う、請求項１２に記載の方法。

【請求項１４】
手順ａ)の接触および所望により手順ｂ)の挿入が、エクスビボである、請求項１１～１３の何れかに記載の方法。

【請求項１５】
請求項１１～１４の何れかに記載の方法により製造された、免疫エフェクター細胞の集団。

【請求項１６】
キメラ抗原受容体(ＣＡＲ)を発現するように改変された免疫エフェクター細胞の集団であって、ＣＡＲが抗原結合ドメイン、膜貫通ドメインおよび細胞内シグナル伝達ドメインを含み、ここで、該細胞におけるＬＳＤ１の発現および／または機能が低減または排除されている、免疫エフェクター細胞の集団。

【請求項１７】
ＬＳＤ１阻害剤を含む、請求項１６に記載の免疫エフェクター細胞の集団。

【請求項１８】
免疫エフェクター細胞の集団がＬＳＤ１阻害剤と接触されている、請求項１６に記載の免疫エフェクター細胞の集団。

【請求項１９】
免疫エフェクター細胞の集団がＴ細胞またはＮＫ細胞を含む、例えば、これからなる、請求項１～１８の何れかに記載の方法または免疫エフェクター細胞の集団。

【請求項２０】
免疫エフェクター細胞の集団がＴ細胞を含む、例えば、これからなる、請求項１９に記載の方法または免疫エフェクター細胞の集団。

【請求項２１】
Ｔ細胞がＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞、ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞またはこれらの組み合わせである、請求項２０に記載の方法または免疫エフェクター細胞の集団。

【請求項２２】
免疫エフェクター細胞がヒト細胞である、請求項１～２１の何れかに記載の方法または免疫エフェクター細胞の集団。

【請求項２３】
ＣＡＲが抗原結合ドメイン(これは所望により抗体または抗体フラグメント、ＴＣＲま

たはＴＣＲフラグメントである)、膜貫通ドメインおよび細胞内シグナル伝達ドメイン(これは所望により共刺激ドメインおよび／または一次シグナル伝達ドメインを含む細胞内シグナル伝達ドメインである)を含む、請求項１～７、１０、１２～１４または１８～２２の何れかに記載の方法または請求項１５～２２の何れかに記載の免疫エフェクター細胞の集団。

【請求項２４】

抗原結合ドメインがＴＳＨＲ、ＣＤ１９、ＣＤ１２３、ＣＤ２２、ＣＤ３０、ＣＤ１７１、ＣＳ－１、ＣＬＬ－１、ＣＤ３３、ＥＧＦＲｖIII、ＧＤ２、ＧＤ３、ＢＣＭＡ、Ｔｎ　Ａｇ、ＰＳＭＡ、ＲＯＲ１、ＦＬＴ３、ＦＡＰ、ＴＡＧ７２、ＣＤ３８、ＣＤ４４ｖ６、ＣＥＡ、ＥＰＣＡＭ、Ｂ７Ｈ３、キット、ＩＬ－１３Ｒａ２、メソテリン、ＩＬ－１１Ｒａ、ＰＳＣＡ、ＰＲＳＳ２１、ＶＥＧＦＲ２、ルイスＹ、ＣＤ２４、ＰＤＧＦＲ－ベータ、ＳＳＥＡ－４、ＣＤ２０、葉酸受容体アルファ、ＥＲＢＢ２(Ｈｅｒ２／ｎｅｕ)、ＭＵＣ１、ＥＧＦＲ、ＮＣＡＭ、プロスターゼ、ＰＡＰ、ＥＬＦ２Ｍ、エフリンＢ２、ＩＧＦ－Ｉ受容体、ＣＡＩＸ、ＬＭＰ２、ｇｐ１００、ｂｃｒ－ａｂｌ、チロシナーゼ、ＥｐｈＡ２、フコシルＧＭ１、ｓＬｅ、ＧＭ３、ＴＧＳ５、ＨＭＷＭＡＡ、ｏ－アセチル－ＧＤ２、葉酸受容体ベータ、ＴＥＭ１／ＣＤ２４８、ＴＥＭ７Ｒ、ＣＬＤＮ６、ＧＰＲＣ５Ｄ、ＣＸＯＲＦ６１、ＣＤ９７、ＣＤ１７９ａ、ＡＬＫ、ポリシアル酸、ＰＬＡＣ１、ＧｌｏｂｏＨ、ＮＹ－ＢＲ－１、ＵＰＫ２、ＨＡＶＣＲ１、ＡＤＲＢ３、ＰＡＮＸ３、ＧＰＲ２０、ＬＹ６Ｋ、ＯＲ５１Ｅ２、ＴＡＲＰ、ＷＴ１、ＮＹ－ＥＳＯ－１、ＬＡＧＥ－１ａ、ＭＡＧＥ－Ａ１、レグマイン、ＨＰＶ　Ｅ６、Ｅ７、ＭＡＧＥＡ１、ＥＴＶ６－ＡＭＬ、精子タンパク質１７、ＸＡＧＥ１、Ｔｉｅ　２、ＭＡＤ－ＣＴ－１、ＭＡＤ－ＣＴ－２、Ｆｏｓ関連抗原１、ｐ５３、ｐ５３変異体、プロステイン、サバイビンおよびテロメラーゼ、ＰＣＴＡ－１／ガレクチン８、メランＡ／ＭＡＲＴ１、Ｒａｓ変異体、ｈＴＥＲＴ、肉腫転座切断点、ＭＬ－ＩＡＰ、ＥＲＧ(ＴＭＰＲＳＳ２　ＥＴＳ融合遺伝子)、ＮＡ１７、ＰＡＸ３、アンドロゲン受容体、サイクリンＢ１、ＭＹＣＮ、ＲｈｏＣ、ＴＲＰ－２、ＣＹＰ１Ｂ１、ＢＯＲＩＳ、ＳＡＲＴ３、ＰＡＸ５、ＯＹ－ＴＥＳ１、ＬＣＫ、ＡＫＡＰ－４、ＳＳＸ２、ＲＡＧＥ－１、ヒトテロメラーゼ逆転写酵素、ＲＵ１、ＲＵ２、腸カルボキシルエステラーゼ、ｍｕｔ　ｈｓｐ７０－２、ＣＤ７９ａ、ＣＤ７９ｂ、ＣＤ７２、ＬＡＩＲ１、ＦＣＡＲ、ＬＩＬＲＡ２、ＣＤ３００ＬＦ、ＣＬＥＣ１２Ａ、ＢＳＴ２、ＥＭＲ２、ＬＹ７５、ＧＰＣ３、ＦＣＲＬ５およびＩＧＬＬ１からなる群から選択される腫瘍抗原に結合する、請求項２３に記載の方法または免疫エフェクター細胞の集団。

【請求項２５】

腫瘍抗原がＣＤ１９またはＢＣＭＡである、請求項２４に記載の方法または免疫エフェクター細胞の集団。

【請求項２６】

抗原結合ドメインが

(ｉ)表６～９に示すＣＤ１９結合ドメインのアミノ酸配列、例えば、表９に示すＣＴＬ０１９　ｓｃＦｖドメインのアミノ酸配列または配列番号９５７のアミノ酸配列またはそれと少なくとも９５％同一のアミノ酸配列；

(ii)表６～９に示すヒト化ＣＤ１９結合ドメインのアミノ酸配列、例えば、表９に示すＣＡＲ２　ｓｃＦｖドメインのアミノ酸配列または配列番号８９８のアミノ酸配列またはそれと少なくとも９５％同一のアミノ酸配列；または

(iii)表１１Ａ～１１Ｂに示すＢＣＭＡ結合ドメインのアミノ酸配列、例えば、表１１Ａに示す１３９１０９　ｓｃＦｖドメインのアミノ酸配列または配列番号９６７のアミノ酸配列またはそれと少なくとも９５％同一のアミノ酸配列

を含む抗体または抗体フラグメントであるか；または

ＣＡＲが

(ｉ)表６～９に示すＣＤ１９　ＣＡＲのアミノ酸配列、例えば、表９に示すＣＴＬ０１９のアミノ酸配列または配列番号９５６のアミノ酸配列またはそれと少なくとも９５％同一のアミノ酸配列；

(ii)表６～９に示すヒト化ＣＤ１９　ＣＡＲのアミノ酸配列、例えば、表９に示すＣＡＲ２のアミノ酸配列または配列番号９０２のアミノ酸配列またはそれと少なくとも９５％同一のアミノ酸配列；または
(iii)表１１Ａ～１１Ｂに示すＢＣＭＡ　ＣＡＲのアミノ酸配列、例えば、表１１Ａに示す１３９１０９　ＣＡＲのアミノ酸配列または配列番号９７１のアミノ酸配列またはそれと少なくとも９５％同一のアミノ酸配列
を含む、請求項２５に記載の方法または免疫エフェクター細胞の集団。
【請求項２７】
膜貫通ドメインが
(ｉ)配列番号１２のアミノ酸配列に少なくとも１、２または３修飾を有するが、修飾が２０、１０または５を超えないアミノ酸配列または配列番号１２のアミノ酸配列と９５～９９％同一性を有する配列；または
(ii)配列番号１２の配列
を含む、請求項２３～２６の何れかに記載の方法または免疫エフェクター細胞の集団。
【請求項２８】
抗原結合ドメインがヒンジ領域により膜貫通ドメインに結合され、ここで、該ヒンジ領域は、配列番号２または配列番号６またはそれと９５～９９％同一性を有する配列を含む、請求項２３～２７の何れかに記載の方法または免疫エフェクター細胞の集団。
【請求項２９】
細胞内シグナル伝達ドメインが一次シグナル伝達ドメインおよび／または共刺激シグナル伝達ドメインを含み、ここで、一次シグナル伝達ドメインがＣＤ３ゼータ、ＣＤ３ガンマ、ＣＤ３デルタ、ＣＤ３イプシロン、共通ＦｃＲガンマ(ＦＣＥＲ１Ｇ)、ＦｃＲベータ(ＦｃイプシロンＲ１ｂ)、ＣＤ７９ａ、ＣＤ７９ｂ、ＦｃガンマＲＩＩａ、ＤＡＰ１０またはＤＡＰ１２から選択されるタンパク質の機能的シグナル伝達ドメインを含む、請求項２３～２８の何れかに記載の方法または免疫エフェクター細胞の集団。
【請求項３０】
一次シグナル伝達ドメインが
(ｉ)配列番号１８または配列番号２０のアミノ酸配列に少なくとも１、２または３修飾を有するが、修飾が２０、１０または５を超えないアミノ酸配列または配列番号１８または配列番号２０のアミノ酸配列と９５～９９％同一性を有する配列；または
(ii)配列番号１８または配列番号２０のアミノ酸配列
を含む、請求項２３～２９の何れかに記載の方法または免疫エフェクター細胞の集団。
【請求項３１】
細胞内シグナル伝達ドメインが共刺激シグナル伝達ドメインまたは一次シグナル伝達ドメインおよび共刺激シグナル伝達ドメインを含み、ここで、共刺激シグナル伝達ドメインがＣＤ２７、ＣＤ２８、４－１ＢＢ(ＣＤ１３７)、ＯＸ４０、ＣＤ３０、ＣＤ４０、ＰＤ－１、ＩＣＯＳ、リンパ球機能関連抗原－１(ＬＦＡ－１)、ＣＤ２、ＣＤ７、ＬＩＧＨＴ、ＮＫＧ２Ｃ、Ｂ７－Ｈ３、ＣＤ８３と特異的に結合するリガンド、ＣＤＳ、ＩＣＡＭ－１、ＧＩＴＲ、ＢＡＦＦＲ、ＨＶＥＭ(ＬＩＧＨＴＲ)、ＳＬＡＭＦ７、ＮＫｐ８０(ＫＬＲＦ１)、ＣＤ１６０、ＣＤ１９、ＣＤ４、ＣＤ８アルファ、ＣＤ８ベータ、ＩＬ２Ｒベータ、ＩＬ２Ｒガンマ、ＩＬ７Ｒアルファ、ＩＴＧＡ４、ＶＬＡ１、ＣＤ４９ａ、ＩＴＧＡ４、ＩＡ４、ＣＤ４９Ｄ、ＩＴＧＡ６、ＶＬＡ－６、ＣＤ４９ｆ、ＩＴＧＡＤ、ＣＤ１１ｄ、ＩＴＧＡＥ、ＣＤ１０３、ＩＴＧＡＬ、ＣＤ１１ａ、ＬＦＡ－１、ＩＴＧＡＭ、ＣＤ１１ｂ、ＩＴＧＡＸ、ＣＤ１１ｃ、ＩＴＧＢ１、ＣＤ２９、ＩＴＧＢ２、ＣＤ１８、ＬＦＡ－１、ＩＴＧＢ７、ＴＮＦＲ２、ＴＲＡＮＣＥ／ＲＡＮＫＬ、ＤＮＡＭ１(ＣＤ２２６)、ＳＬＡＭＦ４(ＣＤ２４４、２Ｂ４)、ＣＤ８４、ＣＤ９６(Ｔａｃｔｉｌｅ)、ＣＥＡＣＡＭ１、ＣＲＴＡＭ、Ｌｙ９(ＣＤ２２９)、ＣＤ１６０(ＢＹ５５)、ＰＳＧＬ１、ＣＤ１００(ＳＥＭＡ４Ｄ)、ＣＤ６９、ＳＬＡＭＦ６(ＮＴＢ－Ａ、Ｌｙ１０８)、ＳＬＡＭ(ＳＬＡＭＦ１、ＣＤ１５０、ＩＰＯ－３)、ＢＬＡＭＥ(ＳＬＡＭＦ８)、ＳＥＬＰＬＧ(ＣＤ１６２)、ＬＴＢＲ、ＬＡＴ、ＧＡＤＳ、ＳＬＰ－７６、ＰＡＧ／Ｃｂｐ、ＮＫｐ４

４、ＮＫｐ３０、ＮＫｐ４６およびＮＫＧ２Ｄからなる群から選択されるタンパク質の機能的シグナル伝達ドメインを含む、請求項２３～３０の何れかに記載の方法または免疫エフェクター細胞の集団。

【請求項３２】

共刺激シグナル伝達ドメインが配列番号１４または配列番号１６のアミノ酸配列に少なくとも１、２または３修飾を有するが、修飾が２０、１０または５を超えないアミノ酸配列または配列番号１４または配列番号１６のアミノ酸配列と９５～９９％同一性を有する配列を含む、請求項２３～３１の何れかに記載の方法または免疫エフェクター細胞の集団。

【請求項３３】

共刺激シグナル伝達ドメインが配列番号１４または配列番号１６の配列を含む、請求項２３～３２の何れかに記載の方法または免疫エフェクター細胞の集団。

【請求項３４】

細胞内ドメインが配列番号１４または配列番号１６の配列および配列番号１８または配列番号２０の配列を含み、ここで、これら細胞内シグナル伝達ドメインを含む配列は同じフレームにかつ単一ポリペプチド鎖として発現される、請求項２３～３３の何れかに記載の方法または免疫エフェクター細胞の集団。

【請求項３５】

ＣＡＲが配列番号２を含む、例えば、それからなるリーダー配列を含む、請求項２３～３４の何れかに記載の方法または免疫エフェクター細胞の集団。

【請求項３６】

ＬＳＤ１阻害剤が(１)ＬＳＤ１遺伝子またはその対応する制御要素の１以上の部位を標的とする遺伝子編集系；(２)ＬＳＤ１遺伝子の標的配列に相補性の配列を含む核酸(例えば、ｓｉＲＮＡまたはｓｈＲＮＡまたはアンチセンスオリゴヌクレオチド)；(３)タンパク質(例えば、ドミナントネガティブＬＳＤ１、例えば、触媒的不活性ＬＳＤ１またはＬＳＤ１のドミナントネガティブ結合パートナー)；(４)小分子；(５)(１)～(３)の何れかをコードする核酸；または(６)(１)～(５)の任意の組み合わせである、請求項１～３５の何れかに記載の方法または免疫エフェクター細胞の集団。

【請求項３７】

ＬＳＤ１阻害剤が、例えば、配列番号[４３]～配列番号[８２]から選択される、表１に示すＬＳＤ１遺伝子の標的配列に相補性の配列を含むｓｈＲＮＡまたはｓｉＲＮＡである、請求項３６に記載の方法または免疫エフェクター細胞の集団。

【請求項３８】

ＬＳＤ１阻害剤が、表１の抗ＬＳＤ１　ｓｈＲＮＡをコードする任意の配列を含む核酸によりコードされる、例えば、配列番号[８３]～配列番号[１２２]から選択される配列を含む核酸によりコードされるｓｈＲＮＡコードである、請求項３６に記載の方法または免疫エフェクター細胞の集団。

【請求項３９】

ＬＳＤ１阻害剤が表１の抗ＬＳＤ１　ｓｈＲＮＡをコードする任意の配列、例えば、配列番号[８３]～配列番号[１２２]から選択される配列を含む核酸である、請求項３６に記載の方法または免疫エフェクター細胞の集団。

【請求項４０】

該核酸がベクターに配置される、請求項３９に記載の方法または免疫エフェクター細胞の集団。

【請求項４１】

ベクターがさらに該核酸に操作可能に結合したＵ６またはＨ１プロモーターを含む、請求項４０に記載の方法または免疫エフェクター細胞の集団。

【請求項４２】

ベクターがレトロウイルスベクター、レンチウイルスベクター、アデノウイルスベクター、アデノ随伴ウイルス(ＡＡＶ)ベクター、単純ヘルペスウイルス(ＨＳＶ)ベクター、プ

ラスミド、ミニサークル、ナノプラスミドまたはＲＮＡベクターである、請求項４０～４１の何れかに記載の方法または免疫エフェクター細胞の集団。
【請求項４３】
ベクターがさらにＣＡＲをコードする配列を含む、請求項４０～４２の何れかに記載の方法または免疫エフェクター細胞の集団。
【請求項４４】
ＬＳＤ１阻害剤がＣＲＩＳＰＲゲノム編集系、亜鉛フィンガーヌクレアーゼゲノム編集系、ＴＡＬＥＮゲノム編集系およびメガヌクレアーゼゲノム編集系から選択される、ＬＳＤ１遺伝子(ＫＤＭ１Ａ)またはその制御要素の配列に特異的なゲノム編集系である、請求項３６に記載の方法または免疫エフェクター細胞の集団。
【請求項４５】
ＬＳＤ１阻害剤が、ＬＳＤ１遺伝子(ＫＤＭ１Ａ)またはその制御要素の配列に相補性のターゲティングドメインを含むｇＲＮＡ分子を含む、例えば、配列番号[１３２]～[８６２]の何れか１つを含むＣＲＩＳＰＲゲノム編集系である、請求項４４に記載の方法または免疫エフェクター細胞の集団。
【請求項４６】
ＬＳＤ１阻害剤が小分子である、請求項３６に記載の方法または免疫エフェクター細胞の集団。
【請求項４７】
小分子が可逆性または不可逆性ＬＳＤ１阻害剤である、請求項４６に記載の方法または免疫エフェクター細胞の集団。
【請求項４８】
ＬＳＤ１阻害剤が
ａ)ＧＳＫ２６９９５３７；
ｂ)ｒｅｌ－２－[[(１Ｒ,２Ｓ)－２－[４－[(４－クロロフェニル)メトキシ]フェニル]シクロプロピル]アミノ]－１－(４－メチル－１－ピペラジニル)－エタノン；
ｃ)(Ｒ)－４－(５－(ピロリジン－３－イルメトキシ)－２－(ｐ－トリル)ピリジン－３－イル)ベンゾニトリル；
ｄ)(１Ｓ,２Ｒ)－Ｎ－((２－メトキシピリジン－３－イル)メチル)－２－フェニルシクロプロパン－１－アミン；
ｅ)Ｎ,Ｎ－ジメチル－１－((４－(４－(４－(ピペリジン－４－イル)フェニル)－１Ｈ－インダゾール－１－イル)フェニル)スルホニル)ピペリジン－４－アミン；
ｆ)５－(６－クロロ－４’－(メチルスルホニル)－[１,１’－ビフェニル]－３－イル)－２－(ピペラジン－１－イル)－１Ｈ－ピロール－３－カルボニトリル；
ｇ)ｒｅｌ－Ｎ－[(１Ｒ,２Ｓ)－２－フェニルシクロプロピル]－４－ピペリジンアミン；
ｈ)２－(１Ｒ,２Ｓ)－２－(４－(ベンジルオキシ)フェニル)シクロプロピルアミノ)－１－(４－メチルピペラジン－１－イル)エタノン；
ｉ)Ｔｒａｎｓ－３－(３－アミノ－２－メチルフェニル)－１－(４－ヒドロキシシクロヘキシル)－６－メチル－１Ｈ－インドール－５－カルボニトリル；または
ｊ)前記の何れかの薬学的に許容される塩
である、請求項４６または４７に記載の方法または免疫エフェクター細胞の集団。
【請求項４９】
ＬＳＤ１阻害剤が抗体またはその抗原結合フラグメントにコンジュゲートされている、請求項４６～４８の何れかに記載の方法または免疫エフェクター細胞の集団。
【請求項５０】
抗体またはその抗原結合フラグメントがＴ細胞表面の抗原を認識する、請求項４９に記載の方法または免疫エフェクター細胞の集団。
【請求項５１】
Ｔ細胞表面の抗原がＣＤ３である、請求項５０に記載の方法または免疫エフェクター細胞の集団。

【請求項５２】
ＬＳＤ１阻害剤がタンパク質、例えば、ＬＳＤ１のドミナントネガティブ結合パートナー(例えば、ＬＳＤ１またはＣｏ－ＲＥＳＴまたはＡＲ共アクティベーター複合体の他のメンバーと相互作用するヒストンデアセチラーゼ(ＨＤＡＣ))または該ＬＳＤ１のドミナントネガティブ結合パートナーをコードする核酸である、請求項３６に記載の方法または免疫エフェクター細胞の集団。
【請求項５３】
ＬＳＤ１の阻害剤がタンパク質、例えば、ドミナントネガティブ(例えば、触媒的不活性)ＬＳＤ１または該ドミナントネガティブＬＳＤ１をコードする核酸である、請求項３６に記載の方法または免疫エフェクター細胞の集団。
【請求項５４】
対象に請求項１５～１８の何れかに記載の有効量の免疫エフェクター細胞の集団を投与することを含む、処置を必要とする対象を処置する方法。
【請求項５５】
方法が、さらに、該対象にＬＳＤ１阻害剤を投与することを含む、請求項５４に記載の方法。
【請求項５６】
対象が免疫エフェクター細胞の集団の投与前に、ＬＳＤ１阻害剤の前処置を受ける、請求項５５に記載の方法。
【請求項５７】
対象がＬＳＤ１阻害剤および免疫エフェクター細胞の集団の同時処置を受ける、請求項５５～５６の何れかに記載の方法。
【請求項５８】
対象が免疫エフェクター細胞の集団の投与後にＬＳＤ１阻害剤での処置を受ける、請求項５５～５７の何れかに記載の方法。
【請求項５９】
対象が腫瘍抗原の発現と関連する疾患、例えば、増殖性疾患、前癌状態、癌および腫瘍抗原の発現と関連する非癌関連徴候を有する、請求項１～１５または１９～５８の何れかに記載の方法。
【請求項６０】
癌が慢性リンパ性白血病(ＣＬＬ)、急性白血病、急性リンパ性白血病(ＡＬＬ)、急性骨髄白血病(ＡＭＬ)、Ｂ細胞急性リンパ性白血病(Ｂ－ＡＬＬ)、Ｔ細胞急性リンパ性白血病(Ｔ－ＡＬＬ)、慢性骨髄性白血病(ＣＭＬ)、Ｂ細胞前リンパ球性白血病、芽細胞性形質細胞様樹状細胞新生物、バーキットリンパ腫、汎発性大Ｂ細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、ヘアリー細胞白血病、小細胞または大細胞濾胞性リンパ腫、悪性リンパ増殖性状態、ＭＡＬＴリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、多発性骨髄腫、骨髄異形成および骨髄異形成症候群、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、形質芽細胞性リンパ腫、形質細胞様樹状細胞新生物、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症または前白血病の１以上から選択される血液癌である、請求項５９に記載の方法。
【請求項６１】
癌が結腸癌、直腸癌、腎臓細胞癌、肝臓癌、肺非小細胞癌、小腸癌、食道癌、黒色腫、骨癌、膵臓癌、皮膚癌、頭頸部癌、皮膚または眼内悪性黒色腫、子宮癌、卵巣癌、直腸癌、肛門領域癌、胃癌、精巣癌、子宮癌、卵管癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、膣癌、外陰癌、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、内分泌系癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎癌、軟組織肉腫、尿道癌、陰茎癌、小児固形腫瘍、膀胱癌、腎臓もしくは輸尿管癌、腎盂癌、中枢神経系(ＣＮＳ)新生物、原発ＣＮＳリンパ腫、腫瘍血管形成、脊髄軸腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、カポジ肉腫、類表皮癌、扁平上皮細胞癌、Ｔ細胞リンパ腫、環境誘発癌、該癌の組み合わせおよび該癌の転移病変からなる群から選択される、請求項５９に記載の使用または方法。
【請求項６２】

対象がヒトである、請求項１～６１の何れかに記載の方法または免疫エフェクター細胞の集団。
【請求項６３】
ヒトが腫瘍抗原の発現と関連する疾患、例えば、癌を有する、請求項６２に記載の方法または免疫エフェクター細胞の集団。
【請求項６４】
Ｎ,Ｎ－ジメチル－１－((４－(４－(４－(ピペリジン－４－イル)フェニル)－１Ｈ－インダゾール－１－イル)フェニル)スルホニル)ピペリジン－４－アミンおよび５－(６－クロロ－４’－(メチルスルホニル)ビフェニル－３－イル)－２－(ピペラジン－１－イル)－１Ｈ－ピロール－３－カルボニトリルから選択される化合物；またはその薬学的に許容される塩。
【請求項６５】
請求項６４に記載の化合物の薬学的に許容される塩。
【請求項６６】
治療に使用するための、請求項６４または６５に記載の化合物。
【請求項６７】
請求項１～１４、１９～３６、４６～５１または５４～６３の何れかに記載の方法に使用するための、請求項６４または６５に記載の化合物。
【請求項６８】
ＬＳＤ１阻害剤を含む、免疫エフェクター細胞の集団のエクスビボ製造に使用するための組成物。
【請求項６９】
ＬＳＤ１阻害剤が小分子である、請求項６８に記載の組成物。
【請求項７０】
小分子の濃度が約０.００１nM～約１０mM、例えば、約０.００１nM～約１００nMの範囲である、請求項６９に記載の組成物。
【請求項７１】
小分子の濃度が約０.１μM～約１０μMの範囲である、請求項７０に記載の組成物。
【請求項７２】
免疫エフェクター細胞の集団が、ＣＡＲを発現するように改変された細胞を含む、請求項６８～７１の何れかに記載の組成物。
【請求項７３】
対象の処置に使用するためのＬＳＤ１阻害剤であって、該対象が免疫エフェクター細胞、例えば、ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞を含む治療を受けている、受けるまたは受けようとしている、ＬＳＤ１阻害剤。
【請求項７４】
免疫エフェクター細胞、例えば、ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞の製造において使用するための、ＬＳＤ１阻害剤。
【請求項７５】
免疫エフェクター細胞を製造する方法であって、ＣＡＲをコードする核酸を該細胞に導入することを含み、核酸がＬＳＤ１発現および／または機能が低減されるように、該細胞のゲノムにＬＳＤ１遺伝子内で統合される、方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願
本出願は、２０１５年１２月３０日出願のＰＣＴ特許出願ＰＣＴ／ＣＮ２０１５／０９９８８２号に基づく優先権を主張し、その全内容を引用により本明細書に包含させる。
【０００２】
配列表

本出願はASCII形式で電子的に提供しており、引用によりその全体を本明細書に包含させる配列表を含む。該ASCIIコピーは、２０１６年１２月２９日に作成し、N2067-7105WO3_SL.txtなる名称であり、１,１１８,７６８バイトサイズである。

【０００３】

発明の分野

本発明は、一般に、疾患、例えば、腫瘍抗原の発現と関連する疾患を有する対象の処置のために、例えば、キメラ抗原受容体(ＣＡＲ)を発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)の使用および製造と関連するＬＳＤ１阻害剤の使用に関する。

【背景技術】

【０００４】

発明の背景

例えば、キメラ抗原受容体(ＣＡＲ)を形質導入したＴ細胞での養子細胞移入(ＡＣＴ)治療は、癌治験で有望性が示されている。有効性が改善されたＴ細胞治療、特にＣＡＲ　Ｔ細胞治療に対する医療ニーズがある。

【０００５】

発明の要約

ここに開示される方法および組成物は、疾患、例えば、癌関連抗原(または腫瘍マーカー)の発現と関連する疾患を処置するための、免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞またはＮＫ細胞)、例えば、キメラ抗原受容体(ＣＡＲ)を発現するように改変された免疫エフェクター細胞の使用および／または製造と関連するリシン特異的デメチラーゼ１(ＬＳＤ１)の阻害剤の使用に関する。

【０００６】

ＬＳＤ１阻害は、例えば、ここに記載する、例えば、ＣＡＲ分子を発現するように改変された免疫エフェクター細胞の機能の改善に効果的であり、Ｔ細胞、例えば、ＣＡＲ　Ｔ細胞治療および／または製造と組み合わせ得ることを発見した。

【０００７】

理論に拘束されることを望まないが、例えば、ここに記載する、例えば、ＣＡＲ分子を発現するように改変された、免疫エフェクター細胞の集団とＬＳＤ１阻害剤の接触は、例えば、このような細胞が(例えば、抗ＣＤ３および／または抗ＣＤ２８刺激で)刺激されたまたは(例えば、抗原認識、例えば、ここに記載する、例えば、ＣＡＲ分子を介する抗原認識に応答して)増殖を誘発されたとき、非接触集団と比較して、ナイーブＴ細胞(例えば、ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＤ６２Ｌ＋Ｔ細胞、例えば、T_{SCM}細胞)の割合の少なくとも一過性の増加を伴うと考えられる。

【０００８】

理論に拘束されることを望まないが、例えば、ここに記載する、例えば、ＣＡＲ分子を発現するように改変された、免疫エフェクター細胞の集団とＬＳＤ１阻害剤の接触は、例えば、このような細胞が(例えば、抗ＣＤ３および／または抗ＣＤ２８刺激で)刺激されたまたは(例えば、抗原認識、例えば、ＣＡＲを介する抗原認識に応答して)増殖を誘発されたとき、非接触集団と比較して、ナイーブＴ細胞数(例えば、ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＤ６２Ｌ＋Ｔ細胞、例えば、T_{SCM}細胞)の少なくとも一過性の増加を伴うと考えられる。

【０００９】

理論に拘束されることを望まないが、例えば、ここに記載する、例えば、ＣＡＲ分子を発現するように改変された、免疫エフェクター細胞の集団とＬＳＤ１阻害剤の接触は、例えば、このような細胞が(例えば、抗ＣＤ３および／または抗ＣＤ２８刺激で)刺激されたまたは(例えば、抗原認識、例えば、ＣＡＲを介する抗原認識に応答して)増殖を誘発されたとき、非接触集団と比較して、T_{EM}細胞数の少なくとも一過性の減少を伴うと考えられる。

【００１０】

理論に拘束されることを望まないが、例えば、ここに記載する、例えば、ＣＡＲ分子を

発現するように改変された、免疫エフェクター細胞の集団とＬＳＤ１阻害剤の接触は、例えば、このような細胞が(例えば、抗ＣＤ３および／または抗ＣＤ２８刺激で)刺激されたまたは(例えば、抗原認識、例えば、ここに記載する、例えば、ＣＡＲ分子を介する抗原認識に応答して)増殖を誘発されたとき、非接触集団と比較して、T_{EM}細胞の割合の、少なくとも一過性の減少を伴うと考えられる。

【００１１】

理論に拘束されることを望まないが、例えば、ここに記載する、例えば、ＣＡＲ分子を発現するように改変された、免疫エフェクター細胞の集団とＬＳＤ１阻害剤の接触は、例えば、このような細胞が(例えば、抗ＣＤ３および／または抗ＣＤ２８刺激で)刺激されたまたは(例えば、抗原認識、例えば、ここに記載する、例えば、ＣＡＲ分子を介する抗原認識に応答して)増殖を誘発されたとき、非接触集団と比較して、該免疫エフェクター細胞の集団からのサイトカイン(例えば、ＩＦＮｇおよび／またはＩＬ－２)産生の、少なくとも一過性の増加を伴うと考えられる。

【００１２】

理論に拘束されることを望まないが、例えば、ここに記載する、例えば、ＣＡＲ分子を発現するように改変された、免疫エフェクター細胞の集団とＬＳＤ１阻害剤の接触は、例えば、このような細胞が(例えば、抗ＣＤ３および／または抗ＣＤ２８刺激で)刺激されたまたは(例えば、抗原認識、例えば、ここに記載する、例えば、ＣＡＲ分子を介する抗原認識に応答して)増殖を誘発されたとき、非接触集団と比較して、ＰＤ－１陽性免疫エフェクター細胞の割合の、少なくとも一過性の減少を伴うと考えられる。

【００１３】

理論に拘束されることを望まないが、例えば、ここに記載する、例えば、ＣＡＲ分子を発現するように改変された、免疫エフェクター細胞の集団とＬＳＤ１阻害剤の接触は、例えば、このような細胞が(例えば、抗ＣＤ３および／または抗ＣＤ２８刺激で)刺激されたまたは(例えば、抗原認識、例えば、ここに記載する、例えば、ＣＡＲ分子を介する抗原認識に応答して)増殖を誘発されたとき、非接触集団と比較して、ＰＤ－１陰性免疫エフェクター細胞／ＰＤ－１陽性免疫エフェクター細胞の比の、少なくとも一過性の増加を伴うと考えられる。

【００１４】

理論に拘束されることを望まないが、例えば、ここに記載する、例えば、ＣＡＲ分子を発現するように改変された、免疫エフェクター細胞の集団とＬＳＤ１阻害剤の接触は、例えば、このような細胞が(例えば、抗ＣＤ３および／または抗ＣＤ２８刺激で)刺激されたまたは(例えば、抗原認識、例えば、ここに記載する、例えば、ＣＡＲ分子を介する抗原認識に応答して)増殖を誘発されたとき、非接触集団と比較して、ＰＤ－１＋／Ｌａｇ３＋／Ｔｉｍ３＋免疫エフェクター細胞の割合の、少なくとも一過性の減少を伴うと考えられる。

【００１５】

理論に拘束されることを望まないが、例えば、ここに記載する、例えば、ＣＡＲ分子を発現するように改変された、免疫エフェクター細胞の集団とＬＳＤ１阻害剤の接触は、例えば、このような細胞が(例えば、抗ＣＤ３および／または抗ＣＤ２８刺激で)刺激されたまたは(例えば、抗原認識、例えば、ここに記載する、例えば、ＣＡＲ分子を介する抗原認識に応答して)増殖を誘発されたとき、非接触集団と比較して、ＰＤ－１－／Ｌａｇ３－／Ｔｉｍ３－免疫エフェクター細胞対ＰＤ－１＋／Ｌａｇ３＋／Ｔｉｍ３＋免疫エフェクター細胞の比の、少なくとも一過性の増加を伴うと考えられる。

【００１６】

理論に拘束されることを望まないが、例えば、ここに記載する、例えば、ＣＡＲ分子を発現するように改変された、免疫エフェクター細胞の集団とＬＳＤ１阻害剤の接触は、例えば、このような細胞が(例えば、抗ＣＤ３および／または抗ＣＤ２８刺激で)刺激されたまたは(例えば、抗原認識、例えば、ここに記載する、例えば、ＣＡＲ分子を介する抗原認識に応答して)増殖を誘発されたとき、非接触集団と比較して、免疫エフェクター細胞

の増殖の、少なくとも一過性の増加を伴うと考えられる。同様に、理論に拘束されないが、Ｔ細胞は、例えば、ＣＤ３／ＣＤ２８刺激または抗原刺激(例えば、ＣＡＲを介する誘発シグナル伝達による)での刺激により、消耗され得る。このような消耗は、このような免疫エフェクター細胞の有効性または機能の低下に至り得る(例えば、増殖、残留性および／または抗腫瘍有効性低下)。ここに記載するとおり、発明者らは、ＬＳＤ１阻害が、よりナイーブなＴ細胞、例えば、T_{SCM}細胞の増殖および／または生存を増加させ、これが続いて良好な有効性および機能を有することを発見した。それ故に、本発明の実施態様は、少なくとも一部、ＬＳＤ１阻害が、Ｔ細胞機能および／または表現型改善と関連するとの認識に基づく。

【００１７】

ある実施態様において、これらの試みを、対象における、免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞の性能の最適化に使用し得る。理論に拘束されることを望まないが、ある実施態様において、内因性、非修飾免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞の性能が改善されると考えられる。理論に拘束されることを望まないが、ある実施態様において、例えば、ここに記載する、採取(例えば、ＬＳＤ１阻害剤投与対象から)され、ＣＡＲ分子を発現するように改変された免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞の性能が改善されると考えられる。他の実施態様において、例えば、ここに記載する、ＣＡＲ分子を発現するように改変されているまたは改変される免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞の集団を、非接触集団と比較して、ナイーブＴ細胞、例えば、T_{SCM}細胞の数または比率を改善するおよび／またはＰＤ－１陰性、例えば、ＰＤ－１－／Ｔｉｍ３－／Ｌａｇ３－　Ｔ細胞の数または比率を改善する量のＬＳＤ１阻害剤と接触させることにより、エクスビボで処置し得る。

【００１８】

ある実施態様において、ＬＳＤ１阻害剤は、対象の末梢血(または対象から単離したＴ細胞調製物)における、ＰＤ－１陽性Ｔ細胞の割合減少、ＰＤ－１陰性Ｔ細胞の割合増加またはＰＤ－１陰性Ｔ細胞／ＰＤ－１陽性Ｔ細胞比増加に十分な時間、投与される。

【００１９】

ある実施態様において、対象、例えば、ヒト対象を処置する、例えば免疫応答を促進する方法は、例えば、ＬＳＤ１阻害剤と接触していないＴ細胞と比較して、ＰＤ－１とＰＤ－Ｌ１またはＰＤ－Ｌ２の結合が介在する負の免疫応答の阻害を含む。

【００２０】

ある実施態様において、対象、例えば、ヒト対象を処置する、例えば免疫応答を促進する方法は、例えば、ＬＳＤ１阻害剤と接触していないＴ細胞と比較して、増殖可能なＴ細胞数の増加を含む。

【００２１】

ある実施態様において、対象、例えば、ヒト対象を処置する、例えば免疫応答を促進する方法は、例えば、ＬＳＤ１阻害剤と接触していないＴ細胞と比較して、細胞毒性機能、サイトカイン分泌または活性化が可能なＴ細胞数の増加を含む。

【００２２】

ある実施態様において、対象、例えば、ヒト対象を処置する、例えば免疫応答を促進する方法は、例えば、ＬＳＤ１阻害剤と接触していないＴ細胞と比較して、Ｔ細胞刺激および／または活性化に応答したサイトカイン分泌(例えば、インターフェロンガンマ(ＩＦＮ－ｇ)および／またはインターロイキン２(ＩＬ－２))の量の増加を含む。

【００２３】

ある実施態様において、ＬＳＤ１阻害剤は、例えば、ここに記載する、ＣＡＲ分子を発現するよう改変する免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞の投与前(例えば、免疫エフェクター細胞の採取前または後)、次の

１)ナイーブＴ細胞、例えば、T_{SCM}細胞の割合増加；

２)ナイーブＴ細胞、例えば、T_{SCM}細胞の数増加；

３)T_{EM}細胞の数減少；

４)T_{EM}細胞の割合減少；
５)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＤ６２Ｌ＋Ｔ細胞の割合増加；
６)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＤ６２Ｌ＋Ｔ細胞の数増加；
７)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＣＲ７＋Ｔ細胞の割合増加；
８)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＣＲ７＋Ｔ細胞の数増加；
９)ＰＤ－１陽性免疫エフェクター細胞の割合減少；
１０)ＰＤ－１陰性免疫エフェクター細胞／ＰＤ－１陽性免疫エフェクター細胞の比増加；
１１)ＰＤ－１＋／Ｌａｇ３＋／Ｔｉｍ３＋免疫エフェクター細胞の割合減少；
１２)ＰＤ－１－／Ｌａｇ３－／Ｔｉｍ３－免疫エフェクター細胞対ＰＤ－１＋／Ｌａｇ３＋／Ｔｉｍ３＋免疫エフェクター細胞の比増加；
１３)免疫エフェクター細胞の増殖増加；
１４)該免疫エフェクター細胞の集団からのサイトカイン(例えば、ＩＦＮｇおよび／またはＩＬ－２)産生増加；または
１５)上記の２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３またはそれ以上(例えば、全て)の組み合わせ；
の１以上が起こるのに十分な時間、投与(インビボまたはエクスビボ)され、ここで、１)、２)、３)、４)、５)、６)、７)、８)、９)、１０)、１１)、１２)、１３)、１４)または１５)は、例えば、非処置対象と比較して、例えば、少なくとも一過性に、例えば、持続的に生じる。ある実施態様において、例えば、ここに記載する、ＣＡＲ分子を発現するように改変される、免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞は、ＬＳＤ１阻害剤投与開始または完了の少なくとも５日、１０日、１５日、２０日、２５日、３０日、３５日、４０日、４５日、５０日、５５日または６０日後に採取される。

【００２４】

ある実施態様において、ＬＳＤ１阻害剤は、対象に、例えば、ここに記載する、ＣＡＲ分子を発現するように改変される、免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞採取前に、次の
１)ナイーブＴ細胞、例えば、T_{SCM}細胞の割合増加；
２)ナイーブＴ細胞、例えば、T_{SCM}細胞の数増加；
３)T_{EM}細胞の数減少；
４)T_{EM}細胞の割合減少；
５)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＤ６２Ｌ＋Ｔ細胞の割合増加；
６)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＤ６２Ｌ＋Ｔ細胞の数増加；
７)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＣＲ７＋Ｔ細胞の割合増加；
８)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＣＲ７＋Ｔ細胞の数増加；
９)ＰＤ－１陽性免疫エフェクター細胞の割合減少；
１０)ＰＤ－１陰性免疫エフェクター細胞／ＰＤ－１陽性免疫エフェクター細胞の比増加；
１１)ＰＤ－１＋／Ｌａｇ３＋／Ｔｉｍ３＋免疫エフェクター細胞の割合減少；
１２)ＰＤ－１－／Ｌａｇ３－／Ｔｉｍ３－免疫エフェクター細胞対ＰＤ－１＋／Ｌａｇ３＋／Ｔｉｍ３＋免疫エフェクター細胞の比増加；
１３)免疫エフェクター細胞の増殖増加；
１４)該免疫エフェクター細胞の集団からのサイトカイン(例えば、ＩＦＮｇおよび／またはＩＬ－２)産生増加；または
１５)上記の２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３またはそれ以上(例えば、全て)の組み合わせ；
の１以上が起こる、例えば、採取細胞または改変細胞(または非採取細胞または両方)で起こるのに十分な時間、投与され、ここで、１)、２)、３)、４)、５)、６)、７)、８)、９)、１０)、１１)、１２)、１３)、１４)または１５)は、例えば、非処置対象と比較して、例えば、少なくとも一過性に、例えば、持続的に生じる。ある実施態様において、例え

ば、ここに記載する、ＣＡＲ分子を発現するように改変される、免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞は、ＬＳＤ１阻害剤投与開始または完了の少なくとも５日、１０日、１５日、２０日、２５日、３０日、３５日、４０日、４５日、５０日、５５日または６０日後に採取される。

【００２５】

ある実施態様において、ＬＳＤ１阻害剤は、例えば、ここに記載する、ＣＡＲ分子を発現するように改変される、免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞の採取後、次の

１)ナイーブＴ細胞、例えば、T_{SCM}細胞の割合増加；

２)ナイーブＴ細胞、例えば、T_{SCM}細胞の数増加；

３)T_{EM}細胞の数減少；

４)T_{EM}細胞の割合減少；

５)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＤ６２Ｌ＋Ｔ細胞の割合増加；

６)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＤ６２Ｌ＋Ｔ細胞の数増加；

７)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＣＲ７＋Ｔ細胞の割合増加；

８)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＣＲ７＋Ｔ細胞の数増加；

９)ＰＤ－１陽性免疫エフェクター細胞の割合減少；

１０)ＰＤ－１陰性免疫エフェクター細胞／ＰＤ－１陽性免疫エフェクター細胞の比増加；

１１)ＰＤ－１＋／Ｌａｇ３＋／Ｔｉｍ３＋免疫エフェクター細胞の割合減少；

１２)ＰＤ－１－／Ｌａｇ３－／Ｔｉｍ３－免疫エフェクター細胞対ＰＤ－１＋／Ｌａｇ３＋／Ｔｉｍ３＋免疫エフェクター細胞の比増加；

１３)免疫エフェクター細胞の増殖増加；

１４)該免疫エフェクター細胞の集団からのサイトカイン(例えば、ＩＦＮｇおよび／またはＩＬ－２)産生増加；または

１５)上記の２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３またはそれ以上(例えば、全て)の組み合わせ；

の１以上が起こるのに十分な時間投与され、ここで、１)、２)、３)、４)、５)、６)、７)、８)、９)、１０)、１１)、１２)、１３)、１４)または１５)は、例えば、非処置対象と比較して、例えば、少なくとも一過性に、例えば、持続的に生じる。

【００２６】

ある実施態様において、ＬＳＤ１阻害剤は、例えば、ここに記載する、ＣＡＲ分子を発現するように改変される、免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞の投与後、次の

１)ナイーブＴ細胞、例えば、T_{SCM}細胞の割合増加；

２)ナイーブＴ細胞、例えば、T_{SCM}細胞の数増加；

３)T_{EM}細胞の数減少；

４)T_{EM}細胞の割合減少；

５)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＤ６２Ｌ＋Ｔ細胞の割合増加；

６)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＤ６２Ｌ＋Ｔ細胞の数増加；

７)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＣＲ７＋Ｔ細胞の割合増加；

８)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＣＲ７＋Ｔ細胞の数増加；

９)ＰＤ－１陽性免疫エフェクター細胞の割合減少；

１０)ＰＤ－１陰性免疫エフェクター細胞／ＰＤ－１陽性免疫エフェクター細胞の比増加；

１１)ＰＤ－１＋／Ｌａｇ３＋／Ｔｉｍ３＋免疫エフェクター細胞の割合減少；

１２)ＰＤ－１－／Ｌａｇ３－／Ｔｉｍ３－免疫エフェクター細胞対ＰＤ－１＋／Ｌａｇ３＋／Ｔｉｍ３＋免疫エフェクター細胞の比増加；

１３)免疫エフェクター細胞の増殖増加；

１４)該免疫エフェクター細胞の集団からのサイトカイン(例えば、ＩＦＮｇおよび／またはＩＬ－２)産生増加；または

１５)上記の２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３またはそれ以上(

例えば、全て)の組み合わせ；
の１以上が起こるのに十分な時間投与され、ここで、１)、２)、３)、４)、５)、６)、７)、８)、９)、１０)、１１)、１２)、１３)、１４)または１５)は、例えば、非処置対象と比較して、例えば、少なくとも一過性に、例えば、持続的に生じる。
【００２７】
ある実施態様において、ＬＳＤ１阻害剤は、例えば、ここに記載する、ＣＡＲ分子を発現するように改変されているまたは改変される免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞に、エクスビボで、次の
１)ナイーブＴ細胞、例えば、T_{SCM}細胞の割合増加；
２)ナイーブＴ細胞、例えば、T_{SCM}細胞の数増加；
３)T_{EM}細胞の数減少；
４)T_{EM}細胞の割合減少；
５)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＤ６２Ｌ＋Ｔ細胞の割合増加；
６)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＤ６２Ｌ＋Ｔ細胞の数増加；
７)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＣＲ７＋Ｔ細胞の割合増加；
８)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＣＲ７＋Ｔ細胞の数増加；
９)ＰＤ－１陽性免疫エフェクター細胞の割合減少；
１０)ＰＤ－１陰性免疫エフェクター細胞／ＰＤ－１陽性免疫エフェクター細胞の比増加；
１１)ＰＤ－１＋／Ｌａｇ３＋／Ｔｉｍ３＋免疫エフェクター細胞の割合減少；
１２)ＰＤ－１－／Ｌａｇ３－／Ｔｉｍ３－免疫エフェクター細胞対ＰＤ－１＋／Ｌａｇ３＋／Ｔｉｍ３＋免疫エフェクター細胞の比増加；
１３)免疫エフェクター細胞の増殖増加；
１４)該免疫エフェクター細胞の集団からのサイトカイン(例えば、ＩＦＮｇおよび／またはＩＬ－２)産生増加；または
１５)上記の２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３またはそれ以上(例えば、全て)の組み合わせ；
の１以上が生じるのに十分な時間、投与され、ここで、１)、２)、３)、４)、５)、６)、７)、８)、９)、１０)、１１)、１２)、１３)、１４)または１５)は、例えば、非処置細胞と比較して、例えば、少なくとも一過性に、例えば、持続性に生じる。
【００２８】
理論に拘束されないが、ＬＳＤ１はまたｐ５３を直接脱メチル化もできると考えられ得る(Nature Reviews Molecular Cell Biology 13, 297-311 (May 2012) doi:10.1038/nrm3327)。それ故に、ある実施態様において、ここに記載する化合物および方法を、ｐ５３の脱メチル化阻害に使用し得る。
【００２９】
ある実施態様において、対象は癌を有し、方法は、対象の癌に対する免疫応答の促進を含む。ある実施態様において、対象は、癌を有することを基準に選択された。ある実施態様において、癌の細胞は、ＰＤ－Ｌ１またはＰＤ－Ｌ２を発現する。ある実施態様において、癌微小環境における細胞は、ＰＤ－Ｌ１またはＰＤ－Ｌ２を発現する。
【００３０】
ある実施態様において、癌は、固形腫瘍を含む。ある実施態様において、癌は血液癌である。ある実施態様において、癌は白血病である。ある実施態様において、癌は慢性リンパ性白血病(ＣＬＬ)である。ある実施態様において、癌はＣＬＬであり、ここで、ＣＡＲの抗原結合ドメインはＣＤ１９を標的とする。ある実施態様において、癌は黒色腫である。
【００３１】
ある実施態様において、方法は、さらに、対象に付加的処置、例えば、化学療法、放射線、細胞性治療または骨髄移植を適用することを含む。ある実施態様において、方法は、さらに、Ｔ細胞を致死させる付加的処置、例えば、放射線または細胞毒性化学療法を適用

することを含む。ある実施態様において、方法は、さらに、対象にビタミンＥ、ビタミンＡ、抗細菌抗生物質、抗酸化剤、Ｌ－カルニチン、リポ酸、メトホルミン、レスベラトロール、レプチン、非ステロイド抗炎症剤またはＣＯＸ阻害剤などのｍＴＯＲ経路阻害剤を投与することを含む。ある実施態様において、方法は、さらに、対象にメトホルミンを投与することを含む。ある実施態様において、ＬＳＤ１阻害剤は付加的処置開始前または後に投与される。ある実施態様において、方法は、さらに、癌のための付加的処置を適用することを含む。

【００３２】

ある実施態様において、方法は、さらに、例えば、ここに記載する、ＣＡＲ分子を発現するように改変された、免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞を、他の薬剤と組み合わせて(ＬＳＤ１阻害剤に加えて)適用することを含む。ある実施態様において、薬剤は、キナーゼ阻害剤、例えば、ＣＤＫ４／６阻害剤、ＢＴＫ阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、ＭＮＫ阻害剤またはデュアルｍＴＯＲ／ＰＩ３Ｋキナーゼ阻害剤およびこれらの組み合わせであり得る。

【００３３】

ある実施態様において、方法は、哺乳動物に抗腫瘍免疫を提供することを含む。ある実施態様において、細胞は自己Ｔ細胞または自己ＮＫ細胞である。ある実施態様において、細胞は同種Ｔ細胞または同種ＮＫ細胞である。ある実施態様において、哺乳動物はヒトである。

【００３４】

ある実施態様において、方法は、癌関連抗原または腫瘍マーカーの発現と関連する疾患を有する哺乳動物の処置を含む。

【００３５】

ある実施態様において、方法は、例えば、ここに記載する、ＣＡＲ分子を発現するように改変された免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞またはＮＫ細胞の有効性を増強する薬剤、例えば、ここに記載する薬剤を投与することを含む。

【００３６】

ある実施態様において、方法は、例えば、ここに記載するＣＡＲ発現細胞分子、例えば、ここに記載する、ＣＡＲ分子を発現するように改変された免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞またはＮＫ細胞の投与と関連する１以上の副作用を軽減する薬剤、例えば、ここに記載する薬剤を投与することを含む。

【００３７】

ある実施態様において、方法は、ここに記載する癌関連抗原と関連する疾患を処置する薬剤、例えば、ここに記載する薬剤を投与することを含む。

【００３８】

ある実施態様において、例えば、ここに記載する、ＣＡＲ分子を発現するように改変された免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞またはＮＫ細胞は２以上のＣＡＲ分子を発現し、例えば、それを必要とする対象に癌処置のために投与される。

【００３９】

ある実施態様において、ＣＡＲ分子を、例えば、インビトロ転写を使用して免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)に投入し、対象(例えば、ヒト)はＣＡＲ分子を含む細胞の初期投与およびＣＡＲ分子を含む細胞のその後の投与を受け、ここで、１以上のその後の投与は、先の投与後１５日以内、例えば、１４日、１３日、１２日、１１日、１０日、９日、８日、７日、６日、５日、４日、３日または２日以内に投与する。ある実施態様において、ＣＡＲ分子を含む細胞が週あたり１回を超えて対象(例えば、ヒト)に投与され、例えば、ＣＡＲ分子を含む細胞が週あたり２回、３回または４回投与される。ある実施態様において、対象(例えば、ヒト対象)は、週あたり１回を超えるＣＡＲ分子を含む細胞の投与を受け(例えば、週あたり２、３または４投与)、続いてＣＡＲ分子を含む細胞の投与がない週があり、その後、対象はＣＡＲ分子を含む細胞の１回以上のさらなる投与(例えば、ＣＡＲ分子を含む細胞の週あたり１回を超える投与)を受ける。他の実施態様に

おいて、対象(例えば、ヒト対象)は、ＣＡＲ分子を含む細胞を１サイクルを超えて受け、各サイクル間の期間は、１０日、９日、８日、７日、６日、５日、４日または３日未満である。ある実施態様において、ＣＡＲ分子を含む細胞を、週あたり３回、隔日で投与し得る。ある実施態様において、ＣＡＲ分子を含む細胞は、少なくとも２週、３週、４週、５週、６週、７週、８週またはそれ以上投与される。

【００４０】

ある実施態様において、ＣＡＲ、例えば、ここに記載するＣＡＲ分子を発現するように改変された免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞またはＮＫ細胞は、疾患、例えば、癌、例えば、ここに記載する癌の第一選択処置として投与される。他の実施態様において、ＣＡＲ、例えば、ここに記載するＣＡＲ分子を発現するように改変された免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞は、疾患、例えば、癌、例えば、ここに記載する癌の第二、第三、第四選択処置として投与される。

【００４１】

ある実施態様において、ここに記載する細胞の集団が投与される。

【００４２】

ある実施態様において、ＬＳＤ１阻害剤および例えば、ここに記載する、ＣＡＲ分子を発現するように改変された免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞は、単一組成物に存在し、例えば、単一組成物として投与される。ある実施態様において、ＬＳＤ１阻害剤および例えば、ここに記載する、ＣＡＲ分子を発現するように改変された免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞は、別々の組成物に存在し、例えば、別々の組成物として投与される。

【００４３】

ある態様において、本発明は、対象の処置において使用するためのＬＳＤ１阻害剤を提供し、ここで、該ＬＳＤ１阻害剤、該対象の免疫応答を増強し、ここで、該対象は、例えば、ここに記載する、ＣＡＲ分子を発現するように改変された免疫エフェクター細胞を受けている、受けるまたは受けようとしている。

【００４４】

ある態様において、本発明は、対象の処置において使用するための、例えば、ここに記載する、ＣＡＲ分子を発現するように改変された免疫エフェクター細胞を提供し、ここで、該対象は、ＬＳＤ１阻害剤、例えば、該対象の免疫応答を増強するものを受けている、受けるまたは受けようとしている。

【００４５】

ある態様において、本発明は、対象の処置において使用するための、例えば、ここに記載する、ＣＡＲ分子を発現するように改変された免疫エフェクター細胞を提供、ここで、例えば、ここに記載する、ＣＡＲ分子を発現するように改変されている該免疫エフェクター細胞は、ＬＳＤ１阻害剤と接触されている、例えば、エクスビボでＬＳＤ１阻害剤と接触されている。

【００４６】

ある実施態様において、自己または同種免疫エフェクター細胞の集団は、例えば、ここに記載するＣＡＲ分子をコードする核酸分子を含むベクターでトランスフェクトまたは形質導入される。ある実施態様において、ベクターはレトロウイルスベクターである。ある実施態様において、ベクターは、本明細書の他の場所に記載する自己不活性化レンチウイルスベクターである。ある実施態様において、ベクターは、細胞、例えば、Ｔ細胞またはＮＫ細胞に送達(例えば、トランスフェクトまたは電気穿孔により)され、ここで、ベクターは、例えば、ここに記載する、ＣＡＲ分子をコードする核酸分子を含み、これが、ｍＲＮＡ分子として転写され、ＣＡＲ分子がＲＮＡ分子から翻訳され、細胞表面に発現される。

【００４７】

ある実施態様において、ＣＡＲ発現細胞の集団、例えば、ＣＡＲ発現Ｔ細胞(ＣＡＲＴ細胞)またはＣＡＲ発現ＮＫ細胞が投与される。ある実施態様において、ＣＡＲ発現細胞

の集団は、種々のＣＡＲを発現する細胞の混合物を含む。例えば、ある実施態様において、ＣＡＲ発現細胞の集団はここに記載する第一腫瘍マーカーに結合する抗原結合ドメインを有する第一ＣＡＲ発現細胞およびここに記載する第二腫瘍マーカーに結合する異なる抗原結合ドメインを有する第二ＣＡＲ発現細胞を含み得る。他の例として、ＣＡＲ発現細胞の集団は、ここに記載する腫瘍マーカーに結合する抗原結合ドメインを含む第一ＣＡＲ発現細胞およびここに記載する腫瘍マーカー以外の標的に結合する抗原結合ドメインを含む第二ＣＡＲ発現細胞を含み得る。ある実施態様において、ＣＡＲ発現細胞の集団は、例えば、一次細胞内シグナル伝達ドメインを含む第一ＣＡＲ発現細胞および二次シグナル伝達ドメインを含む第二ＣＡＲ発現細胞を含む。

【００４８】

ある態様において、本発明は、ＬＳＤ１阻害剤およびキメラ抗原受容体(ＣＡＲ)を発現するように改変された免疫エフェクター細胞の集団を投与することを含む、対象(例えば、疾患、例えば、腫瘍抗原の発現と関連する疾患、例えば、癌を有する対象)を処置する方法に関する。ある実施態様において、方法は、免疫エフェクター細胞の集団の前にＬＳＤ１阻害剤を投与することを含む。ある実施態様において、方法は、ＬＳＤ１阻害剤を免疫エフェクター細胞の集団と同時に投与することを含む。ある実施態様において、方法は、免疫エフェクター細胞の集団の後にＬＳＤ１阻害剤を投与することを含む。ある実施態様において、方法は、免疫エフェクター細胞の集団が投与された前後にＬＳＤ１阻害剤(例えば、インターバルで)を投与することを含む。

【００４９】

ある態様において、本発明は、ＬＳＤ１阻害剤を対象に投与することを含み、ここで、該対象がキメラ抗原受容体(ＣＡＲ)を発現するように改変された免疫エフェクター細胞の集団を受けている、受けるまたは受けようとしている、対象(例えば、疾患、例えば、腫瘍抗原の発現と関連する疾患、例えば、癌を有する対象)を処置する方法に関する。ある実施態様において、方法は、対象にＬＳＤ１阻害剤および例えば、ここに記載の、ＣＡＲ分子を発現するように改変した免疫エフェクター細胞の集団を投与することを含む。ある実施態様において、ＬＳＤ１阻害剤は、例えば、ここに記載する、ＣＡＲ分子を発現するように改変した免疫エフェクター細胞の集団の前に投与され、ここで、該ＬＳＤ１阻害剤の投与は、例えば、ここに記載する、ＣＡＲ分子を発現するように改変した免疫エフェクター細胞の集団の投与後継続される。他の実施態様において、例えば、ここに記載する、ＣＡＲ分子を発現するように改変した免疫エフェクター細胞の集団の投与後のＬＳＤ１阻害剤の投与は、該ＬＳＤ１阻害剤非存在下で投与された同等の、例えば、ここに記載の、ＣＡＲ分子を発現するように改変した免疫エフェクター細胞の集団と比較して、例えば、ここに記載する、ＣＡＲ分子を発現するように改変した免疫エフェクター細胞の集団の抗腫瘍効果を増加する十分な量である。

【００５０】

他の態様において、本発明は、対象における、例えば、ここに記載の、ＣＡＲ分子、例えば、ＣＡＲ１９を発現するように改変した免疫エフェクター細胞の集団(例えば、ＣＴＬ０１９)の治療有効性を増加する方法であって、該細胞におけるＬＳＤ１の活性または発現を、少なくとも一過性に、減少させる手順を含む、方法に関する。ある実施態様において、該細胞におけるＬＳＤ１の活性または発現を減少させる手順は、該細胞とＬＳＤ１阻害剤を接触させることを含む。ある実施態様において、接触は、エクスビボでされる。ある実施態様において、接触はインビボでされる(例えば、免疫エフェクター細胞の集団およびＬＳＤ１阻害剤を対象に共投与する)。

【００５１】

前記態様の何れかのある実施態様において、ＬＳＤ１阻害剤の投与または接触は、

１)ナイーブＴ細胞、例えば、T_{SCM}細胞の割合増加；

２)ナイーブＴ細胞、例えば、T_{SCM}細胞の数増加；

３)T_{EM}細胞の数減少；

４)T_{EM}細胞の割合減少；

５)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＤ６２Ｌ＋Ｔ細胞の割合増加；
６)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＤ６２Ｌ＋Ｔ細胞の数増加；
７)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＣＲ７＋Ｔ細胞の割合増加；
８)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＣＲ７＋Ｔ細胞の数増加；
９)ＰＤ－１陽性免疫エフェクター細胞の割合減少；
１０)ＰＤ－１陰性免疫エフェクター細胞／ＰＤ－１陽性免疫エフェクター細胞の比増加；
１１)ＰＤ－１＋／Ｌａｇ３＋／Ｔｉｍ３＋免疫エフェクター細胞の割合減少；
１２)ＰＤ－１－／Ｌａｇ３－／Ｔｉｍ３－免疫エフェクター細胞対ＰＤ－１＋／Ｌａｇ３＋／Ｔｉｍ３＋免疫エフェクター細胞の比増加；
１３)免疫エフェクター細胞の増殖増加；
１４)該免疫エフェクター細胞の集団からのサイトカイン(例えば、ＩＦＮｇおよび／またはＩＬ－２)産生増加；または
１５)上記の２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３またはそれ以上(例えば、全て)の組み合わせ
をもたらす。

【００５２】

ある実施態様において、効果は一過性である。ある実施態様において、効果は持続性である。ある実施態様において、効果は、ＬＳＤ１阻害剤と接触してない細胞との比較である。ある実施態様において、効果は、ＬＳＤ１阻害剤と接触していない同じ対象の細胞との比較である。

【００５３】

他の態様において、本発明は、
ａ)対象にＬＳＤ１阻害剤を投与し；
ｂ)ＬＳＤ１阻害剤の該投与後、ａ)の対象から免疫エフェクター細胞の集団を採取し；
ｃ)該免疫エフェクター細胞の集団をエクスビボで利用可能とし；
ｄ)該エクスビボの免疫エフェクター細胞の集団とＬＳＤ１阻害剤を接触させ、ここで、ＬＳＤ１阻害剤との接触が、次の
１)ナイーブＴ細胞、例えば、T_{SCM}細胞の割合増加；
２)ナイーブＴ細胞、例えば、T_{SCM}細胞の数増加；
３)T_{EM}細胞の数減少；
４)T_{EM}細胞の割合減少；
５)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＤ６２Ｌ＋Ｔ細胞の割合増加；
６)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＤ６２Ｌ＋Ｔ細胞の数増加；
７)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＣＲ７＋Ｔ細胞の割合増加；
８)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＣＲ７＋Ｔ細胞の数増加；
９)ＰＤ－１陽性免疫エフェクター細胞の割合減少；
１０)ＰＤ－１陰性免疫エフェクター細胞／ＰＤ－１陽性免疫エフェクター細胞の比増加；
１１)ＰＤ－１＋／Ｌａｇ３＋／Ｔｉｍ３＋免疫エフェクター細胞の割合減少；
１２)ＰＤ－１－／Ｌａｇ３－／Ｔｉｍ３－免疫エフェクター細胞対ＰＤ－１＋／Ｌａｇ３＋／Ｔｉｍ３＋免疫エフェクター細胞の比増加；
１３)免疫エフェクター細胞の増殖増加；
１４)該免疫エフェクター細胞の集団からのサイトカイン(例えば、ＩＦＮｇおよび／またはＩＬ－２)産生増加；または
１５)上記の２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３またはそれ以上(例えば、全て)の組み合わせ；
の１以上を生じさせ、
そして、ｅ)免疫エフェクター細胞の集団を対象に投与する
ことを含む、対象を処置する方法を提供する。

【００５４】
ある実施態様において、ｄ)の効果は一過性である。ある実施態様において、ｄ)の効果は持続性である。ある実施態様において、ｄ)の効果は、ＬＳＤ１阻害剤と接触してない細胞との比較である。ある実施態様において、手順ｅ)の投与は、手順ｂ)の対象と同じ対象にである(例えば、自己免疫エフェクター細胞の集団を使用する処置方法に関する)。ある実施態様において、手順ｅ)の投与は、手順ｂ)の対象と、例えば、同じ種の、異なる対象にである(例えば、同種免疫エフェクター細胞の集団を使用する処置方法に関する)。
【００５５】
ある実施態様において、ｅ)の手順は、さらに、対象へのＬＳＤ１阻害剤投与を含む。ある実施態様において、方法は、さらに、例えば、ここに記載する、ＣＡＲ分子をコードする核酸を、エクスビボ免疫エフェクター細胞の集団の細胞に挿入する手順を含む。
【００５６】
他の態様において、本発明は、例えば、ここに記載する、例えば、ＣＡＲ分子を発現するように改変された、免疫エフェクター細胞の集団の製造における、ＬＳＤ１阻害剤の使用に関する。ある態様において、本発明は、
ａ)免疫エフェクター細胞の集団とＬＳＤ１阻害剤を接触させることを含み；
それにより、所望によりＴ細胞の集団である免疫エフェクター細胞の集団を製造し、
ここで、ＬＳＤ１阻害剤との接触が次の
１)ナイーブＴ細胞、例えば、T_{SCM}細胞の割合増加；
２)ナイーブＴ細胞、例えば、T_{SCM}細胞の数増加；
３)T_{EM}細胞の数減少；
４)T_{EM}細胞の割合減少；
５)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＤ６２Ｌ＋Ｔ細胞の割合増加；
６)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＤ６２Ｌ＋Ｔ細胞の数増加；
７)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＣＲ７＋Ｔ細胞の割合増加；
８)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＣＲ７＋Ｔ細胞の数増加；
９)ＰＤ－１陽性免疫エフェクター細胞の割合減少；
１０)ＰＤ－１陰性免疫エフェクター細胞／ＰＤ－１陽性免疫エフェクター細胞の比増加；
１１)ＰＤ－１＋／Ｌａｇ３＋／Ｔｉｍ３＋免疫エフェクター細胞の割合減少；
１２)ＰＤ－１－／Ｌａｇ３－／Ｔｉｍ３－免疫エフェクター細胞対ＰＤ－１＋／Ｌａｇ３＋／Ｔｉｍ３＋免疫エフェクター細胞の比増加；
１３)免疫エフェクター細胞の増殖増加；
１４)該免疫エフェクター細胞の集団からのサイトカイン(例えば、ＩＦＮｇおよび／またはＩＬ－２)産生増加；または
１５)上記の２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３またはそれ以上(例えば、全て)の組み合わせ
の１以上を生じさせる、所望によりＴ細胞の集団である免疫エフェクター細胞の集団を製造する方法を提供する。
【００５７】
ある実施態様において、１)～１５)の効果は一過性である。ある実施態様において、１)～１５)の効果は持続性である。ある実施態様において、１)～１５)の効果は、ＬＳＤ１阻害剤と接触してない細胞との比較である。
【００５８】
ある実施態様において、方法は、さらに、ｂ)例えば、ここに記載する、ＣＡＲ分子をコードする核酸を免疫エフェクター細胞の集団の細胞に挿入する、手順を含む。ある実施態様において、手順ａ)の接触は、該手順ｂ)の挿入の
１)前；
２)同時；
３)後；または

４)前後両方；
に行う。ある実施態様において、手順ａ)の接触および所望により手順ｂ)の挿入は、エクスビボである。
【００５９】
他の態様において、本発明は、上の態様において記載した方法の何れかにより製造された、例えば、ここに記載する、例えば、ＣＡＲ分子を発現するように改変された、細胞、例えば、免疫エフェクター細胞、例えば、免疫エフェクター細胞の集団に関する。
【００６０】
他の態様において、本発明は、例えば、ここに記載の、ＣＡＲ分子を発現するように改変した免疫エフェクター細胞の集団に関し、ここで、ＣＡＲは抗原結合ドメイン、膜貫通ドメインおよび細胞内シグナル伝達ドメインを含み、ここで、該細胞におけるＬＳＤ１の発現および／または機能は低減または除去されている。ある実施態様において、低減または除去は少なくとも一過性である。ある実施態様において、免疫エフェクター細胞の集団は、ＬＳＤ１阻害剤と接触されている。ある実施態様において、本発明は、上記免疫エフェクター細胞の集団およびＬＳＤ１阻害剤を含む組成物に関する。
【００６１】
上記態様および実施態様の何れにおいても、細胞および／または細胞の集団は免疫エフェクター細胞であり(または含み)、例えば、免疫エフェクター細胞の集団は、Ｔ細胞またはＮＫ細胞を含む、例えば、これからなる。ある実施態様において、細胞は、Ｔ細胞、例えば、ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞、ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞またはこれらの組み合わせである。ある実施態様において、細胞は、ＮＫ細胞である。
【００６２】
ある実施態様において、細胞は、ヒト細胞である。ある実施態様において、細胞は、例えば、該細胞を投与する対象に対して、自己である。ある実施態様において、細胞は、例えば、該細胞を投与する対象に対して、同種である。
【００６３】
ある実施態様において、細胞は、例えば、ここに記載する、ＣＡＲ分子を発現するように改変された細胞であるまたはこれを含む。
【００６４】
ＣＡＲが関与する上記態様および実施態様の何れにおいても、ＣＡＲは、抗原結合ドメイン(これは所望により抗体または抗体フラグメント、ＴＣＲまたはＴＣＲフラグメントである)、膜貫通ドメインおよび細胞内シグナル伝達ドメイン(これは所望により共刺激ドメインおよび／または一次シグナル伝達ドメインを含む細胞内シグナル伝達ドメインである)を含む。ある実施態様において、抗原結合ドメインは、ＴＳＨＲ、ＣＤ１９、ＣＤ１２３、ＣＤ２２、ＣＤ３０、ＣＤ１７１、ＣＳ－１、ＣＬＬ－１、ＣＤ３３、ＥＧＦＲｖＩＩＩ、ＧＤ２、ＧＤ３、ＢＣＭＡ、Ｔｎ　Ａｇ、ＰＳＭＡ、ＲＯＲ１、ＦＬＴ３、ＦＡＰ、ＴＡＧ７２、ＣＤ３８、ＣＤ４４ｖ６、ＣＥＡ、ＥＰＣＡＭ、Ｂ７Ｈ３、ＫＩＴ、ＩＬ－１３Ｒａ２、メソテリン、ＩＬ－１１Ｒａ、ＰＳＣＡ、ＰＲＳＳ２１、ＶＥＧＦＲ２、ルイスＹ、ＣＤ２４、ＰＤＧＦＲ－ベータ、ＳＳＥＡ－４、ＣＤ２０、葉酸受容体アルファ、ＥＲＢＢ２(Ｈｅｒ２／ｎｅｕ)、ＭＵＣ１、ＥＧＦＲ、ＮＣＡＭ、Ｐｒｏｓｔａｓｅ、ＰＡＰ、ＥＬＦ２Ｍ、エフリンＢ２、ＩＧＦ－Ｉ受容体、ＣＡＩＸ、ＬＭＰ２、ｇｐ１００、ｂｃｒ－ａｂｌ、チロシナーゼ、ＥｐｈＡ２、フコシルＧＭ１、ｓＬｅ、ＧＭ３、ＴＧＳ５、ＨＭＷＭＡＡ、ｏ－アセチル－ＧＤ２、葉酸受容体ベータ、ＴＥＭ１／ＣＤ２４８、ＴＥＭ７Ｒ、ＣＬＤＮ６、ＧＰＲＣ５Ｄ、ＣＸＯＲＦ６１、ＣＤ９７、ＣＤ１７９ａ、ＡＬＫ、ポリシアル酸、ＰＬＡＣ１、ＧｌｏｂｏＨ、ＮＹ－ＢＲ－１、ＵＰＫ２、ＨＡＶＣＲ１、ＡＤＲＢ３、ＰＡＮＸ３、ＧＰＲ２０、ＬＹ６Ｋ、ＯＲ５１Ｅ２、ＴＡＲＰ、ＷＴ１、ＮＹ－ＥＳＯ－１、ＬＡＧＥ－１ａ、ＭＡＧＥ－Ａ１、レグマイン、ＨＰＶＥ６、Ｅ７、ＭＡＧＥ　Ａ１、ＥＴＶ６－ＡＭＬ、精子タンパク質１７、ＸＡＧＥ１、Ｔｉｅ　２、ＭＡＤ－ＣＴ－１、ＭＡＤ－ＣＴ－２、Ｆｏｓ関連抗原１、ｐ５３、ｐ５３変異体、プロステイン、サバイビンおよびテロメラーゼ、ＰＣＴＡ－１／ガレクチン８、Ｍ

ｅｌａｎＡ／ＭＡＲＴ１、Ｒａｓ変異体、ｈＴＥＲＴ、肉腫転座切断点、ＭＬ－ＩＡＰ、ＥＲＧ(ＴＭＰＲＳＳ２　ＥＴＳ融合遺伝子)、ＮＡ１７、ＰＡＸ３、アンドロゲン受容体、サイクリンＢ１、ＭＹＣＮ、ＲｈｏＣ、ＴＲＰ－２、ＣＹＰ１Ｂ１、ＢＯＲＩＳ、ＳＡＲＴ３、ＰＡＸ５、ＯＹ－ＴＥＳ１、ＬＣＫ、ＡＫＡＰ－４、ＳＳＸ２、ＲＡＧＥ－１、ヒトテロメラーゼ逆転写酵素、ＲＵ１、ＲＵ２、腸カルボキシルエステラーゼ、ｍｕｔｈｓｐ７０－２、ＣＤ７９ａ、ＣＤ７９ｂ、ＣＤ７２、ＬＡＩＲ１、ＦＣＡＲ、ＬＩＬＲＡ２、ＣＤ３００ＬＦ、ＣＬＥＣ１２Ａ、ＢＳＴ２、ＥＭＲ２、ＬＹ７５、ＧＰＣ３、ＦＣＲＬ５およびＩＧＬＬ１からなる群から選択される腫瘍抗原に結合する。ある実施態様において、抗原結合ドメインはＣＤ１９に結合する、例えば、ＷＯ２０１２／０７９０００号またはＷＯ２０１４／１５３２７０号に記載の、例えば、抗原結合ドメインである。ある実施態様において、抗原結合ドメインはＢＣＭＡに結合する、例えば、ＷＯ２０１６／０１４５６５号に記載の、例えば、抗原結合ドメインである、例えば、ＷＯ２０１６／０１４５６５号からのＣＡＲ　ＢＣＭＡ－１０(１３９１０９)の抗原結合ドメインである。

【００６５】

ある実施態様において、抗原結合ドメインは、

(ｉ)表６～９に示すＣＤ１９結合ドメインのアミノ酸配列、例えば、表９に示すＣＴＬ０１９　ｓｃＦｖドメインのアミノ酸配列または配列番号９５７のアミノ酸配列またはそれと少なくとも９５％同一のアミノ酸配列；

(ii)表６～９に示すヒト化ＣＤ１９結合ドメインのアミノ酸配列、例えば、表９に示すＣＡＲ２　ｓｃＦｖドメインのアミノ酸配列または配列番号８９８のアミノ酸配列またはそれと少なくとも９５％同一のアミノ酸配列；または

(iii)表１１Ａ～１１Ｂに示すＢＣＭＡ結合ドメインのアミノ酸配列、例えば、表１１Ａに示す１３９１０９　ｓｃＦｖドメインのアミノ酸配列または配列番号９６７のアミノ酸配列またはそれと少なくとも９５％同一のアミノ酸配列

を含む抗体または抗体フラグメントである。

【００６６】

ある実施態様において、膜貫通ドメインは、

(ｉ)配列番号１２のアミノ酸配列に少なくとも１、２または３修飾を有するが、修飾が２０、１０または５を超えないアミノ酸配列または配列番号１２のアミノ酸配列と９５～９９％同一性を有する配列；または

(ii)配列番号１２の配列

を含む。

【００６７】

ある実施態様において、抗原結合ドメインは、ヒンジ領域により膜貫通ドメインに結合され、ここで、該ヒンジ領域は、配列番号２または配列番号６またはそれと９５～９９％同一性を有する配列を含む。

【００６８】

ある実施態様において、細胞内シグナル伝達ドメインは一次シグナル伝達ドメインおよび／または共刺激シグナル伝達ドメインを含み、ここで、一次シグナル伝達ドメインは、ＣＤ３ゼータ、ＣＤ３ガンマ、ＣＤ３デルタ、ＣＤ３イプシロン、共通ＦｃＲガンマ(ＦＣＥＲ１Ｇ)、ＦｃＲベータ(ＦｃイプシロンＲ１ｂ)、ＣＤ７９ａ、ＣＤ７９ｂ、ＦｃガンマＲＩＩａ、ＤＡＰ１０またはＤＡＰ１２から選択されるタンパク質の機能的シグナル伝達ドメインを含む。

【００６９】

ある実施態様において、一次シグナル伝達ドメインは、

(ｉ)配列番号１８または配列番号２０のアミノ酸配列に少なくとも１、２または３修飾を有するが、修飾が２０、１０または５を超えないアミノ酸配列または配列番号１８または配列番号２０のアミノ酸配列と９５～９９％同一性を有する配列；または

(ii)配列番号１８または配列番号２０のアミノ酸配列

を含む。
【００７０】
ある実施態様において、細胞内シグナル伝達ドメインは、共刺激シグナル伝達ドメインまたは一次シグナル伝達ドメインおよび共刺激シグナル伝達ドメインを含み、ここで、共刺激シグナル伝達ドメインは、ＣＤ２７、ＣＤ２８、４－１ＢＢ(ＣＤ１３７)、ＯＸ４０、ＣＤ３０、ＣＤ４０、ＰＤ－１、ＩＣＯＳ、リンパ球機能関連抗原－１(ＬＦＡ－１)、ＣＤ２、ＣＤ７、ＬＩＧＨＴ、ＮＫＧ２Ｃ、Ｂ７－Ｈ３、ＣＤ８３と特異的に結合するリガンド、ＣＤＳ、ＩＣＡＭ－１、ＧＩＴＲ、ＢＡＦＦＲ、ＨＶＥＭ(ＬＩＧＨＴＲ)、ＳＬＡＭＦ７、ＮＫｐ８０(ＫＬＲＦ１)、ＣＤ１６０、ＣＤ１９、ＣＤ４、ＣＤ８アルファ、ＣＤ８ベータ、ＩＬ２Ｒベータ、ＩＬ２Ｒガンマ、ＩＬ７Ｒアルファ、ＩＴＧＡ４、ＶＬＡ１、ＣＤ４９ａ、ＩＴＧＡ４、ＩＡ４、ＣＤ４９Ｄ、ＩＴＧＡ６、ＶＬＡ－６、ＣＤ４９ｆ、ＩＴＧＡＤ、ＣＤ１１ｄ、ＩＴＧＡＥ、ＣＤ１０３、ＩＴＧＡＬ、ＣＤ１１ａ、ＬＦＡ－１、ＩＴＧＡＭ、ＣＤ１１ｂ、ＩＴＧＡＸ、ＣＤ１１ｃ、ＩＴＧＢ１、ＣＤ２９、ＩＴＧＢ２、ＣＤ１８、ＬＦＡ－１、ＩＴＧＢ７、ＴＮＦＲ２、ＴＲＡＮＣＥ／ＲＡＮＫＬ、ＤＮＡＭ１(ＣＤ２２６)、ＳＬＡＭＦ４(ＣＤ２４４、２Ｂ４)、ＣＤ８４、ＣＤ９６(Ｔａｃｔｉｌｅ)、ＣＥＡＣＡＭ１、ＣＲＴＡＭ、Ｌｙ９(ＣＤ２２９)、ＣＤ１６０(ＢＹ５５)、ＰＳＧＬ１、ＣＤ１００(ＳＥＭＡ４Ｄ)、ＣＤ６９、ＳＬＡＭＦ６(ＮＴＢ－Ａ、Ｌｙ１０８)、ＳＬＡＭ(ＳＬＡＭＦ１、ＣＤ１５０、ＩＰＯ－３)、ＢＬＡＭＥ(ＳＬＡＭＦ８)、ＳＥＬＰＬＧ(ＣＤ１６２)、ＬＴＢＲ、ＬＡＴ、ＧＡＤＳ、ＳＬＰ－７６、ＰＡＧ／Ｃｂｐ、ＮＫｐ４４、ＮＫｐ３０、ＮＫｐ４６およびＮＫＧ２Ｄからなる群から選択されるタンパク質の機能的シグナル伝達ドメインを含み、例えば、共刺激シグナル伝達ドメインは、配列番号１４または配列番号１６のアミノ酸配列に少なくとも１、２または３修飾を有するが、修飾が２０、１０または５を超えないアミノ酸配列または配列番号１４または配列番号１６のアミノ酸配列と９５～９９％同一性を有する配列を含み、例えば、共刺激シグナル伝達ドメインは配列番号１４または配列番号１６の配列を含み、例えば、細胞内ドメインは、配列番号１４または配列番号１６の配列および配列番号１８または配列番号２０の配列を含み、ここで、細胞内シグナル伝達ドメインを含む配列は、同一フレームにかつ単一ポリペプチド鎖として発現される。
【００７１】
ある実施態様において、ＣＡＲは、配列番号２を含む、例えば、これからなるリーダー配列を含む。
【００７２】
ある実施態様において、ＣＡＲは、
(ｉ)表６～９に示すＣＤ１９　ＣＡＲのアミノ酸配列、例えば、表９に示すＣＴＬ０１９のアミノ酸配列または配列番号９５６のアミノ酸配列またはそれと少なくとも９５％同一のアミノ酸配列；
(ii)表６～９に示すヒト化ＣＤ１９　ＣＡＲのアミノ酸配列、例えば、表９に示すＣＡＲ２のアミノ酸配列または配列番号９０２のアミノ酸配列またはそれと少なくとも９５％同一のアミノ酸配列；または
(iii)表１１Ａ～１１Ｂに示すＢＣＭＡ　ＣＡＲのアミノ酸配列、例えば、表１１Ａに示す１３９１０９　ＣＡＲのアミノ酸配列または配列番号９７１のアミノ酸配列またはそれと少なくとも９５％同一のアミノ酸配列
を含む。
【００７３】
上記態様および実施態様の何れにおいても、ＬＳＤ１阻害剤は、(１)ＬＳＤ１遺伝子またはその対応する制御要素の１以上の部位を標的とする遺伝子編集系、(２)ＬＳＤ１遺伝子の標的配列に相補性の配列を含む核酸(例えば、ｓｉＲＮＡまたはｓｈＲＮＡまたはアンチセンスオリゴヌクレオチド)、(３)タンパク質(例えば、ドミナントネガティブＬＳＤ１、例えば、触媒的不活性ＬＳＤ１またはＬＳＤ１のドミナントネガティブ結合パートナー)、(４)小分子、(５)(１)～(３)の何れかをコードする核酸または(６)(１)～(５)の任

意の組み合わせであり得る。
【００７４】
ある態様において、ＬＳＤ１阻害剤はｓｈＲＮＡまたはｓｉＲＮＡである。ある実施態様において、ＬＳＤ１阻害剤はｓｈＲＮＡである。ある実施態様において、ＬＳＤ１阻害剤はｓｉＲＮＡである。ある実施態様において、ｓｈＲＮＡまたはｓｉＲＮＡは、例えば、表１に挙げる、例えば、配列番号[４３]～配列番号[８２]から選択される、ＬＳＤ１遺伝子(ＫＤＭ１Ａ)の標的配列に相補性の配列を含む。
【００７５】
他の態様において、ＬＳＤ１阻害剤は、表１の抗ＬＳＤ１　ｓｈＲＮＡをコードする任意の配列を含む核酸によりコードされる、例えば、配列番号[８３]～配列番号[１２２]から選択される配列を含む核酸によりコードされる、ｓｈＲＮＡである。
【００７６】
他の態様において、ＬＳＤ１阻害剤は表１の抗ＬＳＤ１　ｓｈＲＮＡをコードする任意の配列を含む核酸、例えば、配列番号[８３]～配列番号[１２２]から選択される配列である。
【００７７】
他の態様において、ＬＳＤ１阻害剤は、アンチセンスオリゴヌクレオチドである。ある実施態様において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、ＬＳＤ１　ｍＲＮＡの配列と相補性である配列を含む。ある実施態様において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、ＬＳＤ１プレｍＲＮＡの配列と相補性である配列を含む。
【００７８】
ある実施態様において、ＬＳＤ１阻害剤をコードする核酸はベクターに配置され、例えば、ベクターは、さらに該核酸に操作可能に結合したＵ６またはＨ１プロモーターを含み、例えば、レトロウイルスベクター、レンチウイルスベクター、アデノウイルスベクター、アデノ随伴ウイルス(ＡＡＶ)ベクター、単純ヘルペスウイルス(ＨＳＶ)ベクター、プラスミド、ミニサークル、ナノプラスミドまたはＲＮＡベクターである。ある実施態様において、ベクターは、さらにＣＡＲ分子をコードする配列を含む。
【００７９】
他の態様において、ＬＳＤ１阻害剤は、ＣＲＩＳＰＲゲノム編集系、亜鉛フィンガーヌクレアーゼゲノム編集系、ＴＡＬＥＮゲノム編集系およびメガヌクレアーゼゲノム編集系から選択される、ＬＳＤ１遺伝子(ＫＤＭ１Ａ)またはその制御要素の配列に特異的なゲノム編集系である。
【００８０】
他の態様において、ＬＳＤ１阻害剤は、ＬＳＤ１遺伝子(ＫＤＭ１Ａ)またはその制御要素の配列に相補性のターゲティングドメインを含むｇＲＮＡ分子を含む、例えば、配列番号[１３２]～[８６２]の何れかを含む、ＣＲＩＳＰＲゲノム編集系である。
【００８１】
他の態様において、ＬＳＤ１阻害剤は小分子である。ある実施態様において、小分子は、可逆性ＬＳＤ１阻害剤である。ある実施態様において、小分子は、不可逆性ＬＳＤ１阻害剤である。ある実施態様において、小分子ＬＳＤ１阻害剤は、
ａ）　ＧＳＫ２６９９５３７；
ｂ）　ｒｅｌ－２－[[(１Ｒ,２Ｓ)－２－[４－[(４－クロロフェニル)メトキシ]フェニル]シクロプロピル]アミノ]－１－(４－メチル－１－ピペラジニル)－エタノン(ＰＣＴ公開ＷＯ２０１００４３７２１号に記載)；
ｃ）　(Ｒ)－４－(５－(ピロリジン－３－イルメトキシ)－２－(ｐ－トリル)ピリジン－３－イル)ベンゾニトリル；
ｄ）　(１Ｓ,２Ｒ)－Ｎ－((２－メトキシピリジン－３－イル)メチル)－２－フェニルシクロプロパン－１－アミン；
ｅ）　Ｎ,Ｎ－ジメチル－１－((４－(４－(４－(ピペリジン－４－イル)フェニル)－１Ｈ－インダゾール－１－イル)フェニル)スルホニル)ピペリジン－４－アミン；

ｆ）　５－(６－クロロ－４’－(メチルスルホニル)－[１,１’－ビフェニル]－３－イル)－２－(ピペラジン－１－イル)－１Ｈ－ピロール－３－カルボニトリル；
ｇ）　ｒｅｌ－Ｎ－[(１Ｒ,２Ｓ)－２－フェニルシクロプロピル]－４－ピペリジンアミン；または
ｈ）　２－(１Ｒ,２Ｓ)－２－(４－(ベンジルオキシ)フェニル)シクロプロピルアミノ)－１－(４－メチルピペラジン－１－イル)エタノン；
ｉ）　Ｔｒａｎｓ－３－(３－アミノ－２－メチルフェニル)－１－(４－ヒドロキシシクロヘキシル)－６－メチル－１Ｈ－インドール－５－カルボニトリル；または
ｊ）　前記の何れかの薬学的に許容される塩
である。ある実施態様において、ＬＳＤ１阻害剤は小分子であり、該ＬＳＤ１阻害剤は、Ｔ細胞表面の抗原、例えば、ＣＤ３を認識する抗体またはその抗原結合フラグメント、例えば、抗体またはその抗原結合フラグメントにコンジュゲートされる。

【００８２】

他の態様において、ＬＳＤ１阻害剤は、タンパク質、例えば、ＬＳＤ１のドミナントネガティブ結合パートナー(例えば、ＬＳＤ１またはＣｏ－ＲＥＳＴまたはＡＲ共アクティベーター複合体の他のメンバーと相互作用するヒストンデアセチラーゼ(ＨＤＡＣ))または該ＬＳＤ１のドミナントネガティブ結合パートナーをコードする核酸である。

【００８３】

他の態様において、ＬＳＤ１の阻害剤は、タンパク質、例えば、ドミナントネガティブ(例えば、触媒的不活性)ＬＳＤ１または該ドミナントネガティブＬＳＤ１をコードする核酸である。

【００８４】

他の態様において、本発明は、処置を必要とする対象を処置する方法であって、先の態様および実施態様の何れかの免疫エフェクター細胞の集団の有効量を該対象に投与することを含む、方法を提供する。ある実施態様において、方法は、さらに、該対象にＬＳＤ１阻害剤を投与することを含む。ある実施態様において、対象は、免疫エフェクター細胞の集団の投与前に、ＬＳＤ１阻害剤の前処置を受け、ある実施態様において、対象は、ＬＳＤ１阻害剤および免疫エフェクター細胞の集団の同時処置を受け、ある実施態様において、対象は、免疫エフェクター細胞の集団の投与後にＬＳＤ１阻害剤での処置を受け、ある実施態様において、対象は、前記の何れかの組み合わせを受ける。

【００８５】

処置方法に関連する先の態様を含むある態様において、本発明は、対象を処置する方法に関し、ここで、対象は腫瘍抗原の発現と関連する疾患、例えば、増殖性疾患、前癌状態、癌または腫瘍抗原の発現と関連する非癌関連徴候を有する。ある実施態様において、癌は、慢性リンパ性白血病(ＣＬＬ)、急性白血病、急性リンパ性白血病(ＡＬＬ)、急性骨髄白血病(ＡＭＬ)、Ｂ細胞急性リンパ性白血病(Ｂ－ＡＬＬ)、Ｔ細胞急性リンパ性白血病(Ｔ－ＡＬＬ)、慢性骨髄性白血病(ＣＭＬ)、Ｂ細胞前リンパ球性白血病、芽細胞性形質細胞様樹状細胞新生物、バーキットリンパ腫、汎発性大Ｂ細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、ヘアリー細胞白血病、小細胞または大細胞濾胞性リンパ腫、悪性リンパ増殖性状態、ＭＡＬＴリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、多発性骨髄腫、骨髄異形成および骨髄異形成症候群、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、形質芽細胞性リンパ腫、形質細胞様樹状細胞新生物、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症または前白血病の１以上から選択される血液癌である。ある実施態様において、癌は結腸癌、直腸癌、腎臓細胞癌、肝臓癌、肺非小細胞癌、小腸癌、食道癌、黒色腫、骨癌、膵臓癌、皮膚癌、頭頸部癌、皮膚または眼内悪性黒色腫、子宮癌、卵巣癌、直腸癌、肛門領域癌、胃癌、精巣癌、子宮癌、卵管癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、膣癌、外陰癌、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、内分泌系癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎癌、軟組織肉腫、尿道癌、陰茎癌、小児固形腫瘍、膀胱癌、腎臓もしくは輸尿管癌、腎盂癌、中枢神経系(ＣＮＳ)の新生物、原発ＣＮＳリンパ腫、腫瘍血管形成、脊髄軸腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、カポジ肉腫、類表皮癌、扁平上皮細胞癌、Ｔ細胞リンパ腫、環境誘発癌、それらの癌の組み合わせお

よびそれらの癌の転移病変からなる群から選択される。
【００８６】
他の態様において、本発明は、新規化合物を提供する。このような化合物は、例えば、ここに記載する方法および組成物に有用であるが、このような使用および組成物は限定を意図しない。ある実施態様において、本発明は、Ｎ,Ｎ－ジメチル－１－((４－(４－(４－(ピペリジン－４－イル)フェニル)－１Ｈ－インダゾール－１－イル)フェニル)スルホニル)ピペリジン－４－アミンおよび５－(６－クロロ－４’－(メチルスルホニル)ビフェニル－３－イル)－２－(ピペラジン－１－イル)－１Ｈ－ピロール－３－カルボニトリルから選択される化合物を提供する。ある実施態様において、本発明は、Ｎ,Ｎ－ジメチル－１－((４－(４－(４－(ピペリジン－４－イル)フェニル)－１Ｈ－インダゾール－１－イル)フェニル)スルホニル)ピペリジン－４－アミンを提供する。ある実施態様において、本発明は、５－(６－クロロ－４’－(メチルスルホニル)ビフェニル－３－イル)－２－(ピペラジン－１－イル)－１Ｈ－ピロール－３－カルボニトリルを提供する。本発明は、さらに前記の何れかの薬学的に許容される塩を提供する。本発明は、さらに医薬の製造において使用するための、上記化合物を提供する。本発明は、さらに医薬として使用するための、上記化合物を提供する。本発明は、さらにＬＳＤ１阻害剤として使用するための、例えば、ここに記載する方法の何れかにおいてＬＳＤ１阻害剤として使用するための医薬の製造において使用するための、上記化合物を提供する。ある実施態様において、本発明は、単独でまたは所望により少なくとも他の一剤と組み合わせて、治療に使用するための、上記化合物を提供する。
【００８７】
他の態様において、本発明は、ＬＳＤ１阻害剤、例えば、小分子ＬＳＤ１阻害剤を含む、免疫エフェクター細胞の集団のエクスビボ製造に使用するための組成物を提供する。ある実施態様において、組成物は、約０.００１nM～約１０mM、例えば、約０.００１nM～約１００nMまたは、例えば、約０.１μM～約１０μMの範囲の濃度で小分子ＬＳＤ１阻害剤を含む。
【００８８】
ある態様において、本発明は、対象の処置に使用するためのＬＳＤ１阻害剤を提供し、ここで、該対象は、免疫エフェクター細胞、例えば、ここに記載する、例えば、ＣＡＲ分子を発現するように改変された免疫エフェクター細胞を含む治療を受けている、受けるまたは受けようとしている。
【００８９】
ある態様において、本発明は、免疫エフェクター細胞、例えば、ここに記載する、例えば、ＣＡＲ分子を発現するように改変された免疫エフェクター細胞の製造において使用するための、ＬＳＤ１阻害剤を提供する。
【００９０】
ある態様において、本発明は、免疫エフェクター細胞、例えば、免疫エフェクター細胞の集団の製造方法であって、該細胞に、例えば、ここに記載する、ＣＡＲ分子をコードする核酸を導入することを含み、ここで、核酸は、ＬＳＤ１発現および／または機能が低減されるように、該細胞のゲノムにＬＳＤ１遺伝子内で統合される。
【図面の簡単な説明】
【００９１】
【図１】図１は、対照と比較した、ＬＳＤ１阻害剤ｓｈＲＮＡ(分子１Ａ、１Ｂ、２、３Ａ、３Ｂ、４または６Ａ)の存在下、ＣＤ３／ＣＤ２８を使用して活性化した後のＣＤ４５ＲＡ＋ＣＤ６２Ｌ＋であるヒトドナーからのＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞のパーセンテージを示す。
【００９２】
【図２】図２は、対照と比較した、ＬＳＤ１阻害剤ｓｈＲＮＡ(分子１Ａ、１Ｂ、２、３Ａ、３Ｂ、４または６Ａ)の存在下、ＣＤ３／ＣＤ２８を使用して活性化した後のＣＤ４５ＲＡ＋ＣＤ６２Ｌ＋である、ヒトドナーからのＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞を示す。
【００９３】

【図３Ａ】図３Ａは、記載した化合物がある細胞の表現型を産生する能力の評価を示す。ナイーブヒトＴ細胞(末梢汎ＣＤ３＋Ｔ細胞、貯蔵集団)を陰性選択により単離し、抗ＣＤ３／ＣＤ２８ビーズで３：１比で示す化合物存在下、１０日増大させた。化合物を２日毎に充填した。増大後、Ｔ細胞表現型をＦＡＣＳ染色により決定した。ＬＳＤ１阻害は、対照と比較しておよび他の既知状態と比較してＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞におけるＴｓｃｍ細胞のパーセンテージを有意に増加させ、一方Ｔｅｍ細胞のパーセンテージを減少させた。

【００９４】

【図３Ｂ】図３Ｂは、記載した化合物がある細胞の表現型を産生する能力の評価を示す。ナイーブヒトＴ細胞(末梢汎ＣＤ３＋Ｔ細胞、貯蔵集団)を陰性選択により単離し、抗ＣＤ３／ＣＤ２８ビーズで３：１比で示す化合物存在下、１０日増大させた。化合物を２日毎に充填した。増大後、Ｔ細胞表現型をＦＡＣＳ染色により決定した。ＬＳＤ１阻害は、対照と比較しておよび他の既知状態と比較して、ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞において、Ｔｓｃｍ細胞のパーセンテージを有意に増加させ、一方Ｔｅｍ細胞のパーセンテージを減少させた。

【００９５】

【図４Ａ】図４Ａは、ＣＤ４$^{+}$細胞における、Ｔ細胞表現型のT_{SCM}対T_{EM}比に影響すると考えられる他の化合物と比較した、ＬＳＤ１阻害の効果を示す。

【００９６】

【図４Ｂ】図４Ｂは、ＣＤ８$^{+}$細胞における、Ｔ細胞表現型のT_{SCM}対T_{EM}比に影響すると考えられる他の化合物と比較した、ＬＳＤ１阻害の効果を示す。

【００９７】

【図５】図５は、ＬＳＤ１阻害剤存在下のＣＤ３／ＣＤ２８刺激を使用する、Ｔ細胞の増大を示す。

【００９８】

【図６】図６は、ＬＳＤ１阻害剤の存在下増大させたＴ細胞におけるチェックポイントタンパク質ＰＤ１、Ｔｉｍ３およびＬａｇ３の発現を示す。

【００９９】

【図７】図７は、ＬＳＤ１阻害剤の存在下増大させたＴ細胞のＣＡＲ発現レベルうぃ示す。

【０１００】

【図８】図８は、ＬＳＤ１阻害剤の存在下、ＣＤ４$^{+}$およびＣＤ８$^{+}$ＣＡＲＴおよび非形質導入Ｔ細胞の割合を示す。

【０１０１】

【図９】図９は、ＬＳＤ１阻害剤の存在下、ＣＡＲＴ細胞および非形質導入Ｔ細胞の増大を示す。

【０１０２】

【図１０】図１０は、ＬＳＤ１阻害剤の存在下増大させ、ＣＤ１９＋またはＣＤ１９－腫瘍細胞に曝したＣＡＲＴ細胞からのサイトカイン産生を示す。

【０１０３】

【図１１】図１１は、ＣＡＲ刺激後、有意に増加した増殖能におけるＬＳＤ１阻害の効果を示す。ナイーブヒトＴ細胞(末梢汎ＣＤ３＋Ｔ細胞、貯蔵集団)をＰＢＭＣから陰性選択により単離し、抗ＣＤ３／ＣＤ２８ビーズで３：１比で１０日間、記載した化合物の存在下、増大させた。Ｔ細胞を、１日目に抗ＣＤ１９　ｓｃＦＶで形質導入した。化合物を、１０日目まで２日毎に更新し、機能的アッセイ前に洗い流した。増大後、Ｔ細胞をＣＤ１９＋腫瘍細胞株ＮＡＬＭ６およびＲａｊｉ、ならびにＣＤ１９－腫瘍細胞株Ｋ５６２と混合した。腫瘍細胞を照射し、Ｔ細胞および腫瘍細胞を、１：１比で混合した。インキュベーション後４日目、Ｔ細胞をタンパク質Ｌを使用してＣＡＲについて染色し、ＣＡＲ＋Ｔ細胞数を、countbrightビーズを使用するＦＡＣＳにより決定した。増殖を、２５００ビーズを数えるのに使用した時間において検出されたＦＡＣＳ陽性細胞数として測定した。データは無標的(ＣＤ１９－)対照(Ｋ５６２)の倍数として表した。

【０１０４】

【図１２】図１２は、ＰＢＭＣから陰性選択により単離し、抗ＣＤ３／ＣＤ２８ビーズで３：１比で１０日間、記載した化合物の存在か増大させた、ナイーブヒトＴ細胞(末梢汎ＣＤ３＋Ｔ細胞、貯蔵集団)に対する示す化合物の効果を示す。Ｔ細胞を、１日目に抗ＣＤ１９　ｓｃＦＶで形質導入した。化合物を、１０日目まで2日毎に充填し、機能的アッセイ前に洗い流した。増大後、ルシフェラーゼ標識ＣＤ１９＋ＮＡＬＭ６腫瘍細胞株によるＴ細胞致死を評価した。２０時間後ルシフェラーゼシグナルを、EnVision装置でBright-Glo™ルシフェラーゼアッセイを使用して測定した。

【０１０５】

【図１３】図１３は、ＬＳＤ１阻害剤の存在下エクスビボで増大させたＣＡＲＴ細胞のインビボ抗腫瘍有効性を示す。

【０１０６】

【図１４Ａ】図１４Ａは、ＬＳＤ１阻害剤の存在下、ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞(例えば、T_{SCM})細胞の増大レベルを示す。

【０１０７】

【図１４Ｂ】図１４Ｂは、ＬＳＤ１阻害剤の存在下、ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞(例えば、T_{SCM})細胞の増大レベルを示す。

【０１０８】

【図１５Ａ】図１５Ａは、ＬＳＤ１阻害剤の存在下増大させたＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞のチェックポイントタンパク質ＰＤ１、Ｔｉｍ３およびＬａｇ３の発現レベルを示す。

【０１０９】

【図１５Ｂ】図１５Ｂは、ＬＳＤ１阻害剤の存在下増大させたＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞のチェックポイントタンパク質ＰＤ１、Ｔｉｍ３およびＬａｇ３の発現レベルを示す。

【０１１０】

【図１６】図１６は、ＬＳＤ１阻害剤存在下または非存在下、増大後のＰＤ１、Ｔｉｍ３またはＬａｇ３(左パネル)または共発現ＰＤ１／ＬＡＧ３またはＰＤ１／ＬＡＧ３／Ｔｉｍ３を発現する総Ｔ細胞のパーセンテージを示す。

【０１１１】

【図１７】図１７は、ＬＳＤ１阻害剤存在下または非存在下、増大後のＴｓｃｍである、ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞のパーセンテージ(左パネル)およびＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞のパーセンテージ(右パネル)を示す。

【０１１２】

【図１８】図１８は、ＬＳＤ１阻害剤存在下または非存在下、増大後のＴｉｍ３／Ｌａｇ３／ＰＤ－１の共発現が陽性である、ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞のパーセンテージ(左パネル)およびＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞のパーセンテージ(右パネル)を示す。

【０１１３】

【図１９】図１９は、フローサイトメトリー解析によるＴｓｃｍ、ＴｃｍおよびＴｅｍについてのゲーティング戦略の説明を記載する。

【０１１４】

【図２０】図２０は、種々の濃度のＬＳＤ１阻害剤の、１０日活性化、処置および培養における増大後のＴ細胞表現型変化に対する効果を示す。ＣＤ３＋Ｔ細胞のＴｓｃｍ、ＴｅｍおよびＴｃｍのパーセンテージ、ならびにサブセットＣＤ８$^{+}$／ＣＤ４$^{+}$、Ｔｓｃｍ／ＴｅｍおよびＴｓｃｍ／Ｔｃｍの比が示される。

【０１１５】

【図２１】図２１は、ＣＤ８$^{+}$およびＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞のサブセットのＴｓｃｍ、ＴｅｍおよびＴｃｍ誘発における化合物９３(ＮＶＳ化合物１)の用量応答曲線を示す。

【０１１６】

【図２２】図２２は、ＣＤ８$^{+}$およびＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞のサブセットのＴｓｃｍ、ＴｅｍおよびＴｃｍ誘発におけるＬＳＤ１ｉ－ＧＳＫの用量応答曲線を示す。

【０１１７】

【図２３】図２３は、ＣＤ３＋およびＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞のＴｓｃｍ誘発における、化合物９

３およびＬＳＤ１ｉ－ＧＳＫの用量応答曲線を示す(ＥＣ$_{50}$を示す)。
【０１１８】
【図２４】図２４は、化合物Ａおよび化合物Ｂが、化合物９３と比較したとき、活性化２４時間後、１００nMで投与開始して、Ｔｓｃｍ誘発およびＴｅｍ減少に、類似の効果を示したことを示す。
【０１１９】
【図２５】図２５は、フローサイトメトリー解析による総Ｔ細胞およびＣＡＲ＋Ｔ細胞におけるＴｓｃｍ、ＴｃｍおよびＴｅｍについてのゲーティング戦略の説明を記載する。
【０１２０】
【図２６】図２６は、化合物９３による種々の濃度のＬＳＤ１阻害に応答した、最終ＣＡＲＴ産物における総ＣＤ３＋Ｔ細胞、ＣＡＲ発現およびＣＤ８$^{+}$ＣＡＲ＋対ＣＤ４$^{+}$ＣＡＲ＋比についてのＦＡＣＳ解析を示す。
【０１２１】
【図２７】図２７は、化合物９３による種々の濃度のＬＳＤ１阻害に応答した、最終ＣＡＲＴ産物の総ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞におけるＴｓｃｍ、Ｔｅｍ、ＴｃｍについてのＦＡＣＳ解析を示す。
【０１２２】
【図２８】図２８は、化合物９３による種々の濃度のＬＳＤ１阻害に応答した、ＣＡＲ＋ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞におけるＴｓｃｍ、Ｔｅｍ、ＴｃｍのパーセンテージについてのＦＡＣＳ解析を示す。
【０１２３】
【図２９】図２９は、エフェクター対標的細胞比１.２５：１で２０時間インキュベーションした、特異的腫瘍標的細胞株に対する応答において、ＬＳＤ１阻害剤処置したまたはしていないＣＡＲＴ細胞によるＩＦＮｇ分泌についてのインビトロサイトカインアッセイからの結果を示す。
【０１２４】
【図３０】図３０は、４日間、エフェクター対標的細胞比１：１での特異的照射腫瘍細胞株に応答したインビトロＣＤ３＋(合計)およびＣＤ３＋ＣＡＲ＋細胞増殖レベルを示す。
【０１２５】
【図３１】図３１は、４日間、エフェクター対標的細胞比１：１での特異的照射腫瘍細胞株に応答したインビトロＣＤ８$^{+}$およびＣＤ８$^{+}$ＣＡＲ＋Ｔ細胞増殖レベルを示す。
【０１２６】
【図３２】図３２は、４日間、エフェクター対標的細胞比１：１での特異的照射腫瘍細胞株に応答したインビトロＣＤ４$^{+}$およびＣＤ４$^{+}$ＣＡＲ＋Ｔ細胞増殖レベルを示す。
【０１２７】
【図３３】図３３は、ＢＣＭＡ＋腫瘍株に対するＢＣＭＡ　ＣＡＲＴ細胞のインビボ抗腫瘍有効性を示す。ＵＴＤ＝ＣＡＲ遺伝子で形質導入していないＴ細胞；ＬＳＤｉ＝化合物９３存在下、エクスビボで増大させた集団を意味する；ＢＣＭＡ　１６万７千＝ＣＡＲ遺伝子で形質導入された集団および集団内のＣＡＲ＋細胞数を示す；ＰＢＳ＝無細胞対照(リン酸緩衝化食塩水注射のみ)。
【発明を実施するための形態】
【０１２８】
詳細な記載
定義
　特に断らない限り、ここで使用する全ての技術的および科学的用語は、本発明が属する分野における当業者により共通して理解される通りの意味を有する。
【０１２９】
　単数表現は、文法上の対象の１または１を超える(すなわち、少なくとも１)を意味する。例として、“要素”は、１要素または１を超える要素を意味する。
【０１３０】

用語“約”は、量、期間などの測定可能な値をいうとき、±２０％またはある場合±１０％の逸脱またはある場合±５％またはある場合±１％またはある場合±０.１％の逸脱を、このような逸脱が開示の方法の実施に適する限り、包含することを意味する。

【０１３１】

用語“キメラ抗原受容体”あるいは“ＣＡＲ”は、免疫エフェクター細胞にあるとき、細胞に標的細胞、一般に癌細胞に対する特異性および細胞内シグナル産生をさせる、一組の、一般に最も単純な実施態様で２個のポリペプチドをいう。ある実施態様において、ＣＡＲは、少なくとも細胞外抗原結合ドメイン、膜貫通ドメインおよび下に定義する刺激分子および／または共刺激分子由来の機能的シグナル伝達ドメインを含む細胞質シグナル伝達ドメイン(ここでは“細胞内シグナル伝達ドメイン”とも称する)を含む。ある態様において、一組のポリペプチドは、互いに連続している。ある実施態様において、一組のポリペプチドは、二量体化分子存在下、互いのポリペプチドに結合でき、例えば、抗原結合ドメインを細胞内シグナル伝達ドメインに結合できる、二量体化スイッチを含む。ある態様において、刺激分子は、Ｔ細胞受容体複合体と関連するゼータ鎖である。ある態様において、細胞質シグナル伝達ドメインは、さらに、下に定義する少なくとも１共刺激分子に由来する１以上の機能的シグナル伝達ドメインを含む。ある態様において、共刺激分子は、ここに記載する共刺激分子、例えば、４－１ＢＢ(すなわち、ＣＤ１３７)、ＣＤ２７および／またはＣＤ２８から選択される。ある態様において、ＣＡＲは、細胞外抗原結合ドメイン、膜貫通ドメインおよび刺激分子由来の機能的シグナル伝達ドメインを含む細胞内シグナル伝達ドメインを含むキメラ融合タンパク質を含む。ある態様において、ＣＡＲは、細胞外抗原結合ドメイン、膜貫通ドメインおよび共刺激分子由来の機能的シグナル伝達ドメインおよび刺激分子由来の機能的シグナル伝達ドメインを含む細胞内シグナル伝達ドメインを含む、キメラ融合タンパク質を含む。ある態様において、ＣＡＲは、細胞外抗原結合ドメイン、膜貫通ドメインおよび１以上の共刺激分子由来の２個の機能的シグナル伝達ドメインおよび刺激分子由来の機能的シグナル伝達ドメインを含む細胞内シグナル伝達ドメインを含むキメラ融合タンパク質を含む。ある態様において、ＣＡＲは、細胞外抗原結合ドメイン、膜貫通ドメインおよび少なくとも１以上の共刺激分子由来の２個の機能的シグナル伝達ドメインおよび刺激分子由来の機能的シグナル伝達ドメインを含む細胞内シグナル伝達ドメインを含むキメラ融合タンパク質を含む。ある態様において、ＣＡＲは、ＣＡＲ融合タンパク質のアミノ末端(Ｎ－ｔｅｒ)に任意的リーダー配列を含む。ある態様において、ＣＡＲはさらに細胞外抗原結合ドメインのＮ末端にリーダー配列を含み、ここで、リーダー配列は、細胞プロセシングおよびＣＡＲの細胞膜への局在化の間に抗原結合ドメイン(例えば、ｓｃＦｖ)から所望により開裂される。

【０１３２】

ここに記載するものなどの特異的腫瘍マーカーＸを標的とする抗原結合ドメイン(例えば、ｓｃＦｖまたはＴＣＲ)を含むＣＡＲは、ＸＣＡＲとも称する。例えば、ＣＤ１９を標的とする抗原結合ドメインを含むＣＡＲは、ＣＤ１９ＣＡＲと称する。

【０１３３】

用語“シグナル伝達ドメイン”は、第二メッセンジャーの産生によりまたはこのようなメッセンジャーに応答することによりエフェクターとして機能することにより、規定シグナル伝達経路を経て細胞活性を制御するために細胞内の情報を伝達することにより作用する、タンパク質の機能的部分をいう。

【０１３４】

用語“抗体”は、抗原に特異的に結合する免疫グロブリン分子由来タンパク質またはポリペプチド配列をいう。抗体は、ポリクローナルまたはモノクローナル、複数または一本鎖またはインタクト免疫グロブリンであってよく、天然起源または組み換え起源由来であり得る。抗体は、免疫グロブリン分子の四量体であり得る。

【０１３５】

用語“抗体フラグメント”は、抗原のエピトープと特異的に相互作用する(例えば、結合、立体障害、安定化／不安定化、空間分布による)能力を維持する、抗体の少なくとも

一部分をいう。抗体フラグメントの例は、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、F(ａｂ’)$_2$、Ｆｖフラグメント、ｓｃＦｖ抗体フラグメント、ジスルフィド結合Ｆｖｓ(ｓｄＦｖ)、ＶＨおよびＣＨ１ドメインからなるＦｄフラグメント、直線状抗体、ｓｄＡｂなどの単一ドメイン抗体(ＶＬまたはＶＨ)、ラクダ類ＶＨＨドメイン、ヒンジ領域でジスルフィド架橋により結合された２Ｆａｂフラグメントを含む二価フラグメントなどの抗体フラグメントから形成された多特異的抗体および単離ＣＤＲまたは抗体の他のエピトープ結合フラグメントを含むが、これらに限定されない。抗原結合フラグメントはまた単一ドメイン抗体、マキシボディ、ミニボディ、ナノボディ、イントラボディ、二重特異性抗体、トリアボディ、テトラボディ、ｖ－ＮＡＲおよびビスｓｃＦｖに取り込まれ得る(例えば、Hollinger and Hudson, Nature Biotechnology 23:1126-1136, 2005参照)。抗原結合フラグメントはまたフィブロネクチンIII型(Ｆｎ３)などのポリペプチドに基づくスキャフォールドに移植もされ得る(例えば、フィブロネクチンポリペプチドミニボディを記載する、米国特許６,７０３,１９９号号参照)。

【０１３６】

用語“ｓｃＦｖ”は、軽鎖の可変領域を含む少なくとも１抗体フラグメントおよび重鎖の可変領域を含む少なくとも１抗体フラグメントを含む融合タンパク質をいい、ここで、軽鎖および重鎖可変領域は、例えば、合成リンカー、例えば、短可動性ポリペプチドリンカーにより、連続的に結合され、一本鎖ポリペプチドとして発現されることができ、ここで、ｓｃＦｖは、それが由来するインタクト抗体の特異性を保持する。断らない限り、ここで使用するｓｃＦｖは、例えば、ポリペプチドのＮ末端およびＣ末端に対して、ＶＬおよびＶＨ可変領域を何れの順番で有してもよく、ｓｃＦｖはＶＬ－リンカー－ＶＨを含んでも、ＶＨ－リンカー－ＶＬを含んでもよい。

【０１３７】

本発明のＣＡＲの抗体またはその抗体フラグメントを含む部分は、例えば、単一ドメイン抗体フラグメント(ｓｄＡｂ)、一本鎖抗体(ｓｃＦｖ)、ヒト化抗体または二特異的抗体を含む、抗原結合ドメインが連続ポリペプチド鎖の一部として発現される、多様な形態で存在し得る(Harlow et al., 1999, In: Using Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, NY; Harlow et al., 1989, In: Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor, New York; Houston et al., 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-588)。ある態様において、本発明のＣＡＲ組成物の抗原結合ドメインは、抗体フラグメントを含む。さらなる態様において、ＣＡＲは、ｓｃＦｖを含む抗体フラグメントを含む。あるＣＤＲの厳密なアミノ酸配列境界は、Kabat et al. (1991), “Sequences of Proteins of Immunological Interest,” 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD(“Ｋａｂａｔ”ナンバリングスキーム)、Al-Lazikani et al., (1997) JMB 273,927-948(“Ｃｈｏｔｈｉａ”ナンバリングスキーム)またはこれらの組み合わせに記載のものを含む、任意の数の周知スキームを使用して、決定できる。

【０１３８】

ここで使用する用語“結合ドメイン”または“抗体分子”は、少なくとも１免疫グロブリン可変ドメイン配列を含む、タンパク質、例えば、免疫グロブリン鎖またはそのフラグメントをいう。用語“結合ドメイン”または“抗体分子”は、抗体および抗体フラグメントを包含する。ある実施態様において、抗体分子は多特異的抗体分子であり、例えば、複数の免疫グロブリン可変ドメイン配列を含み、ここで、該複数の中の第一免疫グロブリン可変ドメイン配列は第一エピトープに結合特異性を有し、該複数の中の第二免疫グロブリン可変ドメイン配列は第二エピトープに結合特異性を有する。ある実施態様において、多特異的抗体分子は、二特異的抗体分子である。二特異的抗体は、２を超える抗原に特異性を有しない。二特異的抗体分子は、第一エピトープに結合特異性を有する第一免疫グロブリン可変ドメイン配列および第二エピトープに結合特異性を有する第二免疫グロブリン可変ドメイン配列により特徴付けられる。

【０１３９】

用語“抗体重鎖”は、その天然に存在する立体構造で抗体分子に存在する２タイプのポリペプチド鎖の大きい方をいい、通常該抗体が属するクラスを決定する。

【０１４０】

用語“抗体軽鎖”は、その天然に存在する立体構造で抗体分子に存在する２タイプのポリペプチド鎖の小さい方をいう。カッパ(κ)およびラムダ(λ)軽鎖は、２つの主要な抗体軽鎖アイソタイプをいう。

【０１４１】

用語“組み換え抗体”は、例えば、バクテリオファージまたは酵母発現系により発現された抗体などの、組み換えＤＮＡテクノロジーを使用して産生される抗体をいう。本用語はまた該抗体をコードするＤＮＡ分子の合成により産生されており、該ＤＮＡ分子が抗体タンパク質または該抗体を特徴付けるアミノ酸配列を発現する抗体を意味し、ここで、ＤＮＡまたはアミノ酸配列は、当分野で利用可能であり、周知の組み換えＤＮＡまたはアミノ酸配列テクノロジーを使用して得られている。

【０１４２】

用語“抗原”または“Ａｇ”は、免疫応答を誘発する分子をいう。この免疫応答は、抗体産生または特異的免疫コンピテント細胞または両方に関与し得る。当業者は、事実上全てのタンパク質またはペプチドを含む、あらゆる巨大分子が抗原として働き得ることを理解する。さらに、抗原は、組み換えまたはゲノムＤＮＡに由来し得る。当業者免疫応答を誘発するタンパク質をコードするヌクレオチド配列または部分的ヌクレオチド配列を含むあらゆるＤＮＡが、それ故に、ここで使用する用語としての“抗原”をコードすることを理解する。さらに、当業者は、抗原が必ずしも遺伝子の完全長ヌクレオチド配列によってのみコードされないことを理解する。本発明は、１を超える遺伝子の部分的ヌクレオチド配列の使用を含み、これらのヌクレオチド配列が所望の免疫応答を誘発するポリペプチドをコードするように種々の組み合わせで配列されることを含むが、これらに限定されないことは容易に認識される。さらに、当業者は、抗原が全く“遺伝子”によりコードされる必要が無いことを理解する。抗原は合成により製造できまたは生物学的サンプルに由来できまたはポリペプチド以外の巨大分子であることは容易に明らかである。このような生物学的サンプルは、組織サンプル、腫瘍サンプル、細胞または他の生物学的成分を含む体液を含み得るが、これらに限定されない。

【０１４３】

用語“抗癌効果”は、例えば、腫瘍体積減少、癌細胞数減少、転移数減少、余命延長、癌細胞増殖減少、癌細胞生存減少または癌性状態と関連する種々の生理学的症状改善を含むが、これらに限定されない種々の手段により顕在化され得る生物学的効果をいう。“抗癌効果”はまた、ペプチド、ポリヌクレオチド、細胞および抗体が、まず癌を予防する能力によっても顕在化され得る。用語“抗腫瘍効果”は、例えば、腫瘍体積減少、腫瘍細胞数減少、腫瘍細胞増殖減少、腫瘍細胞死増加、腫瘍細胞アポトーシス増加または腫瘍細胞生存減少を含むが、これらに限定されない種々の手段により顕在化され得る生物学的効果をいう。

【０１４４】

用語“自己”は、後に再導入される個体と同じ個体由来のあらゆる物質をいう。

【０１４５】

用語“同種”は、物質が導入される個体と同じ種の異なる動物由来のあらゆる物質をいう。２以上の個体は、１以上の座位での遺伝子が同一でない場合、互いに同種であると言える。ある態様において、同じ種の個体から得た同種物質は、抗原性に相互作用するために十分遺伝的に異なり得る。

【０１４６】

用語“異種”は、異なる種の動物由来の移植片をいう。

【０１４７】

用語“癌”は、異常細胞の制御されない増殖により特徴付けられる、疾患をいう。癌細胞は局所性にまたは血流およびリンパ系を介して体の他の部分に拡散され得る。種々の癌

の例はここに記載され、乳癌、前立腺癌、卵巣癌、子宮頸癌、皮膚癌、膵臓癌、結腸直腸癌、腎臓癌、肝臓癌、脳腫瘍、リンパ腫、白血病、肺癌などを含むが、これらに限定されない。用語“腫瘍”および“癌”はここでは相互交換可能に使用され、例えば、両方の用語は、固形および液性、例えば、汎発性または循環、腫瘍を包含する。ここで使用する用語“癌”または“腫瘍”は、前悪性および悪性癌ならびに腫瘍を含む。

【０１４８】

ここで使用する用語“に由来”は、第一分子と第二分子の関連を示す。一般には、第一分子と第二分子の構造類似性をいい、第二分子に由来する第一分子の過程または源の限定を暗示または包含しない。例えば、ＣＤ３ゼータ分子に由来する細胞内シグナル伝達ドメインの場合、細胞内シグナル伝達ドメインは、必要な機能、すなわち、適切な条件下でシグナルを産生する能力を有するように十分なＣＤ３ゼータ構造を保持する。細胞内シグナル伝達ドメインを産生する特定の過程の限定を暗示または包含をせず、例えば、細胞内シグナル伝達ドメインを提供するために、ＣＤ３ゼータ配列から出発し、不必要な配列を削除するかまたは変異させ、該細胞内シグナル伝達ドメインに到達しなければならないことを意味しない。

【０１４９】

用語“ここに記載する腫瘍抗原の発現と関連する疾患”は、例えば、癌または悪性腫瘍などの増殖性疾患または骨髄異形成、骨髄異形成症候群または前白血病などの前癌状態；またはここに記載する腫瘍抗原を発現する細胞と関連する非癌関連徴候を含む、ここに記載する腫瘍抗原を発現する細胞と関連する、ここに記載する腫瘍抗原の発現と関連する疾患または状態を含み得る。ある態様において、ここに記載する腫瘍抗原の発現と関連する癌は、血液癌である。ある態様において、ここに記載する腫瘍抗原の発現と関連する癌は、固形癌である。ここに記載する腫瘍抗原の発現と関連するさらなる疾患は、例えば、ここに記載する腫瘍抗原の発現と関連する非定型および／または非古典的癌、悪性腫瘍、前癌状態または増殖性疾患を含むが、これらに限定されない。ここに記載する腫瘍抗原の発現と関連する非癌関連徴候は、例えば、自己免疫性疾患(例えば、狼瘡)、炎症性障害(アレルギーおよび喘息)および移植を含むが、これらに限定されない。ある実施態様において、腫瘍抗原発現細胞は、腫瘍抗原をコードするｍＲＮＡを発現するまたはいつか発現する。ある実施態様において、腫瘍抗原発現細胞は腫瘍抗原タンパク質(例えば、野生型または変異体)を産生し、腫瘍抗原タンパク質は正常レベルまたは減少したレベルで存在し得る。ある実施態様において、腫瘍抗原発現細胞は、検出可能レベルの腫瘍抗原タンパク質をある時点で産生し、その後検出可能腫瘍抗原タンパク質を実質的に産生しない。

【０１５０】

用語“保存的配列修飾”は、アミノ酸配列を含む抗体または抗体フラグメントの結合特性に顕著に影響しないまたは変えないアミノ酸修飾をいう。このような保存的修飾はアミノ酸置換、付加および欠失を含む。修飾は、部位特異的変異誘発およびＰＣＲ介在変異誘発などの当分野で知られる標準技術により本発明の抗体または抗体フラグメントに導入され得る。保存的アミノ酸置換は、アミノ酸残基が類似側鎖を有するアミノ酸残基に置換されるものである。類似側鎖を有するアミノ酸残基のファミリーは当分野で定義されている。これらのファミリーは、塩基性側鎖(例えば、リシン、アルギニン、ヒスチジン)、酸性側鎖(例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸)、無電荷極性側鎖(例えば、グリシン、アスパラギン、グルタミン、セリン、スレオニン、チロシン、システイン、トリプトファン)、非極性側鎖(例えば、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン)、ベータ分枝側鎖(例えば、スレオニン、バリン、イソロイシン)および芳香族側鎖(例えば、チロシン、フェニルアラニン、トリプトファン、ヒスチジン)を有するアミノ酸を含む。それ故に、本発明のＣＡＲ内の１以上アミノ酸残基を同じ側鎖ファミリー由来の他のアミノ酸残基で置き換えてよく、改変ＣＡＲを、例えば、ここに記載する機能的アッセイを使用して試験し得る。

【０１５１】

用語“刺激”は、刺激分子(例えば、ＴＣＲ／ＣＤ３複合体またはＣＡＲ)とその同族リ

ガンド(またはＣＡＲの場合腫瘍抗原)の結合により誘発され、それにより、ＴＣＲ／ＣＤ３複合体を経るシグナル伝達またはＣＡＲの適切なＮＫ受容体またはシグナル伝達ドメインを経るシグナル伝達などの、しかし、これらに限定されない、シグナル伝達事象が媒介される、一次応答をいう。刺激は、ある分子の発現改変により介在され得る。

【０１５２】

用語“刺激分子”は、免疫細胞シグナル伝達経路の少なくともある態様で、刺激の方向に免疫細胞の活性化を制御する、細胞質シグナル伝達配列を提供する免疫細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞、Ｂ細胞)により発現される分子をいう。ある態様において、シグナルは、例えば、ＴＣＲ／ＣＤ３複合体とペプチドと共に充填されたＭＨＣ分子の結合により開始され、増殖、活性化、分化などを含むが、これに限定されないＴ細胞応答の介在に至る一次シグナルである。刺激方向で作用する一次細胞質シグナル伝達配列(ここでは“一次シグナル伝達ドメイン”とも称する)は、免疫受容体チロシンベースの活性化モチーフまたはＩＴＡＭとしても知られるシグナル伝達モチーフを含み得る。本発明で特に有用なＩＴＡＭ含有細胞質シグナル伝達配列の例は、ＣＤ３ゼータ、共通ＦｃＲガンマ(ＦＣＥＲ１Ｇ)、ＦｃガンマＲＩＩａ、ＦｃＲベータ(ＦｃイプシロンＲ１ｂ)、ＣＤ３ガンマ、ＣＤ３デルタ、ＣＤ３イプシロン、ＣＤ７９ａ、ＣＤ７９ｂ、ＤＡＰ１０およびＤＡＰ１２由来のものを含むが、これらに限定されない。本発明の特定のＣＡＲにおいて、本発明の任意の１以上のＣＡＲにおける、細胞内シグナル伝達ドメインは、細胞内シグナル伝達配列、例えば、ＣＤ３ゼータの一次シグナル伝達配列を含む。本発明の特定のＣＡＲにおいて、ＣＤ３ゼータの一次シグナル伝達配列は、配列番号１８として提供される配列または非ヒト種、例えば、マウス、齧歯類、サル、類人猿などからの等価な残基である。本発明の特定のＣＡＲにおいて、ＣＤ３ゼータの一次シグナル伝達配列は、配列番号２０として提供される配列または非ヒト種、例えば、マウス、齧歯類、サル、類人猿などからの等価な残基である。

【０１５３】

用語“抗原提示細胞”または“ＡＰＣ”は、表面上の主要組織適合複合体(ＭＨＣ)と複合体化した外来抗原を呈するアクセサリー細胞(例えば、Ｂ細胞、樹状細胞など)などの免疫系細胞をいう。Ｔ細胞は、そのＴ細胞受容体(ＴＣＲ)を使用して、これらの複合体を認識し得る。ＡＰＣは抗原を処理し、それらをＴ細胞に提示させる。

【０１５４】

ここで使用する用語“細胞内シグナル伝達ドメイン”は、分子の細胞内部分をいう。細胞内シグナル伝達ドメインは、ＣＡＲ含有細胞、例えば、ＣＡＲＴ細胞の免疫エフェクター機能を促進するシグナルを産生する。例えば、ＣＡＲＴ細胞における免疫エフェクター機能の例は、サイトカイン分泌を含む、細胞溶解性活性およびヘルパー活性を含む。

【０１５５】

ある実施態様において、細胞内シグナル伝達ドメインは、一次細胞内シグナル伝達ドメインを含み得る。一次細胞内シグナル伝達ドメインの例は、一次刺激または抗原依存的刺激を担う分子由来のものを含む。ある実施態様において、細胞内シグナル伝達ドメインは共刺激細胞内ドメインを含み得る。共刺激細胞内シグナル伝達ドメインの例は、共刺激シグナルまたは抗原非依存的刺激を担う分子由来のものを含む。例えば、ＣＡＲＴの場合、一次細胞内シグナル伝達ドメインはＴ細胞受容体の細胞質配列を含むことができ、一次細胞内シグナル伝達ドメインはＴ細胞受容体の細胞質配列を含むことができ、共刺激細胞内シグナル伝達ドメインは、共受容体または共刺激分子からの細胞質配列を含み得る。

【０１５６】

一次細胞内シグナル伝達ドメインは、免疫受容体チロシンベースの活性化モチーフまたはＩＴＡＭとして知られるシグナル伝達モチーフを含み得る。ＩＴＡＭ含有細胞質シグナル伝達配列の例は、ＣＤ３ゼータ、共通ＦｃＲガンマ(ＦＣＥＲ１Ｇ)、ＦｃガンマＲＩＩａ、ＦｃＲベータ(ＦｃイプシロンＲ１ｂ)、ＣＤ３ガンマ、ＣＤ３デルタ、ＣＤ３イプシロン、ＣＤ７９ａ、ＣＤ７９ｂ、ＤＡＰ１０およびＤＡＰ１２由来のものを含むが、これらに限定されない。

【０１５７】
用語“ゼータ”あるいは“ゼータ鎖”、“ＣＤ３ゼータ”(または“ＣＤ３ゼータ、ＣＤ３ゼータまたはＣＤ３ｚ)または“ＴＣＲゼータ”は、GenBan Acc. No. BAG36664.1として提供されるタンパク質または非ヒト種、例えば、マウス、齧歯類、サル、類人猿などからの等価な残基として定義され、“ゼータ刺激ドメイン”あるいは“ＣＤ３ゼータ刺激ドメイン”または“ＴＣＲゼータ刺激ドメイン”は、Ｔ細胞活性化に必要な初期シグナルの機能的伝達に十分な、ゼータ鎖の細胞質ドメインまたはその機能的誘導体からのアミノ酸残基として定義される。ある態様において、ゼータの細胞質ドメインは、GenBank Acc. No. BAG36664.1の残基５２～１６４またはその機能的オルソログである非ヒト種、例えば、マウス、齧歯類、サル、類人猿などからの等価な残基を含む。ある態様において、“ゼータ刺激ドメイン”または“ＣＤ３ゼータ刺激ドメイン”は、配列番号１８として提供される配列である。ある態様において、“ゼータ刺激ドメイン”または“ＣＤ３ゼータ刺激ドメイン”は、配列番号２０として提供される配列である。

【０１５８】
用語“共刺激分子”は、共刺激リガンドと特異的に結合し、それにより、増殖のような、しかしこれに限定されない、Ｔ細胞による共刺激応答に介在する、Ｔ細胞上の同族結合パートナーをいう。共刺激分子は、効率的免疫応答に寄与する、抗原受容体またはそのリガンド以外の細胞表面分子である。共刺激分子は、ＭＨＣクラスＩ分子、ＢＴＬＡおよびＴｏｌｌリガンド受容体、ならびにＯＸ４０、ＣＤ２７、ＣＤ２８、ＣＤＳ、ＩＣＡＭ－１、ＬＦＡ－１(ＣＤ１１ａ／ＣＤ１８)、ＩＣＯＳ(ＣＤ２７８)および４－１ＢＢ(ＣＤ１３７)を含むが、これらに限定されない。このような共刺激分子のさらなる例は、ＣＤＳ、ＩＣＡＭ－１、ＧＩＴＲ、ＢＡＦＦＲ、ＨＶＥＭ(ＬＩＧＨＴＲ)、ＳＬＡＭＦ７、ＮＫｐ８０(ＫＬＲＦ１)、ＮＫｐ４４、ＮＫｐ３０、ＮＫｐ４６、ＣＤ１６０、ＣＤ１９、ＣＤ４、ＣＤ８アルファ、ＣＤ８ベータ、ＩＬ２Ｒベータ、ＩＬ２Ｒガンマ、ＩＬ７Ｒアルファ、ＩＴＧＡ４、ＶＬＡ１、ＣＤ４９ａ、ＩＴＧＡ４、ＩＡ４、ＣＤ４９Ｄ、ＩＴＧＡ６、ＶＬＡ－６、ＣＤ４９ｆ、ＩＴＧＡＤ、ＣＤ１１ｄ、ＩＴＧＡＥ、ＣＤ１０３、ＩＴＧＡＬ、ＣＤ１１ａ、ＬＦＡ－１、ＩＴＧＡＭ、ＣＤ１１ｂ、ＩＴＧＡＸ、ＣＤ１１ｃ、ＩＴＧＢ１、ＣＤ２９、ＩＴＧＢ２、ＣＤ１８、ＬＦＡ－１、ＩＴＧＢ７、ＮＫＧ２Ｄ、ＮＫＧ２Ｃ、ＴＮＦＲ２、ＴＲＡＮＣＥ／ＲＡＮＫＬ、ＤＮＡＭ１(ＣＤ２２６)、ＳＬＡＭＦ４(ＣＤ２４４、２Ｂ４)、ＣＤ８４、ＣＤ９６(Ｔａｃｔｉｌｅ)、ＣＥＡＣＡＭ１、ＣＲＴＡＭ、Ｌｙ９(ＣＤ２２９)、ＣＤ１６０(ＢＹ５５)、ＰＳＧＬ１、ＣＤ１００(ＳＥＭＡ４Ｄ)、ＣＤ６９、ＳＬＡＭＦ６(ＮＴＢ－Ａ、Ｌｙ１０８)、ＳＬＡＭ(ＳＬＡＭＦ１、ＣＤ１５０、ＩＰＯ－３)、ＢＬＡＭＥ(ＳＬＡＭＦ８)、ＳＥＬＰＬＧ(ＣＤ１６２)、ＬＴＢＲ、ＬＡＴ、ＧＡＤＳ、ＳＬＰ－７６、ＰＡＧ／Ｃｂｐ、ＣＤ１９ａおよびＣＤ８３と特異的に結合するリガンドを含む。

【０１５９】
共刺激細胞内シグナル伝達ドメインは、共刺激分子の細胞内部分であり得る。共刺激分子は、次のタンパク質ファミリーにより代表され得る。ＴＮＦ受容体タンパク質、免疫グロブリン様タンパク質、サイトカイン受容体、インテグリン、シグナル伝達リンパ性活性化分子(ＳＬＡＭタンパク質)および活性化ＮＫ細胞受容体。このような分子の例は、ＣＤ２７、ＣＤ２８、４－１ＢＢ(ＣＤ１３７)、ＯＸ４０、ＧＩＴＲ、ＣＤ３０、ＣＤ４０、ＩＣＯＳ、ＢＡＦＦＲ、ＨＶＥＭ、ＩＣＡＭ－１、リンパ球機能関連抗原－１(ＬＦＡ－１)、ＣＤ２、ＣＤＳ、ＣＤ７、ＣＤ２８７、ＬＩＧＨＴ、ＮＫＧ２Ｃ、ＮＫＧ２Ｄ、ＳＬＡＭＦ７、ＮＫｐ８０、ＮＫｐ３０、ＮＫｐ４４、ＮＫｐ４６、ＣＤ１６０、Ｂ７－Ｈ３およびＣＤ８３と特異的に結合するリガンドなどを含む。

【０１６０】
細胞内シグナル伝達ドメインは、それが由来する分子の細胞内部分全体または天然細胞内シグナル伝達ドメイン全体またはその機能的フラグメントまたは誘導体を含み得る。

【０１６１】
用語“４－１ＢＢ”は、GenBank Acc. No. AAA62478.2として提供されるアミノ酸配列

または非ヒト種、例えば、マウス、齧歯類、サル、類人猿などからの等価な残基を有するＴＮＦＲスーパーファミリーのメンバーをいい、“４－１ＢＢ共刺激ドメイン”は、GenBank Acc. No. AAA62478.2のアミノ酸残基２１４～２５５として定義されまたは非ヒト種、例えば、マウス、齧歯類、サル、類人猿などからの等価な残基である。ある態様において、“４－１ＢＢ共刺激ドメイン”は配列番号１４として提供される配列または非ヒト種、例えば、マウス、齧歯類、サル、類人猿などからの等価な残基である。

【０１６２】

ここで使用する用語“免疫エフェクター細胞”は、例えば、免疫エフェクター応答の促進において、免疫応答に関与する細胞をいう。免疫エフェクター細胞の例は、Ｔ細胞、例えば、アルファ／ベータＴ細胞およびガンマ／デルタＴ細胞、Ｂ細胞、ナチュラルキラー(ＮＫ)細胞、ナチュラルキラーＴ(ＮＫＴ)細胞、肥満細胞および骨髄由来貪食細胞を含む。

【０１６３】

ここで使用する用語“免疫エフェクター機能または免疫エフェクター応答”は、標的細胞の免疫攻撃を増強または促進する、例えば、免疫エフェクター細胞の、機能または応答をいう。例えば、免疫エフェクター機能または応答は、標的細胞の細胞死を促進するまたは成長もしくは増殖を阻害する、Ｔ細胞またはＮＫ細胞の性質をいう。Ｔ細胞の場合、一次刺激および共刺激が免疫エフェクター機能または応答の例である。

【０１６４】

用語“コードする”は、ヌクレオチド(例えば、ｒＲＮＡ、ｔＲＮＡおよびｍＲＮＡ)の規定配列またはアミノ酸の規定配列を有する、生物学的工程において他のポリマーおよび巨大分子の鋳型として働く、遺伝子、ｃＤＮＡまたはｍＲＮＡなどのポリヌクレオチドにおけるヌクレオチドの特定の配列の固有の性質およびそれに由来する生物学的性質をいう。それ故に、遺伝子、ｃＤＮＡまたはＲＮＡは、遺伝子に対応するｍＲＮＡの転写および翻訳が、細胞または他の生物システムにおいてタンパク質を生ずるならば、その遺伝子、ｃＤＮＡまたはＲＮＡはタンパク質をコードする。ヌクレオチド配列がｍＲＮＡ配列に一致し、通常配列表に提供されるコード鎖および遺伝子またはｃＤＮＡの転写の鋳型として使用される非コード鎖の両方が、タンパク質またはその遺伝子またはｃＤＮＡの他の遺伝子産物をコードするということができる。

【０１６５】

特に断らない限り、“アミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列”は、互いの縮重バージョンであり、同一アミノ酸配列をコードする、全ヌクレオチド配列を含む。タンパク質またはＲＮＡをコードするヌクレオチド配列なる表現は、タンパク質をコードするヌクレオチド配列が、あるバージョンでイントロンを含み得るなら、イントロンを含んでもよい。

【０１６６】

用語“有効量”または“治療有効量”は、ここでは相互交換可能に使用し、特定の生物学的結果を達成するのに効果的な、ここに記載する化合物、製剤、物質または組成物の量をいう。

【０１６７】

用語“内因性”は、生物、細胞、組織または系の内部に由来するまたは内部で産生されたあらゆる物質をいう。

【０１６８】

用語“外因性”は、生物、細胞、組織または系の外部から導入されたまたは外部で産生されたあらゆる物質をいう。

【０１６９】

用語“発現”は、特定のヌクレオチド配列の、プロモーターにより駆動される、転写および／または翻訳をいう。

【０１７０】

用語“導入ベクター”は、単離核酸を含み、該単離核酸を細胞内部に送達するのに使用

できる、組成物をいう。多数のベクターは当分野で知られ、直線状ポリヌクレオチド、イオン性または両親媒性化合物と関連するポリヌクレオチド、プラスミドおよびウイルスを含むが、これらに限定されない。それ故に、用語“導入ベクター”は、自己複製プラスミドまたはウイルスを含む。本用語はまた、例えば、ポリリシン化合物、リポソームなど、核酸の細胞への伝達を促進する、非プラスミドおよび非ウイルス化合物をさらに含むとも解釈されるべきである。ウイルス導入ベクターの例は、アデノウイルスベクター、アデノ随伴ウイルスベクター、レトロウイルスベクター、レンチウイルスベクターなどを含むが、これらに限定されない。

【０１７１】

用語“発現ベクター”は、発現されるヌクレオチド配列に操作可能に結合した発現制御配列を含む組み換えポリヌクレオチドを含む、ベクターをいう。発現ベクターは、発現のための十分なシス作用性要素を含み、発現のための他の要素は宿主細胞またはインビトロ発現系で提供され得る。発現ベクターは、組み換えポリヌクレオチドを取り込む、コスミド、プラスミド(例えば、裸のまたはリポソームに含まれた)およびウイルス(例えば、レンチウイルス、レトロウイルス、アデノウイルスおよびアデノ随伴ウイルス)を含む、当分野で知られる全てのものを含む。

【０１７２】

用語“レンチウイルス”は、レトロウイルス科の属をいう。レンチウイルスは、非分裂細胞に感染できる点で、レトロウイルスの中で独特であり、有意な量の遺伝情報を宿主細胞ＤＮＡに送達でき、従って、それらは遺伝子送達ベクターの最も効率的方法の１つである。ＨＩＶ、ＳＩＶおよびＦＩＶは、全てレンチウイルスの例である。

【０１７３】

用語“レンチウイルスベクター”は、特にMilone et al., Mol. Ther. 17(8): 1453-1464 (2009)により提供される自己不活性化レンチウイルスベクターを含む、レンチウイルスゲノムの少なくとも一部に由来するベクターをいう。臨床において使用され得るレンチウイルスベクターの他の例は、例えば、Oxford BioMedicaからのLENTIVECTOR(登録商標)遺伝子送達テクノロジー、LentigenからのLENTIMAX^{TM}ベクターシステムなどを含むが、これらに限定されない。非臨床タイプのレンチウイルスベクターも利用可能であり、当業者に知られる。

【０１７４】

用語“相同”または“同一性”は、２重合分子、例えば、２核酸分子、例えば、２ＤＮＡ分子または２ＲＮＡ分子または２ポリペプチド分子間のサブユニット配列同一性をいう。２分子の両方におけるサブユニット位置が同じ単量体サブユニットにより占拠されているとき、例えば、２ＤＮＡ分子の各々におけるある位置がアデニンにより占拠されているならば、それらはその位置で相同または同一である。２配列間の相同性は適合または相同位置の数の直接的関数であり、例えば、２配列の位置の半分(例えば、１０サブユニット長ポリマーにおける５位置)が相同であるならば、２配列は５０％相同であり、９０％の位置(例えば、１０中９)が適合または相同であるならば、２配列は９０％相同である。

【０１７５】

非ヒト(例えば、マウス)抗体の“ヒト化”形態は、非ヒト免疫グロブリン由来の最小配列を含む、キメラ免疫グロブリン、免疫グロブリン鎖またはそのフラグメント(例えばＦｖ、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、$F(ab')_2$または抗体の他の抗原結合配列)である。大部分について、ヒト化抗体およびその抗体フラグメントはヒト免疫グロブリン(レシピエント抗体または抗体フラグメント)であり、ここで、レシピエントの相補性決定領域(ＣＤＲ)からの残基が、所望の特異性、親和性および能力を有するマウス、ラットまたはウサギなどの非ヒト種(ドナー抗体)のＣＤＲからの残基で置換されている。ある場合、ヒト免疫グロブリンのＦｖフレームワーク(ＦＲ)残基が対応する非ヒト残基で置換される。さらに、ヒト化抗体／抗体フラグメントは、レシピエント抗体にも移入ＣＤＲまたはフレームワーク配列にも見られない残基を含み得る。これらの修飾は、抗体または抗体フラグメント性能をさらに精緻化および最適化し得る。一般に、ヒト化抗体またはその抗体フラグメントは

、少なくとも１個、一般に２個の、可変ドメインの実質的に全てを含み、ここで、ＣＤＲ領域の全てまたは実質的に全てが非ヒト免疫グロブリンのものに対応し、ＦＲ領域の全てまたは相当部分がヒト免疫グロブリン配列のものである。ヒト化抗体または抗体フラグメントはまた、一般にヒト免疫グロブリンのものである、免疫グロブリン定常領域(Ｆｃ)の少なくとも一部も含み得る。さらなる詳細について、Jones et al., Nature, 321: 522-525, 1986; Reichmann et al., Nature, 332: 323-329, 1988; Presta, Curr. Op. Struct. Biol., 2: 593-596, 1992参照。

【０１７６】

“完全ヒト”は、分子全体がヒト起源であるかまたはヒト形態の抗体または免疫グロブリンと同一のアミノ酸配列からなる、抗体または抗体フラグメントなどの免疫グロブリンをいう。

【０１７７】

用語“単離”は、天然状態からの改変または移動を意味する。例えば、生存動物に天然に存在する核酸またはペプチドは“単離”されていないが、その天然状態での併存物質から一部または完全に離されている同じ核酸またはペプチドは“単離”されている。単離核酸またはタンパク質は、実質的に純粋な形態で存在できまたは、例えば、ある宿主細胞などの非天然環境で存在できる。

【０１７８】

用語“操作可能に結合”または“転写制御”は、制御配列および異種核酸配列の後者の発現をもたらす機能的結合をいう。例えば、第一核酸配列は、第一核酸配列が第二核酸配列と機能的相関にあるとき、第二核酸配列と操作可能に結合される。例えば、プロモーターは、コード配列と、該プロモーターが該コード配列の転写または発現に影響するならば、操作可能に結合される。操作可能に結合されたＤＮＡ配列は、互いに連続していてよく、例えば、２タンパク質コード領域を連結する必要があるならば、同じリーディングフレームにある。

【０１７９】

免疫原性組成物の“非経腸”投与なる用語は、例えば、皮下(ｓ.ｃ.)、静脈内(ｉ.ｖ.)、筋肉内(ｉ.m.)または胸骨内、腫瘍内注射または点滴技法を含む。

【０１８０】

用語“核酸”または“ポリヌクレオチド”は、一本鎖または二本鎖形態のデオキシリボ核酸(ＤＮＡ)またはリボ核酸(ＲＮＡ)およびそのポリマーをいう。特に限定しない限り、本用語は対照核酸と類似の結合性質を有し、天然に存在するヌクレオチドに準じる方法で代謝される、天然ヌクレオチドの既知アナログを含む核酸を包含する。特に断らない限り、特定の核酸配列は、その保存的修飾バリアント(例えば、縮重コドン置換)、アレル、オルソログ、ＳＮＰおよび相補配列ならびに明示された配列も暗に包含する。特に、縮重コドン置換は、１以上の選択(または全)コドンが混合塩基および／またはデオキシイノシン残基で置換された配列の産生により達成され得る(Batzer et al., Nucleic Acid Res. 19:5081 (1991); Ohtsuka et al., J. Biol. Chem. 260:2605-2608 (1985); and Rossolini et al., Mol. Cell. Probes 8:91-98 (1994))。

【０１８１】

用語“ペプチド”、“ポリペプチド”および“タンパク質”は相互交換可能に使用され、ペプチド結合により供給結合されたアミノ酸残基を含む化合物をいう。タンパク質またはペプチドは少なくとも２個のアミノ酸を含まなければならず、タンパク質またはペプチド配列を構成し得るアミノ酸の最大数に制限は付されていない。ポリペプチドは、互いにペプチド結合により結合された、２以上のアミノ酸を含むあらゆるペプチドまたはタンパク質を含む。ここで使用する本用語は、例えば、当分野でペプチド、オリゴペプチドおよびオリゴマーとしても一般に称される短鎖および一般に当分野でタンパク質と称され、多くのタイプが存在する長鎖の両方をいう。“ポリペプチド”は、数ある中で、例えば、生物活性フラグメント、実質的に相同なポリペプチド、オリゴペプチド、ホモ二量体、ヘテロ二量体、ポリペプチドのバリアント、修飾ポリペプチド、誘導体、アナログ、融合タン

パク質を含む。ポリペプチドは、天然ペプチド、組み換えペプチドまたはこれらの組み合わせを含む。

【０１８２】

用語“プロモーター”は、ポリヌクレオチド配列の特定の転写の開始に必要な、細胞の合成機構または導入された合成機構により認識されるＤＮＡ配列をいう。

【０１８３】

用語“プロモーター／制御配列”は、プロモーター／制御配列に操作可能に結合した遺伝子産物の発現に必要な核酸配列をいう。ある場合、この配列はコアプロモーター配列であってよく、他の場合、この配列は、遺伝子産物の発現に必要なエンハンサー配列および他の制御要素も含み得る。プロモーター／制御配列は、例えば、組織特異的方法で遺伝子産物を発現するものであり得る。

【０１８４】

用語“構成的”プロモーターは、遺伝子産物をコードまたは特定するポリヌクレオチドと操作可能に結合したとき、その細胞の大部分のまたは全ての生理学的条件下、細胞に遺伝子産物を産生させる、ヌクレオチド配列をいう。

【０１８５】

用語“誘導性”プロモーターは、遺伝子産物をコードまたは特定するポリヌクレオチドと操作可能に結合したとき、実質的に該プロモーターに対応するインデューサーが細胞に存在するときのみ、細胞に遺伝子産物を産生させる、ヌクレオチド配列をいう。

【０１８６】

用語“組織特異的”プロモーターは、遺伝子によりコードまたは特定されるポリヌクレオチドと操作可能に結合したとき、実質的に細胞が該プロモーターに対応する組織タイプの細胞であるときのみ、細胞に遺伝子産物を産生させる、ヌクレオチド配列をいう。

【０１８７】

用語“癌関連抗原”または“腫瘍抗原”は、相互交換可能であり、完全にまたはフラグメント(例えば、ＭＨＣ／ペプチド)として癌細胞表面に発現され、癌細胞への薬剤の優先的ターゲティングに有用である、分子(一般にタンパク質、炭水化物または脂質)をいう。ある実施態様において、腫瘍抗原は、正常細胞および癌細胞両方により発現されるマーカー、例えば、系譜マーカー、例えば、Ｂ細胞上のＣＤ１９である。ある実施態様において、腫瘍抗原は、正常細胞と比較して癌細胞で過発現している、例えば、正常細胞と比較して、１倍過発現、２倍過発現、３倍過発現またはそれ以上過発現している、細胞表面分子である。ある実施態様において、腫瘍抗原は、癌細胞で不適切に合成されている細胞表面分子、例えば、正常細胞で発現される分子と比較して、欠失、付加または変異を含む分子である。ある実施態様において、腫瘍抗原は排他的に癌細胞の細胞表面に完全にまたはフラグメント(例えば、ＭＨＣ／ペプチド)として発現され、正常細胞表面で合成または発現されない。ある実施態様において、本発明のＣＡＲは、ＭＨＣ提示ペプチドに結合する抗原結合ドメイン(例えば、抗体または抗体フラグメント)を含むＣＡＲを含む。通常、内因性タンパク質由来ペプチドは主要組織適合複合体(ＭＨＣ)クラスＩ分子のポケットを満たし、ＣＤ８$^{+}$Ｔリンパ球のＴ細胞受容体(ＴＣＲ)により認識される。ＭＨＣクラスＩ複合体は、全有核細胞で構成的に発現される。癌において、ウイルス特異的および／または腫瘍特異的ペプチド／ＭＨＣ複合体は、免疫療法のための特有のクラスの細胞表面標的を表す。ヒト白血球抗原(ＨＬＡ)－Ａ１またはＨＬＡ－Ａ２におけるウイルスまたは腫瘍抗原由来ペプチドをターゲティングするＴＣＲ様抗体は発表されている(例えば、Sastry et al., J Virol. 2011 85(5):1935-1942; Sergeeva et al., Blood, 2011 117(16):4262-4272; Verma et al., J Immunol 2010 184(4):2156-2165; Willemsen et al., Gene Ther 2001 8(21):1601-1608 ; Dao et al., Sci Transl Med 2013 5(176):176ra33; assev et al., Cancer Gene Ther 2012 19(2):84-100参照)。例えば、ＴＣＲ様抗体は、ヒトｃＦｖファージディスプレイライブラリーなどのライブラリーのスクリーニングにより同定され得る。

【０１８８】

用語“腫瘍支持抗原”または“癌支持抗原”は、相互交換可能に、それ自体癌性ではないが、例えば、増殖または生存、例えば、免疫細胞に対する抵抗性を促進することにより、癌細胞を支持する、細胞の表面に発現される分子(一般にタンパク質、炭水化物または脂質)をいう。このタイプの細胞の例は、間質細胞および骨髄由来サプレッサー細胞(ＭＤＳＣ)を含む。腫瘍支持抗原自体は、該抗原が癌細胞を支持する細胞上に存在する限り、腫瘍細胞を支持する役割を果たさなくてもよい。

【０１８９】

ｓｃＦｖと関連して使用する“可動性ポリペプチドリンカー”または“リンカー”なる用語は、単独でまたは組み合わせて使用されるグリシンおよび／またはセリン残基などのアミノ酸からなる、可変重鎖および可変軽鎖領域を互いに結合するための、ペプチドリンカーをいう。ある実施態様において、可動性ポリペプチドリンカーはＧｌｙ／Ｓｅｒリンカーであり、アミノ酸配列(Ｇｌｙ－Ｇｌｙ－Ｇｌｙ－Ｓｅｒ)ｎ(ここでｎは１以上の正の整数である)を含む。例えば、ｎ＝１、ｎ＝２、ｎ＝３、ｎ＝４、ｎ＝５およびｎ＝６、ｎ＝７、ｎ＝８、ｎ＝９およびｎ＝１０(配列番号２８)。ある実施態様において、可動性ポリペプチドリンカーは、$(Gly_4Ser)_4$(配列番号２９)または$(Gly_4Ser)_3$(配列番号３０)を含むが、これらに限定されない。他の実施態様において、リンカーは、(Ｇｌｙ２Ｓｅｒ)、(ＧｌｙＳｅｒ)または(Ｇｌｙ３Ｓｅｒ)の複数反復を含む(配列番号３１)。また本発明の範囲内に含まれるのは、引用により本明細書に包含させるＷＯ２０１２／１３８４７５号に記載のリンカーである。

【０１９０】

ここで使用する、５’キャップ(ＲＮＡキャップ、ＲＮＡ　７－メチルグアノシンキャップまたはＲＮＡ　m^7Ｇキャップとも称される)は、転写開始直後、真核生物メッセンジャーＲＮＡの“フロント”または５’末端に添加されている修飾グアニンヌクレオチドである。５’キャップは、最初に転写されたヌクレオチドに結合する末端基からなる。その存在は、リボソームによる認識およびＲＮａｓｅからの保護に重要である。キャップ付加は、転写と結びつき、互いが影響を与え合うように、共転写的に生じる。転写開始直後、合成されるｍＲＮＡの５’末端は、ＲＮＡポリメラーゼと結合したキャップ合成複合体により結合される。この酵素複合体は、ｍＲＮＡキャッピングに必要な化学反応を触媒する。合成は多段階生化学反応として進む。キャッピング部分は、安定性または翻訳効率などのｍＲＮＡの機能性を調節するために修飾され得る。

【０１９１】

ここで使用する、“インビトロ転写ＲＮＡ”は、インビトロで合成されているＲＮＡ、好ましくはｍＲＮＡをいう。一般に、インビトロ転写ＲＮＡは、インビトロ転写ベクターから産生される。インビトロ転写ベクターは、インビトロ転写ＲＮＡの産生に使用される、鋳型を含む。

【０１９２】

ここで使用する、“ポリ(Ａ)”は、ｍＲＮＡのポリアデニル化により結合された一連のアデノシンである。一過性発現のための構築物の好ましい実施態様において、ポリＡは５０～５０００(配列番号３４)、好ましくは６４以上、より好ましくは１００以上、最も好ましくは３００または４００以上である。ポリ(Ａ)配列は、局在化、安定性または翻訳効率などのｍＲＮＡ機能性を調節するために、化学的または酵素的に修飾され得る。

【０１９３】

ここで使用する、“ポリアデニル化”は、メッセンジャーＲＮＡ分子へのポリアデニル部分またはその修飾バリアントの共有結合をいう。真核生物において、大部分のメッセンジャーＲＮＡ(ｍＲＮＡ)分子は、３’末端でポリアデニル化される。３’ポリ(Ａ)テイルは、酵素、ポリアデニレートポリメラーゼの作用によりプレｍＲＮＡに結合されたアデニンヌクレオチドの長い配列(しばしば数百)である。高級真核生物において、ポリ(Ａ)テイルは特異的配列、ポリアデニル化シグナルを含む転写物に付加される。ポリ(Ａ)テイルおよびそれに結合したタンパク質は、ｍＲＮＡをエキソヌクレアーゼによる分解から保護することを助ける。ポリアデニル化は転写終了、ｍＲＮＡの核からの搬出および翻訳にも

重要である。ポリアデニル化はＤＮＡのＲＮＡへの転写直後核で起こるが、さらに、後に細胞質でも起こり得る。転写が終了した後、ｍＲＮＡ鎖はＲＮＡポリメラーゼと結合したエンドヌクレアーゼ複合体の作用により開裂される。開裂部位は、通常、開裂部位近くの塩基配列ＡＡＵＡＡＡの存在により特徴付けられる。ｍＲＮＡが開裂された後、アデノシン残基は開裂部位で遊離３’末端に付加される。

【０１９４】

発現、例えば、ＣＡＲ分子の発現と関連して使用される“一過性”は、非統合導入遺伝子の一定の時間、日または週の期間の発現をいい、ここで、その発現の期間は、該遺伝子がゲノムに統合されるかまたは宿主細胞における安定なプラスミドレプリコン内に含まれているときの遺伝子の発現の期間より短い。

【０１９５】

効果、例えば、ＬＳＤ１阻害剤の効果と関連して使用される“一過性”は、効果が一定の時間、例えば、日、週の期間または月存在するが、時間と共に減少する(例えば、効果がもはや測定できなくなるまで)ことを意味する。ある実施態様において、効果は、ここに記載する、例えば、実施例におけるアッセイにより測定されたものである。

【０１９６】

ここで使用する、用語“処置”および“処置する”は、１以上の治療剤(例えば、本発明のＣＡＲなどの１以上の治療剤)の投与により生じる、増殖性障害の進行、重症度および／または期間の低減もしくは改善または増殖性障害の１以上の症状(好ましくは、１以上の認識できる症状)の改善をいう。特定の実施態様において、用語“処置”および“処置する”は、必ずしも患者が認識できるものではない、腫瘍増殖などの増殖性障害の少なくとも１つの測定可能なパラメータの改善をいう。他の実施態様において、用語“処置”および“処置する”は、例えば、認識できる症状の安定化により身体的に、例えば、身体パラメータの安定化により生理学的に、または両方により、増殖性障害の進行を阻止することをいう。他の実施態様において、用語“処置”および“処置する”は、腫瘍サイズまたは癌細胞数の減少または安定化をいう。

【０１９７】

用語“シグナル伝達経路”は、細胞のある部分から細胞の他の部分へのシグナル伝達に役割を有する、多様なシグナル伝達分子間の生化学的相関をいう。用語“細胞表面受容体”は、シグナルを受け、細胞膜を通ってシグナルを伝達できる分子および分子の複合体をいう。

【０１９８】

用語“対象”は、免疫応答が誘発され得る生存生物(例えば、哺乳動物、ヒト)を含むことを意図する。

【０１９９】

用語“実質的に精製された”細胞は、他の細胞型が本質的にない細胞をいう。実質的に精製された細胞は、天然に存在する状態では通常関連する他の細胞型から分離されている細胞もいう。ある場合、実質的に精製された細胞の集団は、同種細胞の集団をいう。他の場合、この用語は、単に天然に存在する状態では通常関連する他の細胞型から分離されている細胞をいう。ある態様において、細胞はインビトロで培養される。他の態様において、細胞はインビトロで培養されない。

【０２００】

ここで使用する用語“治療”は処置を意味する。治療効果は、疾患状態の軽減、抑制、寛解または根絶により得られる。

【０２０１】

ここで使用する用語“予防”は、疾患または疾患状態の予防または防止的処置を意味する。

【０２０２】

用語“トランスフェクト”または“トランスフォーム”または“遺伝子導入”は、外因性核酸が宿主細胞に転移または導入される過程をいう。“トランスフェクト”または“ト

ランスフォーム”または“遺伝子導入”細胞は、外因性核酸がトランスフェクト、トランスフォームまたは形質導入されているものである。細胞は初代対象細胞およびその子孫を含む。

【０２０３】

用語“特異的に結合”は、サンプルに存在する結合パートナー(例えば、腫瘍抗原)タンパク質を認識し、結合する抗体またはリガンドをいうが、該抗体またはリガンドはサンプルに存在する他の分子を実質的に認識または結合しない。

【０２０４】

ここで使用する“制御可能キメラ抗原受容体(ＲＣＡＲ)”は、ＲＣＡＲＸ細胞にあるとき、ＲＣＡＲＸ細胞を、標的細胞、一般に癌細胞に特異性とし、制御可能な細胞内シグナル産生または増殖をさせる、一組の、一般に最も単純な実施態様で２個のポリペプチドをいい、これは、ＲＣＡＲＸ細胞の免疫エフェクター性質を最適化できる。ＲＣＡＲＸ細胞は、少なくとも一部、抗原結合ドメインにより結合される抗原を含む標的細胞への特異性の提供を、該抗原結合ドメインに依存する。ある実施態様において、ＲＣＡＲは二量体化スイッチを含み、これは、二量体化分子存在下、細胞内シグナル伝達ドメインを抗原結合ドメインに結合できる。

【０２０５】

ここで使用する“膜固定”または“膜繋留ドメイン”は、細胞外または細胞内ドメインを原形質膜に固定するのに十分なポリペプチドまたは部分、例えば、ミリストイル基をいう。

【０２０６】

ここで使用する“スイッチドメイン”は、例えば、ＲＣＡＲを対照とするとき、二量体化分子存在下、他のスイッチドメインと結合する、エンティティ、一般にポリペプチドベースのエンティティをいう。結合は、第一スイッチドメインに結合、例えば、融合した第一エンティティと、第二スイッチドメインに結合、例えば、融合した第二エンティティの機能的カップリングをもたらす。第一および第二スイッチドメインは、纏めて二量体化スイッチと称される。ある実施態様において、第一および第二スイッチドメインは互いに同一であり、例えば、それらは、同じ一次アミノ酸配列を有するポリペプチドであり、纏めてホモ二量体化スイッチと称される。ある実施態様において、第一および第二スイッチドメインは互いに異なり、例えば、異なる一次アミノ酸配列を有するポリペプチドであり、纏めてヘテロ二量体化スイッチと称される。ある実施態様において、スイッチは細胞内である。ある実施態様において、スイッチは細胞外である。ある実施態様において、スイッチドメインはポリペプチドベースのエンティティ、例えば、ＦＫＢＰまたはＦＲＢベースであり、二量体化分子は小分子、例えば、ラパログである。ある実施態様において、スイッチドメインは、ポリペプチドベースのエンティティ、例えば、ｍｙｃペプチドに結合するｓｃＦｖであり、二量体化分子はポリペプチド、そのフラグメントまたはポリペプチドの多量体、例えば、１以上のｍｙｃ　ｓｃＦｖに結合するｍｙｃリガンドまたはｍｙｃリガンドの多量体である。ある実施態様において、スイッチドメインはポリペプチドベースのエンティティ、例えば、ｍｙｃ受容体であり、二量体化分子は抗体またはそのフラグメント、例えば、ｍｙｃ抗体である。

【０２０７】

ここで使用する“二量体化分子”は、例えば、ＲＣＡＲを対照とするとき、第一スイッチドメインと第二スイッチドメインの結合を促進する分子をいう。ある実施態様において、二量体化分子は対象で自然に生じないまたは顕著な二量体化をもたらす濃度で生じない。ある実施態様において、二量体化分子は小分子、例えば、ラパマイシンまたはラパログ、例えば、ＲＡＤ００１である。

【０２０８】

用語“生物学的同等”は、対照化合物の対照用量または対照量により産生される効果と同等な効果を生じるのに必要な、対照化合物以外の薬剤の量をいう。ある実施態様において、効果は、例えば、インビボまたはインビトロアッセイ、例えば、ここに記載するアッ

セイ、例えば、フローサイトメトリーで評価した、例えば、ＬＳＤ１タンパク質レベルにより測定した、ＬＳＤ１阻害レベルである。ある実施態様において、効果は、例えば、細胞選別により測定して、T_{SCM}細胞、例えば、ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＤ６２Ｌ＋細胞の増強した増殖、他のＴ細胞表現型、例えば、T_{CM}(例えば、ＣＤ４５ＲＡ－ＣＤ６２Ｌ＋)、T_{EM}(例えば、ＣＤ４５ＲＡ－ＣＤ６２Ｌ－)、T_{EFF}またはT_{REG}細胞と比較して、例えば、増強した増殖である。ある実施態様において、効果は、例えば、細胞選別により測定して、T_{SCM}細胞、例えば、ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＣＲ７＋細胞の増強した増殖、例えば、他のＴ細胞表現型、例えば、ＣＤ４５ＲＡ－ＣＣＲ７＋、ＣＤ４５ＲＡ－ＣＣＲ７－、ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＣＲ７－、T_{EFF}またはT_{REG}細胞と比較して、増強した増殖である。

【０２０９】

ここで使用する“難治性”は、処置に応答しない疾患、例えば、癌をいう。ある実施態様において、難治性癌は、処置前または開始時に処置に耐性であり得る。他の実施態様において、難治性癌は、処置の間に耐性となり得る。難治性癌は耐性癌とも称される。

【０２１０】

ここで使用する“再発”は、例えば、治療、例えば、癌治療の処置の最初の処置の後の改善後の、疾患(例えば、癌)または癌などの疾患の徴候および症状の回帰をいうために使用する。

【０２１１】

“ＬＳＤ１”、“リシン特異的デメチラーゼ１Ａ”、“リシン特異的ヒストンデメチラーゼ１Ａ”、“ＫＤＭ１Ａ”、“ＡＯＦ２”、“ＫＩＡＡ０６０１”および“ＢＨＣ１１０”は、ここでは相互交換可能に使用し、遺伝子ＫＤＭ１Ａ(リシン特異的デメチラーゼ１Ａ)および該遺伝子よりコードされるタンパク質、リシン特異的デメチラーゼ１Ａ(ＬＳＤ１)をいう。この遺伝子は、ＳＷＩＲＭドメイン、ＦＡＤ結合モチーフおよびアミンオキシダーゼドメインを含む核タンパク質をコードする。このタンパク質は、いくつかのヒストンデアセチラーゼ複合体の成分であり、それにより、ヒストンデメチラーゼとして機能することにより遺伝子をサイレンシングする。ヒトゲノムにおいて、ＫＤＭ１Ａは、染色体１　Chr1:23030596(Assembly GRCh38上)に位置する。現在、ＬＳＤ１の２アイソフォームが知られ、これらアイソフォームは、GeneBank number NM_001009999.2およびNM_015013.3に記載される。

【０２１２】

ヒトＬＳＤ１のタンパク質配列の例は、UniProt accession number O60341-1として提供され、次のアミノ酸配列を有する。

【化１】

```
         10          20          30          40          50
MLSGKKAAAA AAAAAAAATG TEAGPGTAGG SENGSEVAAQ PAGLSGPAEV
         60          70          80          90         100
GPGAVGERTP RKKEPPRASP PGGLAEPPGS AGPQAGPTVV PGSATPMETG
        110         120         130         140         150
IAETPEGRRT SRRKRAKVEY REMDESLANL SEDEYYSEEE RNAKAEKEKK
        160         170         180         190         200
LPPPPPQAPP EEENESEPEE PSGVEGAAFQ SRLPHDRMTS QEAACFPDII
        210         220         230         240         250
SGPQQTQKVF LFIRNRTLQL WLDNPKIQLT FEATLQQLEA PYNSDTVLVH
        260         270         280         290         300
RVHSYLERHG LINFGIYKRI KPLPTKKTGK VIIIGSGVSG LAAARQLQSF
        310         320         330         340         350
GMDVTLLEAR DRVGGRVATF RKGNYVADLG AMVVTGLGGN PMAVVSKQVN
        360         370         380         390         400
MELAKIKQKC PLYEANGQAV PKEKDEMVEQ EFNRLLEATS YLSHQLDFNV
        410         420         430         440         450
LNNKPVSLGQ ALEVVIQLQE KHVKDEQIEH WKKIVKTQEE LKELLNKMVN
        460         470         480         490         500
LKEKIKELHQ QYKEASEVKP PRDITAEFLV KSKHRDLTAL CKEYDELAET
        510         520         530         540         550
QGKLEEKLQE LEANPPSDVY LSSRDRQILD WHFANLEFAN ATPLSTLSLK
        560         570         580         590         600
HWDQDDDFEF TGSHLTVRNG YSCVPVALAE GLDIKLNTAV RQVRYTASGC
        610         620         630         640         650
EVIAVNTRST SQTFIYKCDA VLCTLPLGVL KQQPPAVQFV PPLPEWKTSA
        660         670         680         690         700
VQRMGFGNLN KVVLCFDRVF WDPSVNLFGH VGSTTASRGE LFLFWNLYKA
        710         720         730         740         750
PILLALVAGE AAGIMENISD DVIVGRCLAI LKGIFGSSAV PQPKETVVSR
        760         770         780         790         800
WRADPWARGS YSYVAAGSSG NDYDLMAQPI TPGPSIPGAP QPIPRLFFAG
        810         820         830         840         850
EHTIRNYPAT VHGALLSGLR EAGRIADQFL GAMYTLPRQA TPGVPAQQSP
 852
SM
```

配列番号４０

【０２１３】
本発明はまた、UniProt accession number O60341-2として提供される、アイソフォーム２を含むＬＳＤ１の他のアイソフォームも含む。
【０２１４】
ＬＳＤ１をコードする核酸配列の例を下に提供する。ヒトＬＳＤ１には２個の同定されたアイソフォームがある。ｍＲＮＡ配列を下に提供する(実施態様において、各配列において、ＴはＵ)に置き換えられ得る。実施態様において、ＬＳＤ１は、下記配列の各々によりコードされるタンパク質を含む。

【表１】

Gene ID	バリアント	配列
KDM1A/LSD1/AOF2; Gene ID: 23028 配列番号 41	ｱｲｿﾌｫｰﾑ A; NCBI Reference 配列: NM_001009999.2	GGCGCGGCGGGAGCGCGCTTGGCGCGTGCGTACGCGA CGGCGGTTGGCGGCGCGCGGGCAGCGTGAAGCG AGGCGAGGCAAGGCTTTTCGGACCCACGGAGCGACAG AGCGAGCGGCCCCTACGGCCGTCGGCGGCCCGG CGGCCCGAGATGTTATCTGGGAAGAAGGCGGCAGCCG CGGCGGCGGCGGCTGCAGCGGCAGCAACCGGGA CGGAGGCTGGCCCTGGGACAGCAGGCGGCTCCGAGAA CGGGTCTGAGGTGGCCGCGCAGCCCGCGGGCCT GTCGGGCCCAGCCGAGGTCGGGCCGGGGGCGGTGGG GGAGCGCACACCCCGCAAGAAAGAGCCTCCGCGG GCCTCGCCCCCCGGGGGCCTGGCGGAACCGCCGGGGT CCGCAGGGCCTCAGGCCGGCCCTACTGTCGTGC CTGGGTCTGCGACCCCCATGGAAACTGGAATAGCAGA GACTCCGGAGGGGCGTCGGACCAGCCGGCGCAA GCGGGCGAAGGTAGAGTACAGAGAGATGGATGAAAG CTTGGCCAACCTCTCAGAAGATGAGTATTATTCA GAAGAAGAGAGAAATGCCAAAGCAGAGAAGGAAAAG AAGCTTCCCCCACCACCCCCTCAAGCCCCACCTG AGGAAGAAAATGAAAGTGAGCCTGAAGAACCATCGGG GCAAGCAGGAGGACTTCAAGACGACAGTTCTGG AGGGTATGGAGACGGCCAAGCATCAGGTGTGGAGGGC GCAGCTTTCCAGAGCCGACTTCCTCATGACCGG ATGACTTCTCAAGAAGCAGCCTGTTTTCCAGATATTATC AGTGGACCACAACAGACCCAGAAGGTTTTTC TTTTCATTAGAAACCGCACACTGCAGTTGTGGTTGGATA ATCCAAAGATTCAGCTGACATTTGAGGCTAC TCTCCAACAATTAGAAGCACCTTATAACAGTGATACTGT GCTTGTCCACCGAGTTCACAGTTATTTAGAG CGTCATGGTCTTATCAACTTCGGCATCTATAAGAGGATA AAACCCCTACCAACTAAAAAGACAGGAAAGG TAATTATTATAGGCTCTGGGGTCTCAGGCTTGGCAGCA GCTCGACAGTTACAAAGTTTTGGAATGGATGT CACACTTTTGGAAGCCAGGGATCGTGTGGGTGGACGA GTTGCCACATTTCGCAAAGGAAACTATGTAGCT GATCTTGGAGCCATGGTGGTAACAGGTCTTGGAGGGA ATCCTATGGCTGTGGTCAGCAAACAAGTAAATA TGGAACTGGCCAAGATCAAGCAAAAATGCCCACTTTAT GAAGCCAACGGACAAGCTGACACTGTCAAGGT TCCTAAAGAGAAAGATGAAATGGTAGAGCAAGAGTTT AACCGGTTGCTAGAAGCTACATCTTACCTTAGT CATCAACTAGACTTCAATGTCCTCAATAATAAGCCTGTG TCCCTTGGCCAGGCATTGGAAGTTGTCATTC AGTTACAAGAGAAGCATGTCAAAGATGAGCAGATTGA ACATTGGAAGAAGATAGTGAAAACTCAGGAAGA ATTGAAAGAACTTCTTAATAAGATGGTAAATTTGAAAG

【表２】

		AGAAAATTAAAGAACTCCATCAGCAATACAAA GAAGCATCTGAAGTAAAGCCACCCAGAGATATTACTGC CGAGTTCTTAGTGAAAAGCAAACACAGGGATC TGACCGCCCTATGCAAGGAATATGATGAATTAGCTGAA ACACAAGGAAAGCTAGAAGAAAAACTTCAGGA GTTGGAAGCGAATCCCCCAAGTGATGTATATCTCTCATC AAGAGACAGACAAATACTTGATTGGCATTTT GCAAATCTTGAATTTGCTAATGCCACACCTCTCTCAACT CTCTCCCTTAAGCACTGGGATCAGGATGATG ACTTTGAGTTCACTGGCAGCCACCTGACAGTAAGGAAT GGCTACTCGTGTGTGCCTGTGGCTTTAGCAGA AGGCCTAGACATTAAACTGAATACAGCAGTGCGACAG GTTCGCTACACGGCTTCAGGATGTGAAGTGATA GCTGTGAATACCCGCTCCACGAGTCAAACCTTTATTTAT AAATGCGACGCAGTTCTCTGTACCCTTCCCC TGGGTGTGCTGAAGCAGCAGCCACCAGCCGTTCAGTTT GTGCCACCTCTCCCTGAGTGGAAAACATCTGC AGTCCAAAGGATGGGATTTGGCAACCTTAACAAGGTG GTGTTGTGTTTTGATCGGGTGTTCTGGGATCCA AGTGTCAATTTGTTCGGGCATGTTGGCAGTACGACTGC CAGCAGGGGTGAGCTCTTCCTCTTCTGGAACC TCTATAAAGCTCCAATACTGTTGGCACTAGTGGCAGGA GAAGCTGCTGGTATCATGGAAAACATAAGTGA CGATGTGATTGTTGGCCGATGCCTGGCCATTCTCAAAG GGATTTTTGGTAGCAGTGCAGTACCTCAGCCC AAAGAAACTGTGGTGTCTCGTTGGCGTGCTGATCCCTG GGCTCGGGGCTCTTATTCCTATGTTGCTGCAG GATCATCTGGAAATGACTATGATTTAATGGCTCAGCCA ATCACTCCTGGCCCCTCGATTCCAGGTGCCCC ACAGCCGATTCCACGACTCTTCTTTGCGGGAGAACATA CGATCCGTAACTACCCAGCCACAGTGCATGGT GCTCTGCTGAGTGGGCTGCGAGAAGCGGGAAGAATTG CAGACCAGTTTTTGGGGGCCATGTATACGCTGC CTCGCCAGGCCACACCAGGTGTTCCTGCACAGCAGTCC CCAAGCATGTGAGACAGATGCATTCTAAGGGA AGAGGCCCATGTGCCTGTTTCTGCCATGTAAGGAAGGC TCTTCTAGCAATACTAGATCCCACTGAGAAAA TCCACCCTGGCATCTGGGCTCCTGATCAGCTGATGGAG CTCCTGATTTGACAAAGGAGCTTGCCTCCTTT GAATGACCTAGAGCACAGGGAGGAACTTGTCCATTAGT TTGGAATTGTGTTCTTCGTAAAGACTGAGGCA AGCAAGTGCTGTGAAATAACATCATCTTAGTCCCTTGGT GTGTGGGGTTTTTGTTTTTTTTTTATATTTT GAGAATAAAACTTCATATAAAATTGGCAAAAAAAAAAA AAAAAAA

【０２１５】

【表３】

KDM1A/LSD1/AOF2; Gene ID: 23028 配列番号 42	ｱｲｿﾌｫｰﾑ B; NCBI Reference 配列: NM_015013.3	GGCGCGGCGGGAGCGCGCTTGGCGCGTGCGTACGCGA CGGCGGTTGGCGGCGCGCGGGCAGCGTGAAGCG AGGCGAGGCAAGGCTTTTCGGACCCACGGAGCGACAG AGCGAGCGGCCCCTACGGCCGTCGGCGGCCCGG CGGCCCGAGATGTTATCTGGGAAGAAGGCGGCAGCCG CGGCGGCGGCGGCTGCAGCGGCAGCAACCGGGA CGGAGGCTGGCCCTGGGACAGCAGGCGGCTCCGAGAA CGGGTCTGAGGTGGCCGCGCAGCCCGCGGGCCT GTCGGGCCCAGCCGAGGTCGGGCCGGGGGCGGTGGG GGAGCGCACACCCCGCAAGAAAGAGCCTCCGCGG GCCTCGCCCCCCGGGGGCCTGGCGGAACCGCCGGGGT CCGCAGGGCCTCAGGCCGGCCCTACTGTCGTGC CTGGGTCTGCGACCCCCATGGAAACTGGAATAGCAGA GACTCCGGAGGGGCGTCGGACCAGCCGGCGCAA GCGGGCGAAGGTAGAGTACAGAGAGATGGATGAAAG CTTGGCCAACCTCTCAGAAGATGAGTATTATTCA GAAGAAGAGAGAAATGCCAAAGCAGAGAAGGAAAAG AAGCTTCCCCCACCACCCCCTCAAGCCCCACCTG AGGAAGAAAATGAAAGTGAGCCTGAAGAACCATCGGG TGTGGAGGGCGCAGCTTTCCAGAGCCGACTTCC TCATGACCGGATGACTTCTCAAGAAGCAGCCTGTTTTCC AGATATTATCAGTGGACCACAACAGACCCAG AAGGTTTTTCTTTTCATTAGAAACCGCACACTGCAGTTG TGGTTGGATAATCCAAAGATTCAGCTGACAT TTGAGGCTACTCTCCAACAATTAGAAGCACCTTATAACA GTGATACTGTGCTTGTCCACCGAGTTCACAG TTATTTAGAGCGTCATGGTCTTATCAACTTCGGCATCTA TAAGAGGATAAAACCCCTACCAACTAAAAAG ACAGGAAAGGTAATTATTATAGGCTCTGGGGTCTCAGG CTTGGCAGCAGCTCGACAGTTACAAAGTTTTG GAATGGATGTCACACTTTTGGAAGCCAGGGATCGTGTG GGTGGACGAGTTGCCACATTTCGCAAAGGAAA CTATGTAGCTGATCTTGGAGCCATGGTGGTAACAGGTC TTGGAGGGAATCCTATGGCTGTGGTCAGCAAA CAAGTAAATATGGAACTGGCCAAGATCAAGCAAAAAT GCCCACTTTATGAAGCCAACGGACAAGCTGTTC CTAAAGAGAAAGATGAAATGGTAGAGCAAGAGTTTAA CCGGTTGCTAGAAGCTACATCTTACCTTAGTCA TCAACTAGACTTCAATGTCCTCAATAATAAGCCTGTGTC CCTTGGCCAGGCATTGGAAGTTGTCATTCAG TTACAAGAGAAGCATGTCAAAGATGAGCAGATTGAAC ATTGGAAGAAGATAGTGAAAACTCAGGAAGAAT TGAAAGAACTTCTTAATAAGATGGTAAATTTGAAAGAG AAAATTAAAGAACTCCATCAGCAATACAAAGA AGCATCTGAAGTAAAGCCACCCAGAGATATTACTGCCG AGTTCTTAGTGAAAAGCAAACACAGGGATCTG ACCGCCCTATGCAAGGAATATGATGAATTAGCTGAAAC

【表４】

	ACAAGGAAAGCTAGAAGAAAAACTTCAGGAGT TGGAAGCGAATCCCCCAAGTGATGTATATCTCTCATCAA GAGACAGACAAATACTTGATTGGCATTTTGC AAATCTTGAATTTGCTAATGCCACACCTCTCTCAACTCTC TCCCTTAAGCACTGGGATCAGGATGATGAC TTTGAGTTCACTGGCAGCCACCTGACAGTAAGGAATGG CTACTCGTGTGTGCCTGTGGCTTTAGCAGAAG GCCTAGACATTAAACTGAATACAGCAGTGCGACAGGTT CGCTACACGGCTTCAGGATGTGAAGTGATAGC TGTGAATACCCGCTCCACGAGTCAAACCTTTATTTATAA ATGCGACGCAGTTCTCTGTACCCTTCCCCTG GGTGTGCTGAAGCAGCAGCCACCAGCCGTTCAGTTTGT GCCACCTCTCCCTGAGTGGAAAACATCTGCAG TCCAAAGGATGGGATTTGGCAACCTTAACAAGGTGGTG TTGTGTTTTGATCGGGTGTTCTGGGATCCAAG TGTCAATTTGTTCGGGCATGTTGGCAGTACGACTGCCA GCAGGGGTGAGCTCTTCCTCTTCTGGAACCTC TATAAAGCTCCAATACTGTTGGCACTAGTGGCAGGAGA AGCTGCTGGTATCATGGAAAACATAAGTGACG ATGTGATTGTTGGCCGATGCCTGGCCATTCTCAAAGGG ATTTTTGGTAGCAGTGCAGTACCTCAGCCCAA AGAAACTGTGGTGTCTCGTTGGCGTGCTGATCCCTGGG CTCGGGGCTCTTATTCCTATGTTGCTGCAGGA TCATCTGGAAATGACTATGATTTAATGGCTCAGCCAATC ACTCCTGGCCCCTCGATTCCAGGTGCCCCAC AGCCGATTCCACGACTCTTCTTTGCGGGAGAACATACG ATCCGTAACTACCCAGCCACAGTGCATGGTGC TCTGCTGAGTGGGCTGCGAGAAGCGGGAAGAATTGCA GACCAGTTTTTGGGGGCCATGTATACGCTGCCT CGCCAGGCCACACCAGGTGTTCCTGCACAGCAGTCCCC AAGCATGTGAGACAGATGCATTCTAAGGGAAG AGGCCCATGTGCCTGTTTCTGCCATGTAAGGAAGGCTC TTCTAGCAATACTAGATCCCACTGAGAAAATC CACCCTGGCATCTGGGCTCCTGATCAGCTGATGGAGCT CCTGATTTGACAAAGGAGCTTGCCTCCTTTGA ATGACCTAGAGCACAGGGAGGAACTTGTCCATTAGTTT GGAATTGTGTTCTTCGTAAAGACTGAGGCAAG CAAGTGCTGTGAAATAACATCATCTTAGTCCCTTGGTGT GTGGGGTTTTTGTTTTTTTTTTATATTTTGA GAATAAAACTTCATATAAAATTGGCAAAAAAAAAAAAA AAAAA

【０２１６】

ここで使用する用語“ＬＳＤ１阻害剤”は、ＬＳＤ１の機能および／または発現を低減または除去する分子または分子群(例えば、系)をいう。ある実施態様において、ＬＳＤ１阻害剤は、ＬＳＤ１の発現を阻害する、例えば、ＬＳＤ１の発現を低減または除去する分子をいう。ある実施態様において、ＬＳＤ１阻害剤は、ＬＳＤ１の機能を阻害する分子で

ある。ＬＳＤ１の発現を阻害するＬＳＤ１阻害剤の例は、遺伝子編集系結合部位またはその周囲の核酸の修飾が、ＬＳＤ１の発現現を低減または除去するように修飾される、例えば、ここに記載する、ＬＳＤ１遺伝子内(例えば、ＫＤＭ１Ａ遺伝子内)またはその制御要素内の核酸を標的とする遺伝子編集系である。ＬＳＤ１の発現を阻害するＬＳＤ１阻害剤の他の例は、ＬＳＤ１　ｍＲＮＡとハイブリダイズでき、ＬＳＤ１翻訳の低減または排除をさせる核酸分子、例えば、ＲＮＡ分子、例えば、短ヘアピンＲＮＡ(ｓｈＲＮＡ)または短干渉ＲＮＡ(ｓｉＲＮＡ)である。ＬＳＤ１の発現を阻害するＬＳＤ１阻害剤の他の例は、アンチセンスオリゴヌクレオチドである。ＬＳＤ１阻害剤はまたＬＳＤ１発現を阻害する分子をコードする核酸(例えば、抗ＬＳＤ１　ｓｈＲＮＡまたはｓｉＲＮＡをコードする核酸または抗ＬＳＤ１遺伝子編集系の１以上、例えば、全、成分をコードする核酸)も含む。ＬＳＤ１の機能を阻害する分子の例は、ＬＳＤ１の１以上の活性を阻害する分子、例えば、タンパク質または小分子である。例は、例えば、ここに記載する、ＬＳＤ１の小分子阻害剤である。例示的実施態様において、小分子ＬＳＤ１阻害剤は、可逆性ＬＳＤ１阻害剤である。他の例示的実施態様において、小分子ＬＳＤ１阻害剤は、不可逆性ＬＳＤ１阻害剤である。小分子ＬＳＤ１阻害剤は、触媒部位または触媒部位以外の部位でＬＳＤ１と結合し得る。他の例は、ドミナントネガティブＬＳＤ１タンパク質である。他の例は、抗ＬＳＤ１抗体またはその抗原結合フラグメントである。他の例は、ＬＳＤ１結合パートナーを阻害する分子、例えば、小分子である。ＬＳＤ１阻害剤はまたＬＳＤ１機能の阻害剤をコードする核酸も含む。ＬＳＤ１阻害剤のさらなる記載は、下の“ＬＳＤ１阻害剤”なる表題のセクションに提供する。

【０２１７】

ＬＳＤ１結合パートナーの文脈でここで使用する用語“結合パートナー”は、ＬＳＤ１タンパク質と相互作用する、例えば、結合する分子、例えば、タンパク質をいう。理論に拘束されることを望まないが、ＬＳＤ１は１以上のＨＤＡＣタンパク質、例えば、ＨＤＡＣ１ｔｐ結合すると考えられる。このようなＨＤＡＣタンパク質は、ＬＳＤ１結合パートナーの例として考慮される。他のＬＳＤ１結合パートナーは、例えば、Ｃｏ－ＲＥＳＴ／ＲＥＳＴ複合体、例えば、ＨＤＡＣ１、ＨＤＡＣ２、ｐ４０、ｐ８０、Ｃｏ－ＲＥＳＴおよびＺＮＦ２１７のタンパク質(Lee, M. G., Wynder, C., Cooch, N. & Shiekhattar, R. An essential role for CoREST in nucleosomal histone 3 lysine 4 demethylation. Nature 437, 432-435 (2005))；Ｂｌｉｍｐ１複合体のタンパク質(Mol Cell Biol. 2009 Mar;29(6):1421-31. doi: 10.1128/MCB.01158-08. Epub 2009 Jan 5)；ＮｕＲＤ複合体のタンパク質(Cell. 2009 Aug. 21;138(4):660-72. doi: 10.1016/j.cell.2009.05.050)；およびアンドロゲン受容体(Nature. 2005 Sep 15;437(7057):436-9. Epub 2005 Aug 3)を含む。

【０２１８】

例えば、遺伝子編集と関連してここで使用する用語“系”は、一団となって所望の機能を生じるように作用する分子群、例えば、１以上の分子をいう。

【０２１９】

ここで使用する“遺伝子編集系”は、該系により標的とされるゲノムＤＮＡの部位またはその近辺の１以上の核酸の改変、例えば、欠失を支持および実施する、系、例えば、１以上の分子をいう。遺伝子編集系は当分野で知られ、下により詳細に記載する。

【０２２０】

“ドミナントネガティブ”遺伝子産物またはタンパク質は、遺伝子産物またはタンパク質の機能を妨害するものである。影響を受ける遺伝子産物は、ドミナントネガティブタンパク質と同一または異なり得る。ドミナントネガティブ遺伝子産物は、トランケーション、点変異を有する完全長タンパク質またはそのフラグメントまたは完全長野生型または変異体タンパク質またはそのフラグメントと他のタンパク質の融合体を含む、多様な形態であり得る。観察される阻害レベルは極めて低いことがある。例えば、効果を見るために、過程に関与する機能的タンパク質またはタンパク質と比較して、大過剰のドミナントネガティブタンパク質が必要とされ得る。通常の生物学的アッセイ条件下、効果の観察が困難

であり得る。ある実施態様において、ドミナントネガティブＬＳＤ１は、触媒的不活性ＬＳＤ１である。

【０２２１】

用語“割合”(proportion)は、特定の分子対集団の分子の総数の比(ratio)をいう。例示的実施態様において、特定の表現型を有するＴ細胞(例えば、T_{SCM}細胞)の割合は、集団におけるＴ細胞の総数に対する、その表現型を有するＴ細胞の数の比をいう。例示的実施態様において、特定の表現型を有するＴ細胞(例えば、ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＤ６２Ｌ＋細胞)の割合は、集団におけるＴ細胞の総数に対するその、その表現型を有するＴ細胞の数の比をいう。このような割合は、示すとき、細胞のあるサブセットに対して測定し得ることは理解される。例えば、ＣＤ４＋　T_{SCM}細胞の割合は、ＣＤ４＋　Ｔ細胞の総数に対して測定し得る。

【０２２２】

ここで使用する用語“免疫エフェクター細胞の集団”は、少なくとも２、例えば、２以上、例えば、１を超える、免疫エフェクター細胞を含む組成物をいい、何らかの純度のレベルまたは他の細胞型の存在または非存在は意味しない。例示的実施態様において、集団は、他の細胞型が実質的に存在しない。他の例示的実施態様において、集団は、特定の細胞型または特定の機能または性質を有する少なくとも２細胞を含む。

【０２２３】

用語“T_{SCM}様細胞”および“ナイーブＴ細胞”は相互交換可能に使用し、ＣＤ４５ＲＡおよびＣＤ６２Ｌの表面発現により特徴付けられる、低分化Ｔ細胞状態をいう(例えば、ＣＤ４５ＲＡ陽性およびＣＤ６２Ｌ陽性(ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＤ６２Ｌ＋と記載することがある)である)。一般に、Ｔ細胞分化は、最も“ナイーブ”から最も“消耗”、T_{SCM}様(例えば、ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＤ６２Ｌ＋細胞)＞T_{CM}(例えば、ＣＤ４５ＲＡ－ＣＤ６２Ｌ＋細胞)＞T_{EM}(例えば、ＣＤ４５ＲＡ－ＣＤ６２Ｌ－細胞)＞T_{EFF}へと進む。ナイーブＴ細胞は、より消耗されたＴ細胞表現型と比較して、例えば、自己再生、抗腫瘍有効性、増殖および／または生存が増加していることにより特徴付けられ得る。例示的実施態様において、ナイーブＴ細胞は、ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＤ６２Ｌ＋　Ｔ細胞をいう。他の例示的実施態様において、ナイーブＴ細胞は、T_{SCM}細胞、例えば、ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＤ６２Ｌ＋ＣＣＲ７＋ＣＤ２７＋ＣＤ９５＋　Ｔ細胞をいう。

【０２２４】

用語“T_{SCM}”は、その細胞表面にＣＤ４５ＲＡ、ＣＤ６２Ｌ、ＣＣＲ７、ＣＤ２７およびＣＤ９５を発現することにより特徴付けられる、幹細胞記憶表現型を有するＴ細胞をいう(例えば、ＣＤ４５ＲＡ陽性、ＣＤ６２Ｌ陽性、ＣＣＲ７陽性、ＣＤ２７陽性およびＣＤ９５陽性(ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＤ６２Ｌ＋ＣＣＲ７＋ＣＤ２７＋ＣＤ９５＋と記載することがある)である)。T_{SCM}細胞は、ナイーブＴ細胞の一例である。Ｔ細胞はＣＤ４＋および／またはＣＤ８＋　Ｔ細胞であり得る。

【０２２５】

範囲：本明細書をとおして、本発明の種々の態様は範囲形式で示され得る。範囲形式での記載は単に便利さおよび簡潔さのためであり、本発明の範囲に対する不動の限定として解釈されるべきではないことは理解される。従って、範囲の記載は、当該範囲内の可能な部分範囲ならびに個々の数値が具体的に記載されていると解釈されるべきである。例えば、例えば、１～６などの範囲の記載は１～３、１～４、１～５、２～４、２～６、３～６などの部分範囲、ならびに該範囲内の個々の数値、例えば、１、２、２.７、３、４、５、５.３および６が具体的に開示されていると解釈されるべきである。他の例として、９５～９９％同一性などの範囲は、９５％、９６％、９７％、９８％または９９％同一性を有する何かを含み、かつ９６～９９％、９６～９８％、９６～９７％、９７～９９％、９７～９８％および９８～９９％同一性などの部分範囲を含む。これは、範囲の広さにかかわらず適用される。

【０２２６】

表題、副題または番号もしくは文字を付した要素、例えば、(ａ)、(ｂ)、(ｉ)等は、読

みやすくするためだけに付される。本明細書における表題または番号もしくは文字を付した要素は、該工程もしくは要素がアルファベット順に行われなければならないことまたは工程もしくは要素が必ず互いに分かれていることを必要とするものではない。

【０２２７】

ここに引用する全特許、特許出願および刊行物を、引用によりその全体を本明細書に包含させる。

【０２２８】

本発明の他の特性、目的および利点は、明細書および図面および特許請求の範囲から明らかとなる。

【０２２９】

ＬＳＤ１阻害剤

ＬＳＤ１を阻害するあらゆる分子が、例えば、ここに開示する細胞、組成物および方法と関連して、ここに記載する本発明の態様で有用である。次のセクションはＬＳＤ１阻害剤の例を提供し、限定する意図はない。

【０２３０】

ある実施態様において、ＬＳＤ１阻害剤は、例えば、非処理ＣＡＲ発現細胞または非処置対象と比較して、例えば、培養または対象で、ナイーブ表現型を有するＣＡＲ発現細胞(例えば、T_{SCM}細胞)の増殖または残留性の増加または延長をもたらす分子または系である。ある実施態様において、増殖または残留性増加は、ＣＡＲ発現細胞数の増加と関連する。増殖増加または延長を測定する方法は、実施例４に記載される。他の実施態様において、ＬＳＤ１阻害剤の投与または接触は、例えば、非処理ＣＡＲ発現細胞または非処置対象と比較して、例えば、培養または対象で、ＣＡＲ発現細胞によるサイトカイン遊離増加または癌細胞致死増加をもたらす。サイトカイン遊離増加を測定する方法は、例えば、実施例４に記載される。ある実施態様において、癌細胞致死増加は、腫瘍体積減少と関連する。癌細胞致死増加を測定する方法は、実施例４および、例えば、引用により全体を本明細書に包含させる国際出願ＷＯ２０１４／１５３２７０号に記載される。

【０２３１】

核酸阻害剤

ある態様において、ＬＳＤ１阻害剤は核酸分子である。ある実施態様において、核酸は、ＤＮＡ分子、例えば、アンチセンスオリゴヌクレオチドである(例えば、Watts et al., J. Pathol., 2012, 226(2), pp. 365-379)。ある実施態様において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、ＬＳＤ１　ｍＲＮＡまたはプレｍＲＮＡ分子と相補性である。他の態様において、ＬＳＤ１阻害剤は、該アンチセンスオリゴヌクレオチドをコードする核酸を含む。

【０２３２】

ある実施態様において、核酸ＬＳＤ１阻害剤は、ＬＳＤ１の発現、例えば、翻訳を阻害する、干渉ＲＮＡ分子、例えば、ｓｈＲＮＡまたはｓｉＲＮＡである。他の態様において、ＬＳＤ１阻害剤は、該干渉ＲＮＡ分子をコードする核酸を含む。ある実施態様において、ＬＳＤ１の発現、例えば、翻訳を阻害する干渉ＲＮＡ分子、例えば、ｓｈＲＮＡまたはｓｉＲＮＡは、ＬＳＤ１　ｍＲＮＡの配列(このような配列は、ここでは、干渉ＲＮＡ分子、例えば、ｓｈＲＮＡまたはｓｉＲＮＡに対して、“標的配列”と称する)と相補性のドメインを含む。このような標的配列の例は、表１に提供される。

【０２３３】

ｓｈＲＮＡおよびｓｉＲＮＡ　ＬＳＤ１阻害剤に対する標的配列の例およびｓｈＲＮＡ　ＬＳＤ１阻害剤をコードする核酸の例を、下の表１に提供する。

【表５】

表１

標的	SHRNA_NAME	標的配列	配列番号	抗 LSD1 shRNA をｺｰﾄﾞする配列	配列番号
AOF2	KDM1A-917_58263	CCGAGTTCACAGTTATTTAGA	43	CCGAGTTCACAGTTATTTAGACTCGAGTCTAAATAACTGTGAACTCGGTTTTTTGAATTCGCACCAGCACGCTACGCAACACGTTGACGTTGACCACATGTTCGCCGTCTTC	83
AOF2	KDM1A-1265_58264	CGGACAAGCTGTTCCTAAAGA	44	CGGACAAGCTGTTCCTAAAGACTCGAGTCTTTAGGAACAGCTTGTCCGTTTTTTGAATTCGCACCAGCACGCTACGCAGTCAGTTGACGTTGACCAACGTTTCGCCGTCTTC	84
AOF2	KDM1A-2928_58265	GAATTGTGTTCTTCGTAAAGA	45	GAATTGTGTTCTTCGTAAAGACTCGAGTCTTTACGAAGAACACAATTCTTTTTTTGAATTCGCACCAGCACGCTACGCATGACGTTGACGTTGACCAACCATTCGCCGTCTTC	85
AOF2	KDM1A-914_58266	CCACCGAGTTCACAGTTATTT	46	CCACCGAGTTCACAGTTATTTCTCGAGAAATAACTGTGAACTCGGTGGTTTTTTGAATTCGCACCAGCACGCTACGCAACGTGTTGACGTTGACCAACACTTCGCCGTCTTC	86
AOF2	KDM1A-1000_58267	CAGGAAAGGTAATTATTATAG	47	CAGGAAAGGTAATTATTATAGCTCGAGCTATAATAATTACCTTTCCTGTTTTTTGAATTCGCACCAGCACGCTACGCACATGGTTGACGTTGACCAACTGTTCGCCGTCTTC	87
AOF2	KDM1A-2759_58268	GCCTGTTTCTGCCATGTAAGG	48	GCCTGTTTCTGCCATGTAAGGCTCGAGCCTTACATGGCAGAAACAGGCTTTTTTGAATTCGCACCAGCACGCTACGCATGACGTTGACGTTGACCATGGTTTCGCCGTCTTC	88
AOF2	KDM1A-998_58269	GACAGGAAAGGTAATTATTAT	49	GACAGGAAAGGTAATTATTATCTCGAGATAATAATTACCTTTCCTGTCTTTTTTGAATTCGCACCAGCACGCTACGCAACTGGTTGACGTTGACCATGCATTCGCCGTCTTC	89

【表６】

AOF2	KDM1A-1271_58270	AGCTGTTCCTAAAGAGAAAGA	50	AGCTGTTCCTAAAGAGAAAGACTCGAGTCTTTCTCTTTAGGAACAGCTTTTTTTGAATTCGCACCAGCACGCTACGCACACAGTTGACGTTGACCATGACTTCGCCGTCTTC	90
AOF2	KDM1A-1996_58271	CGAGTCAAACCTTTATTTATA	51	CGAGTCAAACCTTTATTTATACTCGAGTATAAATAAAGGTTTGACTCGTTTTTTGAATTCGCACCAGCACGCTACGCAGTGTGTTGACGTTGACCATGTGTTCGCCGTCTTC	91
AOF2	KDM1A-863_58272	GGCTACTCTCCAACAATTAGA	52	GGCTACTCTCCAACAATTAGACTCGAGTCTAATTGTTGGAGAGTAGCCTTTTTTGAATTCGCACCAGCACGCTACGCAGTACGTTGACGTTGACACGTGTTTCGCCGTCTTC	92
AOF2	KDM1A-1044_58273	GCAGCTCGACAGTTACAAAGT	53	GCAGCTCGACAGTTACAAAGTCTCGAGACTTTGTAACTGTCGAGCTGCTTTTTTGAATTCGCACCAGCACGCTACGCATGTGGTTGACGTTGACACGTCATTCGCCGTCTTC	93
AOF2	KDM1A-1903_58274	CAGAAGGCCTAGACATTAAAC	54	CAGAAGGCCTAGACATTAAACCTCGAGGTTTAATGTCTAGGCCTTCTGTTTTTTGAATTCGCACCAGCACGCTACGCAACCAGTTGACGTTGACACGTACTTCGCCGTCTTC	94
AOF2	KDM1A-563_58275	AGATGAGTATTATTCAGAAGA	55	AGATGAGTATTATTCAGAAGACTCGAGTCTTCTGAATAATACTCATCTTTTTTTGAATTCGCACCAGCACGCTACGCACAGTGTTGACGTTGACACGTTGTTCGCCGTCTTC	95
AOF2	KDM1A-876_58276	CAATTAGAAGCACCTTATAAC	56	CAATTAGAAGCACCTTATAACCTCGAGGTTATAAGGTGCTTCTAATTGTTTTTTGAATTCGCACCAGCACGCTACGCATGTGGTTGACGTTGACACCAGTTTCGCCGTCTTC	96
AOF2	KDM1A-2908_58	GGAACTTGTCCATTAGTTTGG	57	GGAACTTGTCCATTAGTTTGGCTCGAGCCAAACTAATGGACAAGTTCCTT	97

【表７】

	277			TTTTGAATTCGCACCAGCACGCTAC GCAACGTGTTGACGTTGACACCAC ATTCGCCGTCTTC	
AOF2	KDM1A-885_58278	GCACCTTATAACAG TGATACT	58	GCACCTTATAACAGTGATACTCTCG AGAGTATCACTGTTATAAGGTGCTT TTTTGAATTCGCACCAGCACGCTAC GCACAACGTTGACGTTGACACCAA CTTCGCCGTCTTC	98
AOF2	KDM1A-960_58279	GGCATCTATAAGAG GATAAAA	59	GGCATCTATAAGAGGATAAAACTCG AGTTTTATCCTCTTATAGATGCCTTT TTTGAATTCGCACCAGCACGCTACG CAGTCAGTTGACGTTGACACCATGT TCGCCGTCTTC	99
AOF2	KDM1A-1399_58280	CATTGGAAGTTGT CATTCAGT	60	CATTGGAAGTTGTCATTCAGTCTCG AGACTGAATGACAACTTCCAATGTT TTTTGAATTCGCACCAGCACGCTAC GCAACGTGTTGACGTTGACACACG TTTCGCCGTCTTC	100
AOF2	KDM1A-2474_58281	TGGAAATGACTATG ATTTAAT	61	TGGAAATGACTATGATTTAATCTCG AGATTAAATCATAGTCATTTCCATTT TTTGAATTCGCACCAGCACGCTACG CACACAGTTGACGTTGACACACCAT TCGCCGTCTTC	101
AOF2	KDM1A_NM_015013.3_21174	CGGTTGCTAGAAG CTACATCT	62	GAAGACGCACCGGCGGTTGCTAGA AGTTACATTTGTTAATATTCATAGCA GATGTAGCTTCTAGCAACCGTTTTT TGAATTCGCACCAGCACGCTACGCA ACGTGTCACAGTACACTGCAACTTC GCCGT	102
AOF2	KDM1A_NM_015013.3_21173	GCCACATTTCGCA AAGGAAAC	63	GAAGACGCACCGGGCCACATTTCG TAAAGGAAATGTTAATATTCATAGC GTTTCCTTTGCGAAATGTGGCTTTT TTGAATTCGCACCAGCACGCTACGC ATGACGTCACAGTACACTGCACATT CGCCGT	103
AOF2	KDM1A_NM_01	CCTCATGACCGGA TGACTTCT	64	GAAGACGCACCGGCCTCATGACTG GATGATTTCTGTTAATATTCATAGCA	104

【０２３４】

【表８】

	5013.3_21172			GAAGTCATCCGGTCATGAGGTTTTTTGAATTCGCACCAGCACGCTACGCAGTCAGTCACAGTACACTGCAGTTTCGCCGT	
AOF2	KDM1A_NM_015013.3_21171	CGAGTTGCCACATTTCGCAAA	65	GAAGACGCACCGGCGAGTTGCCATATTTCGTAAAGTTAATATTCATAGCTTTGCGAAATGTGGCAACTCGTTTTTTGAATTCGCACCAGCACGCTACGCAACACGTCACAGTACACTGGTTGTTCGCCGT	105
AOF2	KDM1A_NM_015013.3_21170	CGTCATGGTCTTATCAACTTC	66	GAAGACGCACCGGCGTCATGGTCTTATCAATTTCGTTAATATTCATAGCGAAGTTGATAAGACCATGACGTTTTTTGAATTCGCACCAGCACGCTACGCATGTGGTCACAGTACACTGGTACTTCGCCGT	106
AOF2	KDM1A_NM_015013.3_21169	GAGCGTCATGGTCTTATCAAC	67	GAAGACGCACCGGGAGCGTTATGGTCTTATTAACGTTAATATTCATAGCGTTGATAAGACCATGACGCTCTTTTTTGAATTCGCACCAGCACGCTACGCAGTCAGTCACAGTACACTGGTCATTCGCCGT	107
AOF2	KDM1A_NM_015013.3_21168	CCGGATGACTTCTCAAGAAGC	68	GAAGACGCACCGGCCGGATGACTTCTTAAGAAGTGTTAATATTCATAGCGCTTCTTGAGAAGTCATCCGGTTTTTTGAATTCGCACCAGCACGCTACGCACAGTGTCACAGTACACTGGTGTTTCGCCGT	108
AOF2	KDM1A_NM_015013.3_21167	CACAGGGAGGAACTTGTCCAT	69	GAAGACGCACCGGCACAGGGAGGAATTTGTCTATGTTAATATTCATAGCATGGACAAGTTCCTCCCTGTGTTTTTTGAATTCGCACCAGCACGCTACGCAGTACGTCACAGTACACACTGTGTTCGCCGT	109
AOF2	KDM1A_NM_015013.3_2	GCCTCCTTTGAATGACCTAGA	70	GAAGACGCACCGGGCCTTCTTTGAATGACTTAGAGTTAATATTCATAGCTCTAGGTCATTCAAAGGAGGCTTTTT	110

【表９】

	1166			TGAATTCGCACCAGCACGCTACGCA CATGGTCACAGTACACACTGACTTC GCCGT	
AOF2	KDM1A _NM_01 5013.3_2 1165	CCTATGGCTGTGG TCAGCAAA	71	GAAGACGCACCGGCCTATGGTTGT GGTCAGTAAAGTTAATATTCATAGC TTTGCTGACCACAGCCATAGGTTTT TTGAATTCGCACCAGCACGCTACGC AACCAGTCACAGTACACACTGCATT CGCCGT	111
AOF2	KDM1A _NM_01 5013.3_2 1164	GAGCTTGCCTCCT TTGAATGA	72	GAAGACGCACCGGGAGCTTGTGTT CTTTGAATGAGTTAATATTCATAGCT CATTCAAAGGAGGCAAGCTCTTTTT TGAATTCGCACCAGCACGCTACGCA TGGTGTCACAGTACACACTGGTTTC GCCGT	112
AOF2	KDM1A _NM_01 5013.3_2 1163	CAGGTCTTGGAGG GAATCCTA	73	GAAGACGCACCGGCAGGTCTTGGA GGGGATCTTAGTTAATATTCATAGC TAGGATTCCCTCCAAGACCTGTTTT TTGAATTCGCACCAGCACGCTACGC ACACAGTCACAGTACACACACTGTT CGCCGT	113
AOF2	KDM1A _NM_01 5013.3_2 1162	CAGTACCTCAGCC CAAAGAAA	74	GAAGACGCACCGGCAGTACTTCAG CCTAAAGAAAGTTAATATTCATAGC TTTCTTTGGGCTGAGGTACTGTTTT TTGAATTCGCACCAGCACGCTACGC AACACGTCACAGTACACACACACTT CGCCGT	114
AOF2	KDM1A _NM_01 5013.3_2 1161	CTGGCCATTCTCAA AGGGATT	75	GAAGACGCACCGGCTGGCTATTCTT AAAGGGATTGTTAATATTCATAGCA ATCCCTTTGAGAATGGCCAGTTTTT TGAATTCGCACCAGCACGCTACGCA TGGTGTCACAGTACACACACCATTC GCCGT	115
AOF2	KDM1A _NM_01 5013.3_2 1160	GCCATGGTGGTAA CAGGTCTT	76	GAAGACGCACCGGGCCATGGTGGT AATAGGTCTTGTTAATATTCATAGCA AGACCTGTTACCACCATGGCTTTTT TGAATTCGCACCAGCACGCTACGCA	116

【０２３５】

【表１０】

				GTTGGTCACAGTACACACACGTTTC GCCGT	
AOF2	KDM1A _NM_01 5013.3_2 1159	CAGGAGAAGCTGC TGGTATCA	77	GAAGACGCACCGGCAGGAGAAGCT GTTGGTATTAGTTAATATTCATAGCT GATACCAGCAGCTTCTCCTGTTTTT TGAATTCGCACCAGCACGCTACGCA ACGTGTCACAGTACACACCATGTTC GCCGT	117
AOF2	KDM1A _NM_01 5013.3_1 5448	CCACGAGTCAAAC CTTTATTT	78	GAAGACGCACCGGCCACGAGTCAA ATCTTTATTTGTTAATATTCATAGCA AATAAAGGTTTGACTCGTGGTTTTT TGAATTCGCACCAGCACGCTACGCA CACAGTGTTGTGGTCACAACGTTTC GCCGT	118
AOF2	KDM1A _NM_01 5013.3_1 5447	GCTACATCTTACCT TAGTCAT	79	GAAGACGCACCGGGCTACATCTTAC CTTAGTTATGTTAATATTCATAGCAT GACTAAGGTAAGATGTAGCTTTTTT GAATTCGCACCAGCACGCTACGCAT GACGTGTTGTGGTCACACATGTTCG CCGT	119
AOF2	KDM1A-725_582 82	CCGGATGACTTCT CAAGAAGC	80	CCGGATGACTTCTCAAGAAGCCTC GAGGCTTCTTGAGAAGTCATCCGG TTTTTTGAATTCGCACCAGCACGCT ACGCAGTTGGTTGACGTTGACACA CACTTCGCCGTCTTC	120
AOF2	KDM1A _NM_01 5013.3_1 5445	GCTCCAATACTGTT GGCACTA	81	GAAGACGCACCGGGCTCCAATATT GTTGGCATTAGTTAATATTCATAGCT AGTGCCAACAGTATTGGAGCTTTTT TGAATTCGCACCAGCACGCTACGCA CACAGTGTTGTGGTCACACACATTC GCCGT	121
AOF2	KDM1A _NM_01 5013.3_1 5446	CCAACAATTAGAA GCACCTTA	82	GAAGACGCACCGGCCAACAATTAG AAGCATCTTAGTTAATATTCATAGCT AAGGTGCTTCTAATTGTTGGTTTTT TGAATTCGCACCAGCACGCTACGCA GTTGGTGTTGTGGTCACACAACTTC GCCGT	122

【０２３６】

核酸ＬＳＤ１阻害剤分子は、化学修飾、例えば、ペプチド核酸、ホスホモルホリノ骨格

、ホスホロチオエート骨格、５’および３’末端キャップ、２’－Ｏメチル修飾、２’－Ｆ修飾および当分野で知られる他の修飾を含む、例えば、核酸塩基、糖および／またはリン酸骨格への修飾を含む核酸分子を含む。

【０２３７】

ゲノム編集系ＬＳＤ１阻害剤

ゲノム編集系は当分野で知られ、亜鉛フィンガーヌクレアーゼ遺伝子編集系、ＴＡＬＥＮ遺伝子編集系、メガヌクレアーゼ遺伝子編集系およびＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集系を含む。ここで使用する用語“ゲノム編集系”(“遺伝子編集系”と同義に使用)は、該系により標的とされる部位またはその近辺の核酸の修飾、例えば、挿入または欠失の指示に必要かつ十分な、分子または一組の分子をいう。ここで使用する用語“ゲノム編集系”はまた、ゲノム編集系の１以上の成分(例えば、分子)をコードする核酸もいう。遺伝子編集系の例は当分野で知られ、下により詳細に記載する。

【０２３８】

ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集系

ここで使用する用語“ＣＲＩＳＰＲ系”、“ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ系”、“ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ遺伝子編集系”、“ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓゲノム編集系”、“ＣＲＩＳＰＲゲノム編集系”および“ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集系”は、ここでは、同義的に使用する。天然に存在するＣＲＩＳＰＲ系は、配列決定した真正細菌ゲノムの約４０％および配列決定した古細菌の９０％で見られる。Grissa et al. (2007) BMC Bioinformatics 8: 172。この系は、プラスミドおよびファージなどの外来遺伝要素に対する抵抗性に寄与し、獲得免疫の形を提供するタイプの原核生物免疫系である。Barrangou et al. (2007) Science 315: 1709-1712; Marragini et al. (2008) Science 322: 1843-1845。

【０２３９】

ＣＲＩＳＰＲ系は、マウス、霊長類およびヒトなどの真核生物において遺伝子編集(特定遺伝子のサイレンシング、増強または変化)に使用するために修飾されている。Wiedenheft et al. (2012) Nature 482: 331-8。これは、例えば、真核生物細胞に特別に改変したガイドＲＮＡ(ｇＲＮＡ)(例えば、真核生物ゲノムの配列と相補的な配列を含むｇＲＮＡ)および１以上の適切なＲＮＡガイドヌクレアーゼ、例えば、Ｃａｓタンパク質をコードする１以上のベクターを導入することにより、達成される。ＲＮＡガイドヌクレアーゼはｇＲＮＡと複合体を形成し、これが、次いで、ｇＲＮＡの配列と、真核生物ゲノムの相補性配列のハイブリダイゼーションにより標的ＤＮＡ部位に指向され、次いで、そこで、ＲＮＡガイドヌクレアーゼが、ＤＮＡに二本鎖または一本鎖中断を誘発する。鎖中断部位またはその近辺のヌクレオチドの挿入または欠失は、修飾ゲノムを作製する。

【０２４０】

これらが多様なタイプの細菌で自然に生じるため、ＣＲＩＳＰＲの正確な配置ならびにＣａｓ遺伝子およびその産物の構造、機能および数は、種毎にいくぶん異なる。Haft et al. (2005) PLoS Comput. Biol. 1: e60; Kunin et al. (2007) Genome Biol. 8: R61; Mojica et al. (2005) J. Mol. Evol. 60: 174-182; Bolotin et al. (2005) Microbiol. 151: 2551-2561; Pourcel et al. (2005) Microbiol. 151: 653-663;およびStern et al. (2010) Trends. Genet. 28: 335-340。例えば、Ｃｓｅ(Ｃａｓサブタイプ、大腸菌)タンパク質(例えば、ＣａｓＡ)は機能的複合体、Ｃａｓｃａｄｅを形成し、これはＣＲＩＳＰＲ　ＲＮＡ転写物を、Ｃａｓｃａｄｅが保持するスペーサー反復単位に処理する。Brouns et al. (2008) Science 321: 960-964。他の原核生物において、Ｃａｓ６はＣＲＩＳＰＲ転写物を処理する。大腸菌におけるＣＲＩＳＰＲベースのファージ不活性化はＣａｓｃａｄｅおよびＣａｓ３を必要とするが、Ｃａｓ１またはＣａｓ２はしない。パイロコッカス・フリオサスおよび他の原核生物におけるＣｍｒ(Ｃａｓ　ＲＡＭＰモジュール)タンパク質は、相補性標的ＲＮＡを認識および開裂する小ＣＲＩＳＰＲ　ＲＮＡと機能的複合体を形成する。単純なＣＲＩＳＰＲ系は、二重螺旋の各鎖について、２活性切断部位を有するヌクレアーゼであるタンパク質Ｃａｓ９に依存する。Ｃａｓ９および修飾ＣＲＩＳＰＲ座位ＲＮＡの組み合わせを、遺伝子編集の系として使用し得る。Pennisi (2013) Science

341: 833-836。

【０２４１】

方法、材料、送達媒体、ベクター、粒子、ＡＡＶならびに量および製剤を含むその製造および使用を含む、ＣＲＩＳＰＲ－Ｃａｓ系、その成分およびそのような成分の送達についての、全て本発明の実施に有用な一般的情報について、米国特許８，６９７，３５９号、８，７７１，９４５号、８，７９５，９６５号、８，８６５，４０６号、８，８７１，４４５号、８，８８９，３５６号、８，８８９，４１８号および８，８９５，３０８号；米国特許公開ＵＳ２０１４－０３１０８３０号(米国出願１４／１０５，０３１号)、ＵＳ２０１４－０２８７９３８Ａｌ号(米国出願１４／２１３，９９１号)、ＵＳ２０１４－０２７３２３４Ａｌ号(米国出願１４／２９３，６７４号)、ＵＳ２０１４－０２７３２３２Ａｌ号(米国出願１４／２９０，５７５号)、ＵＳ２０１４－０２７３２３１号(米国出願１４／２５９，４２０号)、ＵＳ２０１４－０２５６０４６Ａｌ号(米国出願１４／２２６，２７４号)、ＵＳ２０１４－０２４８７０２Ａｌ号(米国出願１４／２５８，４５８号)、ＵＳ２０１４－０２４２７００Ａｌ号(米国出願１４／２２２，９３０号)、ＵＳ２０１４－０２４２６９９Ａｌ号(米国出願１４／１８３，５１２号)、ＵＳ２０１４－０２４２６６４Ａｌ号(米国出願１４／１０４，９９０号)、ＵＳ２０１４－０２３４９７２Ａｌ号(米国出願１４／１８３，４７１号)、ＵＳ２０１４－０２２７７８７Ａｌ号(米国出願１４／２５６，９１２号)、ＵＳ２０１４－０１８９８９６Ａｌ号(米国出願１４／１０５，０３５号)、ＵＳ２０１４－０１８６９５８号(米国出願１４／１０５，０１７号)、ＵＳ２０１４－０１８６９１９Ａｌ号(米国出願１４／１０４，９７７号)、ＵＳ２０１４－０１８６８４３Ａｌ号(米国出願１４／１０４，９００号)、ＵＳ２０１４－０１７９７７０Ａｌ号(米国出願１４／１０４，８３７号)およびＵＳ２０１４－０１７９００６Ａｌ号(米国出願１４／１８３，４８６号)、ＵＳ２０１４－０１７０７５３号(米国出願１４／１８３，４２９号)；欧州特許出願ＥＰ２７７１４６８号(ＥＰ１３８１８５７０.７号)、ＥＰ２７６４１０３号(ＥＰ１３８２４２３２.６号)およびＥＰ２７８４１６２号(ＥＰ１４１７０３８３.５号)；およびＰＣＴ特許公開ＷＯ２０１４／０９３６６１号(ＰＣＴ／ＵＳ２０１３／０７４７４３号)、ＷＯ２０１４／０９３６９４号(ＰＣＴ／ＵＳ２０１３／０７４７９０号)、ＷＯ２０１４／０９３５９５号(ＰＣＴ／ＵＳ２０１３／０７４６１１号)、ＷＯ２０１４／０９３７１８号(ＰＣＴ／ＵＳ２０１３／０７４８２５号)、ＷＯ２０１４／０９３７０９号(ＰＣＴ／ＵＳ２０１３／０７４８１２号)、ＷＯ２０１４／０９３６２２号(ＰＣＴ／ＵＳ２０１３／０７４６６７号)、ＷＯ２０１４／０９３６３５号(ＰＣＴ／ＵＳ２０１３／０７４６９１号)、ＷＯ２０１４／０９３６５５号(ＰＣＴ／ＵＳ２０１３／０７４７３６号)、ＷＯ２０１４／０９３７１２号(ＰＣＴ／ＵＳ２０１３／０７４８１９号)、ＷＯ２０１４／０９３７０１号(ＰＣＴ７ＵＳ２０１３／０７４８００号)、ＷＯ２０１４／０１８４２３号(ＰＣＴ／ＵＳ２０１３／０５１４１８号),ＷＯ２０１４／２０４７２３号(ＰＣＴ／ＵＳ２０１４／０４１７９０号)、ＷＯ２０１４／２０４７２４号(ＰＣＴ／ＵＳ２０１４／０４１８００号)、ＷＯ２０１４／２０４７２５号(ＰＣＴ／ＵＳ２０１４／０４１８０３号)、ＷＯ２０１４／２０４７２６号(ＰＣＴＵＳ２０１４／０４１８０４号)、ＷＯ２０１４／２０４７２７号(ＰＣＴＵＳ２０１４／０４１８０６号)、ＷＯ２０１４／２０４７２８号(ＰＣＴ／ＵＳ２０１４／０４１８０８号)およびＷＯ２０１４／２０４７２９号(ＰＣＴＵＳ２０１４／０４１８０９号)を引用する。また、２０１３年１月３０日；２０１３年３月１５日；２０１３年３月２８日；２０１３年４月２０日；２０１３年５月６日および２０１３年５月２８日にそれぞれ出願の米国仮特許出願６１／７５８，４６８号、６１／８０２，１７４号、６１／８０６，３７５号、６１／８１４，２６３号、６１／８１９，８０３号および６１／８２８，１３０も参照のこと。２０１３年６月１７日出願の米国仮特許出願６１／８３６，１２３号も引用する。

さらに、各々２０１３年６月１７日日出願の米国仮特許出願６１／８３５，９３１号、６１／８３５，９３６号、６１／８３６，１２７号、６１／８３６，１０１号、６１／８３６，０８０号および６１／８３５，９７３号も参照のこと。さらに、２０１３年８月５日出願の米国仮特許出願６１／８６２，４６８号および６１／８６２，３５５号；２０１３年８月

２８日出願の６１／８７１,３０１号；２０１３年９月２５日出願の６１／９６０,７７７号および２０１３年１０月２８日出願の６１／９６１,９８０号参照のこと。さらに、各々２０１４年６月１０日(６／１０／１４)出願のＰＣＴ特許出願ＰＣＴ／ＵＳ２０１４／０４１８０３号、ＰＣＴ／ＵＳ２０１４／０４１８００号、ＰＣＴ／ＵＳ２０１４／０４１８０９号、ＰＣＴ／ＵＳ２０１４／０４１８０４号およびＰＣＴ／ＵＳ２０１４／０４１８０６号；２０１４年６月１１日出願のＰＣＴ／ＵＳ２０１４／０４１８０８号；および２０１４年１０月２８日出願のＰＣＴ／ＵＳ２０１４／６２５５８号および各々２０１３年１２月１２日出願の米国仮特許出願６１／９１５,１５０、６１／９１５,３０１号、６１／９１５,２６７号および６１／９１５,２６０号；２０１３年１月２９日および２０１３年２月２５日出願の６１／７５７,９７２号および６１／７６８,９５９号；２０１３年６月１７日出願の６１／８３５,９３６号、６１／８３６,１２７号、６１／８３６,１０１号、６１／８３６,０８０号、６１／８３５,９７３号および６１／８３５,９３１号；何れも２０１４年６月１１日出願の６２／０１０,８８８号および６２／０１０,８７９号；各々２０１４年６月１０日出願の６２／０１０,３２９号および６２／０１０,４４１号；各々２０１４年２月１２日出願の６１／９３９,２２８号および６１／９３９,２４２号；２０１４年４月１５日出願の６１／９８０,０１２号；２０１４年８月１７日出願の６２／０３８,３５８号；各々２０１４年９月２５日出願の６２／０５４,４９０号、６２／０５５,４８４号、６２／０５５,４６０号および６２／０５５,４８７号；および２０１４年１０月２７日出願の６２／０６９,２４３号も参照のこと。また２０１４年９月２５日出願の米国仮特許出願６２／０５５,４８４、６２／０５５,４６０号および６２／０５５,４８７号；２０１４年４月１５日出願の米国仮特許出願６１／９８０,０１２号；および２０１４年２月１２日出願の米国仮特許出願６１／９３９,２４２号も参照のこと。とりわけ、米国、出願ＰＣＴ／ＵＳ１４／４１８０６を指定する、２０１４年６月１０日出願のＰＣＴ出願を参照のこと。２０１４年１月２２日出願の米国仮特許出願６１／９３０,２１４号参照のこと。各々２０１３年１２月１２日出願の米国仮特許出願６１／９１５,２５１号、６１／９１５,２６０号および６１／９１５,２６７号参照のこと。２０１４年４月１５日出願の米国仮特許出願ＵＳＳＮ６１／９８０,０１２号参照のこと。とりわけ、米国、出願ＰＣＴ／ＵＳ１４／４１８０６を指定する、２０１４年６月１０日出願の、ＰＣＴ出願参照のこと。２０１４年１月２２日出願の米国仮特許出願６１／９３０,２１４号参照のこと。各々２０１３年１２月１２日出願の米国仮特許出願６１／９１５,２５１号；６１／９１５,２６０号および６１／９１５,２６７号を参照のこと。

また、１２－Ｄｅｃ－１４出願、米国出願６２／０９１,４５５号、PROTECTED GUIDE RNAS (PGRNAS)；米国出願６２／０９６,７０８号、２４－Ｄｅｃ－１４、PROTECTED GUIDE RNAS (PGRNAS)；米国出願６２／０９１,４６２号、１２－Ｄｅｃ－１４、DEAD GUIDES FOR CRISPR TRANSCRIPTION FACTORS；米国出願６２／０９６,３２４号、２３－Ｄｅｃ－１４、DEAD GUIDES FOR CRISPR TRANSCRIPTION FACTORS；米国出願６２／０９１,４５６号、１２－Ｄｅｃ－１４、ESCORTED AND FUNCTI ON AL IZED GUIDES FOR CRISPR-CAS SYSTEMS；米国出願６２／０９１,４６１号、１２－Ｄｅｃ－１４、DELIVERY, USE AND THERAPEUTIC APPLICATIONS OF THE CRISPR-CAS SYSTEMS AND COMPOSITIONS FOR GENOME EDITING AS TO HEMATOPOETIC STEM CELLS (HSCs)；米国出願６２／０９４,９０３号、１９－Ｄｅｃ－１４、UNBIASED IDENTIFICATION OF DOUBLE-STRAND BREAKS AND GENOMIC REARRANGEMENT BY GENOME- WISE INSERT CAPTURE SEQUENCING；米国出願６２／０９６,７６１号、２４－Ｄｅｃ－１４、ENGINEERING OF SYSTEMS, METHODS AND OPTIMIZED ENZYME AND GUIDE SCAFFOLDS FOR SEQUENCE MANIPULATION；米国出願６２／０９８,０５９号、３０－Ｄｅｃ－１４、RNA-TARGETING SYSTEM；米国出願６２／０９６,６５６号、２４－Ｄｅｃ－１４、CRISPR HAVING OR ASSOCIATED WITH DESTABILIZATION DOMAINS；米国出願６２／０９６,６９７号、２４－Ｄｅｃ－１４、CRISPR HAVING OR ASSOCIATED WITH AAV；米国出願６２／０９８,１５８号、３０－Ｄｅｃ－１４、ENGINEERED CRISPR COMPLEX INSERTIONAL TARGETING SYSTEMS；米国出願６２／１５１,０５２号、２２－Ａｐｒ－１５、CELLULAR TARGETING FOR EXTRACELLULAR EXOSOMAL REPORTING；米国出願６２／０５４,４９０号、

２４－Ｓｅｐ－１４、DELIVERY, USE AND THERAPEUTIC APPLICATIONS OF THE CRISPR-CAS SYSTEMS AND COMPOSITIONS FOR TARGETING DISORDERS AND DISEASES USING PARTICLE DELIVERY COMPONENTS；米国出願６２／０５５,４８４号、２５－Ｓｅｐ－１４、SYSTEMS, METHODS AND COMPOSITIONS FOR SEQUENCE MANIPULATION WITH OPTIMIZED FUNCTIONAL CRISPR-CAS SYSTEMS；米国出願６２／０８７,５３７号、４－Ｄｅｃ－１４、SYSTEMS, METHODS AND COMPOSITIONS FOR SEQUENCE MANIPULATION WITH OPTIMIZED FUNCTIONAL CRISPR-CAS SYSTEMS；米国出願６２／０５４,６５１号、２４－Ｓｅｐ－１４、DELIVERY, USE AND THERAPEUTIC APPLICATIONS OF THE CRISPR-CAS SYSTEMS AND COMPOSITIONS FOR MODELING COMPETITION OF MULTIPLE CANCER MUTATIONS IN VIVO；米国出願６２／０６７,８８６号、２３－Ｏｃｔ－１４、DELIVERY, USE AND THERAPEUTIC APPLICATIONS OF THE CRISPR-CAS SYSTEMS AND COMPOSITIONS FOR MODELING COMPETITION OF MULTIPLE CANCER MUTATIONS IN VIVO；米国出願６２／０５４,６７５号、２４－Ｓｅｐ－１４、DELIVERY, USE AND THERAPEUTIC APPLICATIONS OF THE CRISPR-CAS SYSTEMS AND COMPOSITIONS IN NEURONAL CELLS/TISSUES；米国出願６２／０５４,５２８号、２４－Ｓｅｐ－１４、DELIVERY, USE AND THERAPEUTIC APPLICATIONS OF THE CRISPR-CAS SYSTEMS AND COMPOSITIONS IN IMMUNE DISEASES OR DISORDERS；米国出願６２／０５５,４５４号、２５－Ｓｅｐ－１４、DELIVERY, USE AND THERAPEUTIC APPLICATIONS OF THE CRISPR-CAS SYSTEMS AND COMPOSITIONS FOR TARGETING DISORDERS AND DISEASES USING CELL PENETRATION PEPTIDES (CPP)；米国出願６２／０５５,４６０号、２５－Ｓｅｐ－１４、MULTIFUNCTIONAL-CRISPR COMPLEXES AND/OR OPTIMIZED ENZYME LINKED FUNCTION AL-CRISPR COMPLEXES；米国出願６２／０８７,４７５号、４－Ｄｅｃ－１４、FUNCTIONAL SCREENING WITH OPTIMIZED FUNCTIONAL CRISPR-CAS SYSTEMS；米国出願６２／０５５,４８７号、２５－Ｓｅｐ－１４、FUNCTIONAL SCREENING WITH OPTIMIZED FUNCTIONAL CRISPR-CAS SYSTEMS；米国出願６２／０８７,５４６号、４－Ｄｅｃ－１４、MULTIFUNCTIONAL CRISPR COMPLEXES AND/OR OPTIMIZED ENZYME LINKED FUNCTIONAL-CRISPR COMPLEXES；および米国出願６２／０９８,２８５号、３０－Ｄｅｃ－１４、CRISPR MEDIATED IN VIVO MODELING AND GENETIC SCREENING OF TUMOR GROWTH AND METASTASISも引用する。

【０２４２】

これらの特許、特許公開および出願およびその手続中(“出願引用文献”)に引用される全文献および該出願引用文献に引用または参照される全文献の各々は、その中に記載されるまたはその中のおよびここに引用により包含される文献に記載されるあらゆる製品についてのあらゆる指示、仕様、製品仕様および製品シートと共に、引用により本明細書に包含させ、本発明に実施において使用し得る。全文献(例えば、これら特許、特許公開および出願および出願引用文献)は、これらの個々の文献が特定的にかつ個々に引用により本明細書に包含させると記載したのと同程度に引用により本明細書に包含させる。

【０２４３】

ＣＲＩＳＰＲ－Ｃａｓ系の一般的情報について、また次の文献を言及し得る(また引用により本明細書に包含させる)：

Multiplex genome engineering using CRISPR/Cas systems, Cong, L., Ran, F.A., Cox, D., Lin, S., Barretto, R., Habib, N., Hsu, P.D., Wu, X., Jiang, W., Marraffini, L.A., & Zhang, F. Science Feb 15;339(6121):819-23 (2013);RNA-gided editing of bacterial genomes using CRISPR-Cas systems. Jiang W., Bikard D., Cox D., Zhang F, Marraffini LA. Nat Biotechnol Mar;31(3):233-9 (2013); One-Step Generation of Mice Carrying Mutations in Multiple Genes by CRISPR/Cas-Mediated Genome Engineering. Wang H., Yang H., Shivalila CS., Dawlaty MM., Cheng AW., Zhang F., Jaenisch R. Cell May 9;153(4):910-8 (2013); Optical control of mammalian endogenous transcription and epigenetic states. Konermann S, Brigham MD, Trevino AE, Hsu PD, Heidenreich M, Cong L, Piatt RJ, Scott DA, Church GM, Zhang F. Nature. 2013 Aug 22;500(7463):472-6. doi: 10.1038/Nature 12466. Epub 2013 Aug 23;

Double Nicking by RNA-Guided CRISPR Cas9 for Enhanced Genome Editing Specificity

. Ran, FA., Hsu, PD., Lin, CY., Gootenberg, JS., Konermann, S., Trevino, AE,, Scott, DA., Inoue, A., Matoba, S., Zhang, Y,, & Zhang, F. Cell Aug 28. pii: S0092-8674(13)01015-5. (2013
DNA targeting specificity of RNA-guided Cas9 nucleases. Hsu, P., Scott, D., Weinstein, J., Ran, FA., Konermann, S., Agarwala, V., Li, Y., Fine, E., Wu, X., Shalem, O., Cradick, TJ., Marraffini, LA., Bao, G., & Zhang, F. Nat Biotechnol doi:10.1038/nbt.2647 (2013);
Genome engineering using the CRISPR-Cas9 system. Ran, FA., Hsu, PD., Wright, J., Agarwala, V., Scott, DA., Zhang, F. Nature Protocols Nov;8(l l):2281-308. (2013); Genome-Scale CRISPR-Cas9 Knockout Screening in Human Cells. Shalem, O., Sanjana, NE., Hartenian, E., Shi, X., Scott, DA., Mikkelson, T., Heckl, D., Ebert, BL., Root, DE., Doench, JG., Zhang, F. Science Dec 12. (2013). [Epub ahead of print]; Crystal structure of cas9 in complex with guide RNA and target DNA. Nishimasu, H., Ran, FA., Hsu, PD., Konermann, S., Shehata, SI., Dohmae, N., Ishitani, R., Zhang, F., Nureki, O. Cell Feb 27. (2014). 156(5):935-49;
Genome-wide binding of the CRISPR endonuclease Cas9 in mammalian cells. Wu X., Scott DA., Kriz AJ., Chiu AC, Hsu PD., Dadon DB., Cheng AW., Trevino AE., Konermann S., Chen S., Jaenisch R., Zhang F., Sharp PA. Nat Biotechnol. (2014) Apr 20. doi: 10.1038/nbt.2889,
CRISPR-Cas9 Knockin Mice for Genome Editing and Cancer Modeling, Piatt et al., Cell 159(2): 440-455 (2014) DOI: 10.1016/j.cell.2014.09.014,
Development and Applications of CRISPR-Cas9 for Genome Engineering, Hsu et al. Cell 157, 1262-1278 (June 5, 2014) (Hsu 2014),
Genetic screens in human cells using the CRISPR/Cas9 system, Wang et al., Science. 2014 January 3; 343(6166): 80-84. doi: 10.1126/science.1246981,
Rational design of highly active sgRNAs for CRISPR-Cas9-mediated gene inactivation, Doench et al., Nature Biotechnology published online 3 September 2014; doi: 10.1038/nbt.3026, and In vivo interrogation of gene function in the mammalian brain using CRISPR-Cas9, Swiech et al, Nature Biotechnology ; published online 19 October 2014; doi:10.1038/nbt.3055.
Genome-scale transcriptional activation by an engineered CRISPR-Cas9 complex, onermann S, Brigham MD, Trevino AE, Joung J, Abudayyeh 00, Barcena C, Hsu PD, Habib N, Gootenberg JS, Nishimasu H, Nureki O, Zhang F., Nature. Jan 29;517(7536):583-8 (2015).
A split-Cas9 architecture for inducible genome editing and transcription modulation, Zetsche B, Volz SE, Zhang F., (published online 02 February 2015) Nat Biotechnol. Feb;33(2): 139-42 (2015);
Genome-wide CRISPR Screen in a Mouse Model of Tumor Growth and Metastasis, Chen S, Sanjana NE, Zheng , Shalem O, Lee , Shi X, Scott DA, Song J, Pan JQ, Weissleder R, Lee H, Zhang F, Sharp PA. Cell 160, 1246-1260, March 12, 2015 (multiplex screen in mouse), and
In vivo genome editing using Staphylococcus aureus Cas9, Ran FA, Cong L, Yan WX, Scott DA, Gootenberg JS, Kriz AJ, Zetsche B, Shalem O, Wu X, Makarova KS, oonin EV, Sharp PA, Zhang F., (published online 01 April 2015), Nature. Apr 9;520(7546): 186-91 (2015).
High-throughput functional genomics using CRISPR-Cas9, Shalem et al, Nature Reviews Genetics 16, 299-311 (May 2015).
Sequence determinants of improved CRISPR sgRNA design, Xu et al., Genome Research 25, 1 147-1 157 (August 2015).
A Genome-wide CRISPR Screen in Primary Immune Cells to Dissect Regulatory Networ

ks, Parnas et al., Cell 162, 675-686 (July 30, 2015).
CRISPR/Cas9 cleavage of viral DNA efficiently suppresses hepatitis B virus, Ramanan et al., Scientific Reports 5:10833. doi: 10.1038/srepl0833 (June 2, 2015).
Crystal Structure of Staphylococcus aureus Cas9, Nishimasu et al., Cell 162, 1113-1126 (Aug. 27, 2015).
BCL11 A enhancer dissection by Cas9-mediated in situ saturating mutagenesis, Canver et al., Nature 527(7577): 192-7 (Nov. 12, 2015) doi: 10.1038/naturel 5521. Epub 2015 Sep 16。

【０２４４】

この各々を、引用により本明細書に包含させ、以下、簡潔にこれを説明する。

Cong et al. は、ストレプトコッカス・サーモフィルス(Streptococcus thermophilus)Ｃａｓ９およびストレプトコッカス・ピオゲネス(Streptococcus pyogenes)Ｃａｓ９の両方に基づく真核生物細胞において使用するためのII型ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ系を設計し、Ｃａｓ９ヌクレアーゼが短ＲＮＡにヒトおよびマウス細胞におけるＤＮＡの正確な開裂を誘発するよう指示できることを示した。彼らの研究は、さらに、ニッキング酵素に変換されたＣａｓ９が、最小変異原性活性で真核生物細胞における相同組換え修復の促進に使用できたことを示した。さらに、彼らの研究は、複数ガイド配列が、哺乳動物ゲノム内の内因性ゲノム座位部位で同時編集を可能にするために、単一ＣＲＩＳＰＲアレイにコードされ得ることを示し、ＲＮＡガイドヌクレアーゼテクノロジーの容易なプログラム可能性および広い適用性を示した。細胞における配列特異的ＤＮＡ開裂のプログラムにＲＮＡを使用するこの能力は、新規クラスのゲノム操作ツールを規定する。これらの研究は、他のＣＲＩＳＰＲ座位が哺乳動物細胞に移植可能である可能性があり、また哺乳動物ゲノム開裂に介在し得ることをさらに示す。重要なことに、ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ系の数態様がさらにその効率および多用途性を増加するために改善し得ることが予想される。

【０２４５】

Jiang et al. は、ストレプトコッカス・ニューモニエ(Streptococcus pneumoniae)およびエシェリキア・コリ(Escherichia coli)のゲノムに正確な変異を導入するために、デュアルＲＮＡと複合体化したクラスター化して規則的な配置の短い回文配列リピート(ＣＲＩＳＰＲ)関連Ｃａｓ９エンドヌクレアーゼを使用した。本試みは、未変異細胞を細胞死させるのに標的化ゲノム部位でデュアルＲＮＡ：Ｃａｓ９指向性開裂に依存し、選択可能マーカーまたは対抗選択系の必要性を回避する。本研究は、編集鋳型に担持される一および多ヌクレオチド変化を作るために、短ＣＲＩＳＰＲ　ＲＮＡ(ｃｒＲＮＡ)の配列を変えることによる、デュアルＲＮＡ：Ｃａｓ９特異性再プログラミングを報告する。本研究は、２ｃｒＲＮＡの同時使用が複数変異誘発を可能にしたことを示した。さらに、本試みをリコンビニアリングと組み合わせて使用したとき、ストレプトコッカス・ニューモニエ(S. pneumoniae)において、上記の試みを使用して回収した１００％近くの細胞が所望の変異を有し、大腸菌において、回収した６５％が該変異を含んでいた。

【０２４６】

Wang et al. (2013)は、胚性幹細胞における連続的組み換えの複数工程および／または時間のかかる単一変異を有するマウスの交雑により伝統的に産生されていた、複数遺伝子における変異を担持するマウスの一工程産生にＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ系を使用した。ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ系は、機能的に冗長な遺伝子および上位遺伝子相互作用のインビボ研究を大きく加速させる。

【０２４７】

Konermann et al. は、ＤＮＡ結合ドメインベースのＣＲＩＳＰＲ　Ｃａｓ９酵素およびまた転写アクティベーター様エフェクターの光学的および化学的調節を可能とする、万能かつ強固なテクノロジーの必要性に取り組んだ。

【０２４８】

Ran et al. (2013-A)は、標的二本鎖切断を導入するためにＣａｓ９ニッカーゼ変異体と、ペアードガイドＲＮＡを組み合わせる試みを記載した。これは、微生物ＣＲＩＳＰＲ

－Ｃａｓ系由来のＣａｓ９ヌクレアーゼがガイド配列により特異的ゲノム座位に標的化される問題に取り組み、これは、ＤＮＡ標的に対するあるミスマッチに耐えることができ、それにより望まないオフターゲット変異誘発を促進し得る。ゲノムの個々のニックが高忠実度で修復されるため、適切にオフセットガイドＲＮＡによる同時ニッキングが、二本鎖切断に必要であり、標的開裂のために特異的に認識される塩基数を拡張する。著者らは、ペアードニッキングの使用が、細胞株におけるオフターゲット活性を５０～１，５００倍削減でき、オンターゲット開裂効率を犠牲にすることなく、マウス接合体における遺伝子ノックアウトを促進することを示した。この汎用戦略は、高特異性を必要とする広範なゲノム編集への適用を可能とする。Hsu et al. (2013)は、標的部位の選択を知らせ、オフターゲット効果を避けるためのヒト細胞におけるＳｐＣａｓ９ターゲティング特異性を特徴付けた。該研究は、２９３Ｔおよび２９３ＦＴ細胞における＞７００ガイドＲＮＡバリアントおよびＳｐＣａｓ９誘発インデル変異レベル＞１００予測ゲノムオフターゲット座位を評価した。著者らは、ＳｐＣａｓ９がガイドＲＮＡと標的ＤＮＡの間の、種々の位置のミスマッチに配列依存性方式で耐容性であり、ミスマッチの数、位置および分布に感受性であったことを示した。著者らは、さらに、ＳｐＣａｓ９介在開裂がＤＮＡメチル化の影響を受けず、ＳｐＣａｓ９およびｓｇＲＮＡの用量をオフターゲット修飾を最小にするためにタイトレートし得ることを示した。さらに、哺乳動物ゲノム工学適用を促進するために、著者らは、標的配列の選択をガイドするおよび検証ならびにオフターゲット解析のためのウェブベースのソフトウェアツールの提供を報告した。

【０２４９】

Ran et al. (2013-B)は、哺乳動物細胞における非相同末端結合(ＮＨＥＪ)または相同組換え修復(ＨＤＲ)によるＣａｓ９介在ゲノム編集のための一組のツールならびに下流機能試験のための修飾細胞株の産生を発表した。オフターゲット開裂を最小化するために、著者らは、さらに、Ｃａｓ９ニッカーゼ変異体とペアードガイドＲＮＡを使用するダブルニッキング戦略を記載した。著者らにより提供されたプロトコールは、標的部位選択、開裂効率評価およびオフターゲット活性解析のガイドラインを実験的に導いた。試験は、標的設計から開始し、遺伝子修飾を、ほんの１～２週間以内に達成でき、修飾クローン細胞株を２～３週間以内に得ることができることを示した。

【０２５０】

Shaiem et al. は、ゲノムワイド規模で遺伝子機能を探索する新しい方法を発表した。彼らの試験は、６４，７５１の独特なガイド配列でのゲノム規模ＣＲＩＳＰＲ－Ｃａｓ９ノックアウト(ＧｅＣ　Ｏ)ライブラリー標的化１８，０８０遺伝子の送達が、ヒト細胞における陰性および陽性両方の選択スクリーニングを可能とした。まず、著者らは、癌および多能性幹細胞における細胞生存能に必須の遺伝子を特定するためのＧｅＣＫＯライブラリーを示した。次に、黒色腫モデルにおいて、著者らは、その喪失が変異体タンパク質キナーゼＢＲＡＦを阻害する治療剤であるベムラフェニブに対する耐性に関与する遺伝子をスクリーニングした。彼らの試験は、最高順位候補は、先に検証された遺伝子ＮＦ１およびＭＥＤ　１２ならびに新規ヒットＮＦ２、ＣＵＬ３、ＴＡＤＡ２ＢおよびＴＡＤＡＬを含むことを示した。著者らは、同じ遺伝子をターゲティングする個々のガイドＲＮＡ間の高レベルの一貫性および高率のヒット確認を観察し、Ｃａｓ９でのゲノム規模スクリーニングの有望性を示した。

【０２５１】

Nishimasu et al. は、ｓｇＲＮＡおよびその標的ＤＮＡと複合体のストレプトコッカス・ピオゲネス(Ssreptococcus pyogenes)Ｃａｓ９の結晶構造を、２．５Å分解能で報告した。構造はその界面で正電荷溝にｓｇＲＮＡ：ＤＮＡヘテロ二本鎖を収容する、標的認識およびヌクレアーゼローブからなる二裂構造を確認した。認識ローブは、ｓｇＲＮＡおよびＤＮＡの結合に必要であるが、ヌクレアーゼローブはＨＮＨおよびＲｕｖＣヌクレアーゼドメインを含み、これは、それぞれ、標的ＤＮＡの相補性および非相補性鎖の開裂のために適切に配置される。ヌクレアーゼローブはまたプロトスペーサー隣接モチーフ(ＰＡＭ)との相互作用を担うカルボキシル末端ドメインも含む。この高分解能構造および付

随する機能的解析は、Ｃａｓ９によりターゲティングされるｒＮＡガイドＤＮＡの分子機構を確認しており、そうして、新規、万能ゲノム編集テクノロジーの合理的設計の道を開く。

【０２５２】

Wu et al. は、マウス胚性幹細胞(ｍＥＳＣ)における単一ガイドＲＮＡ(ｓｇＲＮＡ)で充填したストレプトコッカス・ピオゲネス(S. pyogenes)からの触媒的不活性Ｃａｓ９(ｄＣａｓ９)のゲノムワイド結合部位をマッピングした。著者らは、試験した４ｓｇＲＮＡの各々が、しばしばｓｇＲＮＡおよびＮＧＧプロトスペーサー隣接モチーフ(ＰＡＭ)における５－ヌクレオチドシード領域により特徴付けられる、数十～数千ゲノム部位でｄＣａｓ９を標的とすることを示した。クロマチン接近不可能性は、マッチングシード配列を有する他の部位へのｄＣａｓ９結合を減少させ、そうして、７０％のオフターゲット部位が遺伝子と結合する。著者らは、触媒活性Ｃａｓ９でトランスフェクトしたｍＥＳＣにおける２９５　ｄＣａｓ９結合部位の標的化配列決定は、背景レベルを超える変異のわずか１部位しか同定されなかったことを示した。著者らは、シードマッチが結合を誘発するが、標的ＤＮＡとの広範な対形成が開裂に必要である、Ｃａｓ９結合および開裂の二状態モデルを提案した。

【０２５３】

Piatt et al. は、Ｃｒｅ依存性Ｃａｓ９ノックインマウスを確立した。著者らは、神経細胞、免疫細胞および内皮細胞におけるガイドＲＮＡのアデノ随伴ウイルス(ＡＡＶ)、レンチウイルスまたは粒子介在送達を使用するインビボならびにエクスビボゲノム編集を示した。

【０２５４】

Hsu et al. (2014)は、細胞の遺伝子スクリーニングを含む、ヨーグルトからゲノム編集のＣＲＩＳＰＲ－Ｃａｓ９の歴史を一般的に記載するレビュー文献である。

【０２５５】

Wang et al, (2014)は、ゲノム規模レンチウイルス単一ガイドＲＮＡ(ｓｇＲＮＡ)ライブラリーを使用する、陽性および陰性両方の選択に適当な貯留、機能喪失型遺伝子スクリーニング試みに関する。

【０２５６】

Doench et al. は、６内因性マウスおよび３内因性ヒト遺伝子のパネルの全ての可能性のある標的部位にわたるタイリングである、ｓｇＲＮＡを作成し、抗体染色およびフローサイトメトリーにより標的遺伝子のヌル対立遺伝子を産生する能力について、定量的に評価した。著者らは、ＰＡＭの最適化が活性を改善することを示し、またｓｇＲＮＡ設計のオンラインツールを提供した。

【０２５７】

Swiech et al. は、ＡＡＶ介在ＳｐＣａｓ９ゲノム編集が、脳における遺伝子機能の逆向き遺伝子試験を可能にし得ることを示す。

【０２５８】

Konermann et al. (2015)は、リンカーを伴うまたは伴わない幹またはテトラループなどのガイド上の適切な位置に複数エフェクタードメイン、例えば、転写アクティベーター、機能的およびエピゲノム制御因子を結合する能力を記載する。

【０２５９】

Zetsche et al. は、Ｃａｓ９酵素が２個に分裂でき、故に、活性化のためのＣａｓ９の集合が制御され得ることを示す。

【０２６０】

Chen et al. は、マウスにおけるゲノムワイドインビボＣＲＩＳＰＲ－Ｃａｓ９スクリーンが肺転移を制御する遺伝子を確認することを証明することにより、複数スクリーニングに関する。>Ran et al. (2015)は、ＳａＣａｓ９およびゲノムを編集するその能力に関し、生化学的アッセイから推定され得ないものであることを示す。

【０２６１】

Shalem et al. (2015)は、触媒的不活性Ｃａｓ９(ｄＣａｓ９)融合が、発現の合成的に抑制(ＣＲＩＳＰＲｉ)または活性化(ＣＲＩＳＰＲａ)に使用される方法を記載し、整列および貯留スクリーン、ゲノム座位を不活化するノックアウトの試みおよび転写活性を調節する戦略を含む、ゲノム規模スクリーンのためのＣａｓ９使用の利点を示す。

【０２６２】

Xu et al. (2015)は、ＣＲＩＳＰＲベースのスクリーンにおける単一ガイドＲＮＡ(ｓｇＲＮＡ)効率に貢献する、ＤＮＡ配列特性を評価した。著者らは、ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ９ノックアウト効率および開裂部位でのヌクレオチド優先度を探索した。著者らはまたＣＲＩＳＰＲｉ／ａに対する配列優先度が、ＣＲＩＳＰＲ　Ｃａｓ９ノックアウトに対するものと実質的に異なることも発見した。

【０２６３】

Parnas et al. (2015)は、細菌リポ多糖(ＬＰＳ)による腫瘍壊死因子(Ｔｎｆ)の誘導を制御する遺伝子を同定するため、ゲノムワイド貯留ＣＲＩＳＰＲ－Ｃａｓ９ライブラリーの樹状細胞(ＤＣ)に導入した。Ｔｉｒ４シグナル伝達の既知制御因子および先に知られていなかった候補が同定され、ＬＰＳに対する古典的応答に異なる効果を有する３機能的モジュールに分類した。

【０２６４】

Ramanan et al. (2015)は、感染細胞におけるウイルスエピソームＤＮＡ(ｃｃｃＤＮＡ)の開裂を示した。ＨＢＶゲノムは共有結合閉環状ＤＮＡ(ｃｃｃＤＮＡ)と称される３．２kb二本鎖エピソームＤＮＡ種として感染肝細胞の核に存在し、これは、レプリコンが既存の治療で阻害されないＨＢＶライフサイクルにおける重要な要素である。著者らは、ＨＢＶの高度に保存された領域を特異的にターゲティングするｓｇＲＮＡがウイルスレプリコンを強固に抑制し、ｃｃｃＤＮＡを枯渇させることを示した。Nishimasu et al. (2015)は、５’－ＴＴＧＡＡＴ－３’　ＰＡＭおよび５’－ＴＴＧＧＧＴ－３’　ＰＡＭを含む、単一ガイドＲＮＡ(ｓｇＲＮＡ)およびその二本鎖ＤＮＡ標的との複合体におけるＳａＣａｓ９の結晶構造を示した。ＳａＣａｓ９とＳｐＣａｓ９の構造比較は、両方の構造保存および相違を協調し、その異なるＰＡＭ特異性およびオルソログスｓｇＲＮＡ認識を説明する。

【０２６５】

Slaymaker et al. (2015)は、ストレプトコッカス・ピオゲネス(Streptococcus pyogenes)Ｃａｓ９(ＳｐＣａｓ９)の特異性を改善するための構造ガイドタンパク質工学を報告した。著者らは、低減したオフターゲット効果で強固なオンターゲット開裂を維持する、“増強された特異性の”ＳｐＣａｓ９(ｅＳｐＣａｓ９)バリアントを開発した。

【０２６６】

本発明または出願の先行技術とは考えられないが、本発明の実施際して考慮し得るTsai et al, "Dimeric CRISPR A-guided Fokl nucleases for highly specific genome editing," Nature Biotechnology 32(6): 569-77 (2014)。引用により本明細書に包含させるKonermann et al., "Genome-scale transcription activation by an engineered CRISPR-Cas9 complex," doi:10.1038/naturel4136も言及し得る。

【０２６７】

一般に、ＣＲＩＳＰＲ－ＣａｓまたはＣＲＩＳＰＲ系は、ＷＯ２０１４／０９３６２２号(ＰＣＴ／ＵＳ２０１３／０７４６６７)などの前記文献に記載されるとおりであり、本用語がここで使用される限り、集合的に、Ｃａｓ遺伝子、ｔｒａｃｒ(ｔｒａｎｓ活性化ＣＲＩＳＰＲ)配列(例えばｔｒａｃｒＲＮＡまたは活性部分的ｔｒａｃｒＲＮＡ)、ｔｒａｃｒ－ｍａｔｅ配列(内因性ＣＲＩＳＰＲ系の設定において直列反復配列およびｔｒａｃｒＲＮＡ処理部分直列反復配列を含む)、ガイド配列(内因性ＣＲＩＳＰＲ系の設定においてスペーサーとも称する)またはｇＲＮＡをコードする配列を含む、転写物およびＣＲＩＳＰＲ関連(Ｃａｓ)遺伝子の発現または活性指示に関与する他の要素をいう(例えば、単一ガイドＲＮＡ(ｓｇＲＮＡ)(キメラＲＮＡ)およびデュアルガイドＲＮＡ(ｄｇＲＮＡ)を含む)。ＣＲＩＳＰＲ系ａの設定において、“標的配列”は、ｇＲＮＡ分子のターゲテ

ィングドメイン配列が相補性を有するように設計される配列をいい、そこで、標的配列とｇＲＮＡのターゲティングドメイン配列のハイブリダイゼーションが、ＣＲＩＳＰＲ系を、標的配列を含む座位に指向させる。標的配列は、ＤＮＡまたはＲＮＡポリヌクレオチドなどの任意のポリヌクレオチドを含み得る。ある実施態様において、標的配列は細胞の核または細胞質に位置する。ある実施態様において、直列反復配列は、次の基準の何れかまたは全てを満たす反復モチーフについてサーチすることによりインシリコで同定され得る：１．II型ＣＲＩＳＰＲ座位に隣接するゲノム配列の２Kbウィンドウ；２．２０～５０bpに及ぶ；および３．２０～５０bpの間隙。ある実施態様において、これらの基準の２つ、例えば１と２、２と３または１と３を使用し得る。ある実施態様において、全３基準を使用し得る。ある実施態様において、ｔｒａｃｒ配列が１以上のヘアピンを有し、３０以上のヌクレオチド長、４０以上のヌクレオチド長または５０以上のヌクレオチド長をである；ガイド配列が１０～３０ヌクレオチド長であり、ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ酵素がII型Ｃａｓ９酵素であるのが、ＣＲＩＳＰＲ系において好ましいものであり得る。本発明のある実施態様において、用語ガイド配列およびガイドＲＮＡは、ＷＯ２０１４／０９３６２２号(ＰＣＴ／ＵＳ２０１３／０７４６６７号)などの上に引用した文献で相互交換可能に使用される。一般に、ガイド配列は、標的配列とハイブリダイズするのに十分な相補性を標的配列に対して有し、ＣＲＩＳＰＲ系の標的配列への配列特異的結合を指示する、あらゆるポリヌクレオチド配列である。ある実施態様において、ガイド配列とその対応する標的配列の相補性の程度は、適当なアラインメントアルゴリズムを使用してアラインしたとき、約５０％、６０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７.５％、９９％またはそれ以上である。最適アラインメントは、配列をアラインするための任意の適当なアルゴリズムを使用して決定でき、その非限定的例は、Smith-Watermanアルゴリズム、Needleman-Wunschアルゴリズム、Burrows-Wheeler Transformに基づくアルゴリズム(例えばBurrows Wheeler Aligner)、ClustalW, Clustal X、ＢＬＡＴ、Novoalign(Novocraft Technologies; available at www.novocraft.com)、ELAND(Illumina、San Diego、CA)、SOAP(soap.genomics.org.cnから入手可能)およびａｑ(maq.sourceforge.netから入手可能を含む)。ある実施態様において、ガイド配列は、約５、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３５、４０、４５、５０、７５またはそれ以上のヌクレオチド長である。ある実施態様において、ガイド配列は、約７５、５０、４５、４０、３５、３０、２５、２０、１５、１２またはそれ以下のヌクレオチド長である。好ましくは、ガイド配列は１０～３０ヌクレオチド長である。ガイド配列がＣＲＩＳＰＲ系の標的配列への配列特異的結合を指示する能力は、任意の適当なアッセイにより評価し得る。例えば、試験するガイド配列を含む、ＣＲＩＳＰＲ系を形成するのに十分なＣＲＩＳＰＲ系の成分を、ＣＲＩＳＰＲ配列の成分をコードするベクターのトランスフェクションによるなど、対応する標的配列を有する宿主細胞に提供し、続いて、文献に記載され、当業者に知られるSurveyorアッセイによるなど、標的配列内の優先的開裂を評価し得る。同様に、標的ポリヌクレオチド配列の開裂は、標的配列、試験するガイド配列および試験ガイド配列と異なる対照ガイド配列を含む、ＣＲＩＳＰＲ系の成分を提供し、試験および対照ガイド配列反応で標的配列との結合または開裂速度を比較することにより、試験管で評価し得る。他のアッセイが可能であり、当業者が行い得る。ガイド配列は、任意の標的配列を標的とするよう選択され得る。ある実施態様において、標的配列は、細胞のゲノム内の配列である。標的配列の例は、標的ゲノムに独特なものである。例えば、ストレプトコッカス・ピオゲネス(S. pyogenes)Ｃａｓ９について、ゲノムにおける独特な配列は、形態NNNNNNNNNNNNNNNNNNNNXGG(ここで、ＮはＡ、Ｇ、ＴまたはＣであり、Ｘは何でもよい)のＣａｓ９標的配列であってよく、ここで、該配列は、ゲノムで１回しか現れない。ストレプトコッカス・サーモフィルス(S. thermophilus)ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ９系に関して、ゲノムにおける独特な配列は、形態NNNNNNNNNNNNNNNNNNNNXXAGAAW(配列番号８６３)(ここで、ＮはＡ、Ｇ、ＴまたはＣであり、Ｘは何でもよく、ＷはＡまたはＴである)のＣａｓ９標的部位であってよく、ここで、該配列は、ゲノムで１回しか現れない。ストレプトコッカス・ピオゲネス(S. pyog

enes)Ｃａｓ９またはストレプトコッカス・サーモフィルス(S. thermophilus)Ｃａｓ９について、ゲノムにおける独特な配列は、形態NNNNNNNNNNNNNNNNNNNNXGGXG(ここで、ＮはＡ、Ｇ、ＴまたはＣであり、Ｘは何でもよい)のＣａｓ９標的部位であってよく、ここで、該配列は、ゲノムで１回しか現れない。ある実施態様において、ガイドＲＮＡ配列は、ガイドＲＮＡ配列内の二次構造程度を低減するよう選択される。ある実施態様において、ガイド配列のヌクレオチドの約７５％、５０％、４０％、３０％、２５％、２０％、１５％、１０％、５％、１％またはそれ以下が、最適に折りたたまれたとき、自己相補性塩基対合に参加する。最適折りたたみは、任意の適当なポリヌクレオチド折りたたみアルゴリズムにより決定され得る。いくつかのプログラムは、最少Ｇｉｂｂｓ遊離エネルギーの計算に基づく。このようなアルゴリズムの一例は、Zuker and Stiegler (Nucleic Acids Res. 9 (1981), 133-148)により記載のmFoldである。折りたたみアルゴリズムの他の例は、Institute for Theoretical Chemistry at the University of Viennaで開発された、重心構造予測アルゴリズムを使用するオンラインウェブサーバーRNAfoldである(例えばA.R. Gruber et al., 2008, Cell 106(1): 23-24; and PA Carr and GM Church, 2009, Nature Biotechnology 27(12): 1 151-62参照)。

【０２６８】

ある実施態様において、ＲＮＡガイドヌクレアーゼはＣａｓ分子、例えば、Ｃａｓ９分子である。多様な種のＣａｓ９分子が、ここに記載する方法および組成物において使用され得る。好ましい実施態様において、Ｃａｓ９分子は、ストレプトコッカス・ピオゲネス(S. pyogenes)Ｃａｓ９分子である。ある実施態様において、Ｃａｓ９分子は、ストレプトコッカス・ピオゲネス(S. pyogenes)Ｃａｓ９分子に由来する(例えば、UniProt Q99ZW2)。ストレプトコッカス・ピオゲネス(S. pyogenes)Ｃａｓ９分子は、ここに記載する本発明の大部分の対象であるが、ここに挙げる他の種の、またはそれに由来するまたはそのＣａｓ９タンパク質に基づくＣａｓ９分子も同様に使用され得る。換言すると、他のＣａｓ９分子、例えば、ストレプトコッカス・サーモフィルス(S. thermophilus)、スタフィロコッカス・アウレウス(Staphylococcus aureus)および／またはナイセリア・メニンギティディス(N. meningitidis)Ｃａｓ９分子が、ここに記載する系、方法および組成物で使用され得る。さらなるＣａｓ９種は、アシドボラックス・アベナエ(Acidovorax avenae)、アクチノバチルス・プルロニューモニア(Actinobacillus pleuropneumoniae)、アクチノバチルス・サクシノゲネス(Actinobacillus succinogenes)、アクチノバチルス・スイス(Actinobacillus suis)、アクチノミセス属(Actinomyces sp.)、シクリフィルス・デニトリフィｃアンズ(cycliphilus denitrificans)、アミノモナス・パウシボランス(Aminomonas paucivorans)、バチルス・セレウス(Bacillus cereus)、バチルス・スミシイ(Bacillus smithii)、バチルス・チューリンゲンシス(Bacillus thuringiensis)、バクテロイデス属(Bacteroides sp.)、ブラストピレルラ・マリナ(Blastopirellula marina)、ブラディリゾビウム属(Bradyrhiz'obium sp.)、ブレビバチルス・ラチロスポラス(Brevibacillus latemsporus)、カンピロバクター・コリ(Campylobacter coli)、カンピロバクター・ジェジュニ(Campylobacter jejuni)、カンピロバクター・ラド(Campylobacter lad)、カンジダトス・プニセイスピリルム(Candidatus Puniceispirillum)、クロストリジウム・セルロリティカム(Clostridiu cellulolyticum)、クロストリジウム・パーフリンジェンス(Clostridium perfringens)、コリネバクテリウム・アクコレンス(Corynebacterium accolens)、コリネバクテリウム・ジフテリア(Corynebacterium diphtheria)、コリネバクテリウム・マツルショッティイ(Corynebacterium matruchotii)、ディノロセバクター・シリバエ(Dinoroseobacter sliibae)、ユウバクテリウム・ドリクム(Eubacterium dolichum)、ガンマプロテオバクテリウム(gamma proteobacterium)、グルコノアセトバクター・ジアゾトロフィカス(Gluconacetobacler diazotrophicus)、ヘモフィルス・パラインフルエンザ(Haemophilus parainfluenzae)、ヘモフィルス・スプトラム(Haemophilus sputorum)、ヘリコバクター・カナデンシス(Helicobacter canadensis)、ヘリコバクター・シネディ(Helicobacter cinaedi)、ヘリコバクター・ムステラエ(Helicobacter mustelae)、イリオバクター・ポリトロパス(Ilyobacler polytropus)、キンゲラ・キンゲ(Kingella kin

gae)、ラクトバチルス・クリスパタス(Lactobacillus crispatus)、リステリア・イバノビイ(Listeria ivanovii)、リステリア・モノサイトジェネス（Listeria monocytogene)(Listeria monocytogenes)、リステリア科細菌(Listeriaceae bacterium)、メチロシスティス属(Methylocystis sp.)、メチロサイナス・トリコスポリウム(Methylosinus trichosporium)、モビルンカス・ムリエリス(Mobiluncus mulieris)、ナイセリア・バシリフォルミス(Neisseria bacilliformis)、ナイセリア・シネレア(Neisseria cinerea)、ナイセリア・フラベッセンス(Neisseria flavescens)、ナイセリア・ラクタミカ(Neisseria lactamica)、ナイセリア属(Neisseria sp.)、ナイセリア・ワッズウォルシー(Neisseria wadsworthii)、ニトロソモナス属(Nitrosomonas sp.)、パルビバクラム・ラバメンティボランス(Parvibaculum lavamentivorans)、パスツレラ・ムルトシダ(Pasteurella multocida)、ファスコラークトバクテリウム・スクシナテュテンス(Phascolarctobacterium succinatutens)、ラルストニア・シジジイ(Ralstonia syzygii)、ロドシュードモナス・パルストリス(Rhodopseudomonas palustris)、ロドブラム属(Rhodovulum sp.)、シモンシエラ・ムエレリ(Simonsiella muelleri)、スフィンゴモナス属(Sphingomonas sp.)、スポロラクトバシラス・ビネアエ(Sporolactobacillus vineae)、スタフィロコッカス・ルグドゥネンシス(Staphylococcus lugdunensis)、ストレプトコッカス属(Streptococcus sp.)、サブドリグラヌルム属(Subdoligranulum sp.)、チストレラ・モビリス(Tislrella mobilis)、トレポネーマ属(Treponema sp.)またはベルミネフロバクター・アイセニアエ(Verminephrobacter eiseniae)を含む。

【０２６９】

ここで使用する用語Ｃａｓ９分子は、ｇＲＮＡ分子(例えば、ｔｒａｃｒのドメインの配列)と相互作用でき、ｇＲＮＡ分子と協調して、標的配列およびＰＡＭ配列を含む部位に局所化(例えば、標的または帰巣)する分子をいう。

【０２７０】

ある実施態様において、活性Ｃａｓ９分子が標的核酸と相互作用し、開裂する能力は、ＰＡＭ配列依存的である。ＰＡＭ配列は、標的核酸における配列である。ある実施態様において、標的核酸の開裂は、ＰＡＭ配列から上流で起こる。種々の細菌種からの活性Ｃａｓ９分子は、種々の配列モチーフ(例えば、ＰＡＭ配列)を認識する。ある実施態様において、ストレプトコッカス・ピオゲネス(S. pyogenes)の活性Ｃａｓ９分子は配列モチーフＮＧＧを認識し、この配列の１～１０、例えば、３～５塩基対上流の標的核酸配列開裂を指示する。例えば、Mali el al, SCIENCE 2013; 339(6121): 823-826参照。ある実施態様において、ストレプトコッカス・サーモフィルス(S. thermophilus)の活性Ｃａｓ９分子は、配列モチーフＮＧＧＮＧおよびＮＮＡＧＡＡＷ(Ｗ＝ＡまたはＴ)を認識し、これら配列の１～１０、例えば、３～５塩基対上流のコア標的核酸配列の開裂を指示する。例えば、Horvath et al., SCIENCE 2010; 327(5962): 167-170およびDeveau et al, J BACTERIOL 2008; 190(4): 1390-1400参照。ある実施態様において、ストレプトコッカス・ミュータンス(S. mutans)の活性Ｃａｓ９分子は配列モチーフＮＧＧまたはＮＡＡＲ(Ｒ＝ＡまたはＧ)を認識し、この配列の１～１０、例えば、３～５塩基対上流のコア標的核酸配列の開裂を指示する。例えば、Deveau et al., J BACTERIOL 2008; 190(4): 1390-1400参照。

【０２７１】

ある実施態様において、スタフィロコッカス・アウレウス(S. aureus)(S. aureus)の活性Ｃａｓ９分子は配列モチーフＮＮＧＲＲ(Ｒ＝ＡまたはＧ)を認識し、この配列の１～１０、例えば、３～５塩基対上流の標的核酸配列開裂を指示する。例えば、Ran F. et al., NATURE, vol. 520, 2015, pp. 186-191参照。ある実施態様において、ナイセリア・メニンギティディス(N. meningitidis)の活性Ｃａｓ９分子は配列モチーフＮＮＮＮＧＡＴＴを認識し、この配列の１～１０、例えば、３～５塩基対上流の標的核酸配列開裂を指示する。例えば、Hou et al., PNAS EARLY EDITION 2013, 1-6参照。Ｃａｓ９分子がＰＡＭ配列を認識する能力は、例えば、Jinek et al, SCIENCE 2012, 337:816に記載の形質転換アッセイを使用して、決定され得る。

【０２７２】

天然に存在するＣａｓ９分子の例は、Chylinski et al , RNA Biology 2013; 10:5, 727-737に記載される。このようなＣａｓ９分子は、クラスター１細菌ファミリー、クラスター２細菌ファミリー、クラスター３細菌ファミリー、クラスター４細菌ファミリー、クラスター５細菌ファミリー、クラスター６細菌ファミリー、クラスター７細菌ファミリー、クラスター８細菌ファミリー、クラスター９細菌ファミリー、クラスター１０細菌ファミリー、クラスター１１細菌ファミリー、クラスター１２細菌ファミリー、クラスター１３細菌ファミリー、クラスター１４細菌ファミリー、クラスター１細菌ファミリー、クラスター１６細菌ファミリー、クラスター１７細菌ファミリー、クラスター１８細菌ファミリー、クラスター１９細菌ファミリー、クラスター２０細菌ファミリー、クラスター２１細菌ファミリー、クラスター２２細菌ファミリー、クラスター２３細菌ファミリー、クラスター２４細菌ファミリー、クラスター２５細菌ファミリー、クラスター２６細菌ファミリー、クラスター２７細菌ファミリー、クラスター２８細菌ファミリー、クラスター２９細菌ファミリー、クラスター３０細菌ファミリー、クラスター３１細菌ファミリー、クラスター３２細菌ファミリー、クラスター３３細菌ファミリー、クラスター３４細菌ファミリー、クラスター３５細菌ファミリー、クラスター３６細菌ファミリー、クラスター３７細菌ファミリー、クラスター３８細菌ファミリー、クラスター３９細菌ファミリー、クラスター４０細菌ファミリー、クラスター４１細菌ファミリー、クラスター４２細菌ファミリー、クラスター４３細菌ファミリー、クラスター４４細菌ファミリー、クラスター４５細菌ファミリー、クラスター４６細菌ファミリー、クラスター４７細菌ファミリー、クラスター４８細菌ファミリー、クラスター４９細菌ファミリー、クラスター５０細菌ファミリー、クラスター５１細菌ファミリー、クラスター５２細菌ファミリー、クラスター５３細菌ファミリー、クラスター５４細菌ファミリー、クラスター５５細菌ファミリー、クラスター５６細菌ファミリー、クラスター５７細菌ファミリー、クラスター５８細菌ファミリー、クラスター５９細菌ファミリー、クラスター６０細菌ファミリー、クラスター６１細菌ファミリー、クラスター６２細菌ファミリー、クラスター６３細菌ファミリー、クラスター６４細菌ファミリー、クラスター６５細菌ファミリー、クラスター６６細菌ファミリー、クラスター６７細菌ファミリー、クラスター６８細菌ファミリー、クラスター６９細菌ファミリー、クラスター７０細菌ファミリー、クラスター７１細菌ファミリー、クラスター７２細菌ファミリー、クラスター７３細菌ファミリー、クラスター７４細菌ファミリー、クラスター７５細菌ファミリー、クラスター７６細菌ファミリー、クラスター７７細菌ファミリーまたはクラスター７８細菌ファミリーのＣａｓ９分子を含む。

【０２７３】

天然に存在するＣａｓ９分子の例は、クラスター１細菌ファミリーのＣａｓ９分子を含む。例は、ストレプトコッカス・ピオゲネス(S. pyogenes)(例えば、株ＳＦ３７０、ＭＧＡＳ　１０２７０、ＭＧＡＳ　１０７５０、ＭＧＡＳ２０９６、ＭＧＡＳ３１５、ＭＧＡＳ５００５、ＭＧＡＳ６１８０、ＭＧＡＳ９４２９、ＮＺ１３１およびＳＳＩ－１)、ストレプトコッカス・サーモフィルス(S. thermophilus)(例えば、株ＬＭＤ－９)、ストレプトコッカス・シュードポルシヌス(S. pseudoporcinus)(例えば、株ＳＰＩＮ　２００２６)、ストレプトコッカス・ミュータンス(S. mutans)(例えば、株ＵＡ　１５９、ＮＮ２０２５)、ストレプトコッカス・ママカエ(S. macacae)(例えば、株ＮＣＴＣ１１５５８)、ストレプトコッカス・ガロリリカス(S. gallolylicus)(例えば、株ＵＣＮ３４、ＡＴＣＣ　ＢＡＡ－２０６９)、ストレプトコッカス・エキンス(S. equines)(例えば、株ＡＴＣＣ　９８１２、ＭＧＣＳ　１２４)、ストレプトコッカス・ディスガラクチアエ(S. dysdalactiae)(例えば、株ＧＧＳ　１２４)、ストレプトコッカス・ボビス(S. bovis)(例えば、株ＡＴＣＣ　７００３３８)、ストレプトコッカス・アンギノサス(S. cmginosus)(例えば、株Ｆ０２１　１)、ストレプトコッカス・アガラクチア(S. agalactia*)(例えば、株ＮＥＭ３１６、Ａ９０９)、リステリア・モノサイトジェネス（Listeria monocytogene)(例えば、株Ｆ６８５４)、リステリア・イノキュア(Listeria innocua)(リステリア・イノキュア（L. innocua)、例えば、株Ｃｌｉｐ　１１２６２)、エンテロコッカス・イタリクス（EtUerococcus italicus)(例えば、株ＤＳＭ　１５９５２)またはエンテロコッカス・

フェシウム(Enterococcus faecium)(例えば、株１，２３，４０８)のＣａｓ９分子を含む。Ｃａｓ９分子のさらなる例は、ナイセリア・メニンギティディス(Neisseria meningitidis)のＣａｓ９分子(Hou et al. PNAS Early Edition 2013, 1-6)およびスタフィロコッカス・アウレウス(S. aureus)Ｃａｓ９分子である。

【０２７４】

ある実施態様において、Ｃａｓ９分子、例えば、活性Ｃａｓ９分子または不活性Ｃａｓ９分子は、ここに記載するＣａｓ９分子配列または天然に存在するＣａｓ９分子配列、例えば、ここに挙げるまたはChylinski et al. , RNA Biology 2013, 10:5, 'I2'I-T,1 Hou et al. PNAS Early Edition 2013, 1-6に記載の種からのＣａｓ９分子の何れかと、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％または９９％相同性を有する；比較したとき該アミノ酸残基の１％、２％、５％、１０％、１５％、２０％、３０％または４０％を超えて異ならない；少なくとも１、２、５、１０または２０アミノ酸であるが、最大１００、８０、７０、６０、５０、４０または３０アミノ酸異なる；または同一である、アミノ酸配列を含む。

【０２７５】

ある実施態様において、Ｃａｓ９分子は、ストレプトコッカス・ピオゲネス(S. pyogenes)Ｃａｓ９(UniProt Q99ZW2)と６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％または９９％相同性を有する；比較したとき該アミノ酸残基の１％、２％、５％、１０％、１５％、２０％、３０％または４０％を超えて異ならない；少なくとも１、２、５、１０または２０アミノ酸であるが、最大１００、８０、７０、６０、５０、４０または３０アミノ酸異なる；または同一である、アミノ酸配列を含む。ある実施態様において、Ｃａｓ９分子は、ストレプトコッカス・ピオゲネス(S. pyogenes)Ｃａｓ９バリアント、例えば、引用により本明細書に内容を包含させる、Slaymaker et al., Science Express, available online December 1, 2015 at Science DOI: 10.1126/science.aad5227; Kleinstiver et al., Nature, 529, 2016, pp. 490-495, available online January 6, 2016 at doi:10.1038/nature16526；またはＵＳ２０１６／０１０２３２４号に記載のバリアントを含む。ある実施態様において、Ｃａｓ９分子は、触媒的不活性、例えば、ｄＣａｓ９である。引用によりその全体を本明細書に包含させる、Tsai et al. (2014), Nat. Biotech. 32:569-577；米国特許８,８７１,４４５号、８,８６５,４０６号、８,７９５,９６５号、８,７７１,９４５号および８,６９７,３５９号。触媒的不活性Ｃａｓ９、例えば、ｄＣａｓ９分子は、転写モジュレーター、例えば、転写リプレッサーまたは転写アクティベーターと融合し得る。

【０２７６】

ある実施態様において、ストレプトコッカス・ピオゲネス(S. pyogenes)のＣａｓ９分子、例えば、Ｃａｓ９は、さらに付加的活性を付与する１以上アミノ酸配列を含み得る。ある態様において、Ｃａｓ９分子は、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０またはそれ以上の核局在化配列(ＮＬＳ)などの１以上のＮＬＳを含み得る。一般に、ＮＬＳは、タンパク質表面に露出された正電荷リシンまたはアルギニンの１以上の短配列からなるが、他のタイプのＮＬＳが知られる。ＮＬＳの非限定的例は、アミノ酸配列ＰＫＫＫＲＫＶ(配列番号８６４)を有するＳＶ４０ウイルス大Ｔ抗原のＮＬＳを含むまたはそれに由来するＮＬＳ配列を含む。他の適当なＮＬＳ配列は、当分野で知られる(例えば、Sorokin, Biochemistry (Moscow) (2007) 72:13, 1439-1457; Lange J Biol Chem. (2007) 282:8, 5101-5)。上記実施態様の何れにおいても、Ｃａｓ９分子は、さらに(またはそれとは別に)タグ、例えば、Ｈｉｓタグ、例えば、Ｈｉｓ(６)タグ(配列番号８６５)またはＨｉｓ(８)タグ(配列番号８６６)を、例えば、Ｎ末端および／またはＣ末端に含み得る。

【０２７７】

それ故に、例えば、真核生物細胞における遺伝子編集のための改変ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集系は、一般に(１)ターゲティングドメイン(これは、ゲノムＤＮＡ標的配列とハイブリダイズできる)およびＣａｓ、例えば、Ｃａｓ９酵素と結合できる配列を含むガイドＲＮＡ分子(ｇＲＮＡ)および(２)Ｃａｓ、例えば、Ｃａｓ９、タンパク質を含む。この第二

ドメインは、ｔｒａｃｒドメインと呼ばれるドメインを含み得る。ターゲティングドメインおよびＣａｓ、例えば、Ｃａｓ９酵素と結合できる配列は、同じ(単一ｇＲＮＡ、キメラｇＲＮＡまたはｓｇＲＮＡと称されることがある)または異なる分子(デュアルガイドＲＮＡ、デュアルｇＲＮＡまたはｄｇＲＮＡと称されることがある)に配置され得る。各々分子に配置されるならば、各々、該分子が、例えば、ハイブリダイゼーションにより、結合することを可能にするハイブリダイゼーションドメインを含む。

【０２７８】

ｇＲＮＡ分子形式は、当分野で知られる。本発明のｇＲＮＡ分子、例えば、ｄｇＲＮＡ分子の例は、例えば、配列：

nnnnnnnnnnnnnnnnnnnnGUUUUAGAGCUAUGCUGUUUUG(配列番号８６７)

(ここで、“ｎ”は、ターゲティングドメイン、例えば、ここに記載する、例えば、ＫＤＭ１Ａへのターゲティングドメインの残基をいい、１５～２５ヌクレオチドからなってよく、例えば、２０ヌクレオチドからなる)

を有する第一核酸および例示的配列：

AACUUACCAAGGAACAGCAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGC

を有する第二核酸配列を含み所望により３’末端に１、２、３、４、５、６または７(例えば、４または７、例えば、７)付加的Ｕヌクレオチドを有する(配列番号８６８)。

【０２７９】

第二核酸分子は、あるいは上記配列のフラグメントからなり、ここで、このようなフラグメントは、第一核酸とハイブリダイズできる。このような第二核酸分子の例は：

AACAGCAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCであり、所望により３’末端に１、２、３、４、５、６または７(例えば、４または７、例えば、７)付加的Ｕヌクレオチドを有する(配列番号８６９)。

【０２８０】

本発明のｇＲＮＡ分子、例えば、ｓｇＲＮＡ分子の他の例は、例えば、配列：

nnnnnnnnnnnnnnnnnnnnGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGC(配列番号８７０)

(ここで、“ｎ”は、ターゲティングドメイン、例えば、ここに記載する、例えば、ＫＤＭ１Ａへのターゲティングドメインの残基をいい、１５～２５ヌクレオチドからなってよく、例えば、２０ヌクレオチドからなる)

を有する第一核酸を含み、所望により３’末端に、２、３、４、５、６または７(例えば、４または７、例えば、４)付加的Ｕヌクレオチドを有する。

【０２８１】

本発明において有用なｇＲＮＡ分子ターゲティングドメインの配列例(例えば、ＬＳＤ１遺伝子、例えば、ＫＤＭ１Ａを標的とする)は、表２に提供する。

【０２８２】

当分野で知られるＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集系のさらなる成分および／または要素は、例えば、米国公開２０１４／００６８７９７号、ＷＯ２０１５／０４８５７７号およびCong (2013) Science 339: 819-823に記載され、これらの内容を引用により全体を本明細書に包含させる。標的遺伝子を阻害するこのような系は、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集系を、例えば、標的遺伝子の配列とハイブリダイズするターゲティングドメインを含むｇＲＮＡ分子を含むように、改変することにより産生され得る。ある実施態様において、ｇＲＮＡは、標的遺伝子、例えば、ＫＤＭ１Ａまたはその制御要素の１５～２５ヌクレオチド、例えば、２０ヌクレオチドと完全相補性であるターゲティングドメインを含む。ある実施態様において、標的遺伝子の１５～２５ヌクレオチド、例えば、２０ヌクレオチドは、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集系(例えば、ここで、系は、ストレプトコッカス・ピオゲネス(S. pyogenes)Ｃａｓ９タンパク質を含み、ＰＡＭ配列は、ＮＧＧを含み、ここで、ＮはＡ、Ｔ、ＧまたはＣの何れかであり得る)のＲＮＡガイドヌクレアーゼ、例えば、Ｃａｓタンパク質により認識されるプロトスペーサー隣接モチーフ(ＰＡＭ)配列の直ぐ５’に配置される。

【０２８３】

ある実施態様において、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集系のｇＲＮＡ分子およびＲＮＡガイドヌクレアーゼ、例えば、Ｃａｓタンパク質は、ＲＮＰ複合体を形成するように複合体化され得る。他の実施態様において、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集系の１以上の成分をコードする核酸を使用し得る。

【０２８４】

ある実施態様において、外来ＤＮＡを、標的細胞型におけるプロモーター活性を伴うまたは伴わない、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集系、例えば、所望の導入遺伝子をコードするＤＮＡと共に細胞に導入し得る。外来ＤＮＡの配列およびゲノムの標的配列によって、この方法を使用して、外来ＤＮＡを、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集系により標的化される部位またはその近辺で、ゲノムと統合させ得る。例えば、導入遺伝子に隣接する３’および５’配列が外来ＤＮＡに包含されてよく、これは、遺伝子編集系により切断されるゲノムにおける部位の遺伝子配列３’および５’(各々)と相同である。このような外来ＤＮＡ分子は、“鋳型ＤＮＡ”と称し得る。

【０２８５】

ある実施態様において、本発明のＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集系は、Ｃａｓ９、例えば、ストレプトコッカス・ピオゲネス(S. pyogenes)Ｃａｓ９および目的の遺伝子、例えば、ＫＤＭ１Ａの配列とハイブリダイズするターゲティングドメインを含むｇＲＮＡを含む。ある実施態様において、ｇＲＮＡおよびＣａｓ９は、ＲＮＰを形成するように複合体化される。ある実施態様において、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集系は、ｇＲＮＡをコードする核酸およびＣａｓタンパク質、例えば、Ｃａｓ９、例えば、ストレプトコッカス・ピオゲネス(S. pyogenes)Ｃａｓ９をコードする核酸を含む。ある実施態様において、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集系は、ｇＲＮＡおよびＣａｓタンパク質、例えば、Ｃａｓ９、例えば、ストレプトコッカス・ピオゲネス(S. pyogenes)Ｃａｓ９をコードする核酸を含む。

【０２８６】

例示的実施態様において、ゲノム編集系ＬＳＤ１阻害剤はＣＲＩＳＰＲ系である。本発明の実施に際して有用なＣＲＩＳＰＲゲノム編集系は、例えば、記載され、ＬＳＤ１を阻害する人工ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ系は、当分野で知られるテクノロジー、例えば、米国公開２０１４００６８７９７号およびCong (2013) Science 339: 819-823に記載のものを使用して産生され得る。ＴＣＲおよび／またはＨＬＡを阻害する、例えば、Tsai (2014) Nature Biotechnol., 32:6 569-576、米国特許８,８７１,４４５号、８,８６５,４０６号、８,７９５,９６５号、８,７７１,９４５号および８,６９７,３５９号に記載の当分野で知られる他の人工ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ系も、産生され得る。

【０２８７】

【表１１】

表２：ＬＳＤ１　ｇＲＮＡターゲティングドメイン配列の例

標的遺伝子	gRNA ﾀｰｹﾞﾃｨﾝｸﾞﾄﾞﾒｲﾝ配列	配列番号
KDM1A	AGUGCGACAGGUUCGCUACA	132
KDM1A	UGGAAUAGCAGAGACUCCGG	133
KDM1A	CUAAAUAACUGUGAACUCGG	134
KDM1A	UGCUAUUCCAGUUUCCAUGG	135
KDM1A	CAGACCCAGGCACGACAGUA	136
KDM1A	UUUCUGAAACAGGAUCGUGU	137
KDM1A	UGAGAAGUCAUCCGGUCAUG	138
KDM1A	GAAUUGCAGACCAGUUUUUG	139
KDM1A	CGAGUUGCCACAUUUCGCAA	140
KDM1A	CUGAAACAGGAUCGUGUGGG	141
KDM1A	GGCGGCCCGAGAUGUUAUCU	142
KDM1A	UGUAUACCACACCUUGCAUA	143
KDM1A	AUGUAUACCACACCUUGCAU	144
KDM1A	UCUUAGUGAAAAGCAAACAC	145
KDM1A	GGGAUUUGGCAACCUUAACA	146
KDM1A	UUGUGCCACCUCUCCCUGAG	147
KDM1A	ACCAAGACCUGUUACCACCA	148
KDM1A	UCGGCAGUAAUAUCUCUGGG	149
KDM1A	GGAUCUGACCGCCCUAUGCA	150
KDM1A	CGUCAUGGUCUUAUCAACUU	151
KDM1A	UUCAAGACGACAGUUCUGGA	152
KDM1A	UGAAGUCUAGUUGAUGACUA	153
KDM1A	CACAGUUAUUUAGAGCGUCA	154
KDM1A	UGCCAACAGUAUUGGAGCUG	155
KDM1A	AGUGCCAACAGUAUUGGAGC	156
KDM1A	GCAUCUGUCUCACAUGCUUG	157
KDM1A	ACAUCUGCAGUCCAAAGGAU	158
KDM1A	GGCACAAACUGAACGGCUGG	159
KDM1A	GGUAAUUAUUAUAGGCUCUG	160
KDM1A	AAGAUGAGCAGAUUGAACAU	161
KDM1A	UGGCAGUACGACUGCCAGCA	162
KDM1A	CGCGGAGGCUCUUUCUUGCG	163
KDM1A	AUAAGUGACGAUGUGAUUGU	164
KDM1A	GGCAGUACGACUGCCAGCAG	165
KDM1A	GGAAAACAUCUGCAGUCCAA	166
KDM1A	UGCCCGAACAAAUUGACACU	167
KDM1A	ACUGAAUACAGCAGUGCGAC	168
KDM1A	CUGGCAGCCACCUGACAGUA	169
KDM1A	GCAGACCCAGGCACGACAGU	170

【表１２】

KDM1A	UUUGCUUUUCACUAAGAACU	171
KDM1A	GGGACACAGGCUUAUUAUUG	172
KDM1A	UGGCUACUCGUGUGUGCCUG	173
KDM1A	UCUCCCGCAAAGAAGAGUCG	174
KDM1A	AACAUCUGCAGUCCAAAGGA	175
KDM1A	CUUAGUGAAAAGCAAACACA	176
KDM1A	CCCAGGCACGACAGUAGGGC	177
KDM1A	GUCAAUUUGUUCGGGCAUGU	178
KDM1A	GAAUAAGAGCCCCGAGCCCA	179
KDM1A	CUGCUAUUCCAGUUUCCAUG	180
KDM1A	GAGAGGUGGCACAAACUGAA	181
KDM1A	AAGUGAGCCUGAAGAACCAU	182
KDM1A	UUUGCUUUCUUCGUUAGGUG	183
KDM1A	AUUUCUGAAACAGGAUCGUG	184
KDM1A	ACGACAGUAGGGCCGGCCUG	185
KDM1A	GUCCGUUGGCUUCAUAAAGU	186
KDM1A	AUACCACACCUUGCAUAGGG	187
KDM1A	GCUCUAAAUAACUGUGAACU	188
KDM1A	AGGAGGGAAUCCUAUGGCUG	189
KDM1A	AUAAAUAAAGGUUUGACUCG	190
KDM1A	AGCUGAUCUUGGAGCCAUGG	191
KDM1A	UAAAGGUUUGACUCGUGGAG	192
KDM1A	UGGACCACAACAGACCCAGA	193
KDM1A	GAUGAAUUAGCUGAAACACA	194
KDM1A	AGUAGCCAUUCCUUACUGUC	195
KDM1A	CUGGCGAGGCAGCGUAUACA	196
KDM1A	GUUUUCCACUCAGGGAGAGG	197
KDM1A	CGGAACCGCCGGGGUCCGCA	198
KDM1A	AGUGAGCCUGAAGAACCAUC	199
KDM1A	UCAACUUCGGCAUCUAUAAG	200
KDM1A	GUGGGGCACCUGGAAUCGAG	201
KDM1A	GGAAUAGCAGAGACUCCGGA	202
KDM1A	AGCCACCUGACAGUAAGGAA	203
KDM1A	AUAGUUUCCUUUGCGAAAUG	204
KDM1A	AGUUGGAAGCGAAUCCCCCA	205
KDM1A	AUGGCUCAGCCAAUCACUCC	206
KDM1A	AGCGGCAGCAACCGGGACGG	207
KDM1A	CUUUUAGCCCAAAGAAACUG	208
KDM1A	AAGAUGUAGCUUCUAGCAAC	209
KDM1A	AAUAAUACUCAUCUUCUGAG	210
KDM1A	CCGGCCCUACUGUCGUGCCU	211

【０２８８】

【表１３】

KDM1A	CUGCUUCUUGAGAAGUCAUC	212
KDM1A	AGAGCCGACUUCCUCAUGAC	213
KDM1A	AGGCCUUCUGCUAAAGCCAC	214
KDM1A	GAAUGACAACUUCCAAUGCC	215
KDM1A	UGGUUAAAAGGACACUGUCA	216
KDM1A	UGCUGCUUCAGCACACCCAG	217
KDM1A	CCGCAAGAAAGAGCCUCCGC	218
KDM1A	AACUUCCAAUGCCUGGCCAA	219
KDM1A	AAAGGUUUGACUCGUGGAGC	220
KDM1A	GUGCCAACAGUAUUGGAGCU	221
KDM1A	UCAUCCGGUCAUGAGGAAGU	222
KDM1A	GCCACUAGUGCCAACAGUAU	223
KDM1A	UAGGGCAAGCUACCUUGUUA	224
KDM1A	GAUGCCUGGCCAUUCUCAAA	225
KDM1A	CAACUCUCUCCCUUAAGCAC	226
KDM1A	UGUUUUCCAGAUAUUAUCAG	227
KDM1A	CUUCAAGACGACAGUUCUGG	228
KDM1A	GAUUCCACGACUCUUCUUUG	229
KDM1A	AUGCAUCUGUCUCACAUGCU	230
KDM1A	AACUCUCUCCCUUAAGCACU	231
KDM1A	UCGACUUACAGCUUGUCCGU	232
KDM1A	UGGUAGCAGUGCAGUACCUC	233
KDM1A	AGGAGGUCCUUACUUGGUAG	234
KDM1A	AUAGGUAGAGUACAGAGAGA	235
KDM1A	GCACUGUGGCUGGGUAGUUA	236
KDM1A	UUUUCUAGGAGGGAAUCCUA	237
KDM1A	CGGACCCCGGCGGUUCCGCC	238
KDM1A	UGCCCACUUUAUGAAGCCAA	239
KDM1A	GAGCACCAUGCACUGUGGCU	240
KDM1A	GCAAAGAAGAGUCGUGGAAU	241
KDM1A	CUCCCUUAAGCACUGGGAUC	242
KDM1A	AGAUGAUCCUGCAGCAACAU	243
KDM1A	CCCGCGGAGGCUCUUUCUUG	244
KDM1A	UCUGCUAUUCCAGUUUCCAU	245
KDM1A	UGUGGUCCACUGAUAAUAUC	246
KDM1A	AAUUGCAGACCAGUUUUUGG	247
KDM1A	UUUAGCUAAAAAGACAGGAA	248
KDM1A	ACAGCAGGCGGCUCCGAGAA	249
KDM1A	AUGUCACACUUUUGGAAGCC	250
KDM1A	UUCUUCCCAGAUAACAUCUC	251
KDM1A	UCGUUGGCGUGCUGAUCCCU	252

【表１４】

KDM1A	GCUGAGUGGGCUGCGAGAAG	253
KDM1A	UCGGACCAGCCGGCGCAAGC	254
KDM1A	CAUGUAUACGCUGCCUCGCC	255
KDM1A	GGUUCCGCCAGGCCCCCGGG	256
KDM1A	UGUGAUUGUUGGCCGAUGCC	257
KDM1A	AGCCAUUCCUUACUGUCAGG	258
KDM1A	AAUAAUAAGCCUGUGUCCCU	259
KDM1A	UCCAAUACUGUUGGCACUAG	260
KDM1A	UCCAUGGGGGUCGCAGACCC	261
KDM1A	GGUGGCACAAACUGAACGGC	262
KDM1A	AAAUCCCUUUGAGAAUGGCC	263
KDM1A	UGUAGCUGAUCUUGGAGCCA	264
KDM1A	UCUUAUUCCUAUGUUGCUGC	265
KDM1A	AACUGGAAUAGCAGAGACUC	266
KDM1A	UGCAGCGGCAGCAACCGGGA	267
KDM1A	UAUACAUGGCCCCCAAAAAC	268
KDM1A	AAUGCCUGGCCAAGGGACAC	269
KDM1A	AAGAAACUGUGGUGUCUCGU	270
KDM1A	UGAGGCCCUGCGGACCCCGG	271
KDM1A	UUUAAAUGCAGCUGCAGUUG	272
KDM1A	GUGUUUUGAUCGGGUGUUCU	273
KDM1A	GAUGAUGACUUUGAGUUCAC	274
KDM1A	AGGUAAUUAUUAUAGGCUCU	275
KDM1A	GGACUUCAAGACGACAGUUC	276
KDM1A	GGGGCCUGGCGGAACCGCCG	277
KDM1A	GAUGUUUUCCACUCAGGGAG	278
KDM1A	AUCCAAGUGUCAAUUUGUUC	279
KDM1A	AAUGCAGCUGCAGUUGUGGU	280
KDM1A	CAGCAGAGCACCAUGCACUG	281
KDM1A	CCUUCCACAGGGCAAGCAGG	282
KDM1A	CUGAGUGGGCUGCGAGAAGC	283
KDM1A	CUUUAUAGAGGUUCCAGAAG	284
KDM1A	AACUCGGCAGUAAUAUCUCU	285
KDM1A	ACAGUUACAAAGUUUUGGAA	286
KDM1A	CAACUUCCAAUGCCUGGCCA	287
KDM1A	ACUGCAGAUGUUUUCCACUC	288
KDM1A	AACUACCCAGCCACAGUGCA	289
KDM1A	CUCCGAGAACGGGUCUGAGG	290
KDM1A	AAAACCUUCUGGGUCUGUUG	291
KDM1A	UAUAAGGUGCUUCUAAUUGU	292
KDM1A	UGGGCAUUUUUGCUUGAUCU	293

【０２８９】

【表１５】

KDM1A	UUCCCCAGCUCCAAUACUGU	294
KDM1A	CAGCAGGCGGCUCCGAGAAC	295
KDM1A	GGUUGCCAAAUCCCAUCCUU	296
KDM1A	GACGACAGUUCUGGAGGGUA	297
KDM1A	AUACUGUUGGCACUAGUGGC	298
KDM1A	CUUCAGCACACCCAGGGGAA	299
KDM1A	UGGUAGAGCAAGAGUUUAAC	300
KDM1A	CCCGCAAGAAAGAGCCUCCG	301
KDM1A	UGUGGGGCACCUGGAAUCGA	302
KDM1A	CGGCUCCGAGAACGGGUCUG	303
KDM1A	GUGCCUGUGGCUUUAGCAGA	304
KDM1A	UUGCCAGCUUCUCACCUGUG	305
KDM1A	GUUUGUUUUCCUUACCUUGG	306
KDM1A	CAGGUUCGCUACACGGCUUC	307
KDM1A	AACUCACCCGAUGGUUCUUC	308
KDM1A	GCUUUCUUCGUUAGGUGUGG	309
KDM1A	CAAACAAGUAAAUAUGGAAC	310
KDM1A	ACCCCCUCAAGCCCCACCUG	311
KDM1A	GCAGCAACCGGGACGGAGGC	312
KDM1A	AGGAGAAGCUGCUGGUAUCA	313
KDM1A	UGUUUGCUGACCACAGCCAU	314
KDM1A	AAAGAUUCAGCUGACAUUUG	315
KDM1A	UGUCCGUUGGCUUCAUAAAG	316
KDM1A	CUUGGAGCCAUGGUGGUAAC	317
KDM1A	AGUUCUGGAGGGUAUGGAGA	318
KDM1A	CCGCGGGCCUCGCCCCCCGG	319
KDM1A	CGGCGGCCCGAGAUGUUAUC	320
KDM1A	UUGCUUUUAGCUAAAAAGAC	321
KDM1A	GAAUAGCAGAGACUCCGGAG	322
KDM1A	UUACCUGAUCCCAGUGCUUA	323
KDM1A	CUGUGGGGCACCUGGAAUCG	324
KDM1A	CUGUCGGGCCCAGCCGAGGU	325
KDM1A	AGGGCCGGCCUGAGGCCCUG	326
KDM1A	CUGCAGAUGUUUUCCACUCA	327
KDM1A	GAUGUUAUCUGGGAAGAAGG	328
KDM1A	CUCUGCUAUUCCAGUUUCCA	329
KDM1A	GAAGGCAUUUACCUUUAUAG	330
KDM1A	GAAGAAGAUAGUGAAAACUC	331
KDM1A	GCCGGCCCUACUGUCGUGCC	332
KDM1A	GGUGGUGUUGUGUUUUGAUC	333
KDM1A	GCCUGGGUCUGCGACCCCCA	334

【表１６】

KDM1A	CUGUAUUCAGUUUAAUGUCU	335
KDM1A	GAACUCGGCAGUAAUAUCUC	336
KDM1A	CUUUCUUCGUUAGGUGUGGA	337
KDM1A	CUAGUGGCAGGAGAAGCUGC	338
KDM1A	CAGGAACACCUGGUGUGGCC	339
KDM1A	UGCGUCGCAUUUAUAAAUAA	340
KDM1A	CGAGAUGUUAUCUGGGAAGA	341
KDM1A	GCUCGACAGUUACAAAGUUU	342
KDM1A	CGAUGCCUGGCCAUUCUCAA	343
KDM1A	AAGUCCUCCUGCUUGCCCUG	344
KDM1A	GGCCACCUCAGACCCGUUCU	345
KDM1A	AUUGAAAGAACUUCUUAAUA	346
KDM1A	GCCAUGGUGGUAACAGGUCU	347
KDM1A	UAGGAGGUCCUUACUUGGUA	348
KDM1A	GGAAACUAUGUAGCUGAUCU	349
KDM1A	UUCCUCAGGUGGGGCUUGAG	350
KDM1A	CUCGAUUCCAGGUGCCCCAC	351
KDM1A	ACCAAAAAUCCCUUUGAGAA	352
KDM1A	GGGCCUGUCGGGCCCAGCCG	353
KDM1A	CGGUUCCGCCAGGCCCCCGG	354
KDM1A	AAGGUAAUUAUUAUAGGCUC	355
KDM1A	GUUCUCUGUACCCUUCCCCU	356
KDM1A	AUACUCAUCUUCUGAGAGGU	357
KDM1A	CGAGACACCACAGUUUCUUU	358
KDM1A	GGUCAGCAAACAAGUAAAUA	359
KDM1A	AGAAUUGCAGACCAGUUUUU	360
KDM1A	UGUGUUUUGAUCGGGUGUUC	361
KDM1A	GCUUCAGCACACCCAGGGGA	362
KDM1A	GUAGGAGGUCCUUACUUGGU	363
KDM1A	UUGGCAGUACGACUGCCAGC	364
KDM1A	GGAGAGAGUUGAGAGAGGUG	365
KDM1A	GUCGGACCAGCCGGCGCAAG	366
KDM1A	AGAAGAAAAACUUCAGGAGU	367
KDM1A	GCUGGCCCUGGGACAGCAGG	368
KDM1A	CAGAGAGAUGGAUGAAAGCU	369
KDM1A	UUAAGGGAGAGAGUUGAGAG	370
KDM1A	GGGGGCCUGGCGGAACCGCC	371
KDM1A	UACCUGAUCCCAGUGCUUAA	372
KDM1A	UGGGAAGAAGGCGGCAGCCG	373
KDM1A	GCUGGGCCCGACAGGCCCGC	374
KDM1A	CUCUUCUGGAACCUCUAUAA	375

【０２９０】

【表１７】

KDM1A	ACUGAUAAUAUCUGGAAAAC	376
KDM1A	CGGAGGGGCGUCGGACCAGC	377
KDM1A	UGUCACACUUUUGGAAGCCA	378
KDM1A	GCGCAGCCCGCGGGCCUGUC	379
KDM1A	AUUCCACGACUCUUCUUUGC	380
KDM1A	AUGCUUCUUUGUAUUGCUGA	381
KDM1A	CUUUGAGAAUGGCCAGGCAU	382
KDM1A	AAGAAUUGCAGACCAGUUUU	383
KDM1A	CUGCCUCGCCAGGCCACACC	384
KDM1A	CUGUGCAGGAACACCUGGUG	385
KDM1A	GGAAUAAGAGCCCCGAGCCC	386
KDM1A	CCGGGACGGAGGCUGGCCCU	387
KDM1A	CGGAGCCGCCUGCUGUCCCA	388
KDM1A	CAGAGACUCCGGAGGGGCGU	389
KDM1A	CUGCUGCUUCAGCACACCCA	390
KDM1A	GUGCAUGGUGCUCUGCUGAG	391
KDM1A	ACAGGAAAGGUAAUUAUUAU	392
KDM1A	UUUCCUUCCACAGGGCAAGC	393
KDM1A	CAGCCGGCGCAAGCGGGCGA	394
KDM1A	UGCAUGGUGCUCUGCUGAGU	395
KDM1A	GCUGCUGCUUCAGCACACCC	396
KDM1A	UGUCGGGCCCAGCCGAGGUC	397
KDM1A	CGUGCUGAUCCCUGGGCUCG	398
KDM1A	GCGGUUCCGCCAGGCCCCCG	399
KDM1A	ACACACUACUUACUGUUAUA	400
KDM1A	UAAGCCUGUGUCCCUUGGCC	401
KDM1A	GCAGUCCAAAGGAUGGGAUU	402
KDM1A	GGCCCAGCCGAGGUCGGGCC	403
KDM1A	ACACCUGGUGUGGCCUGGCG	404
KDM1A	GAUCCAAGUGUCAAUUUGUU	405
KDM1A	UCAAAUGUCAGCUGAAUCUU	406
KDM1A	GGGCCCAGCCGAGGUCGGGC	407
KDM1A	CGACAGGCCCGCGGGCUGCG	408
KDM1A	GGUCAUGAGGAAGUCGGCUC	409
KDM1A	UCCGCGGGCCUCGCCCCCCG	410
KDM1A	CUCGUUGGCGUGCUGAUCCC	411
KDM1A	ACGAGACACCACAGUUUCUU	412
KDM1A	UGUGUCCCUUGGCCAGGCAU	413
KDM1A	GAGGAAGAGCUCACCCCUGC	414
KDM1A	CGGCUGCAGCGGCAGCAACC	415
KDM1A	AGUUCUCUGUACCCUUCCCC	416

【表１８】

KDM1A	CCGCGGAGGCUCUUUCUUGC	417
KDM1A	GAGAAAUGCCAAAGCAGAGA	418
KDM1A	GAAGAAGGCGGCAGCCGCGG	419
KDM1A	CCCCCGGCCCGACCUCGGCU	420
KDM1A	GGCUGGGCCCGACAGGCCCG	421
KDM1A	UCUGCGACCCCCAUGGAAAC	422
KDM1A	GCCUGAGGCCCUGCGGACCC	423
KDM1A	AGGUGGUGUUGUGUUUUGAU	424
KDM1A	UUCAUUUUCUUCCUCAGGUG	425
KDM1A	UUACCUUCGCCCGCUUGCGC	426
KDM1A	GCCCAGCCGAGGUCGGGCCG	427
KDM1A	CCCAGGGCCAGCCUCCGUCC	428
KDM1A	CCGGGGGGCGAGGCCCGCGG	429
KDM1A	UCUUCCUCAGGUGGGGCUUG	430
KDM1A	CGACCUCGGCUGGGCCCGAC	431
KDM1A	UAUGGAGACGGCCAAGCAUC	432
KDM1A	UAUGUUGCUGCAGGAUCAUC	433
KDM1A	CUUCUUCCCAGAUAACAUCU	434
KDM1A	GCCAUUCUCAAAGGGAUUUU	435
KDM1A	GGCGUGCUGAUCCCUGGGCU	436
KDM1A	CUCGCCCCCCGGGGGCCUGG	437
KDM1A	GAGACAGACAAAUACUUGAU	438
KDM1A	GGGUCCGCAGGGCCUCAGGC	439
KDM1A	ACUCCUGGCCCCUCGAUUCC	440
KDM1A	CGCGCAGCCCGCGGGCCUGU	441
KDM1A	GUGCGCUCCCCCACCGCCCC	442
KDM1A	CUUUCAUUUUCUUCCUCAGG	443
KDM1A	GAGGCUGGCCCUGGGACAGC	444
KDM1A	UGCCACCCUCACCUGAUGCU	445
KDM1A	GAGGUGGCCGCGCAGCCCGC	446
KDM1A	UUUCAUUUUCUUCCUCAGGU	447
KDM1A	AUCGAGGGGCCAGGAGUGAU	448
KDM1A	CGGCUGGUCCGACGCCCCUC	449
KDM1A	CGGGGGCCUGGCGGAACCGC	450
KDM1A	CUUCUCACCUGUGGGGCACC	451
KDM1A	AGGUCGGGCCGGGGGCGGUG	452
KDM1A	CGCUGCAGCCGCCGCCGCCG	453
KDM1A	AGAGCACCAUGCACUGUGGC	454
KDM1A	CCCAGCCGAGGUCGGGCCGG	455
KDM1A	GACUGCUGUGCAGGAACACC	456
KDM1A	AGGCUCUGGGGUCUCAGGCU	457

【０２９１】

【表１９】

KDM1A	UGAGGUGGCCGCGCAGCCCG	458
KDM1A	GCGUGCUGAUCCCUGGGCUC	459
KDM1A	CUUCGCCCGCUUGCGCCGGC	460
KDM1A	GCACCUGGAAUCGAGGGGCC	461
KDM1A	UCCUAAAGAGAAAGAUGAAA	462
KDM1A	AUGCUUGGGGACUGCUGUGC	463
KDM1A	AAUGAAAAGAAAAACCUUCU	464
KDM1A	GCGGAACCGCCGGGGUCCGC	465
KDM1A	GAGGUCGGGCCGGGGGCGGU	466
KDM1A	AUUAUAGGCUCUGGGGUCUC	467
KDM1A	UCACUUUCAUUUUCUUCCUC	468
KDM1A	UCGGAGCCGCCUGCUGUCCC	469
KDM1A	AGCCGAGGUCGGGCCGGGGG	470
KDM1A	AAAGCUAGAAGAAAAACUUC	471
KDM1A	UCCUCAGGUGGGGCUUGAGG	472
KDM1A	CGGCGGUUCCGCCAGGCCCC	473
KDM1A	UGCAUCUGUCUCACAUGCUU	474
KDM1A	GGCGGUUCCGCCAGGCCCCC	475
KDM1A	ACCGGGACGGAGGCUGGCCC	476
KDM1A	CACCGCCCCCGGCCCGACCU	477
KDM1A	CGCCAGGCCCCCGGGGGGCG	478
KDM1A	GGGGUGAGCUCUUCCUCUUC	479
KDM1A	ACCAUUUCAUCUUUCUCUUU	480
KDM1A	GGCCUCGCCCCCCGGGGGCC	481
KDM1A	GCCCCCGGCCCGACCUCGGC	482
KDM1A	UGGGGCUUGAGGGGGUGGUG	483
KDM1A	GCCGGGGUCCGCAGGGCCUC	484
KDM1A	CUUCUUUUCCUUCUCUGCUU	485
KDM1A	CCUCCGCGGGCCUCGCCCCC	486
KDM1A	CUCCGCGGGCCUCGCCCCCC	487
KDM1A	GGUCGGGCCGGGGGCGGUGG	488
KDM1A	UGGAAUGGAUGUCACACUUU	489
KDM1A	CUUCCUCAGGUGGGGCUUGA	490
KDM1A	GUGGGGCUUGAGGGGGUGGU	491
KDM1A	GCGGCUGCAGCGGCAGCAAC	492
KDM1A	CCCCCGGGGGGCGAGGCCCG	493
KDM1A	UAAUGAAAAGAAAAACCUUC	494
KDM1A	CGCGGCGGCGGCGGCUGCAG	495
KDM1A	UCAGGUGGGGCUUGAGGGGG	496
KDM1A	GGUGGGGCUUGAGGGGGUGG	497
KDM1A	UGGAAAUGACUAUGAUUUAA	498

【表２０】

KDM1A	GGGGCUUGAGGGGGUGGUGG	499
KDM1A	CGAGGUCGGGCCGGGGGCGG	500
KDM1A	GGCGGCAGCCGCGGCGGCGG	501
KDM1A	GAAGGCGGCAGCCGCGGCGG	502
KDM1A	AGUGCGACAGGUUCGCUACA	503
KDM1A	UGGAAUAGCAGAGACUCCGG	504
KDM1A	CUAAAUAACUGUGAACUCGG	505
KDM1A	UGCUAUUCCAGUUUCCAUGG	506
KDM1A	CAGACCCAGGCACGACAGUA	507
KDM1A	UUUCUGAAACAGGAUCGUGU	508
KDM1A	UGAGAAGUCAUCCGGUCAUG	509
KDM1A	GAAUUGCAGACCAGUUUUUG	510
KDM1A	CGAGUUGCCACAUUUCGCAA	511
KDM1A	CUGAAACAGGAUCGUGUGGG	512
KDM1A	GGCGGCCCGAGAUGUUAUCU	513
KDM1A	UGUAUACCACACCUUGCAUA	514
KDM1A	UCUUAGUGAAAAGCAAACAC	515
KDM1A	AUGUAUACCACACCUUGCAU	516
KDM1A	GGGAUUUGGCAACCUUAACA	517
KDM1A	UUGUGCCACCUCUCCCUGAG	518
KDM1A	GGAUCUGACCGCCCUAUGCA	519
KDM1A	ACCAAGACCUGUUACCACCA	520
KDM1A	CGUCAUGGUCUUAUCAACUU	521
KDM1A	UGAAGUCUAGUUGAUGACUA	522
KDM1A	CACAGUUAUUUAGAGCGUCA	523
KDM1A	UCGGCAGUAAUAUCUCUGGG	524
KDM1A	UGCCAACAGUAUUGGAGCUG	525
KDM1A	GCAUCUGUCUCACAUGCUUG	526
KDM1A	AGUGCCAACAGUAUUGGAGC	527
KDM1A	ACAUCUGCAGUCCAAAGGAU	528
KDM1A	GGCACAAACUGAACGGCUGG	529
KDM1A	UGGCAGUACGACUGCCAGCA	530
KDM1A	AAGAUGAGCAGAUUGAACAU	531
KDM1A	GGUAAUUAUUAUAGGCUCUG	532
KDM1A	CGCGGAGGCUCUUUCUUGCG	533
KDM1A	AUAAGUGACGAUGUGAUUGU	534
KDM1A	GGCAGUACGACUGCCAGCAG	535
KDM1A	UGCCCGAACAAAUUGACACU	536
KDM1A	GGAAAACAUCUGCAGUCCAA	537
KDM1A	ACUGAAUACAGCAGUGCGAC	538
KDM1A	UUUGCUUUUCACUAAGAACU	539

【０２９２】

【表２１】

KDM1A	CUGGCAGCCACCUGACAGUA	540
KDM1A	GCAGACCCAGGCACGACAGU	541
KDM1A	GGGACACAGGCUUAUUAUUG	542
KDM1A	UGGCUACUCGUGUGUGCCUG	543
KDM1A	AACAUCUGCAGUCCAAAGGA	544
KDM1A	CCCAGGCACGACAGUAGGGC	545
KDM1A	CUUAGUGAAAAGCAAACACA	546
KDM1A	UCUCCCGCAAAGAAGAGUCG	547
KDM1A	GUCAAUUUGUUCGGGCAUGU	548
KDM1A	CUGCUAUUCCAGUUUCCAUG	549
KDM1A	GAAUAAGAGCCCCGAGCCCA	550
KDM1A	AAGUGAGCCUGAAGAACCAU	551
KDM1A	UUUGCUUUCUUCGUUAGGUG	552
KDM1A	AUUUCUGAAACAGGAUCGUG	553
KDM1A	GAGAGGUGGCACAAACUGAA	554
KDM1A	GUCCGUUGGCUUCAUAAAGU	555
KDM1A	ACGACAGUAGGGCCGGCCUG	556
KDM1A	AUACCACACCUUGCAUAGGG	557
KDM1A	GCUCUAAAUAACUGUGAACU	558
KDM1A	AGGAGGGAAUCCUAUGGCUG	559
KDM1A	AUAAAUAAAGGUUUGACUCG	560
KDM1A	CUGGCGAGGCAGCGUAUACA	561
KDM1A	AGCUGAUCUUGGAGCCAUGG	562
KDM1A	UAAAGGUUUGACUCGUGGAG	563
KDM1A	AGUAGCCAUUCCUUACUGUC	564
KDM1A	GUUUUCCACUCAGGGAGAGG	565
KDM1A	UGGACCACAACAGACCCAGA	566
KDM1A	GAUGAAUUAGCUGAAACACA	567
KDM1A	AGUGAGCCUGAAGAACCAUC	568
KDM1A	CGGAACCGCCGGGGUCCGCA	569
KDM1A	UCAACUUCGGCAUCUAUAAG	570
KDM1A	GUGGGGCACCUGGAAUCGAG	571
KDM1A	AUAGUUUCCUUUGCGAAAUG	572
KDM1A	GGAAUAGCAGAGACUCCGGA	573
KDM1A	AGCCACCUGACAGUAAGGAA	574
KDM1A	AUGGCUCAGCCAAUCACUCC	575
KDM1A	AGCGGCAGCAACCGGGACGG	576
KDM1A	AGUUGGAAGCGAAUCCCCCA	577
KDM1A	CUUUUAGCCCAAAGAAACUG	578
KDM1A	AAGAUGUAGCUUCUAGCAAC	579
KDM1A	CCGGCCCUACUGUCGUGCCU	580

【表２２】

KDM1A	AGAGCCGACUUCCUCAUGAC	581
KDM1A	AAUAAUACUCAUCUUCUGAG	582
KDM1A	CUGCUUCUUGAGAAGUCAUC	583
KDM1A	AGGCCUUCUGCUAAAGCCAC	584
KDM1A	GAAUGACAACUUCCAAUGCC	585
KDM1A	CCGCAAGAAAGAGCCUCCGC	586
KDM1A	UGCUGCUUCAGCACACCCAG	587
KDM1A	AACUUCCAAUGCCUGGCCAA	588
KDM1A	AAAGGUUUGACUCGUGGAGC	589
KDM1A	GUGCCAACAGUAUUGGAGCU	590
KDM1A	GCCACUAGUGCCAACAGUAU	591
KDM1A	UAGGGCAAGCUACCUUGUUA	592
KDM1A	CAACUCUCUCCCUUAAGCAC	593
KDM1A	UCAUCCGGUCAUGAGGAAGU	594
KDM1A	GAUGCCUGGCCAUUCUCAAA	595
KDM1A	UGUUUUCCAGAUAUUAUCAG	596
KDM1A	AUGCAUCUGUCUCACAUGCU	597
KDM1A	GAUUCCACGACUCUUCUUUG	598
KDM1A	UGGUAGCAGUGCAGUACCUC	599
KDM1A	AACUCUCUCCCUUAAGCACU	600
KDM1A	UCGACUUACAGCUUGUCCGU	601
KDM1A	AGGAGGUCCUUACUUGGUAG	602
KDM1A	GCACUGUGGCUGGGUAGUUA	603
KDM1A	AUAGGUAGAGUACAGAGAGA	604
KDM1A	CGGACCCCGGCGGUUCCGCC	605
KDM1A	UUUUCUAGGAGGGAAUCCUA	606
KDM1A	GAGCACCAUGCACUGUGGCU	607
KDM1A	UGCCCACUUUAUGAAGCCAA	608
KDM1A	CUCCCUUAAGCACUGGGAUC	609
KDM1A	GCAAAGAAGAGUCGUGGAAU	610
KDM1A	CCCGCGGAGGCUCUUUCUUG	611
KDM1A	AGAUGAUCCUGCAGCAACAU	612
KDM1A	AAUUGCAGACCAGUUUUUGG	613
KDM1A	UGUGGUCCACUGAUAAUAUC	614
KDM1A	UUUAGCUAAAAAGACAGGAA	615
KDM1A	UCUGCUAUUCCAGUUUCCAU	616
KDM1A	ACAGCAGGCGGCUCCGAGAA	617
KDM1A	AUGUCACACUUUUGGAAGCC	618
KDM1A	UUCUUCCCAGAUAACAUCUC	619
KDM1A	CAUGUAUACGCUGCCUCGCC	620
KDM1A	GCUGAGUGGGCUGCGAGAAG	621

【０２９３】

【表２３】

KDM1A	UCGUUGGCGUGCUGAUCCCU	622
KDM1A	UCGGACCAGCCGGCGCAAGC	623
KDM1A	AGCCAUUCCUUACUGUCAGG	624
KDM1A	UGUGAUUGUUGGCCGAUGCC	625
KDM1A	AAUAAUAAGCCUGUGUCCCU	626
KDM1A	GGUUCCGCCAGGCCCCCGGG	627
KDM1A	UCCAAUACUGUUGGCACUAG	628
KDM1A	UGUAGCUGAUCUUGGAGCCA	629
KDM1A	UCCAUGGGGGUCGCAGACCC	630
KDM1A	AAAUCCCUUUGAGAAUGGCC	631
KDM1A	GGUGGCACAAACUGAACGGC	632
KDM1A	AACUGGAAUAGCAGAGACUC	633
KDM1A	UGCAGCGGCAGCAACCGGGA	634
KDM1A	UCUUAUUCCUAUGUUGCUGC	635
KDM1A	UAUACAUGGCCCCCAAAAAC	636
KDM1A	AAUGCCUGGCCAAGGGACAC	637
KDM1A	AAGAAACUGUGGUGUCUCGU	638
KDM1A	UUUAAAUGCAGCUGCAGUUG	639
KDM1A	UGAGGCCCUGCGGACCCCGG	640
KDM1A	AGGUAAUUAUUAUAGGCUCU	641
KDM1A	GUGUUUUGAUCGGGUGUUCU	642
KDM1A	GAUGAUGACUUUGAGUUCAC	643
KDM1A	AUCCAAGUGUCAAUUUGUUC	644
KDM1A	GGGGCCUGGCGGAACCGCCG	645
KDM1A	GAUGUUUUCCACUCAGGGAG	646
KDM1A	AAUGCAGCUGCAGUUGUGGU	647
KDM1A	CAGCAGAGCACCAUGCACUG	648
KDM1A	CUGAGUGGGCUGCGAGAAGC	649
KDM1A	CUUUAUAGAGGUUCCAGAAG	650
KDM1A	ACAGUUACAAAGUUUUGGAA	651
KDM1A	CAACUUCCAAUGCCUGGCCA	652
KDM1A	AACUCGGCAGUAAUAUCUCU	653
KDM1A	AACUACCCAGCCACAGUGCA	654
KDM1A	ACUGCAGAUGUUUUCCACUC	655
KDM1A	UAUAAGGUGCUUCUAAUUGU	656
KDM1A	CUCCGAGAACGGGUCUGAGG	657
KDM1A	AAAACCUUCUGGGUCUGUUG	658
KDM1A	UGGGCAUUUUUGCUUGAUCU	659
KDM1A	GGUUGCCAAAUCCCAUCCUU	660
KDM1A	CAGCAGGCGGCUCCGAGAAC	661
KDM1A	UUCCCCAGCUCCAAUACUGU	662

【表２４】

KDM1A	AUACUGUUGGCACUAGUGGC	663
KDM1A	CUUCAGCACACCCAGGGGAA	664
KDM1A	UGGUAGAGCAAGAGUUUAAC	665
KDM1A	CCCGCAAGAAAGAGCCUCCG	666
KDM1A	UGUGGGGCACCUGGAAUCGA	667
KDM1A	CGGCUCCGAGAACGGGUCUG	668
KDM1A	CAGGUUCGCUACACGGCUUC	669
KDM1A	UUGCCAGCUUCUCACCUGUG	670
KDM1A	GUUUGUUUUCCUUACCUUGG	671
KDM1A	GUGCCUGUGGCUUUAGCAGA	672
KDM1A	ACCCCCUCAAGCCCCACCUG	673
KDM1A	AACUCACCCGAUGGUUCUUC	674
KDM1A	GCUUUCUUCGUUAGGUGUGG	675
KDM1A	CAAACAAGUAAAUAUGGAAC	676
KDM1A	GCAGCAACCGGGACGGAGGC	677
KDM1A	AAAGAUUCAGCUGACAUUUG	678
KDM1A	UGUUUGCUGACCACAGCCAU	679
KDM1A	AGGAGAAGCUGCUGGUAUCA	680
KDM1A	UGUCCGUUGGCUUCAUAAAG	681
KDM1A	CUUGGAGCCAUGGUGGUAAC	682
KDM1A	CCGCGGGCCUCGCCCCCCGG	683
KDM1A	UUGCUUUUAGCUAAAAAGAC	684
KDM1A	CGGCGGCCCGAGAUGUUAUC	685
KDM1A	GAAUAGCAGAGACUCCGGAG	686
KDM1A	UUACCUGAUCCCAGUGCUUA	687
KDM1A	CUGUGGGGCACCUGGAAUCG	688
KDM1A	CUGUCGGGCCCAGCCGAGGU	689
KDM1A	AGGGCCGGCCUGAGGCCCUG	690
KDM1A	CUGCAGAUGUUUUCCACUCA	691
KDM1A	GAUGUUAUCUGGGAAGAAGG	692
KDM1A	GAAGGCAUUUACCUUUAUAG	693
KDM1A	CUCUGCUAUUCCAGUUUCCA	694
KDM1A	GAAGAAGAUAGUGAAAACUC	695
KDM1A	GCCGGCCCUACUGUCGUGCC	696
KDM1A	GGUGGUGUUGUGUUUUGAUC	697
KDM1A	CUGUAUUCAGUUUAAUGUCU	698
KDM1A	GCCUGGGUCUGCGACCCCCA	699
KDM1A	CUAGUGGCAGGAGAAGCUGC	700
KDM1A	GAACUCGGCAGUAAUAUCUC	701
KDM1A	CUUUCUUCGUUAGGUGUGGA	702
KDM1A	CAGGAACACCUGGUGUGGCC	703

【０２９４】

【表２５】

KDM1A	UGCGUCGCAUUUAUAAAUAA	704
KDM1A	GCUCGACAGUUACAAAGUUU	705
KDM1A	CGAGAUGUUAUCUGGGAAGA	706
KDM1A	GGCCACCUCAGACCCGUUCU	707
KDM1A	CGAUGCCUGGCCAUUCUCAA	708
KDM1A	AUUGAAAGAACUUCUUAAUA	709
KDM1A	UAGGAGGUCCUUACUUGGUA	710
KDM1A	GCCAUGGUGGUAACAGGUCU	711
KDM1A	GGAAACUAUGUAGCUGAUCU	712
KDM1A	UUCCUCAGGUGGGGCUUGAG	713
KDM1A	CUCGAUUCCAGGUGCCCCAC	714
KDM1A	CGGUUCCGCCAGGCCCCCGG	715
KDM1A	ACCAAAAAAUCCCUUUGAGAA	716
KDM1A	GUUCUCUGUACCCUUCCCCU	717
KDM1A	GGGCCUGUCGGGCCCAGCCG	718
KDM1A	AAGGUAAUUAUUAUAGGCUC	719
KDM1A	GGUCAGCAAACAAGUAAAUA	720
KDM1A	CGAGACACCACAGUUUCUUU	721
KDM1A	AGAAUUGCAGACCAGUUUUU	722
KDM1A	AUACUCAUCUUCUGAGAGGU	723
KDM1A	UGUGUUUUGAUCGGGUGUUC	724
KDM1A	GGAGAGAGUUGAGAGAGGUG	725
KDM1A	GCUUCAGCACACCCAGGGGA	726
KDM1A	GUAGGAGGUCCUUACUUGGU	727
KDM1A	GUCGGACCAGCCGGCGCAAG	728
KDM1A	UUGGCAGUACGACUGCCAGC	729
KDM1A	AGAAGAAAAACUUCAGGAGU	730
KDM1A	GCUGGCCCUGGGACAGCAGG	731
KDM1A	CAGAGAGAUGGAUGAAAGCU	732
KDM1A	UUAAGGGAGAGAGUUGAGAG	733
KDM1A	GGGGGCCUGGCGGAACCGCC	734
KDM1A	UACCUGAUCCCAGUGCUUAA	735
KDM1A	UGGGAAGAAGGCGGCAGCCG	736
KDM1A	UGUCACACUUUUGGAAGCCA	737
KDM1A	GCUGGGCCCGACAGGCCCGC	738
KDM1A	CUCUUCUGGAACCUCUAUAA	739
KDM1A	ACUGAUAAUAUCUGGAAAAC	740
KDM1A	CGGAGGGGCGUCGGACCAGC	741
KDM1A	CUUUGAGAAUGGCCAGGCAU	742
KDM1A	GCGCAGCCCGCGGGCCUGUC	743
KDM1A	AUUCCACGACUCUUCUUUGC	744

【表２６】

KDM1A	AUGCUUCUUUGUAUUGCUGA	745
KDM1A	AAGAAUUGCAGACCAGUUUU	746
KDM1A	CUGUGCAGGAACACCUGGUG	747
KDM1A	GGAAUAAGAGCCCCGAGCCC	748
KDM1A	CUGCCUCGCCAGGCCACACC	749
KDM1A	CCGGGACGGAGGCUGGCCCU	750
KDM1A	CAGAGACUCCGGAGGGGCGU	751
KDM1A	CGGAGCCGCCUGCUGUCCCA	752
KDM1A	GUGCAUGGUGCUCUGCUGAG	753
KDM1A	CUGCUGCUUCAGCACACCCA	754
KDM1A	ACAGGAAAGGUAAUUAUUAU	755
KDM1A	CAGCCGGCGCAAGCGGGCGA	756
KDM1A	UGCAUGGUGCUCUGCUGAGU	757
KDM1A	GCUGCUGCUUCAGCACACCC	758
KDM1A	UGUCGGGCCCAGCCGAGGUC	759
KDM1A	CGUGCUGAUCCCUGGGCUCG	760
KDM1A	GCGGUUCCGCCAGGCCCCCG	761
KDM1A	GCAGUCCAAAGGAUGGGAUU	762
KDM1A	ACACACUACUUACUGUUAUA	763
KDM1A	UAAGCCUGUGUCCCUUGGCC	764
KDM1A	GGCCCAGCCGAGGUCGGGCC	765
KDM1A	ACACCUGGUGUGGCCUGGCG	766
KDM1A	GAUCCAAGUGUCAAUUUGUU	767
KDM1A	UCAAAUGUCAGCUGAAUCUU	768
KDM1A	GGGCCCAGCCGAGGUCGGGC	769
KDM1A	CGACAGGCCCGCGGGCUGCG	770
KDM1A	GGUCAUGAGGAAGUCGGCUC	771
KDM1A	UCCGCGGGCCUCGCCCCCCG	772
KDM1A	CUCGUUGGCGUGCUGAUCCC	773
KDM1A	ACGAGACACCACAGUUUCUU	774
KDM1A	UGUGUCCCUUGGCCAGGCAU	775
KDM1A	CGGCUGCAGCGGCAGCAACC	776
KDM1A	GAGGAAGAGCUCACCCCUGC	777
KDM1A	AGUUCUCUGUACCCUUCCCC	778
KDM1A	CCGCGGAGGCUCUUUCUUGC	779
KDM1A	GAGAAAUGCCAAAGCAGAGA	780
KDM1A	CCCCCGGCCCGACCUCGGCU	781
KDM1A	GAAGAAGGCGGCAGCCGCGG	782
KDM1A	GGCUGGGCCCGACAGGCCCG	783
KDM1A	UCUGCGACCCCCAUGGAAAC	784
KDM1A	GCCUGAGGCCCUGCGGACCC	785

【０２９５】

【表２７】

KDM1A	AGGUGGUGUUGUGUUUUGAU	786
KDM1A	UUCAUUUUCUUCCUCAGGUG	787
KDM1A	UUACCUUCGCCCGCUUGCGC	788
KDM1A	GCCCAGCCGAGGUCGGGCCG	789
KDM1A	CCGGGGGGCGAGGCCCGCGG	790
KDM1A	CCCAGGGCCAGCCUCCGUCC	791
KDM1A	UCUUCCUCAGGUGGGGCUUG	792
KDM1A	CGACCUCGGCUGGGCCCGAC	793
KDM1A	CUUCUUCCCAGAUAACAUCU	794
KDM1A	UAUGUUGCUGCAGGAUCAUC	795
KDM1A	CUCGCCCCCCGGGGGCCUGG	796
KDM1A	GCCAUUCUCAAAGGGAUUUU	797
KDM1A	GGCGUGCUGAUCCCUGGGCU	798
KDM1A	GAGACAGACAAAUACUUGAU	799
KDM1A	GGGUCCGCAGGGCCUCAGGC	800
KDM1A	ACUCCUGGCCCCUCGAUUCC	801
KDM1A	CGCGCAGCCCGCGGGCCUGU	802
KDM1A	CUUUCAUUUUCUUCCUCAGG	803
KDM1A	GUGCGCUCCCCCACCGCCCC	804
KDM1A	GAGGCUGGCCCUGGGACAGC	805
KDM1A	UUUCAUUUUCUUCCUCAGGU	806
KDM1A	CGGCUGGUCCGACGCCCCUC	807
KDM1A	AUCGAGGGGCCAGGAGUGAU	808
KDM1A	GAGGUGGCCGCGCAGCCCGC	809
KDM1A	CGGGGGCCUGGCGGAACCGC	810
KDM1A	CGCUGCAGCCGCCGCCGCCG	811
KDM1A	CUUCUCACCUGUGGGGCACC	812
KDM1A	AGGUCGGGCCGGGGGCGGUG	813
KDM1A	AGAGCACCAUGCACUGUGGC	814
KDM1A	GACUGCUGUGCAGGAACACC	815
KDM1A	AGGCUCUGGGGUCUCAGGCU	816
KDM1A	CCCAGCCGAGGUCGGGCCGG	817
KDM1A	UGAGGUGGCCGCGCAGCCCG	818
KDM1A	GCGUGCUGAUCCCUGGGCUC	819
KDM1A	GCACCUGGAAUCGAGGGGCC	820
KDM1A	CUUCGCCCGCUUGCGCCGGC	821
KDM1A	UCCUAAAGAGAAAGAUGAAA	822
KDM1A	AUGCUUGGGGACUGCUGUGC	823
KDM1A	AAUGAAAAGAAAAACCUUCU	824
KDM1A	GCGGAACCGCCGGGGUCCGC	825
KDM1A	GAGGUCGGGCCGGGGGCGGU	826

【表２８】

KDM1A	AUUAUAGGCUCUGGGGUCUC	827
KDM1A	UCACUUUCAUUUUCUUCCUC	828
KDM1A	UCGGAGCCGCCUGCUGUCCC	829
KDM1A	AGCCGAGGUCGGGCCGGGGG	830
KDM1A	AAAGCUAGAAGAAAAACUUC	831
KDM1A	UCCUCAGGUGGGGCUUGAGG	832
KDM1A	UGCAUCUGUCUCACAUGCUU	833
KDM1A	GGCGGUUCCGCCAGGCCCCC	834
KDM1A	CGGCGGUUCCGCCAGGCCCC	835
KDM1A	ACCGGGACGGAGGCUGGCCC	836
KDM1A	CACCGCCCCCGGCCCGACCU	837
KDM1A	GGGGUGAGCUCUUCCUCUUC	838
KDM1A	CGCCAGGCCCCCGGGGGGCG	839
KDM1A	ACCAUUUCAUCUUUCUCUUU	840
KDM1A	GGCCUCGCCCCCCGGGGGCC	841
KDM1A	UGGGGCUUGAGGGGGUGGUG	842
KDM1A	GCCGGGGUCCGCAGGGCCUC	843
KDM1A	GCCCCCGGCCCGACCUCGGC	844
KDM1A	CUUCUUUUCCUUCUCUGCUU	845
KDM1A	CCUCCGCGGGCCUCGCCCCC	846
KDM1A	GGUCGGGCCGGGGGCGGUGG	847
KDM1A	CUCCGCGGGCCUCGCCCCCC	848
KDM1A	UGGAAUGGAUGUCACACUUU	849
KDM1A	CUUCCUCAGGUGGGGCUUGA	850
KDM1A	GUGGGGCUUGAGGGGGUGGU	851
KDM1A	GCGGCUGCAGCGGCAGCAAC	852
KDM1A	CCCCCGGGGGGCGAGGCCCG	853
KDM1A	UAAUGAAAAGAAAAACCUUC	854
KDM1A	CGCGGCGGCGGCGGCUGCAG	855
KDM1A	UCAGGUGGGGCUUGAGGGGG	856
KDM1A	GGUGGGGCUUGAGGGGGUGG	857
KDM1A	UGGAAAUGACUAUGAUUUAA	858
KDM1A	GGGGCUUGAGGGGGUGGUGG	859
KDM1A	CGAGGUCGGGCCGGGGGCGG	860
KDM1A	GGCGGCAGCCGCGGCGGCGG	861
KDM1A	GAAGGCGGCAGCCGCGGCGG	862

【０２９６】

ＴＡＬＥＮ遺伝子編集系

ＴＡＬＥＮは、ＴＡＬエフェクターＤＮＡ結合ドメインをＤＮＡ開裂ドメインに融合することにより人工的に産生される。転写アクティベーター様効果(ＴＡＬＥ)を、任意の所望のＤＮＡ配列、例えば、標的遺伝子に結合することにより改変させ得る。改変ＴＡＬＥをＤＮＡ開裂ドメインと合わせることにより、任意の所望のＤＮＡ配列に特異的な制限酵素が産生され得る。これらは、その後、例えば、細胞に導入されることにより、例えば、遺伝子編集系、例えば、ＴＡＬＥＮ遺伝子編集系の成分として使用でき、ここで、これらはゲノム編集に使用され得る。Boch (2011) Nature Biotech. 29: 135-6;およびBoch et al. (2009) Science 326: 1509-12; Moscou et al. (2009) Science 326: 3501。

【０２９７】

ＴＡＬＥは、キサントモナス属(Xanthomonas)細菌により分泌されるタンパク質である。ＤＮＡ結合ドメインは、１２番目および１３番目のアミノ酸以外、反復する、高度に保存された３３～３４アミノ酸配列を含む。これらの２位置は高度に可変であり、特異的ヌクレオチド認識と強い相関を示す。こうして、これらは所望のＤＮＡ配列に結合するために改変され得る。

【０２９８】

ＴＡＬＥＮを産生するために、ＴＡＬＥタンパク質を、例えば、野生型または変異ＦｏｋＩエンドヌクレアーゼである、ヌクレアーゼ(Ｎ)と融合させる。ＦｏｋＩへのいくつかの変異が、ＴＡＬＥＮにおけるその使用のためになされており、それらは、例えば、開裂特異性または活性を改善する。Cermak et al. (2011) Nucl. Acids Res. 39: e82; Miller et al. (2011) Nature Biotech. 29: 143-8; Hockemeyer et al. (2011) Nature Biotech. 29: 731-734; Wood et al. (2011) Science 333: 307; Doyon et al. (2010) Nature Methods 8: 74-79; Szczepek et al. (2007) Nature Biotech. 25: 786-793; and Guo et al. (2010) J. Mol. Biol. 200: 96。

【０２９９】

ＦｏｋＩドメインは適切な配向およびスペーシングを備えた標的ゲノムにおける部位について、独特なＤＮＡ結合ドメインを有する２構築物を必要とする、二量体として機能する。ＴＡＬＥ　ＤＮＡ結合ドメインとＦｏｋＩ開裂ドメイン間のアミノ酸残基数および２つの個々のＴＡＬＥＮ結合部位間の塩基数が、高レベルの活性を達成するために重要なパラメータであると考えられる。Miller et al. (2011) Nature Biotech. 29: 143-8。

【０３００】

ＴＡＬＥＮ(またはＴＡＬＥＮの対)は、二本鎖中断(ＤＳＢ)を産生するために細胞内で使用され得る。変異は、修復機構が非相同末端結合により中断を不適切に修復するならば、中断部位で導入され得る。例えば、不適切な修復はフレームシフト変異を導入し得る。あるいは、外来ＤＮＡを、ＴＡＬＥＮ、例えば、導入遺伝子をコードするＤＮＡと共に細胞に導入でき、外来ＤＮＡの配列および染色体配列により、この方法は、ＴＡＬＥＮにより標的化される部位またはその近辺での導入遺伝子統合に使用され得る。標的遺伝子、例えば、ＬＳＤ１に特異的なＴＡＬＥＮは、モジュラー成分を使用する種々のスキームを含む、任意の当分野で知られる方法を使用して構築できる。Zhang et al. (2011) Nature Biotech. 29: 149-53; Geibler et al. (2011) PLoS ONE 6: e19509；ＵＳ８,４２０,７８２号；ＵＳ８,４７０,９７３号の内容を、引用によりその全体を本明細書に包含させる。

【０３０１】

それ故に、例示的実施態様において、ゲノム編集系ＬＳＤ１阻害剤は、ＬＳＤ１遺伝子の配列、例えば、ＫＤＭ１Ａに指向するＴＡＬＥＮ遺伝子編集系である。このような系は、一般に当分野で知られ、ＬＳＤ１特異的ＴＡＬＥＮゲノム編集系は、既知方法を使用して作製され得る。例えば、Boch (2011) Nature Biotech. 29: 135-6;およびBoch et al. (2009) Science 326: 1509-12; Moscou et al. (2009) Science 326: 3501; Zhang et al. (2011) Nature Biotech. 29: 149-53; Geibler et al. (2011) PLoS ONE 6: e19509；米国特許８,４２０,７８２号；米国特許８,４７０,９７３号参照。

【０３０２】

亜鉛フィンガーヌクレアーゼ(ＺＦＮ)遺伝子編集系

“ＺＦＮ”または“亜鉛フィンガーヌクレアーゼ”は、例えば、ＺＦＮ遺伝子編集系の一部として、所望の核酸配列、例えば、ＬＳＤ１遺伝子の所望の配列でまたはその近辺で１以上の核酸の修飾、例えば、挿入または欠失に使用され得る、亜鉛フィンガーヌクレアーゼ、人工ヌクレアーゼまたはヌクレアーゼの対をいう。

【０３０３】

ＴＡＬＥＮと同様、ＺＦＮは、ＤＮＡ結合ドメインに融合したＦｏｋＩヌクレアーゼドメイン(またはその誘導体)を含む。ＺＦＮの場合、ＤＮＡ結合ドメインは、１以上の亜鉛フィンガーを含む。Carroll et al. (2011) Genetics Society of America 188: 773-782; and Kim et al. (1996) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93: 1156-1160。

【０３０４】
亜鉛フィンガーは、１以上の亜鉛イオンにより安定化される、小タンパク質構造モチーフである。亜鉛フィンガーは、例えば、Ｃｙｓ２Ｈｉｓ２を含んでよく、約３bp配列を認識し得る。既知特異性の種々の亜鉛フィンガーを組み合わせて、約６bp、９bp、１２bp、１５bpまたは１８bp配列を認識する多フィンガーポリペプチドを産生し得る。ファージディスプレイ、酵母ワンハイブリッド系、細菌ワンハイブリッドおよびツーハイブリッド系および哺乳動物細胞を含む、種々の選択およびモジュラーアセンブリ技法が、特異的配列を認識する亜鉛フィンガー(およびこれらの組み合わせ)の産生に利用可能である。
【０３０５】
ＴＡＬＥＮと同様、ＺＦＮは、ＤＮＡを開裂するために二量体化しなければならない。それ故に、ＺＦＮの対は、非回文ＤＮＡ部位を標的としなければならない。２個の個々のＺＦＮは、ＤＮＡの逆の鎖に、適切に離れたヌクレアーゼと共に結合しなければならない。Bitinaite et al. (1998) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95: 10570-5。
【０３０６】
またＴＡＬＥＮと同様、ＺＦＮは、ＤＮＡに二本鎖中断を作ることができ、不適切に再対合されたら、フレームシフト変異を作ることができ、細胞における標的遺伝子の発現および量の減少に至る。ＺＦＮはまた、標的遺伝子もしくは座位を変異するためまたは標的配列もしくはその近辺の部位に所望の導入遺伝子をコードする核酸を導入するために相同組換えと使用してもよい。
【０３０７】
標的遺伝子における配列に特異的なＺＦＮは、任意の当分野で知られる方法により構築され得る。例えば、内容を引用によりその全体を本明細書に包含させる、Provasi (2011) Nature Med. 18: 807-815; Torikai (2013) Blood 122: 1341-1349; Cathomen et al. (2008) Mol. Ther. 16: 1200-7; and Guo et al. (2010) J. Mol. Biol. 400: 96; U.S. Patent Publication 2011/0158957号；米国特許公開２０１１／０１５８９５７号；および米国特許公開２０１２／００６０２３０号参照。ある実施態様において、ＺＦＮ遺伝子編集系はまたＺＦＮ遺伝子編集系の１以上の成分をコードする核酸を含み得る。
【０３０８】
それ故に、例示的実施態様において、ゲノム編集系ＬＳＤ１阻害剤は、ＬＳＤ１遺伝子、例えば、ＫＤＭ１Ａに特異的な亜鉛フィンガーヌクレアーゼ遺伝子編集系である。このような系は、一般に当分野で知られ、ＬＳＤ１に特異的な亜鉛フィンガーヌクレアーゼゲノム編集系は、既知方法を使用して産生され得る。例えば、Provasi (2011) Nature Med. 18: 807-815; Torikai (2013) Blood 122: 1341-1349; Cathomen et al. (2008) Mol. Ther. 16: 1200-7; Guo et al. (2010) J. Mol. Biol. 400: 96；米国特許公開２０１１／０１５８９５７；および米国特許公開２０１２／００６０２３０参照。
【０３０９】
例示的実施態様において、ゲノム編集系ＬＳＤ１阻害剤はメガヌクレアーゼ系である。このような系は、一般に当分野で知られ、ＬＳＤ１に特異的なメガヌクレアーゼゲノム編集系は、既知方法を使用して産生され得る。
【０３１０】
小分子ＬＳＤ１阻害剤
ある態様において、ＬＳＤ１阻害剤は小分子である。小分子ＬＳＤ１阻害剤の例は下に提供し、さらなる候補分子は、ＬＳＤ１結合アッセイおよびここに記載するアッセイなどの既知アッセイにより同定され得る。
【０３１１】
有用なリシン特異的デメチラーゼ１(ＬＳＤ１)阻害剤は、不可逆性および可逆性両方の阻害剤を含む。多様な可逆性および不可逆性ＬＳＤ１阻害剤を記載するレビューが、Mould, Daniel P.,et al., “Reversible Inhibitors of LSD1 as Therapeutic Agents in Acute Myeloid Leukemia: Clinical Significance and Progress to Date,” Med. Res. Rev., 35, No. 3, 586-618, (2015); and Xheng, Yi-Choa, et. al., “A Systematic Revi

ew of Histone Lysine-Specific Demethylase 1 and Its Inhibitors” Med. Res. Rev., 35, No. 5, 1032-1071, (2015)により発表されており、引用により本明細書に包含させる。適当なＬＳＤ１阻害剤はまたＰＣＴ特許公開ＷＯ０７／０２１８３９号；ＷＯ２０１０／０４３７２１号；ＷＯ２０１０／０８４１６０号；ＷＯ２０１１／０３５９４１号；ＷＯ２０１１／０４２２１７号；ＷＯ２０１２／０１３７２７号；ＷＯ２０１２／０３４１１６号；ＷＯ２０１２／０７１４６９号；ＷＯ２０１２／１３５１１３号；ＷＯ２０１３／０５７３２０号；ＷＯ２０１３／０５７３２２号；ＷＯ２０１４／２０５２１３号；ＷＯ２０１５／０３１５６４号；ＷＯ２０１５／１２３４０８号；ＷＯ２０１５／１２３４３７号；ＷＯ２０１５／１２３４６５号；およびＷＯ２０１５／１５６４１７号に記載されている。不可逆性および可逆性ＬＳＤ１阻害剤の代表例を下に記載する。

【０３１２】

不可逆性ＬＳＤ１阻害剤の例は、ＧＳＫ－ＬＳＤ１(ｔｒａｎｓ－ラセミ)ジヒドロクロライド、ｒｅｌ－Ｎ－[(１Ｒ,２Ｓ)－２－フェニルシクロプロピル]－４－ピペリジンアミンヒドロクロライド(１：２)(Sigma-Aldrichから入手可能)；トラニルシプロミン；Ｎ－[(１Ｓ,２Ｒ)－２－フェニルシクロプロピル]－４－ピペリジンメタンアミン(ＧＳＫ２６９９５３７、ＰＣＴ公開ＷＯ２０１３０５７３２０号およびＷＯ２０１２１３５１１３号に記載)；４－[[４－[[[(１Ｒ,２Ｓ)－２－フェニルシクロプロピル]アミノ]メチル]－１－ピペリジニル]メチル]－安息香酸またはその薬学的に許容される塩(ＧＳＫ２８７９５５２、ＰＣＴ公開ＷＯ２０１２１３５１１３号に記載)；ｔｒａｎｓ－Ｎ１－[(１Ｒ,２Ｓ)－２－フェニルシクロプロピル]－１,４－シクロヘキサンジアミンまたはその薬学的に許容される塩(ＯＲＹ－１００１、ＰＣＴ公開ＷＯ２０１３０５７３２２号に記載)；ｒｅｌ－１－(４－メチル－１－ピペラジニル)－２－[[(１Ｒ＊,２Ｓ＊)－２－[４－フェニルメトキシ)フェニル]シクロプロピル]アミノ]エタノンまたはその薬学的に許容される塩(ＲＮ－１、ＰＣＴ公開ＷＯ２０１００４３７２１号に記載)；ｒｅｌ－２－[[(１Ｒ,２Ｓ)－２－[４－[(４－クロロフェニル)メトキシ]フェニル]シクロプロピル]アミノ]－１－(４－メチル－１－ピペラジニル)－エタノンまたはその薬学的に許容される塩(ＰＣＴ公開ＷＯ２０１００４３７２１号に記載)；４’－((１Ｒ,２Ｓ)－２－アミノシクロプロピル)ビフェニル－３－オールまたはその薬学的に許容される塩(ＯＧ－Ｌ００２ＰＣＴ公開ＷＯ２０１２０１３７２７号に記載)；(１Ｓ,２Ｒ)－Ｎ－((２－メトキシピリジン－３－イル)メチル)－２－フェニルシクロプロパン－１－アミン(ＰＣＴ公開ＷＯ２０１０／０８４１６０号に記載)またはその薬学的に許容される塩を含む。

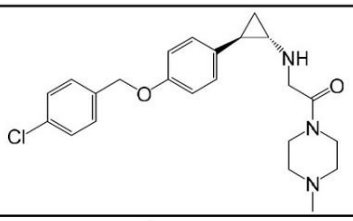
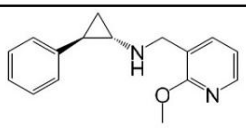
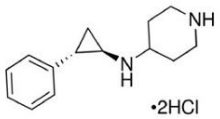
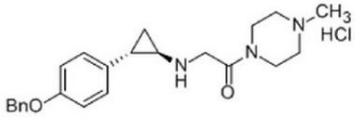
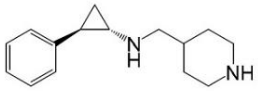
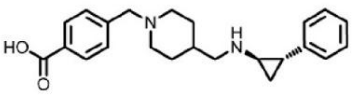
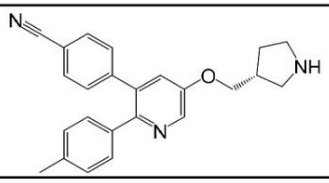
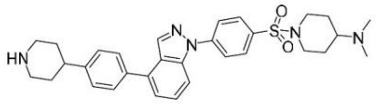
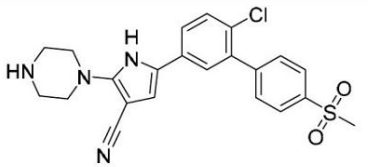
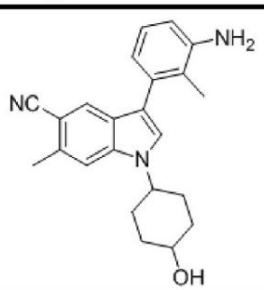
【０３１３】

可逆性ＬＳＤ１阻害剤の例は、Namoline(ChemBridge, San Diego, CAから入手可能)；３(４－モルホリニルスルホニル)－安息香酸、(２Ｅ)－２－[１－(５－クロロ－２－ヒドロキシフェニル)エチリデン]ヒドラジド(ＳＰ－２５０９、ＰＣＴ公開ＷＯ２０１４２０５２１３号に記載)；３[[４－[４－(アミノイミノメチル)ベンゾイル]－１－ピペラジニル]カルボニル]－５－[[４－(アミノイミノメチル)－１－ピペラジニル]メチル]－安息香酸,メチルエステル(ＣＢＢ－１００７、DSK Biopharma, Inc.から入手可能で、ＰＣＴ公開ＷＯ２０１２／０７１４６９号に記載)；(Ｒ)－４－(５－(ピロリジン－３－イルメトキシ)－２－(ｐ－トリル)ピリジン－３－イル)ベンゾニトリル(ＧＳＫ３５４)；Ｎ,Ｎ－ジメチル－１－((４－(４－(４－(ピペリジン－４－イル)フェニル)－１Ｈ－インダゾール－１－イル)フェニル)スルホニル)ピペリジン－４－アミン；５(６－クロロ－４’－(メチルスルホニル)－[１,１’－ビフェニル]－３－イル)－２－(ピペラジン－１－イル)－１Ｈ－ピロール－３－カルボニトリル；およびｔｒａｎｓ－３－(３－アミノ－２－メチルフェニル)－１－(４－ヒドロキシシクロヘキシル)－６－メチル－１Ｈ－インドール－５－カルボニトリル；または前記の何れかの薬学的に許容される塩を含む。

【０３１４】

ＬＳＤ１阻害剤のさらなる例を、下記表３に提供する。

【表２９】
表３

化学名	構造	LCMS IC_{50} (uM)*	本明細書で言及される別名
rel-2-[[(1R,2S)-2-[4-[(4-クロロフェニル)メトキシ]フェニル]シクロプロピル]アミノ]-1-(4-メチル-1-ピペラジニル)-エタノン		0.01	
(1S,2R)-N-((2-メトキシピリジン-3－イル)メチル)-2-フェニルシクロプロパン-1-アミン		0.02	化合物A
rel-N-[(1R,2S)-2-フェニルシクロプロピル]-4-ピペリジンアミンヒドロクロライド(1:2)		--	GSK-LSD1; LSD1i-GSK
2-(1R,2S)-2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(4-メチルピペラジン-1－イル)エタノン、HCl		--	LSD1i-IV; LSD1i-EMD
GSK2699537		0.0007	化合物B
GSK2879552		--	
(R)-4-(5-(ピロリジン-3－イルメトキシ)-2-(p-トリル)ピリジン-3－イル)ベンゾニトリル		0.03	GSK354; 化合物C
N,N-ジメチル-1-((4-(4-(4-(ピペリジン-4－イル)フェニル)-1H-インダゾール-1－イル)フェニル)スルホニル)ピペリジン-4-アミン		0.009	実施例3に記載
5-(6-クロロ-4'-(メチルスルホニル)-[1,1'-ビフェニル]-3－イル)-2-(ピペラジン-1－イル)-1H-ピロール-3-カルボニトリル		0.012	実施例2に記載
Trans-3-(3-アミノ-2-メチルフェニル)-1-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-6-メチル-1H-インドール-5-カルボニトリル (実施例6に記載)		0.003	NVS 化合物1; 化合物93

＊　ＬＣＭＳで測定したＬＳＤ１　ＩＣ$_{50}$。

【０３１５】

本発明による有用な小分子ＬＳＤ１阻害剤は、また前記の何れかのプロドラッグ、誘導体、薬学的に許容される塩またはアナログを含む。

【０３１６】

小分子ＬＳＤ１阻害剤は、ここに記載する特定の投与量に基づき、当分野で十分に確立された方法に基づき、送達用に製剤され得る。

【０３１７】

ある実施態様において、ＬＳＤ１小分子阻害剤は、抗体またはその抗原結合フラグメントにコンジュゲートし得る。ある実施態様において、抗体またはその抗原結合フラグメントは、Ｔ細胞の表面に発現される抗原に特異性を有する。

【０３１８】

タンパク質ＬＳＤ１阻害剤

ある実施態様において、ＬＳＤ１阻害剤はタンパク質ＬＳＤ１阻害剤であり得る。ある実施態様において、タンパク質ＬＳＤ１阻害剤はＬＳＤ１のドミナントネガティブ結合パートナー(例えば、ＬＳＤ１またはＣｏ－ＲＥＳＴまたはＡＲ共アクティベーター複合体の他のメンバーと相互作用するヒストンデアセチラーゼ(ＨＤＡＣ))または該ＬＳＤ１のドミナントネガティブ結合パートナーをコードする核酸である。ある実施態様において、タンパク質ＬＳＤ１阻害剤はドミナントネガティブ(例えば、触媒として不活性)ＬＳＤ１または該分子をコードする核酸である。

【０３１９】

ＬＳＤ１阻害剤を使用して免疫エフェクター細胞の集団を製造する方法

本発明は、例えば、ここに記載する、例えば、ＣＡＲ分子を発現するように改変された、免疫エフェクター細胞の集団の製造における、ＬＳＤ１阻害剤の使用に関する。理論に拘束されないが、本発明は、一部、免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞におけるＬＳＤ１の阻害が、免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞の集団の数を高めるおよび／またはナイーブ免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞の割合を高めるおよび治療性質を改善するとの驚くべきかつ予測されなかった発見に基づく。該免疫エフェクター細胞におけるＬＳＤ１の阻害は、該細胞を含む治療の前および／または同時に行い得る。それ故に、本発明のある態様は、免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞の製造のための組成物およびそれに使用するためのＬＳＤ１阻害剤に関する。

【０３２０】

ある態様において、本発明は、所望によりＴ細胞の集団である免疫エフェクター細胞の集団を製造する方法であって、

ａ)免疫エフェクター細胞の集団とＬＳＤ１阻害剤を接触させる

手順を含み；

それにより、所望によりＴ細胞の集団である免疫エフェクター細胞の集団を製造し、

ここで、ＬＳＤ１阻害剤との接触が、所望により、非接触免疫エフェクター細胞の集団と比較して次の

１)ナイーブＴ細胞、例えば、T_{SCM}細胞の割合増加；

２)ナイーブＴ細胞、例えば、T_{SCM}細胞の数増加；

３)T_{EM}細胞の数減少；

４)T_{EM}細胞の割合減少；

５)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＤ６２Ｌ＋Ｔ細胞の割合増加；

６)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＤ６２Ｌ＋Ｔ細胞の数増加；

７)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＣＲ７＋Ｔ細胞の割合増加；

８)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＣＲ７＋Ｔ細胞の数増加；

９)ＰＤ－１陽性免疫エフェクター細胞の割合減少；

１０)ＰＤ－１陰性免疫エフェクター細胞／ＰＤ－１陽性免疫エフェクター細胞の比増加；

１１)ＰＤ－１＋／Ｌａｇ３＋／Ｔｉｍ３＋免疫エフェクター細胞の割合減少；

１２)ＰＤ－１－／Ｌａｇ３－／Ｔｉｍ３－免疫エフェクター細胞対ＰＤ－１＋／Ｌａ

ｇ３＋／Ｔｉｍ３＋免疫エフェクター細胞の比増加；
１３)免疫エフェクター細胞の増殖増加；
１４)該免疫エフェクター細胞の集団からのサイトカイン(例えば、ＩＦＮｇおよび／またはＩＬ－２)産生増加；または
１５)上記の２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３またはそれ以上(例えば、全て)の組み合わせ
の１以上を生じさせる、方法を提供する。

【０３２１】

ある実施態様において、方法は、さらにｂ)ＣＡＲをコードする核酸を免疫エフェクター細胞の集団の細胞に挿入する手順を含む。ある実施態様において、手順ａ)の接触は、該手順ｂ)の挿入の１)前；２)同時；３)後；または４)前後両方に行う。ある実施態様において、手順ａ)の接触および所望により手順ｂ)の挿入は、エクスビボである。

【０３２２】

他の態様において、本発明は、所望によりＴ細胞の集団である免疫エフェクター細胞の集団を製造する方法であって、所望により列記する順番で、
ａ)エクスビボで免疫エフェクター細胞の集団を提供し；
ｂ)エクスビボで免疫エフェクター細胞の集団をＬＳＤ１阻害剤と接触させる
手順を含み；
それにより、所望によりＴ細胞の集団である免疫エフェクター細胞の集団を製造し、
ここで、ＬＳＤ１阻害剤との接触が、所望により、非接触免疫エフェクター細胞の集団と比較して、次の
１)ナイーブＴ細胞、例えば、T_{SCM}細胞の割合増加；
２)ナイーブＴ細胞、例えば、T_{SCM}細胞の数増加；
３)T_{EM}細胞の数減少；
４)T_{EM}細胞の割合減少；
５)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＤ６２Ｌ＋Ｔ細胞の割合増加；
６)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＤ６２Ｌ＋Ｔ細胞の数増加；
７)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＣＲ７＋Ｔ細胞の割合増加；
８)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＣＲ７＋Ｔ細胞の数増加；
９)ＰＤ－１陽性免疫エフェクター細胞の割合減少；
１０)ＰＤ－１陰性免疫エフェクター細胞／ＰＤ－１陽性免疫エフェクター細胞の比増加；
１１)ＰＤ－１＋／Ｌａｇ３＋／Ｔｉｍ３＋免疫エフェクター細胞の割合減少；
１２)ＰＤ－１－／Ｌａｇ３－／Ｔｉｍ３－免疫エフェクター細胞対ＰＤ－１＋／Ｌａｇ３＋／Ｔｉｍ３＋免疫エフェクター細胞の比増加；
１３)免疫エフェクター細胞の増殖増加；
１４)該免疫エフェクター細胞の集団からのサイトカイン(例えば、ＩＦＮｇおよび／またはＩＬ－２)産生増加；または
１５)上記の２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３またはそれ以上(例えば、全て)の組み合わせ；
の１以上を生じさせる、方法を提供する。

【０３２３】

ある実施態様において、方法は、さらにｃ)ＣＡＲをコードする核酸を免疫エフェクター細胞の集団の細胞に挿入する手順を含む。ある実施態様において、手順ｂ)の接触は、該手順ｃ)の挿入の１)前；２)同時；３)後；または４)前後両方で行う。ある実施態様において、手順ｂ)の接触および所望により手順ｃ)の挿入は、エクスビボである。

【０３２４】

他の態様において、本発明は、所望によりＴ細胞の集団である免疫エフェクター細胞の集団を製造する方法であって、所望により列記する順番で、
ａ)対象にＬＳＤ１阻害剤を投与し、

ここで、ＬＳＤ１阻害剤の投与が、所望により、非投与対象の免疫エフェクター細胞からの免疫エフェクター細胞の集団と比較して、該対象において、次の１以上
１)ナイーブＴ細胞、例えば、T_{SCM}細胞の割合増加；
２)ナイーブＴ細胞、例えば、T_{SCM}細胞の数増加；
３)T_{EM}細胞の数減少；
４)T_{EM}細胞の割合減少；
５)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＤ６２Ｌ＋Ｔ細胞の割合増加；
６)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＤ６２Ｌ＋Ｔ細胞の数増加；
７)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＣＲ７＋Ｔ細胞の割合増加；
８)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＣＲ７＋Ｔ細胞の数増加；
９)ＰＤ－１陽性免疫エフェクター細胞の割合減少；
１０)ＰＤ－１陰性免疫エフェクター細胞／ＰＤ－１陽性免疫エフェクター細胞の比増加；
１１)ＰＤ－１＋／Ｌａｇ３＋／Ｔｉｍ３＋免疫エフェクター細胞の割合減少；
１２)ＰＤ－１－／Ｌａｇ３－／Ｔｉｍ３－免疫エフェクター細胞対ＰＤ－１＋／Ｌａｇ３＋／Ｔｉｍ３＋免疫エフェクター細胞の比増加；
１３)免疫エフェクター細胞の増殖増加；
１４)該免疫エフェクター細胞の集団からのサイトカイン(例えば、ＩＦＮｇおよび／またはＩＬ－２)産生増加；または
１５)上記の２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３またはそれ以上(例えば、全て)の組み合わせ
の１以上を生じさせ；
ｂ)エクスビボで該対象からの免疫エフェクター細胞の集団を提供する；
それにより、所望によりＴ細胞の集団である免疫エフェクター細胞の集団を製造する、手順を含む、方法を提供する。

【０３２５】

ある実施態様において、方法は、さらにｃ)ＣＡＲをコードする核酸を免疫エフェクター細胞の集団の細胞に挿入する手順を含む。

【０３２６】

他の態様において、本発明は、所望によりＴ細胞の集団である免疫エフェクター細胞の集団を製造する方法であって、所望により列記する順番で、
ａ)対象にＬＳＤ１阻害剤を投与し；
ｂ)エクスビボで該対象からの免疫エフェクター細胞の集団を提供する；
ｃ)エクスビボで免疫エフェクター細胞の集団をＬＳＤ１阻害剤と接触させ；
それにより、所望によりＴ細胞の集団である免疫エフェクター細胞の集団を製造し、
ここで、所望により、非接触および免疫エフェクター細胞の非投与集団と比較して、次の
１)ナイーブＴ細胞、例えば、T_{SCM}細胞の割合増加；
２)ナイーブＴ細胞、例えば、T_{SCM}細胞の数増加；
３)T_{EM}細胞の数減少；
４)T_{EM}細胞の割合減少；
５)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＤ６２Ｌ＋Ｔ細胞の割合増加；
６)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＤ６２Ｌ＋Ｔ細胞の数増加；
７)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＣＲ７＋Ｔ細胞の割合増加；
８)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＣＲ７＋Ｔ細胞の数増加；
９)ＰＤ－１陽性免疫エフェクター細胞の割合減少；
１０)ＰＤ－１陰性免疫エフェクター細胞／ＰＤ－１陽性免疫エフェクター細胞の比増加；
１１)ＰＤ－１＋／Ｌａｇ３＋／Ｔｉｍ３＋免疫エフェクター細胞の割合減少；
１２)ＰＤ－１－／Ｌａｇ３－／Ｔｉｍ３－免疫エフェクター細胞対ＰＤ－１＋／Ｌａｇ３＋／Ｔｉｍ３＋免疫エフェクター細胞の比増加；

１３)免疫エフェクター細胞の増殖増加；
１４)該免疫エフェクター細胞の集団からのサイトカイン(例えば、ＩＦＮｇおよび／またはＩＬ－２)産生増加；または
１５)上記の２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３またはそれ以上(例えば、全て)の組み合わせ；
の１以上が生じる、方法を提供する。

【０３２７】

ある実施態様において、方法は、さらにｄ)ＣＡＲをコードする核酸を免疫エフェクター細胞の集団の細胞に挿入する手順を含む。ある実施態様において、手順ｃ)の接触は、該手順ｄ)の挿入の１)前；２)同時；３)後；または４)前後両方に行う。

【０３２８】

ある態様において、対象から免疫エフェクター細胞の集団を採取する前の該対象へのＬＳＤ１阻害剤の投与は、所望により、免疫エフェクター細胞の非投与集団と比較して、次の
１)ナイーブＴ細胞、例えば、T_{SCM}細胞の割合増加；
２)ナイーブＴ細胞、例えば、T_{SCM}細胞の数増加；
３)T_{EM}細胞の数減少；
４)T_{EM}細胞の割合減少；
５)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＤ６２Ｌ＋Ｔ細胞の割合増加；
６)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＤ６２Ｌ＋Ｔ細胞の数増加；
７)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＣＲ７＋Ｔ細胞の割合増加；
８)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＣＲ７＋Ｔ細胞の数増加；
９)ＰＤ－１陽性免疫エフェクター細胞の割合減少；
１０)ＰＤ－１陰性免疫エフェクター細胞／ＰＤ－１陽性免疫エフェクター細胞の比増加；
１１)ＰＤ－１＋／Ｌａｇ３＋／Ｔｉｍ３＋免疫エフェクター細胞の割合減少；
１２)ＰＤ－１－／Ｌａｇ３－／Ｔｉｍ３－免疫エフェクター細胞対ＰＤ－１＋／Ｌａｇ３＋／Ｔｉｍ３＋免疫エフェクター細胞の比増加；
１３)免疫エフェクター細胞の増殖増加；
１４)該免疫エフェクター細胞の集団からのサイトカイン(例えば、ＩＦＮｇおよび／またはＩＬ－２)産生増加；または
１５)上記の２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３またはそれ以上(例えば、全て)の組み合わせ
が生じるのに十分な時間および／または十分な用量であり得る。ここに記載するアッセイが、適切な投与の用量および／または時間を決定するために利用され得る。ある実施態様において、ＬＳＤ１阻害剤は、該対象から免疫エフェクター細胞の集団を採取する前少なくとも１日の期間投与される。ある実施態様において、ＬＳＤ１阻害剤は、該対象から免疫エフェクター細胞の集団を採取する前少なくとも２日の期間投与される。ある実施態様において、ＬＳＤ１阻害剤は、該対象から免疫エフェクター細胞の集団を採取する前少なくとも３日の期間投与される。ある実施態様において、ＬＳＤ１阻害剤は、該対象から免疫エフェクター細胞の集団を採取する前少なくとも４日の期間投与される。ある実施態様において、ＬＳＤ１阻害剤は、該対象から免疫エフェクター細胞の集団を採取する前少なくとも５日の期間投与される。ある実施態様において、ＬＳＤ１阻害剤は、該対象から免疫エフェクター細胞の集団を採取する前少なくとも６日の期間投与される。ある実施態様において、ＬＳＤ１阻害剤は、該対象から免疫エフェクター細胞の集団を採取する前少なくとも７日の期間投与される。ある実施態様において、ＬＳＤ１阻害剤は、該対象から免疫エフェクター細胞の集団を採取する前少なくとも１週または数週の期間投与される。

【０３２９】

ある実施態様において、対象へのＬＳＤ１阻害剤の投与は、該対象から免疫エフェクター細胞の採取後継続する、例えば、免疫エフェクター細胞採取後１日、２日、３日、４日

、５日、６日、７日、８日、９日、１０日、１１日、１２日、１３日、１４日、１５日、１６日、１７日、１８日、１９日、２０日またはそれ以上の期間継続する、例えば、免疫エフェクター細胞(エクスビボ修飾)が対象に投与して戻されるまで続く、例えば、免疫エフェクター細胞(エクスビボ修飾)が対象に投与して戻されるときを過ぎるまで続く。

【０３３０】

ある態様において、ＬＳＤ１阻害剤の免疫エフェクター細胞の集団への接触(例えば、エクスビボ)は、所望により、非接触免疫エフェクター細胞の集団と比較して、次の

１)ナイーブＴ細胞、例えば、T_{SCM}細胞の割合増加；

２)ナイーブＴ細胞、例えば、T_{SCM}細胞の数増加；

３)T_{EM}細胞の数減少；

４)T_{EM}細胞の割合減少；

５)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＤ６２Ｌ＋Ｔ細胞の割合増加；

６)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＤ６２Ｌ＋Ｔ細胞の数増加；

７)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＣＲ７＋Ｔ細胞の割合増加；

８)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＣＲ７＋Ｔ細胞の数増加；

９)ＰＤ－１陽性免疫エフェクター細胞の割合減少；

１０)ＰＤ－１陰性免疫エフェクター細胞／ＰＤ－１陽性免疫エフェクター細胞の比増加；

１１)ＰＤ－１＋／Ｌａｇ３＋／Ｔｉｍ３＋免疫エフェクター細胞の割合減少；

１２)ＰＤ－１－／Ｌａｇ３－／Ｔｉｍ３－免疫エフェクター細胞対ＰＤ－１＋／Ｌａｇ３＋／Ｔｉｍ３＋免疫エフェクター細胞の比増加；

１３)免疫エフェクター細胞の増殖増加；

１４)該免疫エフェクター細胞の集団からのサイトカイン(例えば、ＩＦＮｇおよび／またはＩＬ－２)産生増加；または

１５)上記の２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３またはそれ以上(例えば、全て)の組み合わせ

の１以上が生じるように十分な時間および／または十分な用量であり得る。ここに記載するアッセイが、適切な投与の用量および／または時間を決定するために利用され得る。ある実施態様において、免疫エフェクター細胞の集団を、ＬＳＤ１阻害剤と少なくとも１日の期間、接触させる。ある実施態様において、免疫エフェクター細胞の集団を、ＬＳＤ１阻害剤と少なくとも２日の期間、接触させる。ある実施態様において、免疫エフェクター細胞の集団を、ＬＳＤ１阻害剤と少なくとも３日の期間、接触させる。ある実施態様において、免疫エフェクター細胞の集団を、ＬＳＤ１阻害剤と少なくとも４日の期間、接触させる。ある実施態様において、免疫エフェクター細胞の集団を、ＬＳＤ１阻害剤と少なくとも５日の期間、接触させる。ある実施態様において、免疫エフェクター細胞の集団を、ＬＳＤ１阻害剤と少なくとも６日の期間、接触させる。ある実施態様において、免疫エフェクター細胞の集団を、ＬＳＤ１阻害剤と少なくとも７日の期間、接触させる。ある実施態様において、免疫エフェクター細胞の集団を、ＬＳＤ１阻害剤と少なくとも１週または数週の期間接触させる。ある実施態様において、ＬＳＤ１阻害剤含有培地を、免疫エフェクター細胞がエクスビボである期間、新鮮ＬＳＤ１阻害剤含有培地と、例えば、１回、２回、３回、４回、５回、６回、７回または７回を超えて(例えば、連日または隔日)交換する。ＬＳＤ１阻害剤の濃度は、所望の効果が生じるように調節でき、例えば、約０.００１nM～約１０mM、例えば、約０.０１nM～約１mM、例えば、約０.１nM～約１００μM、例えば、約１nM～約１００μM、例えば、約１０nM～約１００μM、例えば、約１００nM～約１０μM、例えば、約０.００１nM～約１００nMまたは例えば、約０.１μM～約１０μMであり得る。ある実施態様において、ＬＳＤ１阻害剤の濃度は１００nMである。ある実施態様において、ＬＳＤ１阻害剤の濃度は約１００μMである。ある実施態様において、ＬＳＤ１阻害剤の濃度は２００nMである。ある実施態様において、ＬＳＤ１阻害剤の濃度は約２００μMである。

【０３３１】

他の態様において、本発明は、ＬＳＤ１阻害剤、例えば、小分子ＬＳＤ１阻害剤を含む、免疫エフェクター細胞の集団のエクスビボ製造に使用するための組成物を提供する。ある実施態様において、組成物は、約０．０００１nM～約１０mM、例えば、約０．０００１nM～約１００nMまたは、例えば、約０．１μM～約１０μMで濃度の小分子ＬＳＤ１阻害剤を含む。

【０３３２】

例えば、ここに記載する、ＣＡＲ分子を発現するように改変された免疫エフェクター細胞が関与するある実施態様において、該方法は、さらにキメラ抗原受容体に関連するセクションにおいて下に記載する態様、手順または特性の何れも含み得ることは理解される。

【０３３３】

免疫エフェクター細胞およびＬＳＤ１阻害剤での処置方法

本発明は、患者における、疾患、例えば、癌の処置におけるＬＳＤ１阻害剤の使用に関し、ここで、このような処置は、免疫エフェクター細胞の集団、例えば、ここに記載する、ＣＡＲ分子を発現するように改変された、例えば、免疫エフェクター細胞の投与と組み合わせられる。理論に拘束されないが、本発明は、一部、免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞におけるＬＳＤ１の阻害が、免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞の集団の数を高めるおよび／またはナイーブ免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞の割合を高めるおよび治療性質を改善するとの驚くべきかつ予測されなかった発見に基づく。それ故に、本発明のある態様は、例えば、ここに記載する、例えば、ＣＡＲ分子を発現するように改変された、免疫エフェクター細胞の集団およびＬＳＤ１阻害剤の組み合わせでの疾患、例えば、癌の処置を提供する。

【０３３４】

ある態様において、本発明は、ＬＳＤ１阻害剤を対象に投与することを含む、対象の処置方法に関し、ここで、該対象がキメラ抗原受容体(ＣＡＲ)を発現するように改変された免疫エフェクター細胞の集団を受容している、受容するまたは受容しようとしている。ある実施態様において、方法は、該対象にＬＳＤ１阻害剤および、例えば、ここに記載の、ＣＡＲ分子を発現するように改変した免疫エフェクター細胞の集団を投与することを含む。ある実施態様において、ＬＳＤ１阻害剤は、例えば、ここに記載する、ＣＡＲ分子を発現するように改変した免疫エフェクター細胞の集団の前に投与され、ここで、該ＬＳＤ１阻害剤の投与は、例えば、ここに記載する、ＣＡＲ分子を発現するように改変した免疫エフェクター細胞の集団の投与後継続される。他の実施態様において、例えば、ここに記載する、ＣＡＲ分子を発現するように改変した免疫エフェクター細胞の集団の投与後のＬＳＤ１阻害剤の投与は、該ＬＳＤ１阻害剤非存在下で投与された等価な例えば、ここに記載の、ＣＡＲ分子を発現するように改変した免疫エフェクター細胞の集団と比較して、例えば、ここに記載する、ＣＡＲ分子を発現するように改変した免疫エフェクター細胞の集団の抗腫瘍効果を増加する十分な量である。

【０３３５】

他の態様において、本発明は、対象における、例えば、ここに記載の、ＣＡＲ分子、例えば、ＣＡＲ１９を発現するように改変した免疫エフェクター細胞の集団(例えば、ＣＴＬ０１９)の治療有効性を増加する方法であって、該細胞におけるＬＳＤ１の活性または発現を、少なくとも一過性に、減少させる手順を含む、方法に関する。ある実施態様において、該細胞におけるＬＳＤ１の活性または発現を減少させる手順は、該細胞とＬＳＤ１阻害剤を接触させることを含む。ある実施態様において、接触は、エクスビボでされる。ある実施態様において、接触はインビボでされる(例えば、免疫エフェクター細胞の集団およびＬＳＤ１阻害剤を対象に共投与する)。

【０３３６】

前記態様の何れかのある実施態様において、ＬＳＤ１阻害剤の投与または接触は、

１)ナイーブＴ細胞、例えば、T_{SCM}細胞の割合増加；

２)ナイーブＴ細胞、例えば、T_{SCM}細胞の数増加；

３)T_{EM}細胞の数減少；

４)T_{EM}細胞の割合減少；
５)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＤ６２Ｌ＋Ｔ細胞の割合増加；
６)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＤ６２Ｌ＋Ｔ細胞の数増加；
７)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＣＲ７＋Ｔ細胞の割合増加；
８)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＣＲ７＋Ｔ細胞の数増加；
９)ＰＤ－１陽性免疫エフェクター細胞の割合減少；
１０)ＰＤ－１陰性免疫エフェクター細胞／ＰＤ－１陽性免疫エフェクター細胞の比増加；
１１)ＰＤ－１＋／Ｌａｇ３＋／Ｔｉｍ３＋免疫エフェクター細胞の割合減少；
１２)ＰＤ－１－／Ｌａｇ３－／Ｔｉｍ３－免疫エフェクター細胞対ＰＤ－１＋／Ｌａｇ３＋／Ｔｉｍ３＋免疫エフェクター細胞の比増加；
１３)免疫エフェクター細胞の増殖増加；
１４)該免疫エフェクター細胞の集団からのサイトカイン(例えば、ＩＦＮｇおよび／またはＩＬ－２)産生増加；または
１５)上記の２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３またはそれ以上(例えば、全て)の組み合わせ
をもたらす。

【０３３７】

ある実施態様において、効果は、ＬＳＤ１阻害剤と接触してない細胞との比較である。ある実施態様において、効果は、ＬＳＤ１阻害剤と接触していない同じ対象の細胞との比較である。

【０３３８】

他の態様において、本発明は、対象を処置する方法であって、
ａ)該対象にＬＳＤ１阻害剤を投与し；
ｂ)該ＬＳＤ１阻害剤投与後、該対象から免疫エフェクター細胞の集団を採取し；
ｃ)該免疫エフェクター細胞の集団をエクスビボで利用可能とし；
ｄ)該エクスビボの免疫エフェクター細胞の集団とＬＳＤ１阻害剤を接触させ、ここで、ＬＳＤ１阻害剤との接触が、所望により、エクスビボの免疫エフェクター細胞の非接触集団と比較して、次の
１)ナイーブＴ細胞、例えば、T_{SCM}細胞の割合増加；
２)ナイーブＴ細胞、例えば、T_{SCM}細胞の数増加；
３)T_{EM}細胞の数減少；
４)T_{EM}細胞の割合減少；
５)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＤ６２Ｌ＋Ｔ細胞の割合増加；
６)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＤ６２Ｌ＋Ｔ細胞の数増加；
７)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＣＲ７＋Ｔ細胞の割合増加；
８)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＣＲ７＋Ｔ細胞の数増加；
９)ＰＤ－１陽性免疫エフェクター細胞の割合減少；
１０)ＰＤ－１陰性免疫エフェクター細胞／ＰＤ－１陽性免疫エフェクター細胞の比増加；
１１)ＰＤ－１＋／Ｌａｇ３＋／Ｔｉｍ３＋免疫エフェクター細胞の割合減少；
１２)ＰＤ－１－／Ｌａｇ３－／Ｔｉｍ３－免疫エフェクター細胞対ＰＤ－１＋／Ｌａｇ３＋／Ｔｉｍ３＋免疫エフェクター細胞の比増加；
１３)免疫エフェクター細胞の増殖増加；
１４)該免疫エフェクター細胞の集団からのサイトカイン(例えば、ＩＦＮｇおよび／またはＩＬ－２)産生増加；または
１５)上記の２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３またはそれ以上(例えば、全て)の組み合わせ
１以上を生じさせ；そして
ｅ)免疫エフェクター細胞の集団を対象に投与する

ことを含む、方法を提供する。
【０３３９】
ある実施態様において、ｅ)の手順は、さらに、対象へのＬＳＤ１阻害剤投与を含む。ある実施態様において、方法は、さらに、ＣＡＲをコードする核酸を、免疫エフェクター細胞のエクスビボ集団の細胞に挿入する手順を含む。
【０３４０】
他の態様において、本発明は、処置を必要とする対象を処置する方法であって、先の態様および実施態様の何れかの免疫エフェクター細胞の集団の有効量を該対象に投与することを含む、方法を提供する。ある実施態様において、方法は、さらに、該対象にＬＳＤ１阻害剤を投与することを含む。ある実施態様において、対象は、免疫エフェクター細胞の集団の投与前に、ＬＳＤ１阻害剤の前処置を受ける。ある実施態様において、対象は、ＬＳＤ１阻害剤および免疫エフェクター細胞の集団の同時処置を受ける。ある実施態様において、対象は、免疫エフェクター細胞の集団の投与後にＬＳＤ１阻害剤での処置を受け、ある実施態様において、対象は、前記の何れかの組み合わせを受ける。
【０３４１】
処置方法に関連する先の態様を含むある態様において、本発明は、対象を処置する方法に関し、ここで、対象は、腫瘍抗原の発現と関連する疾患、例えば、増殖性疾患、前癌状態、癌および腫瘍抗原の発現と関連する非癌関連徴候を有する。ある実施態様において、癌は、慢性リンパ性白血病(ＣＬＬ)、急性白血病、急性リンパ性白血病(ＡＬＬ)、急性骨髄白血病(ＡＭＬ)、Ｂ細胞急性リンパ性白血病(Ｂ－ＡＬＬ)、Ｔ細胞急性リンパ性白血病(Ｔ－ＡＬＬ)、慢性骨髄性白血病(ＣＭＬ)、Ｂ細胞前リンパ球性白血病、芽細胞性形質細胞様樹状細胞新生物、バーキットリンパ腫、汎発性大Ｂ細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、ヘアリー細胞白血病、小細胞または大細胞濾胞性リンパ腫、悪性リンパ増殖性状態、ＭＡＬＴリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、多発性骨髄腫、骨髄異形成および骨髄異形成症候群、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、形質芽細胞性リンパ腫、形質細胞様樹状細胞新生物、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症または前白血病の１以上から選択される血液癌である。ある実施態様において、癌は、結腸癌、直腸癌、腎臓細胞癌、肝臓癌、肺非小細胞癌、小腸癌、食道癌、黒色腫、骨癌、膵臓癌、皮膚癌、頭頸部癌、皮膚または眼内悪性黒色腫、子宮癌、卵巣癌、直腸癌、肛門領域癌、胃癌、精巣癌、子宮癌、卵管癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、膣癌、外陰癌、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、内分泌系癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎癌、軟組織肉腫、尿道癌、陰茎癌、小児固形腫瘍、膀胱癌、腎臓もしくは輸尿管癌、腎盂癌、中枢神経系(ＣＮＳ)新生物、原発ＣＮＳリンパ腫、腫瘍血管形成、脊髄軸腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、カポジ肉腫、類表皮癌、扁平上皮細胞癌、Ｔ細胞リンパ腫、環境誘発癌、該癌の組み合わせおよび該癌の転移病変からなる群から選択される。
【０３４２】
例えば、ここに記載する、ＣＡＲ分子を発現するように改変された免疫エフェクター細胞が関与するある実施態様において、処置方法は、さらにキメラ抗原受容体に関連するセクションにおいて下に記載する態様、手順または特性の何れも含み得ることは理解される。
【０３４３】
細胞
本明細書から当業者には容易に明らかであるとおり、本発明は、ＬＳＤ１阻害剤を含む細胞。本発明は、さらに、ＬＳＤ１阻害剤と、所望により、非接触細胞と比較して、例えば、次の
１)ナイーブＴ細胞、例えば、T_{SCM}細胞の割合増加；
２)ナイーブＴ細胞、例えば、T_{SCM}細胞の数増加；
３)T_{EM}細胞の数減少；
４)T_{EM}細胞の割合減少；
５)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＤ６２Ｌ＋Ｔ細胞の割合増加；

６)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＤ６２Ｌ＋Ｔ細胞の数増加；
７)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＣＲ７＋Ｔ細胞の割合増加；
８)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＣＲ７＋Ｔ細胞の数増加；
９)ＰＤ－１陽性免疫エフェクター細胞の割合減少；
１０)ＰＤ－１陰性免疫エフェクター細胞／ＰＤ－１陽性免疫エフェクター細胞の比増加；
１１)ＰＤ－１＋／Ｌａｇ３＋／Ｔｉｍ３＋免疫エフェクター細胞の割合減少；
１２)ＰＤ－１－／Ｌａｇ３－／Ｔｉｍ３－免疫エフェクター細胞対ＰＤ－１＋／Ｌａｇ３＋／Ｔｉｍ３＋免疫エフェクター細胞の比増加；
１３)免疫エフェクター細胞の増殖増加；
１４)該免疫エフェクター細胞の集団からのサイトカイン(例えば、ＩＦＮｇおよび／またはＩＬ－２)産生増加；または
１５)上記の２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３またはそれ以上(例えば、全て)の組み合わせ
の１以上が生じる十分な期間および／または用量で接触している細胞を含む。

【０３４４】

本発明は、さらに、ここに記載する方法の何れかにより産生される細胞に関する。

【０３４５】

細胞は、好ましくは免疫エフェクター細胞である。ある実施態様において、細胞は、Ｔ細胞である。ある実施態様において、細胞は、ＮＫ細胞である。ある実施態様において、本発明は、本発明の細胞の集団、例えば、本発明の免疫エフェクター細胞の集団である。ある実施態様において、本発明の細胞の集団は、示すタイプの細胞を含み、他のタイプを含み得る(例えば、ここに記載するＣＡＲ分子を発現するように改変された、例えば、免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞の集団は、ＣＡＲ分子を発現するように改変されたＴ細胞ならびにＣＡＲ分子を発現するように改変されていないＴ細胞(または他の細胞型)を含み得る)。ある実施態様において、本発明の細胞の集団は、実質的に指示されたタイプの細胞からなる。ある実施態様において、本発明の細胞の集団は、他の細胞型が実質的にない。ある実施態様において、本発明の細胞の集団は、指示された細胞型からなる。

【０３４６】

上記態様および実施態様の何れにおいても、細胞および／または細胞の集団は、免疫エフェクター細胞、例えば、免疫エフェクター細胞の集団は、Ｔ細胞またはＮＫ細胞を含む、例えば、これからなる。ある実施態様において、細胞は、Ｔ細胞、例えば、ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞、ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞またはこれらの組み合わせである。ある実施態様において、細胞は、ＮＫ細胞である。

【０３４７】

ある実施態様において、細胞は、ヒト細胞である。ある実施態様において、細胞は、例えば、該細胞を投与する対象に対して、自己である。ある実施態様において、細胞は、例えば、該細胞を投与する対象に対して、同種である。

【０３４８】

ある実施態様において、細胞は、例えば、ここに記載する、ＣＡＲ分子を発現するように改変された細胞であるまたはこれを含む。本発明において有用な細胞のさらなる特性および／または態様は、下にキメラ抗原受容体なる表題のセクションにおいて記載する。

【０３４９】

ある実施態様において、ＣＡＲ分子、例えば、ここに記載するＣＡＲ分子を発現する免疫エフェクター細胞は、ＬＳＤ１阻害剤を受けている対象から得る。ある実施態様において、ＣＡＲ分子を発現するように改変する免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞の集団は、対象においてまたは対象から採取したＰＤ１陰性免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞のレベルまたはＰＤ１陰性免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞／ＰＤ１陽性免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞比が、少なくとも一過性に、増加するように、ＬＳＤ１阻害剤の投与の十分な時間後または十分な量の投与後採取される。

【０３５０】
他の実施態様において、例えば、ここに記載する、ＣＡＲ分子を発現するように改変されているまたは改変される免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞の集団は、ＰＤ１陰性免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞の数の増加またはＰＤ１陰性免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞／ＰＤ１陽性免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞の比の増加をさせる量のＬＳＤ１阻害剤との接触により、エクスビボで処置され得る。
【０３５１】
ある実施態様において、ＮＫ細胞は、対象から得られる。他の実施態様において、ＮＫ細胞は、ＮＫ細胞株、例えば、ＮＫ－９２細胞株(Conkwest)である。
【０３５２】
ある実施態様において、免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞は、対象にＬＳＤ１阻害剤投与後、対象から得るまたは採取する。
【０３５３】
ある実施態様において、免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞、ＰＤ１陰性免疫エフェクター、例えば、Ｔ細胞数の増加またはＰＤ１陰性免疫エフェクター、例えば、Ｔ細胞／ＰＤ１陽性免疫エフェクター、例えば、Ｔ細胞比の増加が起こった後採取する。
【０３５４】
ある実施態様において、免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞は、ナイーブＴ細胞の数増加が起こった後、採取する。
【０３５５】
ある実施態様において、免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞は、次の
１)ナイーブＴ細胞、例えば、T_{SCM}細胞の割合増加；
２)ナイーブＴ細胞、例えば、T_{SCM}細胞の数増加；
３)T_{EM}細胞の数減少；
４)T_{EM}細胞の割合減少；
５)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＤ６２Ｌ＋Ｔ細胞の割合増加；
６)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＤ６２Ｌ＋Ｔ細胞の数増加；
７)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＣＲ７＋Ｔ細胞の割合増加；
８)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＣＲ７＋Ｔ細胞の数増加；
９)ＰＤ－１陽性免疫エフェクター細胞の割合減少；
１０)ＰＤ－１陰性免疫エフェクター細胞／ＰＤ－１陽性免疫エフェクター細胞の比増加；
１１)ＰＤ－１＋／Ｌａｇ３＋／Ｔｉｍ３＋免疫エフェクター細胞の割合減少；
１２)ＰＤ－１－／Ｌａｇ３－／Ｔｉｍ３－免疫エフェクター細胞対ＰＤ－１＋／Ｌａｇ３＋／Ｔｉｍ３＋免疫エフェクター細胞の比増加；
１３)免疫エフェクター細胞の増殖増加；
１４)該免疫エフェクター細胞の集団からのサイトカイン(例えば、ＩＦＮｇおよび／またはＩＬ－２)産生増加；または
１５)上記の２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３またはそれ以上(例えば、全て)の組み合わせ
の１以上が起こった後採取する。
増加または減少は一過性であり得る。増加または減少は持続性であり得る。増加または減少は、標準、例えば、未処置対象からの細胞と比較し得る。
【０３５６】
ある実施態様において、免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞は、エクスビボ(対象またはドナーから除去後かつ対象に導入前)で、ＬＳＤ１阻害剤と接触させる。
【０３５７】
ある実施態様において、接触は、ＰＤ１陰性免疫エフェクター、例えば、Ｔ細胞数増加またはＰＤ１陰性免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞／ＰＤ１陽性免疫エフェクター、例えば、Ｔ細胞比増加をもたらすレベルである。

【０３５８】
ある実施態様において、免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞は、エクスビボ(対象またはドナーから除去後かつ対象に導入前)で、ナイーブＴ細胞の数増加をもたらすレベルで、ＬＳＤ１阻害剤と接触させる。
【０３５９】
ある実施態様において、免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞は、エクスビボ(対象またはドナーから除去後かつ対象に導入前)で、次の
１)ナイーブＴ細胞、例えば、T_{SCM}細胞の割合増加；
２)ナイーブＴ細胞、例えば、T_{SCM}細胞の数増加；
３)T_{EM}細胞の数減少；
４)T_{EM}細胞の割合減少；
５)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＤ６２Ｌ＋Ｔ細胞の割合増加；
６)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＤ６２Ｌ＋Ｔ細胞の数増加；
７)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＣＲ７＋Ｔ細胞の割合増加；
８)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＣＲ７＋Ｔ細胞の数増加；
９)ＰＤ－１陽性免疫エフェクター細胞の割合減少；
１０)ＰＤ－１陰性免疫エフェクター細胞／ＰＤ－１陽性免疫エフェクター細胞の比増加；
１１)ＰＤ－１＋／Ｌａｇ３＋／Ｔｉｍ３＋免疫エフェクター細胞の割合減少；
１２)ＰＤ－１－／Ｌａｇ３－／Ｔｉｍ３－免疫エフェクター細胞対ＰＤ－１＋／Ｌａｇ３＋／Ｔｉｍ３＋免疫エフェクター細胞の比増加；
１３)免疫エフェクター細胞の増殖増加；
１４)該免疫エフェクター細胞の集団からのサイトカイン(例えば、ＩＦＮｇおよび／またはＩＬ－２)産生増加；または
１５)上記の２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３またはそれ以上(例えば、全て)の組み合わせ
の１以上をもたらすレベルで、ＬＳＤ１阻害剤と接触させる。
増加または減少は一過性であり得る。増加または減少は持続性であり得る。増加または減少は、標準、例えば、未処置対象からの細胞と比較し得る。
【０３６０】
ある実施態様において、Ｔ細胞の調製は、ＰＤ１陰性免疫エフェクター、例えば、Ｔ細胞数増加またはＰＤ１陰性免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞／ＰＤ１陽性免疫エフェクター、例えば、Ｔ細胞比増加のレベルについて評価される。
【０３６１】
ある実施態様において、Ｔ細胞の調製は、ナイーブＴ細胞数増加のレベルについて評価される。ある実施態様において、Ｔ細胞の調製は、
１)ナイーブＴ細胞、例えば、T_{SCM}細胞の割合増加；
２)ナイーブＴ細胞、例えば、T_{SCM}細胞の数増加；
３)T_{EM}細胞の数減少；
４)T_{EM}細胞の割合減少；
５)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＤ６２Ｌ＋Ｔ細胞の割合増加；
６)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＤ６２Ｌ＋Ｔ細胞の数増加；
７)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＣＲ７＋Ｔ細胞の割合増加；
８)ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＣＲ７＋Ｔ細胞の数増加；
９)ＰＤ－１陽性免疫エフェクター細胞の割合減少；
１０)ＰＤ－１陰性免疫エフェクター細胞／ＰＤ－１陽性免疫エフェクター細胞の比増加；
１１)ＰＤ－１＋／Ｌａｇ３＋／Ｔｉｍ３＋免疫エフェクター細胞の割合減少；
１２)ＰＤ－１－／Ｌａｇ３－／Ｔｉｍ３－免疫エフェクター細胞対ＰＤ－１＋／Ｌａｇ３＋／Ｔｉｍ３＋免疫エフェクター細胞の比増加；

１３)免疫エフェクター細胞の増殖増加；
１４)該免疫エフェクター細胞の集団からのサイトカイン(例えば、ＩＦＮｇおよび／またはＩＬ－２)産生増加；または
１５)上記の２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３またはそれ以上(例えば、全て)の組み合わせ
の１以上について評価される。
増加または減少は一過性であり得る。増加または減少は持続性であり得る。増加または減少は、標準、例えば、未処置対象の細胞と比較し得る。

【０３６２】

医薬組成物：ＬＳＤ１阻害剤

ある態様において、本発明は、医薬として使用するために製剤された、ＬＳＤ１阻害剤、例えば、ここに記載するＬＳＤ１阻害剤を含む、医薬組成物に関する。

【０３６３】

ある態様において、本発明は、免疫エフェクター細胞の集団の製造において使用するために製剤された、ＬＳＤ１阻害剤、例えば、ここに記載するＬＳＤ１阻害剤を含む医薬組成物に関する。

【０３６４】

ある態様において、本発明は、ここに記載するＣＡＲ細胞と組み合わせて使用するために製剤された、ＬＳＤ１阻害剤、例えば、ここに記載するＬＳＤ１阻害剤を含む医薬組成物に関する。

【０３６５】

ある実施態様において、ＬＳＤ１阻害剤は、例えば、ここに記載する、ＣＡＲ細胞に加えて、他の薬剤と組み合わせて投与するために製剤される。

【０３６６】

一般に、本発明の化合物は、当分野で知られる通常のおよび許容される方式の何れかで、単独でまたは１以上の治療剤と組み合わせて、上記治療有効量で投与される。

【０３６７】

医薬製剤は、慣用の溶解および混合方法を使用して製造し得る。例えば、原薬物質(例えば、ＬＳＤ１阻害剤または該化合物の安定化形態(例えば、シクロデキストリン誘導体または他の既知複合化剤との複合体)を、ここに記載する添加物の１以上の存在下、適当な溶媒に溶解する。ＬＳＤ１阻害剤は、一般に、薬物の容易に制御可能な投与量を提供し、患者に容易に取り扱い可能で、かつ洗練された製品を提供するように、医薬投与形態に製剤される。

【０３６８】

本発明の化合物は、任意の慣用の経路、特に経腸的に、例えば、経口で、例えば、錠剤またはカプセル剤の形態で、または非経腸的に、例えば、注射可能溶液剤または懸濁液剤の形態で、局所的も、例えば、ローション剤、ゲル剤、軟膏剤またはクリーム剤の形態でまたは経鼻薬または坐薬により、医薬組成物として投与され得る。ＬＳＤ１阻害剤がここに記載する他の薬剤と組み合わせて投与されるとき(同時にまたは別々に)、ある態様において、両方の成分を、同じ経路(例えば、非経腸的)で投与し得る。あるいは、他の薬剤を、ＬＳＤ１阻害剤と異なる経路で投与してよい。例えば、ＬＳＤ１阻害剤は経口投与されてよく、他の薬剤は非経腸的に投与されてよい。遊離形態または薬学的に許容される塩形態のＬＳＤ１阻害剤を、少なくとも１つの薬学的に許容される担体または希釈剤と共に含む医薬組成物は、混合、造粒またはコーティング方法による慣用法で製造され得る。例えば、経口組成物は、活性成分をａ)希釈剤、例えば、ラクトース、デキストロース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロースおよび／またはグリシン；ｂ)滑沢剤、例えば、シリカ、タルク、ステアリン酸、そのマグネシウムまたはカルシウム塩および／またはポリエチレングリコール；錠剤についてはまたｃ)結合剤、例えば、ケイ酸アルミニウム・マグネシウム、デンプンペースト、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロースおよびまたはポリビニルピロリドン；所望で

あればｄ)崩壊剤、例えば、デンプン、寒天、アルギン酸またはそのナトリウム塩または起沸性混合物；および／またはｅ)吸収剤、着色剤、香味剤および甘味剤と共に含む、錠剤またはゼラチンカプセル剤であり得る。経口製剤はまた２０～６０％Eudragit EPO、ヒドロキシプロピルセルロースＥＦ、ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはKollidon VA64および５％までのpluronic F68、Cremophor ELまたはGelucire 44/14と共に活性成分を含み得る。注射可能組成物は水性等張溶液または懸濁液であってよく、坐薬は脂肪エマルジョンまたは懸濁液から製造し得る。組成物は滅菌されおよび／またはアジュバント、例えば防腐、安定化、湿潤または乳化剤、溶解促進剤、浸透圧調整用塩類および／または緩衝液を含んででもよい。さらに、他の治療的に価値のある物質を含み得る。経皮適用に適当な製剤は、有効量の本発明の化合物を担体と共に含む。担体は、宿主の皮膚の通過を助ける吸収性で薬理学的に許容される溶媒を含み得る。例えば、経皮デバイスは、裏打ち部材、化合物を所望により担体と共に含む貯蔵部、所望により化合物を宿主の皮膚に制御されかつ予定された速度で長期にわたり送達するための速度制御バリアおよび該デバイスを皮膚に固定するための手段を含むバンデージの形態である。マトリクス経皮製剤も使用され得る。さらなる態様において、ここに記載するＬＳＤ１阻害剤は、マイクロニードルパッチから投与され得る。マイクロニードルベースの薬物送達は当分野で周知であり(例えば、米国特許８,１６２,９０１号参照)、これらのテクノロジーおよび方法は、当業者により、ここに記載するＬＳＤ１阻害剤の投与に適用され得る。例えば、皮膚および眼への局所適用に適当な製剤は、好ましくは当分野で周知の水溶液剤、軟膏剤、クリーム剤またはゲル剤である。このような製剤は、可溶化剤、安定化剤、張性増加剤、緩衝液および防腐剤を含み得る。

【０３６９】

適用のための医薬組成物(または製剤)は、薬物の投与に使用する方法によって、多様な方法で投与され得る。一般に、流通用品は、適切な形態の医薬製剤がその中に入れられた容器を含む。適当な容器は当業者に周知であり、ビン(プラスチックおよびガラス)、小袋、アンプル、ビニール袋、金属シリンダーなどの材料を含む。容器はまた、包装の内容物への不注意な接近を防止するための不正開封防止集合体を含む。さらに、容器は、該容器の内容物を記載するラベルをその中に含む。ラベルはまた、適切な警告を含み得る。本発明はまた、ａ)遊離形態または薬学的に許容される塩形態の個々に開示するＬＳＤ１阻害剤である第一剤およびｂ)少なくとも１つのさらなる薬剤を含む、医薬組み合わせ、例えば、キットを提供する。キットは、その投与の指示を含み得る。

【０３７０】

ここで使用する用語“医薬組み合わせ”は、１を超える活性成分の混合または組み合わせに由来する製品を意味し、活性成分の固定および非固定組み合わせを含む。用語“固定組み合わせ”は、複数活性成分、例えばＬＳＤ１阻害剤および他の薬剤が、両方とも患者に同時に単一エンティティまたは投与量の形態で投与されることを意味する。用語“非固定組み合わせ”は、複数活性成分、例えばＬＳＤ１阻害剤および他の薬剤が、両方とも患者に別々のエンティティとして同時に、一緒にまたは特定の時間制限なく逐次的に投与されることを意味し、ここで、このような投与は、患者体内で２化合物の治療的効果的レベルを提供する。後者はまたカクテル治療、例えば３以上の活性成分の投与に適用される。

【０３７１】

キメラ抗原受容体

本発明に関連するキメラ抗原受容体テクノロジーの一般的記載

ここに記載されるのは、ＬＳＤ１阻害剤の投与と例えば、ここに記載の、ＣＡＲ分子を発現するように改変された、免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞またはＮＫ細胞の集団の投与を組み合わせる方法である(細胞は、ＣＡＲを発現するように、ある実施態様において、対象に投与される時にＣＡＲを発現するように改変される。他の実施態様において、発現は投与後開始される)。ある実施態様において、細胞は、例えば、ここに記載する、ＣＡＲ分子を発現するように改変されたＴ細胞であり、ここで、ＣＡＲ　Ｔ細胞(“ＣＡＲＴ”)は抗癌性質を示す。またここに記載されるのは、例えば、ここに記載する、

ＣＡＲ分子を発現するように改変された免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞またはＮＫ細胞の集団を、製造、例えば、活性化および／または増大するためにＬＳＤ１阻害剤を使用する方法であり、ここで、細胞は、ＬＳＤ１阻害剤を使用せずに製造した細胞と比較して、活性(例えば、増殖、サイトカイン遊離および／または腫瘍ターゲティング有効性)が増強しているおよび／またはナイーブ表現型が多い。一般に、このセクションで記載する分子、細胞、方法または他の態様は、本発明の方法、組成物、細胞および他の態様において、例えば、ＬＳＤ１阻害剤と組み合わせて、有用であり得る。

【０３７２】

一般に、本発明は、キメラ抗原受容体(ＣＡＲ)をコードする単離核酸分子に関し、ここで、ＣＡＲは、ここに記載する腫瘍抗原に結合する抗原結合ドメイン(例えば、抗体または抗体フラグメント、ＴＣＲまたはＴＣＲフラグメント)、膜貫通ドメイン(例えば、ここに記載する膜貫通ドメイン)および細胞内シグナル伝達ドメイン(例えば、ここに記載する細胞内シグナル伝達ドメイン)(例えば、共刺激ドメイン(例えば、ここに記載する共刺激ドメイン)および／または一次シグナル伝達ドメイン(例えば、ここに記載する一次シグナル伝達ドメイン)を含む細胞内シグナル伝達ドメイン)を含む。他の態様において、本発明は、上記核酸およびこのような核酸分子によりコードされる単離タンパク質を含む宿主細胞を含む。本発明に関連するＣＡＲ核酸構築物、コードタンパク質、含有ベクター、宿主細胞、医薬組成物ならびに投与および処置の方法は、国際特許出願公開ＷＯ２０１５／１４２６７５号に詳細に記載され、それを引用によりその全体を本明細書に包含させる。

【０３７３】

ある態様において、本発明は、キメラ抗原受容体(ＣＡＲ)をコードする単離核酸分子に関し、ここで、ＣＡＲは、腫瘍支持抗原(例えば、ここに記載する腫瘍支持抗原)に結合する抗原結合ドメイン(例えば、抗体または抗体フラグメント、ＴＣＲまたはＴＣＲフラグメント)、膜貫通ドメイン(例えば、ここに記載する膜貫通ドメイン)および細胞内シグナル伝達ドメイン(例えば、ここに記載する細胞内シグナル伝達ドメイン)(例えば、共刺激ドメイン(例えば、ここに記載する共刺激ドメイン)および／または一次シグナル伝達ドメイン(例えば、ここに記載する一次シグナル伝達ドメイン)を含む細胞内シグナル伝達ドメイン)を含む。ある実施態様において、腫瘍支持抗原は、間質細胞または骨髄由来サプレッサー細胞(ＭＤＳＣ)に提示される抗原である。他の態様において、本発明は、このような核酸によりコードされるポリペプチドおよびこのような核酸および／またはポリペプチドを含む宿主細胞に関する。他の態様において、本発明は、例えば、ここに記載する、ＣＡＲ分子を発現するように改変された、細胞(例えば、細胞の集団)、例えば、免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞またはＮＫ細胞に関する。

【０３７４】

標的

本発明は、免疫エフェクター細胞を、望ましくない細胞(例えば、癌細胞)に指向させる、１以上のＣＡＲを含むように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を提供する。これは、癌関連抗原に対して特異的であるＣＡＲ上の抗原結合ドメインにより達成される。本発明のＣＡＲにより標的化され得る２クラスの癌関連抗原(腫瘍抗原)がある：(１)癌細胞の表面に発現される癌関連抗原；および(２)それ自体は細胞内であるが、該抗原(ペプチド)のフラグメントがＭＨＣ(主要組織適合抗原)により癌細胞の表面に発現される癌関連抗原。

【０３７５】

ある実施態様において、腫瘍抗原は、ＣＤ１９；ＣＤ１２３；ＣＤ２２；ＣＤ３０；ＣＤ１７１；ＣＳ－１(ＣＤ２サブセット１、ＣＲＡＣＣ、ＳＬＡＭＦ７、ＣＤ３１９および１９Ａ２４とも称する)；Ｃタイプレクチン様分子－１(ＣＬＬ－１またはＣＬＥＣＬ１)；ＣＤ３３；上皮細胞増殖因子受容体バリアントIII(ＥＧＦＲｖIII)；ガングリオシドＧ２(ＧＤ２)；ガングリオシドＧＤ３(ａＮｅｕ５Ａｃ(２－８)ａＮｅｕ５Ａｃ(２－３)ｂＤＧａｌｐ(１－４)ｂＤＧｌｃｐ(１－１)Ｃｅｒ)；ＴＮＦ受容体ファミリーメンバーＢ細胞成熟(ＢＣＭＡ)；Ｔｎ抗原((ＴｎＡｇ)または(ＧａｌＮＡｃα－Ｓｅｒ／Ｔｈｒ))

；前立腺特異的膜抗原(ＰＳＭＡ)；受容体チロシンキナーゼ様オーファン受容体１(ＲＯＲ１)；Ｆｍｓ様チロシンキナーゼ３(ＦＬＴ３)；腫瘍関連糖タンパク質７２(ＴＡＧ７２)；ＣＤ３８；ＣＤ４４ｖ６；癌胎児性抗原(ＣＥＡ)；上皮性細胞接着分子(ＥＰＣＡＭ)；Ｂ７Ｈ３(ＣＤ２７６)；ＫＩＴ(ＣＤ１１７)；インターロイキン－１３受容体サブユニットアルファ－２(ＩＬ－１３Ｒａ２またはＣＤ２１３Ａ２)；メソテリン；インターロイキン１１受容体アルファ(ＩＬ－１１Ｒａ)；前立腺幹細胞抗原(ＰＳＣＡ)；プロテアーゼセリン２１(TestisinまたはＰＲＳＳ２１)；血管内皮細胞増殖因子受容体２(ＶＥＧＦＲ２)；ルイス(Ｙ)抗原；ＣＤ２４；血小板由来増殖因子受容体ベータ(ＰＤＧＦＲ－ベータ)；ステージ特異的胚抗原－４(ＳＳＥＡ－４)；ＣＤ２０；葉酸受容体アルファ；受容体チロシン－タンパク質キナーゼＥＲＢＢ２(Ｈｅｒ２／ｎｅｕ)；ムチン１、細胞表面関連(ＭＵＣ１)；上皮細胞増殖因子受容体(ＥＧＦＲ)；神経細胞接着分子(ＮＣＡＭ)；プロスターゼ；前立腺酸ホスファターゼ(ＰＡＰ)；伸張因子２変異(ＥＬＦ２Ｍ)；エフリンＢ２；線維芽細胞活性化タンパク質アルファ(ＦＡＰ)；インシュリン様増殖因子１受容体(ＩＧＦ－Ｉ受容体)、炭酸脱水酵素IX(ＣＡIX)；プロテアソーム(Ｐｒｏｓｏｍｅ、Ｍａｃｒｏｐａｉｎ)サブユニット、ベータタイプ、９(ＬＭＰ２)；糖タンパク質１００(ｇｐ１００)；易切断領域(ＢＣＲ)およびアベルソンマウス白血病ウイルス癌遺伝子ホモログ１(Ａｂｌ)からなる癌遺伝子融合タンパク質(ｂｃｒ－ａｂｌ)；チロシナーゼ；エフリンタイプＡ受容体２(ＥｐｈＡ２)；フコシルＧＭ１；シアリルルイス接着分子(ｓＬｅ)；ガングリオシドＧＭ３(ａＮｅｕ５Ａｃ(２－３)ｂＤＧａｌｐ(１－４)ｂＤＧｌｃｐ(１－１)Ｃｅｒ)；トランスグルタミナーゼ５(ＴＧＳ５)；高分子量黒色腫関連抗原(ＨＭＷＭＡＡ)；ｏ－アセチル－ＧＤ２ガングリオシド(ＯＡｃＧＤ２)；葉酸受容体ベータ；腫瘍内皮マーカー１(ＴＥＭ１／ＣＤ２４８)；腫瘍内皮マーカー７関連(ＴＥＭ７Ｒ)；クローディン６(ＣＬＤＮ６)；甲状腺刺激ホルモン受容体(ＴＳＨＲ)；Ｇタンパク質共役受容体クラスＣ群５、メンバーＤ(ＧＰＲＣ５Ｄ)；染色体Ｘオープンリーディングフレーム６１(ＣＸＯＲＦ６１)；ＣＤ９７；ＣＤ１７９ａ；未分化リンパ腫キナーゼ(ＡＬＫ)；ポリシアル酸；胎盤特異的１(ＰＬＡＣ１)；ｇｌｏｂｏＨ糖セラミド(ＧｌｏｂｏＨ)のヘキササッカライド部分；乳腺分化抗原(ＮＹ－ＢＲ－１)；ウロプラキン２(ＵＰＫ２)；Ａ型肝炎ウイルス細胞性受容体１(ＨＡＶＣＲ１)；アドレナリン受容体ベータ３(ＡＤＲＢ３)；パネキシン３(ＰＡＮＸ３)；Ｇタンパク質共役受容体２０(ＧＰＲ２０)；リンパ球抗原６複合体、座位Ｋ９(ＬＹ６Ｋ)；嗅覚受容体５１Ｅ２(ＯＲ５１Ｅ２)；ＴＣＲガンマ交互リーディングフレームタンパク質(ＴＡＲＰ)；ウィルムス腫瘍タンパク質(ＷＴ１)；癌／精巣抗原１(ＮＹ－ＥＳＯ－１)；癌／精巣抗原２(ＬＡＧＥ－１ａ)；黒色腫関連抗原１(ＭＡＧＥ－Ａ１)；ＥＴＳ転座バリアント遺伝子６、染色体１２ｐに位置(ＥＴＶ６－ＡＭＬ)；精子タンパク質１７(ＳＰＡ１７)；Ｘ抗原ファミリー、メンバー１Ａ(ＸＡＧＥ１)；アンギオポエチン結合細胞表面受容体２(Ｔｉｅ２)；黒色腫癌精巣抗原－１(ＭＡＤ－ＣＴ－１)；黒色腫癌精巣抗原－２(ＭＡＤ－ＣＴ－２)；Ｆｏｓ関連抗原１；腫瘍タンパク質ｐ５３(ｐ５３)；ｐ５３変異体；プロステイン；サバイビン；テロメラーゼ；前立腺癌腫瘍抗原－１(ＰＣＴＡ－１またはガレクチン８)、Ｔ細胞１により認識される黒色腫抗原(メランＡまたはＭＡＲＴ１)；ラット肉腫(Ｒａｓ)変異体；ヒトテロメラーゼ逆転写酵素(ｈＴＥＲＴ)；肉腫転座切断点；アポトーシスの黒色腫阻害因子(ＭＬ－ＩＡＰ)；ＥＲＧ(膜貫通プロテアーゼ、セリン２(ＴＭＰＲＳＳ２)ＥＴＳ融合遺伝子)；Ｎ－アセチルグルコサミニル－トランスフェラーゼＶ(ＮＡ１７)；対合ボックスタンパク質Ｐａｘ－３(ＰＡＸ３)；アンドロゲン受容体；サイクリンＢ１；ｖ－ｍｙｃトリ骨髄細胞腫症ウイルス癌遺伝子神経芽腫由来ホモログ(ＭＹＣＮ)；Ｒａｓホモログファミリーメンバー Ｃ(ＲｈｏＣ)；チロシナーゼ関連タンパク質２(ＴＲＰ－２)；チトクロムＰ４５０１Ｂ１(ＣＹＰ１Ｂ１)；ＣＣＣＴＣ結合因子(亜鉛フィンガータンパク質)様(ＢＯＲＩＳまたはBrother of the Regulator of Imprinted Sites)、Ｔ細胞により認識される扁平上皮細胞癌抗原３(ＳＡＲＴ３)；対合ボックスタンパク質Ｐａｘ－５(ＰＡＸ５)；プロアクロシン結合タンパク質ｐ３２(ＯＹ－ＴＥＳ１)；リンパ球特異的タンパク質チロシンキナーゼ(ＬＣＫ)；Ａキナーゼ固定タンパク質４(ＡＫＡＰ－４)；滑膜肉腫、Ｘ切断点２(ＳＳＸ２)；進行型糖化末端

産物の受容体(ＲＡＧＥ－１)；腎臓ユビキタス１(ＲＵ１)；腎臓ユビキタス２(ＲＵ２)；レグマイン；ヒト乳頭腫ウイルスＥ６(ＨＰＶＥ６)；ヒト乳頭腫ウイルスＥ７(ＨＰＶＥ７)；腸カルボキシルエステラーゼ；ヒートショックタンパク質７０－２変異(ｍｕｔｈｓｐ７０－２)；ＣＤ７９ａ；ＣＤ７９ｂ；ＣＤ７２；白血球関連免疫グロブリン様受容体１(ＬＡＩＲ１)；ＩｇＡ受容体のＦｃフラグメント(ＦＣＡＲまたはＣＤ８９)；白血球免疫グロブリン様受容体サブファミリーＡメンバー２(ＬＩＬＲＡ２)；ＣＤ３００分子様ファミリーメンバーｆ(ＣＤ３００ＬＦ)；Ｃタイプレクチンドメインファミリー１２メンバーＡ(ＣＬＥＣ１２Ａ)；骨髄間質細胞抗原２(ＢＳＴ２)；ＥＧＦ様モジュール含有ムチン様ホルモン受容体様２(ＥＭＲ２)；リンパ球抗原７５(ＬＹ７５)；グリピカン－３(ＧＰＣ３)；Ｆｃ受容体様５(ＦＣＲＬ５)；および免疫グロブリンラムダ様ポリペプチド１(ＩＧＬＬ１)の１以上から選択される。

【０３７６】

ここに記載するＣＡＲは、腫瘍支持抗原(例えば、ここに記載する腫瘍支持抗原)に結合する抗原結合ドメイン(例えば、抗体または抗体フラグメント、ＴＣＲまたはＴＣＲフラグメント)を含み得る。ある実施態様において、腫瘍支持抗原は、間質細胞または骨髄由来サプレッサー細胞(ＭＤＳＣ)に提示される抗原である。間質細胞は、微小環境における細胞分裂を促進するために増殖因子を分泌し得る。ＭＤＳＣ細胞は、Ｔ細胞増殖および活性化を阻害し得る。理論に拘束されることを望まないが、ある実施態様において、ＣＡＲ発現細胞は腫瘍支持細胞を阻害し、それにより腫瘍増殖または生存を間接的に阻害する。

【０３７７】

ある実施態様において、間質細胞抗原は、骨髄間質細胞抗原２(ＢＳＴ２)、線維芽細胞活性化タンパク質(ＦＡＰ)およびテネイシンの１以上から選択される。ある実施態様において、ＦＡＰ特異的抗体は、シブロツズマブと結合について競合するまたは同じＣＤＲを有する。ある実施態様において、ＭＤＳＣ抗原は、ＣＤ３３、ＣＤ１１ｂ、Ｃ１４、ＣＤ１５およびＣＤ６６ｂの１以上から選択される。従って、ある実施態様において、腫瘍支持抗原は、骨髄間質細胞抗原２(ＢＳＴ２)、線維芽細胞活性化タンパク質(ＦＡＰ)またはテネイシン、ＣＤ３３、ＣＤ１１ｂ、Ｃ１４、ＣＤ１５およびＣＤ６６ｂの１以上から選択される。

【０３７８】

抗原結合ドメイン構造

ある実施態様において、コードＣＡＲ分子の抗原結合ドメインは、抗体、抗体フラグメント、ｓｃＦｖ、Ｆｖ、Ｆａｂ、(Ｆａｂ’)２、単一ドメイン抗体(ＳＤＡＢ)、ＶＨまたはＶＬドメイン、ラクダ類ＶＨＨドメインまたは二機能的(例えば二特異的)ハイブリッド抗体(例えば、Lanzavecchia et al., Eur. J. Immunol. 17, 105 (1987))を含む。

【０３７９】

ある場合、ｓｃＦｖは、当分野で知られる方法により製造できる(例えば、Bird et al., (1988) Science 242:423-426 and Huston et al., (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883参照)。ＳｃＦｖ分子は、可動性ポリペプチドリンカーを使用して、ＶＨ領域とＶＬ領域を共に連結することにより製造され得る。ｓｃＦｖ分子は、最適長および／またはアミノ酸組成のリンカー(例えば、Ｓｅｒ－Ｇｌｙリンカー)を含む。リンカー長は、ｓｃＦｖの可変領域がどのように折りたたまれ、相互作用するかに大きく影響し得る。実際、短ポリペプチドリンカーが用いられるとき(例えば、５～１０アミノ酸)、鎖内折りたたみは阻止される。鎖間折りたたみも、２可変領域が一体となって機能的エピトープ結合部位を形成するのに必要である。リンカー配向およびサイズの例は、例えば、Hollinger et al. 1993 Proc Natl Acad. Sci. U.S.A. 90:6444-6448、米国特許出願公開２００５／０１００５４３号、２００５／０１７５６０６号、２００７／００１４７９４号およびＰＣＴ公開ＷＯ２００６／０２０２５８号およびＷＯ２００７／０２４７１５号を参照し、引用により本明細書に包含させる。

【０３８０】

ｓｃＦｖは、ＶＬ領域とＶＨ領域の間に少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、

９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０またはそれ以上のアミノ酸残基のリンカーを含む。他の実施態様において、リンカー配列は、(Ｇｌｙ$_4$Ｓｅｒ)$_n$などのグリシンおよびセリン反復のセットを含み、ここで、ｎは１以上の正の整数である(配列番号２２)。ある実施態様において、リンカーは(Ｇｌｙ$_4$Ｓｅｒ)$_4$(配列番号２９)または(Ｇｌｙ$_4$Ｓｅｒ)$_3$(配列番号３０)であり得る。リンカー長の変動は、活性を保持または増強でき、活性試験で優れた有効性をもたらす。

【０３８１】

他の態様において、抗原結合ドメインは、Ｔ細胞受容体(“ＴＣＲ”)またはそのフラグメント、例えば、一本鎖ＴＣＲ(ｓｃＴＣＲ)である。このようなＴＣＲを製造する方法は、当分野で知られる。例えば、Willemsen RA et al, Gene Therapy 7: 1369-1377 (2000); Zhang T et al, Cancer Gene Ther 11: 487-496 (2004); Aggen et al, Gene Ther. 19 (4):365-74 (2012)参照(参考文献は、その全体を本明細書に包含させる)。例えば、リンカー(例えば、可動性ペプチド)により結合されたＴ細胞クローンからのＶαおよびＶβ遺伝子を含む、ｓｃＴＣＲは改変され得る。この試みは、それ自体細胞内であるが、このような抗原(ペプチド)のフラグメントがＭＨＣにより癌細胞表面に提示される癌関連標的に対して極めて有用である。

【０３８２】

ある実施態様において、コード抗原結合ドメインは、１０$^{-4}$Ｍ～１０$^{-8}$Ｍの結合親和性Ｋ$_D$を有する。

【０３８３】

ある実施態様において、コードＣＡＲ分子は、標的抗原に対して１０$^{-4}$Ｍ～１０$^{-8}$Ｍ、例えば、１０$^{-5}$Ｍ～１０$^{-7}$Ｍ、例えば、１０$^{-6}$Ｍまたは１０$^{-7}$Ｍの結合親和性Ｋ$_D$を有する抗原結合ドメインを含む。ある実施態様において、抗原結合ドメインは、対照抗体、例えば、ここに記載する抗体に対して少なくとも５倍、１０倍、２０倍、３０倍、５０倍、１００倍または１,０００倍少ない結合親和性を有する。ある実施態様において、コード抗原結合ドメインは、対照抗体(例えば、該抗原結合ドメインが由来する抗体)より少なくとも５倍低い結合親和性を有する。ある態様において、このような抗体フラグメントは、当業者により理解されるとおり、免疫応答の活性化、その標的抗原から始まるシグナル伝達の阻害、キナーゼ活性の阻害などを含み得るが、これらに限定されない生物学的応答を提供する点で、機能的である。

【０３８４】

ある態様において、ＣＡＲの抗原結合ドメインは、それが由来するマウス配列のｓｃＦｖと比較してヒト化されているｓｃＦｖ抗体フラグメントである。

【０３８５】

ある態様において、本発明のＣＡＲの抗原結合ドメイン(例えば、ｓｃＦｖ)は、配列が哺乳動物細胞における発現についてコドン最適化されている核酸分子によりコードされる。ある態様において、本発明のＣＡＲ構築物全体は、配列全体が哺乳動物細胞における発現についてコドン最適化されている核酸分子によりコードされる。コドン最適化は、コードＤＮＡにおける同義コドン(すなわち、同じアミノ酸をコードするコドン)の発生頻度が、種毎に偏っている発見をいう。このようなコドン縮重は、同一ポリペプチドが多様なヌクレオチド配列によりコードされることを可能とする。多様なコドン最適化方法は当分野で知られ、例えば、少なくとも米国特許５,７８６,４６４号および６,１１４,１４８号に開示する方法を含む。

【０３８６】

特異的抗原結合ドメイン

ある実施態様において、ＣＡＲの抗原結合ドメインを含む部分は、腫瘍抗原、例えば、ここに(例えば、“標的”なる表題のセクションに)記載する腫瘍抗原を標的とする抗原結合ドメインを含む。ある実施態様において、腫瘍抗原は、引用によりその全体を本明細書に包含させる、２０１５年3月１３日出願の国際出願ＷＯ２０１５／１４２６７５号に記

載の腫瘍抗原である。ＣＡＲ発現細胞を使用して標的化され得る標的抗原の例は、数ある中で、例えば、ＷＯ２０１４／１５３２７０号、ＷＯ２０１４／１３０６３５号、ＷＯ２０１６／０２８８９６号、ＷＯ２０１４／１３０６５７号、ＷＯ２０１６／０１４５７６号、ＷＯ２０１５／０９０２３０号、ＷＯ２０１６／０１４５６５号、ＷＯ２０１６／０１４５３５号およびＷＯ２０１６／０２５８８０号に記載の、ＣＤ１９、ＣＤ１２３、ＥＧＦＲｖIII、ＣＤ３３、メソテリン、ＢＣＭＡおよびＧＦＲアルファ－４を含むが、これらに限定されず、当該文献の各々は引用によりその全体を本明細書に包含させる。

【０３８７】

ある実施態様において、抗原結合ドメインは、ここにまたは引用により本明細書に包含させる公報の何れかに記載の抗体からの、１、２、３(例えば、全３)重鎖ＣＤＲ、ＨＣ　ＣＤＲ１、ＨＣ　ＣＤＲ２およびＨＣ　ＣＤＲ３および／または、ここにまたは引用により本明細書に包含させる公報の何れかに記載の抗体からの１、２、３(例えば、全３)軽鎖ＣＤＲ、ＬＣ　ＣＤＲ１、ＬＣ　ＣＤＲ２およびＬＣ　ＣＤＲ３を含む。ある実施態様において、抗原結合ドメインは、ここにまたは引用により本明細書に包含させる公報の何れかに記載の抗体からの重鎖可変領域および／または可変軽鎖領域を含む。ある実施態様において、ここに記載するＣＡＲ分子の何れか(例えば、ＣＤ１９、ＣＤ１２３、ＥＧＦＲｖIII、ＣＤ３３、メソテリン、ＢＣＭＡおよびＧＦＲアルファ－４の何れか)からの抗原結合ドメインは、ここにまたは引用により本明細書に包含させる公報の何れかに記載の抗体からの、１、２、３(例えば、全３)重鎖ＣＤＲ、ＨＣ　ＣＤＲ１、ＨＣ　ＣＤＲ２およびＨＣ　ＣＤＲ３および／または、メソテリン、ＢＣＭＡおよびＧＦＲアルファ－４の何れか)からの抗原結合ドメインは、ここにまたは引用により本明細書に包含させる公報の何れかに記載の抗原結合ドメインからの、１、２、３(例えば、全３)軽鎖ＣＤＲ、ＬＣ　ＣＤＲ１、ＬＣ　ＣＤＲ２およびＬＣ　ＣＤＲ３を含む。ある実施態様において、抗原結合ドメインは、ここにまたは引用により本明細書に包含させる公報の何れかに記載の抗体の重鎖可変領域および／または可変軽鎖領域を含む。

【０３８８】

ある実施態様において、抗原結合ドメインは、ここに記載する抗体(例えば、引用により本明細書に包含させるＷＯ２０１５／１４２６７５号、ＵＳ－２０１５－０２８３１７８－Ａ１号、ＵＳ－２０１６－００４６７２４－Ａ１号、ＵＳ２０１４／０３２２２１２Ａ１号、ＵＳ２０１６／００６８６０１Ａ１号、ＵＳ２０１６／００５１６５１Ａ１号、ＵＳ２０１６／００９６８９２Ａ１号、ＵＳ２０１４／０３２２２７５Ａ１号またはＷＯ２０１５／０９０２３０号に記載の抗体)からの１、２、３(例えば、全３)重鎖ＣＤＲ、ＨＣ　ＣＤＲ１、ＨＣ　ＣＤＲ２およびＨＣ　ＣＤＲ３および／またはここに記載する抗体(例えば、引用により本明細書に包含させるＷＯ２０１５／１４２６７５号、ＵＳ－２０１５－０２８３１７８－Ａ１号、ＵＳ－２０１６－００４６７２４－Ａ１号、ＵＳ２０１４／０３２２２１２Ａ１号、ＵＳ２０１６／００６８６０１Ａ１号、ＵＳ２０１６／００５１６５１Ａ１号、ＵＳ２０１６／００９６８９２Ａ１号、ＵＳ２０１４／０３２２２７５Ａ１号またはＷＯ２０１５／０９０２３０号に記載の抗体)からの１、２、３(例えば、全３)軽鎖ＣＤＲ、ＬＣ　ＣＤＲ１、ＬＣ　ＣＤＲ２およびＬＣ　ＣＤＲ３を含む。ある実施態様において、抗原結合ドメインは、ここに記載する抗体の重鎖可変領域および／または可変軽鎖領域を含む。ある実施態様において、抗原結合ドメインは、引用により本明細書に包含させるＷＯ２０１５／１４２６７５号、ＵＳ－２０１５－０２８３１７８－Ａ１号、ＵＳ－２０１６－００４６７２４－Ａ１号、ＵＳ２０１４／０３２２２１２Ａ１号、ＵＳ２０１６／００６８６０１Ａ１号、ＵＳ２０１６／００５１６５１Ａ１号、ＵＳ２０１６／００９６８９２Ａ１号、ＵＳ２０１４／０３２２２７５Ａ１号またはＷＯ２０１５／０９０２３０号に記載の抗原結合ドメイン。

【０３８９】

ある実施態様において、ＣＤ１９に対する抗原結合ドメインは、例えば、ＰＣＴ公開ＷＯ２０１２／０７９０００号；ＰＣＴ公開ＷＯ２０１４／１５３２７０号；Kochenderfer, J.N. et al., J. Immunother. 32 (7), 689-702 (2009); Kochenderfer, J.N., et al.

, Blood, 116 (20), 4099-4102 (2010)；ＰＣＴ公開ＷＯ２０１４／０３１６８７号；Bejcek, Cancer Research, 55, 2346-2351, 1995；または米国特許７,４４６,１９０号に記載の、ＣＡＲ(例えば、ＣＤ１９　ＣＡＲ)、抗体またはその抗原結合フラグメントの抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。

【０３９０】

ある実施態様において、ＣＤ１９　ＣＡＲは、引用により本明細書に包含させる、ＷＯ２０１４／１５３２７０号の表３によるＣＡＲ分子または抗原結合ドメイン(例えば、ヒト化抗原結合ドメイン)を含む。ＣＤ１９　ＣＡＲ分子および抗原結合ドメインをコードするアミノ酸およびヌクレオチド配列(例えば、１、２、３ＶＨ　ＣＤＲ；およびKabatまたはChothiaによる１、２、３ＶＬ　ＣＤＲを含む)は、ＷＯ２０１４／１５３２７０号に明記される。ある実施態様において、ＣＤ１９　ＣＡＲまたは抗原結合ドメインは、引用により本明細書に包含させるＷＯ２０１４／１５３２７０号に示すまたは前記配列の何れかと実質的に同一の配列(例えば、前記配列の何れかと少なくとも８５％、９０％、９５％またはそれ以上同一)のアミノ酸を含むまたはヌクレオチド配列を有する。

【０３９１】

他の実施態様において、抗原結合ドメインは、抗ＣＤ１９抗体またはそのフラグメント、例えば、ｓｃＦｖを含む。例えば、抗原結合ドメインは、表６～９に挙げる可変重鎖および可変軽鎖または前記配列の何れかと実質的に同一の配列(例えば、前記配列の何れかと少なくとも８５％、９０％、９５％またはそれ以上同一)を含む。可変重鎖と可変軽鎖を連結するリンカー配列は、例えば、ここに記載するリンカー配列の何れかであってよく、あるいは、GSTSGSGKPGSGEGSTKG(配列番号８７１)であってよい。

【０３９２】

【表３０】

表６：抗ＣＤ１９抗体結合ドメイン

CD19	huscFv1(配列番号872)	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSG SGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQE SGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYSSSLKSRVTIS KDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSS
CD19	huscFv2(配列番号873)	Eivmtqspatlslspgeratlscrasqdiskylnwyqqkpgqaprlliyhtsrlhsgiparfsg sgsgtdytltisslqpedfavyfcqqgntlpytfgqgtkleikggggsggggsggggsqvqlqe sgpglvkpsetlsltctvsgvslpdygvswirqppgkglewigviwgsettyyqsslksrvtis kdnsknqvslklssvtaadtavyycakhyyyggsyamdywgqgtlvtvss
CD19	huscFv3(配列番号874)	Qvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslpdygvswirqppgkglewigviwgsettyyssslk srvtiskdnsknqvslklssvtaadtavyycakhyyyggsyamdywgqgtlvtvssggggsggg gsggggseivmtqspatlslspgeratlscrasqdiskylnwyqqkpgqaprlliyhtsrlhsg iparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfcqqgntlpytfgqgtkleik
CD19	huscFv4(配列番号875)	Qvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslpdygvswirqppgkglewigviwgsettyyqsslk srvtiskdnsknqvslklssvtaadtavyycakhyyyggsyamdywgqgtlvtvssggggsggg gsggggseivmtqspatlslspgeratlscrasqdiskylnwyqqkpgqaprlliyhtsrlhsg iparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfcqqgntlpytfgqgtkleik
CD19	huscFv5(配列番号876)	Eivmtqspatlslspgeratlscrasqdiskylnwyqqkpgqaprlliyhtsrlhsgiparfsg sgsgtdytltisslqpedfavyfcqqgntlpytfgqgtkleikggggsggggsggggsggggsq vqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslpdygvswirqppgkglewigviwgsettyyssslks rvtiskdnsknqvslklssvtaadtavyycakhyyyggsyamdywgqgtlvtvss
CD19	huscFv6(配列番号877)	Eivmtqspatlslspgeratlscrasqdiskylnwyqqkpgqaprlliyhtsrlhsgiparfsg sgsgtdytltisslqpedfavyfcqqgntlpytfgqgtkleikggggsggggsggggsggggsq vqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslpdygvswirqppgkglewigviwgsettyyqsslks rvtiskdnsknqvslklssvtaadtavyycakhyyyggsyamdywgqgtlvtvss
CD19	huscFv7(配列番号878)	Qvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslpdygvswirqppgkglewigviwgsettyyssslk srvtiskdnsknqvslklssvtaadtavyycakhyyyggsyamdywgqgtlvtvssggggsggg gsggggsggggseivmtqspatlslspgeratlscrasqdiskylnwyqqkpgqaprlliyhts rlhsgiparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfcqqgntlpytfgqgtkleik

【表３１】

CD19	huscFv8(配列番号879)	Qvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslpdygvswirqppgkglewigviwgsettyyqsslksrvtiskdnsknqvslklssvtaadtavyycakhyyyggsyamdywgqgtlvtvssggggsggggsggggsggggseivmtqspatlslspgeratlscrasqdiskylnwyqqkpgqaprlliyhtsrlhsgiparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfcqqgntlpytfgqgtkleik
CD19	huscFv9(配列番号880)	Eivmtqspatlslspgeratlscrasqdiskylnwyqqkpgqaprlliyhtsrlhsgiparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfcqqgntlpytfgqgtkleikggggsggggsggggsggggsqvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslpdygvswirqppgkglewigviwgsettyynsslksrvtiskdnsknqvslklssvtaadtavyycakhyyyggsyamdywgqgtlvtvss
CD19	Hu scFv10(配列番号881)	Qvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslpdygvswirqppgkglewigviwgsettyynsslksrvtiskdnsknqvslklssvtaadtavyycakhyyyggsyamdywgqgtlvtvssggggsggggsggggsggggseivmtqspatlslspgeratlscrasqdiskylnwyqqkpgqaprlliyhtsrlhsgiparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfcqqgntlpytfgqgtkleik
CD19	Hu scFv11(配列番号882)	Eivmtqspatlslspgeratlscrasqdiskylnwyqqkpgqaprlliyhtsrlhsgiparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfcqqgntlpytfgqgtkleikggggsggggsggggsqvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslpdygvswirqppgkglewigviwgsettyynsslksrvtiskdnsknqvslklssvtaadtavyycakhyyyggsyamdywgqgtlvtvss
CD19	Hu scFv12(配列番号883)	Qvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslpdygvswirqppgkglewigviwgsettyynsslksrvtiskdnsknqvslklssvtaadtavyycakhyyyggsyamdywgqgtlvtvssggggsggggsggggseivmtqspatlslspgeratlscrasqdiskylnwyqqkpgqaprlliyhtsrlhsgiparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfcqqgntlpytfgqgtkleik
CD19	muCTL019(配列番号884)	Diqmtqttsslsaslgdrvtiscrasqdiskylnwyqqkpdgtvklliyhtsrlhsgvpsrfsgsgsgtdysltisnleqediatyfcqqgntlpytfgggtkleitggggsggggsggggsevklqesgpglvapsqslsvtctvsgvslpdygvswirqpprkglewlgviwgsettyynsalksrltiikdnsksqvflkmnslqtddtaiyycakhyyyggsyamdywgqgtsvtvss

【０３９３】

【表３２】

表７：さらなる抗ＣＤ１９抗体結合ドメイン

抗体	ＶＨ配列	ＶＬ配列
SSJ25-C1	QVQLLESGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKQRPGQGLEWIGQIYPGDGDTNYNGKFKGQATLTADKSSSTAYMQLSGLTSEDSAVYSCARKTISSVVDFYFDYWGQGTTVT(配列番号885)	ELVLTQSPKFMSTSVGDRVSVTCKASQNVGTNVAWYQQKPGQSPKPLIYSATYRNSGVPDRFTGSGSGTDFTLTITNVQSKDLADYFYFCQYNRYPYTSGGGTKLEIKRRS(配列番号886)

【０３９４】

【表３３】

表８：さらなるマウス抗ＣＤ１９抗体結合ドメイン

mCAR1 scFv	配列番号887	QVQLLESGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKQRPGQGLEWIGQIYPGDGDTNYNGKFKGQATLTADKSSSTAYMQLSGLTSEDSAVYSCARKTISSVVDFYFDYWGQGTTVTGGGSGGGSGGGSGGGSELVLTQSPKFMSTSVGDRVSVTCKASQNVGTNVAWYQQKPGQSPKPLIYSATYRNSGVPDRFTGSGSGTDFTLTITNVQSKDLADYFCQYNRYPYTSFFFTKLEIKRRS
mCAR2 scFv	配列番号888	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEITGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSSE
mCAR3 scFv	配列番号889	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEITGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSS

【０３９５】

任意のＣＤ１９　ＣＡＲ、例えば、任意の既知ＣＤ１９　ＣＡＲのＣＤ１９抗原結合ドメインは、本発明により使用され得る。例えば、ＬＧ－７４０；米国特許８，３９９，６４５；米国特許７，４４６，１９０；Xu et al., Leuk Lymphoma. 2013 54(2):255-260(2012); Cruz et al., Blood 122(17):2965-2973 (2013); Brentjens et al., Blood, 118(18):4817-4828 (2011); Kochenderfer et al., Blood 116(20):4099-102 (2010); Kochenderfer et al., Blood 122 (25):4129-39(2013);および16th Annu Meet Am Soc Gen Cell Ther (ASGCT)(May 15-18, Salt Lake City) 2013, Abst 10に記載のＣＤ１９。

【０３９６】

ある実施態様において、ＥＧＦＲｖIIIに対する抗原結合ドメインは、例えば、ＰＣＴ公開ＷＯ２０１４／１３０６５７号またはＵＳ２０１４／０３２２２７５Ａ１号に記載の、ＣＡＲ、抗体またはその抗原結合フラグメントの抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。ある実施態様において、ＣＡＲ分子は、引用により本明細書に包含させるＷＯ２０１４／１３０６５７号の表２または配列番号１１によるＥＧＦＲｖIII　ＣＡＲまたは抗原結合ドメインまたはそれと実質的に同一の配列(例えば、それと少なくとも８５％、９０％、９５％またはそれ以上同一)を含む。ＥＧＦＲｖIII　ＣＡＲ分子および抗原結合ドメインをコードするアミノ酸およびヌクレオチド配列(例えば、１、２、３ＶＨ　ＣＤＲ；およびKabatまたはChothiaの１、２、３ＶＬ　ＣＤＲを含む)は、ＷＯ２０１４／１３０６５７号に明記される。

【０３９７】

ある実施態様において、メソテリンに対する抗原結合ドメインは、例えば、ＰＣＴ公開ＷＯ２０１５／０９０２３０号に記載の、抗体、抗原結合フラグメントまたはＣＡＲの抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。ある実施態様において、メソテリンに対する抗原結合ドメインは、例えば、ＰＣＴ公開ＷＯ１９９７／０２５０６８号、ＷＯ１９９９／０２８４７１号、ＷＯ２００５／０１４６５２号、ＷＯ２００６／０９９１４１号、ＷＯ２００９／０４５９５７号、ＷＯ２００９／０６８２０４号、ＷＯ２０１３／１４２０３４号、ＷＯ２０１３／０４０５５７号またはＷＯ２０１３／０６３４１９号に記載の、抗体、抗原結合フラグメントまたはＣＡＲの抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。

【０３９８】

ある実施態様において、ＣＡＲ分子は、ここに記載するメソテリンＣＡＲ、例えば、引用により本明細書に包含させるＷＯ２０１５／０９０２３０号に記載のメソテリンＣＡＲ

を含む。ある実施態様において、メソテリンＣＡＲは、引用により本明細書に包含させるＷＯ２０１５／０９０２３０号に示すまたは前記配列の何れかと実質的に同一の配列(例えば、前記メソテリンＣＡＲ配列の何れかと少なくとも８５％、９０％、９５％またはそれ以上同一)のアミノ酸を含むまたはヌクレオチド配列を有する。ある実施態様において、ＣＡＲ分子は、引用により本明細書に包含させるＷＯ２０１５／０９０２３０号の表２～３によるメソテリンＣＡＲまたは抗原結合ドメインまたはそれと実質的に同一の配列(例えば、それと少なくとも８５％、９０％、９５％またはそれ以上同一)を含む。アミノ酸およびヌクレオチド配列コードするｔｈｅメソテリンＣＡＲ分子および抗原結合ドメイン(例えば、１、２、３ＶＨ　ＣＤＲ；およびKabatまたはChothiaの１、２、３ＶＬ　ＣＤＲを含む)は、ＷＯ２０１５／０９０２３０号に明記される。

【０３９９】

ある実施態様において、ＣＤ１２３に対する抗原結合ドメインは、例えば、ＷＯ２０１６／０２８８９６号に記載の抗体、抗原結合フラグメントまたはＣＡＲの抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。ある実施態様において、ＣＤ１２３に対する抗原結合ドメインは、例えば、ＷＯ２０１４／１３０６３５号に記載の抗体、抗原結合フラグメントまたはＣＡＲの抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。ある実施態様において、ＣＤ１２３に対する抗原結合ドメインは、例えば、ＰＣＴ公開ＷＯ２０１４／１３８８０５号、ＷＯ２０１４／１３８８１９号、ＷＯ２０１３／１７３８２０号、ＷＯ２０１４／１４４６２２号、ＷＯ２００１／６６１３９号、ＷＯ２０１０／１２６０６６号、ＷＯ２０１４／１４４６２２号またはＵＳ２００９／０２５２７４２号に記載の抗体、抗原結合フラグメントまたはＣＡＲの抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。

【０４００】

ある実施態様において、ＣＤ１２３に対する抗原結合ドメインは、例えば、何れも引用により本明細書に包含させるＵＳ２０１４／０３２２２１２Ａ１号またはＵＳ２０１６／００６８６０１Ａ１号に記載の、抗体、抗原結合フラグメントまたはＣＡＲの抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。ある実施態様において、ＣＤ１２３　ＣＡＲは、何れも引用により本明細書に包含させるＵＳ２０１４／０３２２２１２Ａ１号またはＵＳ２０１６／００６８６０１Ａ１号に示すまたは前記配列の何れかと実質的に同一の配列(例えば、前記ＣＤ１２３　ＣＡＲ配列の何れかと少なくとも８５％、９０％、９５％またはそれ以上同一)のアミノ酸を含むまたはヌクレオチド配列を有する。ある実施態様において、ＣＡＲ分子は、引用により本明細書に包含させるＷＯ２０１４／１３０６３５号の表１～２によるＣＤ１２３　ＣＡＲ(例えば、ＣＡＲ１～ＣＡＲ８の何れか)または抗原結合ドメインまたはそれと実質的に同一の配列(例えば、前記ＣＤ１２３　ＣＡＲ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％またはそれ以上同一)を含む。ＣＤ１２３　ＣＡＲ分子および抗原結合ドメインをコードするアミノ酸およびヌクレオチド配列(例えば、１、２、３ＶＨ　ＣＤＲ；およびKabatまたはChothiaの１、２、３ＶＬ　ＣＤＲを含む)は、ＷＯ２０１４／１３０６３５号に明記される。

【０４０１】

他の実施態様において、ＣＡＲ分子は、ＣＤ１２３　ＣＡＲは、引用により本明細書に包含させる、ＷＯ２０１６／０２８８９６号の表２、６および９によるＣＡＲ分子(例えば、ＣＡＲ１２３－１～ＣＡＲ１２３－４およびｈｚＣＡＲ１２３－１～ｈｚＣＡＲ１２３－３２の何れか)または抗原結合ドメインまたはそれと実質的に同一の配列(例えば、前記ＣＤ１２３　ＣＡＲ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％またはそれ以上同一)を含む。ＣＤ１２３　ＣＡＲ分子および抗原結合ドメインをコードするアミノ酸およびヌクレオチド配列(例えば、１、２、３ＶＨ　ＣＤＲ；およびKabatまたはChothiaの１、２、３ＶＬ　ＣＤＲを含む)は、ＷＯ２０１６／０２８８９６号に明記される。

【０４０２】

ある実施態様において、ＣＤ２２に対する抗原結合ドメインは、例えば、Haso et al., Blood, 121(7): 1165-1174 (2013); Wayne et al., Clin Cancer Res 16(6): 1894-1903 (2010); Kato et al., Leuk Res 37(1):83-88 (2013); Creative BioMart (creativebio

mart.net): MOM-18047-S(P)に記載の抗体の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。
【０４０３】
ある実施態様において、ＣＳ－１に対する抗原結合ドメインは、エロツズマブ(ＢＭＳ)の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲであり、例えば、Tai et al., 2008, Blood 112(4):1329-37; Tai et al., 2007, Blood. 110(5):1656-63を参照のこと。
【０４０４】
ある実施態様において、ＣＬＬ－１に対する抗原結合ドメインは、Ｒ＆Ｄ、ebiosciences、Abcamから入手可能な抗体、例えば、PE-CLL1-hu Cat# 353604(BioLegend)；およびPE-CLL1(CLEC12A) Cat# 562566(BD)の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。
【０４０５】
他の実施態様において、ＣＬＬ１　ＣＡＲは、引用により本明細書に包含させるＷＯ２０１６／０１４５３５号の表２のＣＡＲ分子または抗原結合ドメインを含む。ＣＬＬ－１　ＣＡＲ分子および抗原結合ドメインをコードするアミノ酸およびヌクレオチド配列(例えば、１、２、３ＶＨ　ＣＤＲ；およびKabatまたはChothiaの１、２、３ＶＬ　ＣＤＲを含む)は、ＷＯ２０１６／０１４５３５号に明記される。
【０４０６】
ある実施態様において、ＣＤ３３に対する抗原結合ドメインは、例えば、Bross et al., Clin Cancer Res 7(6):1490-1496 (2001) (Gemtuzumab Ozogamicin, hP67.6),Caron et al., Cancer Res 52(24):6761-6767 (1992) (Lintuzumab, HuM195), Lapusan et al., Invest New Drugs 30(3):1121-1131 (2012) (AVE9633), Aigner et al., Leukemia 27(5): 1107-1115 (2013) (AMG330, CD33 BiTE), Dutour et al., Adv hematol 2012:683065 (2012), and Pizzitola et al., Leukemia doi:10.1038/Lue.2014.62 (2014)に記載の抗体の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。
【０４０７】
ある実施態様において、ＣＤ３３に対する抗原結合ドメインは、引用により本明細書に包含させる、ＵＳ２０１６／００９６８９２Ａ１号に記載の抗体の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。ある実施態様において、ＣＤ３３　ＣＡＲは、引用により本明細書に包含させるＵＳ２０１６／００９６８９２Ａ１号に示すまたは前記配列の何れかと実質的に同一の配列(例えば、前記ＣＤ３３　ＣＡＲ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％またはそれ以上同一)のアミノ酸を含むまたはヌクレオチド配列を有する。他の実施態様において、ＣＤ３３　ＣＡＲ　ＣＡＲまたはその抗原結合ドメインは、引用により本明細書に包含させるＷＯ２０１６／０１４５７６号の表２または９のＣＡＲ分子(例えば、ＣＡＲ３３－１～ＣＡＲ－３３－９の何れか)または抗原結合ドメインまたは前記配列の何れかと実質的に同一の配列(例えば、前記ＣＤ３３　ＣＡＲ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％またはそれ以上同一)を含む。ＣＤ３３　ＣＡＲ分子および抗原結合ドメインをコードするアミノ酸およびヌクレオチド配列(例えば、１、２、３ＶＨ　ＣＤＲ；およびKabatまたはChothiaの１、２、３ＶＬ　ＣＤＲを含む)は、ＷＯ２０１６／０１４５７６号に明記される。
【０４０８】
ある実施態様において、ＧＤ２に対する抗原結合ドメインは、例えば、Mujoo et al., Cancer Res. 47(4):1098-1104 (1987); Cheung et al., Cancer Res 45(6):2642-2649 (1985), Cheung et al., J Clin Oncol 5(9):1430-1440 (1987), Cheung et al., J Clin Oncol 16(9):3053-3060 (1998), Handgretinger et al., Cancer Immunol Immunother 35(3):199-204 (1992)に記載の抗体の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。ある実施態様において、ＧＤ２に対する抗原結合ドメインは、ｍＡｂ　１４.１８、１４Ｇ２ａ、ｃｈ１４.１８、ｈｕ１４.１８、３Ｆ８、ｈｕ３Ｆ８、３Ｇ６、８Ｂ６、６０Ｃ３、１０Ｂ８、ＭＥ３６.１および８Ｈ９から選択される抗体の抗原結合部分であり、例えば、ＷＯ２０１２０３３８８５号、ＷＯ２０１３０４０３７１号、ＷＯ２０１３１９２２９４号、ＷＯ２０１３０６１２７３号、ＷＯ２０１３１２３０６１号、ＷＯ２０１３０７４９１６号およびＷＯ２０１３８５５５２号参照のこと。ある実施態様において、ＧＤ２に対する抗

原結合ドメインは、米国公開２０１００１５０９１０号またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１１１６０１１９号に記載の抗体の抗原結合部分である。

【０４０９】

ある実施態様において、ＢＣＭＡに対する抗原結合ドメインは、例えば、ＰＣＴ公開ＷＯ２０１６／０１４５６５号に記載の、抗体、抗原結合フラグメントまたはＣＡＲの抗原結合部分、例えば、ＣＤＲ、例えば、ＷＯ２０１６／０１４５６５号に記載のＣＡＲ　ＢＣＭＡ－１０の抗原結合部分である。ある実施態様において、ＢＣＭＡに対する抗原結合ドメインは、例えば、ＷＯ２０１６／０１４７８９号に記載の抗体、抗原結合フラグメントまたはＣＡＲの抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。ある実施態様において、ＢＣＭＡに対する抗原結合ドメインは、例えば、ＷＯ２０１２／１６３８０５号、ＷＯ２００１／１２８１２号およびＷＯ２００３／０６２４０１号に記載の、抗体の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。

【０４１０】

他の実施態様において、ＣＡＲ分子は、ここに記載するＢＣＭＡ　ＣＡＲ分子またはＢＣＭＡに対する抗原結合ドメイン、例えば、ＵＳ－２０１６－００４６７２４－Ａ１号またはＷＯ２０１６／０１４５６５号に記載のＢＣＭＡ　ＣＡＲを含む。ある実施態様において、ＢＣＭＡ　ＣＡＲは、引用により本明細書に包含させるＵＳ－２０１６－００４６７２４－Ａ１号のＣＡＲ分子または抗原結合ドメインまたはＷＯ２０１６／０１４５６５号の表１または１６、配列番号２７１または配列番号２７３のまたは前記配列の何れかと実質的に同一の配列(例えば、前記ＢＣＭＡ　ＣＡＲ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％またはそれ以上同一)を含む。ＢＣＭＡ　ＣＡＲ分子および抗原結合ドメインをコードするアミノ酸およびヌクレオチド配列(例えば、１、２、３ＶＨ　ＣＤＲ；およびKabatまたはChothiaの１、２、３ＶＬ　ＣＤＲを含む)は、ＷＯ２０１６／０１４５６５号に明記される。

【０４１１】

ある実施態様において、ＧＦＲアルファ－４　ＣＡＲ抗原に対する抗原結合ドメインは、例えば、引用により本明細書に包含させるＷＯ２０１６／０２５８８０号に記載の抗体の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。ある実施態様において、ＣＡＲ分子は、ＧＦＲアルファ－４　ＣＡＲ、例えば、引用により本明細書に包含させるＷＯ２０１６／０２５８８０号の表２のＣＡＲ分子または抗原結合ドメインまたは前記配列の何れかと実質的に同一の配列(例えば、前記ＧＦＲアルファ－４配列と少なくとも８５％、９０％、９５％またはそれ以上同一)を含む。ＧＦＲアルファ－４　ＣＡＲ分子および抗原結合ドメインをコードするアミノ酸およびヌクレオチド配列(例えば、１、２、３ＶＨ　ＣＤＲ；およびKabatまたはChothiaの１、２、３ＶＬ　ＣＤＲを含む)は、ＷＯ２０１６／０２５８８０号に明記される。

【０４１２】

ある実施態様において、Ｔｎ抗原に対する抗原結合ドメインは、例えば、ＵＳ８,４４０,７９８号 Brooks et al., PNAS 107(22):10056-10061 (2010)およびStone et al., OncoImmunology 1(6):863-873(2012)に記載の抗体の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。

【０４１３】

ある実施態様において、ＰＳＭＡに対する抗原結合ドメインは、例えば、Parker et al., Protein Expr Purif 89(2):136-145 (2013), ＵＳ２０１１０２６８６５６号(J591 ScFv); Frigerio et al, European J Cancer 49(9):2223-2232 (2013) (scFvD2B); ＷＯ２００６１２５４８１号(ｍＡｂｓ　３／Ａ１２、３／Ｅ７および３／Ｆ１１)に記載の抗体の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲおよび一本鎖抗体フラグメント(ｓｃＦｖ　Ａ５およびＤ７)である。

【０４１４】

ある実施態様において、ＲＯＲ１に対する抗原結合ドメインは、例えば、Hudecek et al., Clin Cancer Res 19(12):3153-3164 (2013)；ＷＯ２０１１１５９８４７号；および

ＵＳ２０１３０１０１６０７号に記載の抗体の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。
【０４１５】
ある実施態様において、ＦＬＴ３に対する抗原結合ドメインは、例えば、ＷＯ２０１１０７６９２２号、ＵＳ５７７７０８４号、ＥＰ０７５４２３０号、ＵＳ２００９０２９７５２９号およびいくつかの市販カタログ抗体(Ｒ＆Ｄ、ebiosciences、Abcam)に記載の抗体の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。
【０４１６】
ある実施態様において、ＴＡＧ７２に対する抗原結合ドメインは、例えば、Hombach et al., Gastroenterology 113(4):1163-1170 (1997);およびAbcam ab691に記載の抗体の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。
【０４１７】
ある実施態様において、ＦＡＰに対する抗原結合ドメインは、例えば、Ostermann et al., Clinical Cancer Research 14:4584-4592 (2008) (FAP5), 米国特許２００９／０３０４７１８号；シブロツズマブ(例えば、Hofheinz et al., Oncology Research and Treatment 26(1), 2003参照);およびTran et al., J Exp Med 210(6):1125-1135 (2013)に記載の抗体の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。
【０４１８】
ある実施態様において、ＣＤ３８に対する抗原結合ドメインは、ダラツムマブ(例えば、Groen et al., Blood 116(21):1261-1262 (2010)；ＭＯＲ２０２(例えば、ＵＳ８,２６３,７４６号参照)；またはＵＳ８,３６２,２１１号に記載の抗体の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。
【０４１９】
ある実施態様において、ＣＤ４４ｖ６に対する抗原結合ドメインは、例えば、Casucci et al., Blood 122(20):3461-3472 (2013)に記載の抗体の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。
【０４２０】
ある実施態様において、ＣＥＡに対する抗原結合ドメインは、例えば、Chmielewski et al., Gastoenterology 143(4):1095-1107 (2012)に記載の抗体の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。
【０４２１】
ある実施態様において、ＥＰＣＡＭに対する抗原結合ドメインは、ＭＴ１１０、ＥｐＣＡＭ－ＣＤ３二特異的Ａｂ(例えば、clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00635596三種尾)；エドレコロマブ；３６２２Ｗ９４；ＩＮＧ－１；およびアデカツムマブ(ＭＴ２０１)から選択される抗体の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲＳである。
【０４２２】
ある実施態様において、ＰＲＳＳ２１に対する抗原結合ドメインは、米国特許８,０８０,６５０号に記載の抗体の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。
【０４２３】
ある実施態様において、Ｂ７Ｈ３に対する抗原結合ドメインは、抗体ＭＧＡ２７１(Macrogenics)の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。
【０４２４】
ある実施態様において、ＫＩＴに対する抗原結合ドメインは、例えば、ＵＳ７９１５３９１号、ＵＳ２０１２０２８８５０６号およびいくつかの市販カタログ抗体に記載の抗体の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。
【０４２５】
ある実施態様において、ＩＬ－１３Ｒａ２に対する抗原結合ドメインは、例えば、ＷＯ２００８／１４６９１１号、ＷＯ２００４０８７７５８号、いくつかの市販カタログ抗体およびＷＯ２００４０８７７５８号に記載の抗体の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。
【０４２６】

ある実施態様において、ＣＤ３０に対する抗原結合ドメインは、例えば、ＵＳ７０９０８４３Ｂ１号およびＥＰ０８０５８７１号に記載の抗体の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。

【０４２７】

ある実施態様において、ＧＤ３に対する抗原結合ドメインは、例えば、ＵＳ７２５３２６３号、ＵＳ８,２０７,３０８号、ＵＳ２０１２０２７６０４６号、ＥＰ１０１３７６１号、ＷＯ２００５０３５５７７号およびＵＳ６４３７０９８号に記載の抗体の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。

【０４２８】

ある実施態様において、ＣＤ１７１に対する抗原結合ドメインは、例えば、Hong et al., J Immunother 37(2):93-104 (2014)に記載の抗体の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。

【０４２９】

ある実施態様において、ＩＬ－１１Ｒａに対する抗原結合ドメインは、Abcam(cat# ab55262)またはNovus Biologicalss(cat# EPR5446)から入手可能な抗体の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。他の実施態様において、ＩＬ－１１Ｒａに対する抗原結合ドメインは、ペプチドである、例えば、Huang et al., Cancer Res 72(1):271-281 (2012)参照。

【０４３０】

ある実施態様において、ＰＳＣＡに対する抗原結合ドメインは、例えば、Morgenroth et al., Prostate 67(10):1121-1131 (2007) (scFv 7F5); Nejatollahi et al., J of Oncology 2013(2013), article ID 839831 (scFv C5-II)；および米国特許公開２００９０３１１８１号に記載の抗体の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。

【０４３１】

ある実施態様において、ＶＥＧＦＲ２に対する抗原結合ドメインは、例えば、Chinnasamy et al., J Clin Invest 120(11):3953-3968 (2010)に記載の抗体の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。

【０４３２】

ある実施態様において、ルイスＹに対する抗原結合ドメインは、例えば、Kelly et al., Cancer Biother Radiopharm 23(4):411-423 (2008) (hu3S193 Ab (scFvs)); Dolezal et al., Protein Engineering 16(1):47-56 (2003) (NC10 scFv)に記載の抗体の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。

【０４３３】

ある実施態様において、ＣＤ２４に対する抗原結合ドメインは、例えば、Maliar et al., Gastroenterology 143(5):1375-1384 (2012)に記載の抗体の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。

【０４３４】

ある実施態様において、ＰＤＧＦＲ－ベータに対する抗原結合ドメインは、抗体Abcam ab32570の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。

【０４３５】

ある実施態様において、ＳＳＥＡ－４に対する抗原結合ドメインは、抗体ＭＣ８１３(Cell Signaling)または他の市販抗体の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。

【０４３６】

ある実施態様において、ＣＤ２０に対する抗原結合ドメインは、抗体リツキシマブ、オファツムマブ、オクレリズマブ、ベルツズマブまたはＧＡ１０１の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。

【０４３７】

ある実施態様において、葉酸受容体アルファに対する抗原結合ドメインは、抗体ＩＭＧＮ８５３またはＵＳ２０１２０００９１８１号；ＵＳ４８５１３３２号(ＬＫ２６)：ＵＳ５９５２４８４号に記載の抗体の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。

【０４３８】

ある実施態様において、ＥＲＢＢ２(Ｈｅｒ２／ｎｅｕ)に対する抗原結合ドメインは、抗体トラスツズマブまたはペルツズマブの抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。

【０４３９】

ある実施態様において、ＭＵＣ１に対する抗原結合ドメインは、抗体ＳＡＲ５６６６５８の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。

【０４４０】

ある実施態様において、ＥＧＦＲに対する抗原結合ドメインは、抗体セツキシマブ、パニツムマブ、ザルツムマブ、ニモツズマブまたはマツズマブの抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。

【０４４１】

ある実施態様において、ＮＣＡＭに対する抗原結合ドメインは、抗体クローン２－２Ｂ：ＭＡＢ５３２４(EMD Millipore)の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。

【０４４２】

ある実施態様において、エフリンＢ２に対する抗原結合ドメインは、例えば、Abengozar et al., Blood 119(19):4565-4576 (2012)に記載の抗体の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。

【０４４３】

ある実施態様において、ＩＧＦ－Ｉ受容体に対する抗原結合ドメインは、例えば、ＵＳ８３４４１１２Ｂ２号；ＥＰ２３２２５５０Ａ１号；ＷＯ２００６／１３８３１５号またはＰＣＴ／ＵＳ２００６／０２２９９５号に記載の抗体の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。

【０４４４】

ある実施態様において、ＣＡＩＸに対する抗原結合ドメインは、抗体クローン３０３１２３(R&D Systems)の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。

【０４４５】

ある実施態様において、ＬＭＰ２に対する抗原結合ドメインは、例えば、ＵＳ７,４１０,６４０号またはＵＳ２００５０１２９７０１号に記載の抗体の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。

【０４４６】

ある実施態様において、ｇｐ１００に対する抗原結合ドメインは、抗体ＨＭＢ４５、ＮＫＩベータＢまたはＷＯ２０１３１６５９４０号またはＵＳ２０１３０２９５００７号に記載の抗体の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。

【０４４７】

ある実施態様において、チロシナーゼに対する抗原結合ドメインは、例えば、ＵＳ５８４３６７４号；またはＵＳ１９９５０５０４０４８号に記載の抗体の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。

【０４４８】

ある実施態様において、ＥｐｈＡ２に対する抗原結合ドメインは、例えば、Yu et al., Mol Ther 22(1):102-111 (2014)に記載の抗体の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。

【０４４９】

ある実施態様において、ＧＤ３に対する抗原結合ドメインは、例えば、ＵＳ７２５３２６３号、ＵＳ８,２０７,３０８号、ＵＳ２０１２０２７６０４６号、ＥＰ１０１３７６１Ａ３号、２０１２０２７６０４６号ＷＯ２００５０３５５７７号またはＵＳ６４３７０９８号に記載の抗体の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。

【０４５０】

ある実施態様において、フコシルＧＭ１に対する抗原結合ドメインは、例えば、ＵＳ２０１００２９７１３８号；またはＷＯ２００７／０６７９９２号に記載の抗体の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。

【０４５１】

ある実施態様において、ｓＬｅに対する抗原結合ドメインは、抗体Ｇ１９３(ルイスＹ

に対する)の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲであり、Scott AM et al, Cancer Res 60: 3254-61 (2000), also as described in Neeson et al, J Immunol May 2013 190 (Meeting Abstract Supplement) 177.10参照。

【０４５２】

ある実施態様において、ＧＭ３に対する抗原結合ドメインは、抗体ＣＡ　２５２３４４９(ｍＡｂ　１４Ｆ７)の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。

【０４５３】

ある実施態様において、ＨＭＷＭＡＡに対する抗原結合ドメインは、例えば、Kmiecik et al., Oncoimmunology 3(1):e27185 (2014)(PMID: 24575382)(mAb9.2.27)；ＵＳ６５２８４８１号；ＷＯ２０１００３３８６６号；またはＵＳ２０１４０００４１２４号に記載の抗体の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。

【０４５４】

ある実施態様において、ｏ－アセチル－ＧＤ２に対する抗原結合ドメインは、抗体８Ｂ６の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。

【０４５５】

ある実施態様において、ＴＥＭ１／ＣＤ２４８に対する抗原結合ドメインは、例えば、Marty et al., Cancer Lett 235(2):298-308 (2006); Zhao et al., J Immunol Methods 363(2):221-232 (2011)に記載の抗体の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。

【０４５６】

ある実施態様において、ＣＬＤＮ６に対する抗原結合ドメインは、抗体ＩＭＡＢ０２７(Ganymed Pharmaceuticals)の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲであり、例えば、clinicaltrial.gov/show/NCT02054351参照。

【０４５７】

ある実施態様において、ＴＳＨＲに対する抗原結合ドメインは、例えば、ＵＳ８,６０３,４６６号；ＵＳ８,５０１,４１５号；またはＵＳ８,３０９,６９３号に記載の抗体の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。

【０４５８】

ある実施態様において、ＧＰＲＣ５Ｄに対する抗原結合ドメインは、抗体ＦＡＢ６３００Ａ(R&D Systems)；またはＬＳ－Ａ４１８０(Lifespan Biosciences)の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。

【０４５９】

ある実施態様において、ＣＤ９７に対する抗原結合ドメインは、例えば、ＵＳ６,８４６,９１１；de Groot et al., J Immunol 183(6):4127-4134 (2009)に記載の抗体；またはＲ＆Ｄからの抗体：ＭＡＢ３７３４の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。

【０４６０】

ある実施態様において、ＡＬＫに対する抗原結合ドメインは、例えば、Mino-Kenudson et al., Clin Cancer Res 16(5):1561-1571 (2010)に記載の抗体の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。

【０４６１】

ある実施態様において、ポリシアル酸に対する抗原結合ドメインは、例えば、Nagae et al., J Biol Chem 288(47):33784-33796 (2013)に記載の抗体の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。

【０４６２】

ある実施態様において、ＰＬＡＣ１に対する抗原結合ドメインは、例えば、Ghods et al., Biotechnol Appl Biochem 2013 doi:10.1002/bab.1177に記載の抗体の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。

【０４６３】

ある実施態様において、ＧｌｏｂｏＨに対する抗原結合ドメインは、抗体ＶＫ９；または、例えば、Kudryashov V et al, Glycoconj J.15(3):243-9 (1998), Lou et al., Proc Natl Acad Sci USA 111(7):2482-2487 (2014) ; MBr1: Bremer E-G et al. J Biol Che

m 259:14773-14777 (1984)に記載の抗体の抗原結合部分である。
【０４６４】
ある実施態様において、ＮＹ－ＢＲ－１に対する抗原結合ドメインは、例えば、Jager et al., Appl Immunohistochem Mol Morphol 15(1):77-83 (2007)に記載の抗体の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。
【０４６５】
ある実施態様において、ＷＴ－１に対する抗原結合ドメインは、例えば、Dao et al., Sci Transl Med 5(176):176ra33 (2013)；またはＷＯ２０１２／１３５８５４号に記載の抗体の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。
【０４６６】
ある実施態様において、ＭＡＧＥ－Ａ１に対する抗原結合ドメインは、例えば、Willemsen et al., J Immunol 174(12):7853-7858 (2005)に記載の抗体の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである(ＴＣＲ様ｓｃＦｖ)。
【０４６７】
ある実施態様において、精子タンパク質１７に対する抗原結合ドメインは、例えば、Song et al., Target Oncol 2013 Aug 14 (PMID: 23943313); Song et al., Med Oncol 29(4):2923-2931 (2012)に記載の抗体の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。
【０４６８】
ある実施態様において、Ｔｉｅ　２に対する抗原結合ドメインは、抗体ＡＢ３３(Cell Signaling Technology)の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。
【０４６９】
ある実施態様において、ＭＡＤ－ＣＴ－２に対する抗原結合ドメインは、例えば、ＰＭＩＤ：２４５０９５２；ＵＳ７６３５７５３号に記載の抗体の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。
【０４７０】
ある実施態様において、Ｆｏｓ関連抗原１に対する抗原結合ドメインは、抗体１２Ｆ９(Novus Biologicalsｓ)の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。
【０４７１】
ある実施態様において、メランＡ／ＭＡＲＴ１に対する抗原結合ドメインは、ＥＰ２５１４７６６Ａ２号；またはＵＳ７,７４９,７１９号に記載の抗体の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。
【０４７２】
ある実施態様において、肉腫転座切断点に対する抗原結合ドメインは、例えば、Luo et al, EMBO Mol. Med. 4(6):453-461 (2012)に記載の抗体の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。
【０４７３】
ある実施態様において、ＴＲＰ－２に対する抗原結合ドメインは、例えば、Wang et al, J Exp Med. 184(6):2207-16 (1996)に記載の抗体の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。
【０４７４】
ある実施態様において、ＣＹＰ１Ｂ１に対する抗原結合ドメインは、例えば、Maecker et al, Blood 102 (9): 3287-3294 (2003)に記載の抗体の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。
【０４７５】
ある実施態様において、ＲＡＧＥ－１に対する抗原結合ドメインは、抗体ＭＡＢ５３２８(EMD Millipore)の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。
【０４７６】
ある実施態様において、ヒトテロメラーゼ逆転写酵素に対する抗原結合ドメインは、抗体cat no: LS-B95-100(Lifespan Biosciences)の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。
【０４７７】

ある実施態様において、腸カルボキシルエステラーゼに対する抗原結合ドメインは、抗体４Ｆ１２：cat no: LS-B6190-50(Lifespan Biosciences)の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。

【０４７８】

ある実施態様において、ｍｕｔ　ｈｓｐ７０－２に対する抗原結合ドメインは、抗体Lifespan Biosciences：モノクローナル：cat no: LS-C133261-100(Lifespan Biosciences)の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。

【０４７９】

ある実施態様において、ＣＤ７９ａに対する抗原結合ドメインは、Abcamから入手可能な抗体抗ＣＤ７９ａ抗体[ＨＭ４７／Ａ９](ａｂ３１２１)；Cell Signalling Technologyから入手可能な抗体ＣＤ７９Ａ抗体＃３３５１；またはSigma Aldrichから入手可能なウサギにおいて産生した抗ＣＤ７９Ａ抗体である抗体ＨＰＡ０１７７４８の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。

【０４８０】

ある実施態様において、ＣＤ７９ｂに対する抗原結合ドメインは、抗体ポラツズマブベドチン、Dornan et al., “Therapeutic potential of an anti-CD79b antibody-drug conjugate, anti-CD79b-vc-MMAE, for the treatment of non-Hodgkin lymphoma” Blood. 2009 Sep 24;114(13):2721-9. doi: 10.1182/blood-2009-02-205500. Epub 2009 Jul 24に記載の抗ＣＤ７９ｂまたは“4507 Pre-Clinical Characterization of T Cell-Dependent Bispecific Antibody Anti-CD79b/CD3 As a Potential Therapy for B Cell Malignancies” Abstracts of 56th ASH Annual Meeting and Exposition, San Francisco, CA December 6-9 2014に記載の二特異的抗体抗ＣＤ７９ｂ／ＣＤ３の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。

【０４８１】

ある実施態様において、ＣＤ７２に対する抗原結合ドメインは、Myers, and Uckun, “An anti-CD72 immunotoxin against therapy-refractory B-lineage acute lymphoblastic leukemia.” Leuk Lymphoma. 1995 Jun;18(1-2):119-22, or anti-CD72 (10D6.8.1, mIgG1) described in Polson et al., “Antibody-Drug Conjugates for the Treatment of Non-Hodgkin's Lymphoma: Target and Linker-Drug Selection” Cancer Res March 15, 2009 69; 2358に記載の抗体Ｊ３－１０９の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。

【０４８２】

ある実施態様において、ＬＡＩＲ１に対する抗原結合ドメインは、ProSpecから入手可能な抗体ＡＮＴ－３０１　ＬＡＩＲ１抗体；またはBioLegendから入手可能な抗ヒトＣＤ３０５(ＬＡＩＲ１)抗体の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。

【０４８３】

ある実施態様において、ＦＣＡＲに対する抗原結合ドメインは、Sino Biological Inc.から入手可能な抗体ＣＤ８９／ＦＣＡＲ抗体(Catalog#10414-H08H)の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。

【０４８４】

ある実施態様において、ＬＩＬＲＡ２に対する抗原結合ドメインは、Abnovaから入手可能な抗体ＬＩＬＲＡ２モノクローナル抗体(Ｍ１７)、クローン３Ｃ７またはLifespan Biosciencesから入手可能なマウス抗ＬＩＬＲＡ２抗体、モノクローナル(２Ｄ７)の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。

【０４８５】

ある実施態様において、ＣＤ３００ＬＦに対する抗原結合ドメインは、BioLegendから入手可能な抗体マウス抗ＣＭＲＦ３５様分子１抗体、モノクローナル[ＵＰ－Ｄ２]またはR&D Systemsから入手可能なラット抗ＣＭＲＦ３５様分子１抗体、モノクローナル[２３４９０３]の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。

【０４８６】

ある実施態様において、ＣＬＥＣ１２Ａに対する抗原結合ドメインは、Noordhuis et a

l., “Targeting of CLEC12A In Acute Myeloid Leukemia by Antibody-Drug-Conjugates and Bispecific CLL-1xCD3 BiTE Antibody” 53rd ASH Annual Meeting and Exposition, December 10-13, 2011, and MCLA-117 (Merus)に記載の抗体二特異的Ｔ細胞アンガジェ(ＢｉＴＥ)ｓｃＦｖ抗体およびＡＤＣの抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。

【０４８７】

ある実施態様において、ＢＳＴ２(ＣＤ３１７とも称する)に対する抗原結合ドメインは、Antibodies-Onlineから入手可能な抗体マウス抗ＣＤ３１７抗体、モノクローナル[３Ｈ４]またはR&D Systemsから入手可能なマウス抗ＣＤ３１７抗体、モノクローナル[６９６７３９]の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。

【０４８８】

ある実施態様において、ＥＭＲ２(ＣＤ３１２とも称する)に対する抗原結合ドメインは、Lifespan Biosciencesから入手可能な抗体マウス抗ＣＤ３１２抗体、モノクローナル[ＬＳ－Ｂ８０３３]またはR&D Systemsから入手可能なマウス抗ＣＤ３１２抗体、モノクローナル[４９４０２５]の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。

【０４８９】

ある実施態様において、ＬＹ７５に対する抗原結合ドメインは、EMD Milliporeから入手可能な抗体マウス抗リンパ球抗原７５抗体、モノクローナル[ＨＤ３０]またはLife Technologiesから入手可能なマウス抗リンパ球抗原７５抗体、モノクローナル[Ａ１５７９７]の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。

【０４９０】

ある実施態様において、ＧＰＣ３に対する抗原結合ドメインは、Nakano K, Ishiguro T, Konishi H, et al. Generation of a humanized anti-glypican 3 antibody by CDR grafting and stability optimization. Anticancer Drugs. 2010 Nov;21(10):907-916に記載の抗体ｈＧＣ３３、ＨＮ３またはＹＰ７の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲであり、これら全３つは、Feng et al., “Glypican-3 antibodies: a new therapeutic target for liver cancer.” FEBS Lett. 2014 Jan 21;588(2):377-82に記載される。

【０４９１】

ある実施態様において、ＦＣＲＬ５に対する抗原結合ドメインは、Elkins et al., “FcRL5 as a target of antibody-drug conjugates for the treatment of multiple myeloma” Mol Cancer Ther. 2012 Oct;11(10):2222-32に記載の抗ＦｃＲＬ５抗体の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。

【０４９２】

ある実施態様において、ＩＧＬＬ１に対する抗原結合ドメインは、Lifespan Biosciencesから入手可能な抗体マウス抗免疫グロブリンラムダ様ポリペプチド１抗体、モノクローナル[ＡＴ１Ｇ４]、BioLegendから入手可能なマウス抗免疫グロブリンラムダ様ポリペプチド１抗体、モノクローナル[ＨＳＬ１１]の抗原結合部分、例えば、ＣＤＲである。

【０４９３】

ある実施態様において、抗原結合ドメインは、上記抗体からの１、２、３(例えば、全３)重鎖ＣＤＲ、ＨＣ　ＣＤＲ１、ＨＣ　ＣＤＲ２およびＨＣ　ＣＤＲ３および／または上記抗体からの１、２、３(例えば、全３)軽鎖ＣＤＲ、ＬＣ　ＣＤＲ１、ＬＣ　ＣＤＲ２およびＬＣ　ＣＤＲ３を含む。ある実施態様において、抗原結合ドメインは、上記抗体の重鎖可変領域および／または可変軽鎖領域を含む。

【０４９４】

他の態様において、抗原結合ドメインは、ヒト化抗体または抗体フラグメントを含む。ある態様において、非ヒト抗体は、抗体の特定の配列または領域が、ヒトにおいて天然に産生される抗体またはそのフラグメントとの類似性を高めるように修飾されて、ヒト化されている。ある態様において、抗原結合ドメインはヒト化されている。

【０４９５】

二特異的ＣＡＲ

ある実施態様において、抗原結合ドメインは、二または多特異的分子(例えば、多特異

的抗体分子)である。ある実施態様において、多特異的抗体分子は、二特異的抗体分子である。二特異的抗体は、２を超える抗原に特異性を有しない。二特異的抗体分子は、第一エピトープに結合特異性を有する第一免疫グロブリン可変ドメイン配列および第二エピトープに結合特異性を有する第二免疫グロブリン可変ドメイン配列により特徴付けられる。ある実施態様において、第一および第二エピトープは、同じ抗原、例えば、同じタンパク質(または多量体タンパク質のサブユニット)にある。ある実施態様において、第一および第二エピトープは重複する。ある実施態様において、第一および第二エピトープは重複しない。ある実施態様において、第一および第二エピトープは異なる抗原、例えば、異なるタンパク質(または多量体タンパク質の異なるサブユニット)にある。ある実施態様において、二特異的抗体分子は、第一エピトープに結合特異性を有する重鎖可変ドメイン配列および軽鎖可変ドメイン配列ならびに第二エピトープに結合特異性を有する重鎖可変ドメイン配列および軽鎖可変ドメイン配列を含む。ある実施態様において、二特異的抗体分子は、第一エピトープに結合特異性を有する半抗体および第二エピトープに結合特異性を有する半抗体を含む。ある実施態様において、二特異的抗体分子は、第一エピトープに結合特異性を有する半抗体またはそのフラグメントおよび第二エピトープに結合特異性を有する半抗体またはそのフラグメントを含む。ある実施態様において、二特異的抗体分子は、第一エピトープに結合特異性を有するｓｃＦｖまたはそのフラグメントおよび第二エピトープに結合特異性を有するｓｃＦｖまたはそのフラグメントを含む。

【０４９６】

ある実施態様において、抗体分子は多特異的(例えば、二特異的または三特異的)抗体分子である。このような分子は、例えば、ＵＳ５６３７４８１号に記載の、二特異的融合タンパク質、例えば、２ｓｃＦｖとその間の親水性らせんペプチドリンカーおよび完全定常領域を含む発現構築物；例えば、ＵＳ５８３７８２１号に記載の、二量体化して二特異的／多価分子を形成できる、ペプチドスペーサーにより抗体ヒンジ領域およびＣＨ３領域にさらに結合した、ＶＬ鎖およびＶＨ鎖に結合したミニボディ構築物；例えば、ＵＳ５８６４０１９号に記載の、ペプチド結合により環境可能基にＣ末端で結合し、さらにＶＬドメインと結合して一連のＦＶ(またはｓｃＦｖ)を形成する、ＶＨドメイン(またはファミリーメンバーのＶＬドメイン)のストリング；および例えば、ＵＳ５８６９６２０号に記載の、ｓｃＦＶまたは二重特異性抗体タイプ形式を使用して、例えば、ホモ二価、ヘテロ二価、三価および四価構造を形成する、非共有結合または化学架橋により多価構造に合わせられたペプチドリンカーにより結合したＶＨおよびＶＬ両ドメインを有する一本鎖結合ポリペプチドを含むが、これらに限定されない。上記引用特許の内容は、その全体を引用により本明細書に包含させる。

【０４９７】

二特異的抗体分子の各抗体または抗体フラグメント(例えば、ｓｃＦｖ)内で、ＶＨはＶＬの上流でも下流でもよい。ある実施態様において、上流抗体または抗体フラグメント(例えば、ｓｃＦｖ)は、ＶＨ(VH_1)がＶＬ(VL_1)の上流に配置され、下流抗体または抗体フラグメント(例えば、ｓｃＦｖ)はＶＬ(VL_2)がＶＨ(VH_2)の上流に配置され、その結果、全体的二特異的抗体分子は配置$VH_1-VL_1-VL_2-VH_2$を有する。他の実施態様において、上流抗体または抗体フラグメント(例えば、ｓｃＦｖ)は、ＶＬ(VL_1)がＶＨ(VH_1)の上流に配置され、下流抗体または抗体フラグメント(例えば、ｓｃＦｖ)は、ＶＨ(VH_2)がＶＬ(VL_2)の上流に配置され、その結果、全体的二特異的抗体分子は配置$VL_1-VH_1-VH_2-VL_2$を有する。所望により、リンカーは、２抗体または抗体フラグメント(例えば、ｓｃＦｖｓ)間、例えば、構築物が$VH_1-VL_1-VL_2-VH_2$として配置されるならばVL_1およびVL_2間または構築物が$VL_1-VH_1-VH_2-VL_2$として配置されるならばVH_1およびVH_2間に配置される。リンカーは、ここに記載のリンカー、例えば、(Gly_4-Ser)nリンカー(ここで、ｎは１、２、３、４、５または６、好ましくは４である)であり得る(配列番号８９０)。一般に、２ｓｃＦｖ間のリンカーは、２ｓｃＦｖのドメイン間の誤対合を避けるのに十分長くなければならない。所望により、リンカーは、第一ｓｃＦｖのＶＬおよびＶＨの間に配置

する。所望により、リンカーは、第二ｓｃＦｖのＶＬおよびＶＨの間に配置する。複数リンカーを有する構築物において、任意の２以上のリンカーは同一でも異なってもよい。従って、ある実施態様において、二特異的ＣＡＲはＶＬ、ＶＨおよび所望により１以上のリンカーを、ここに記載する配置で含む

【０４９８】

膜貫通ドメイン

膜貫通ドメインに関して、種々の実施態様において、本発明のキメラ分子(例えば、ＣＡＲ)は、キメラ分子の細胞外ドメインに結合した膜貫通ドメインを含むように、設計され得る。膜貫通ドメインは、膜貫通領域に隣接した１以上のさらなるアミノ酸、例えば、該膜貫通タンパク質が由来するタンパク質の細胞外領域と関連する１以上のアミノ酸(例えば、細胞外領域の１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０から最大１５アミノ酸)および／または該膜貫通タンパク質が由来するタンパク質の細胞内領域と関連する１以上のさらなるアミノ酸(例えば、細胞内領域の１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０から最大１５アミノ酸)を含み得る。ある態様において、膜貫通ドメインは、キメラタンパク質(例えば、ＣＡＲ)の他のドメインの１つと関連するものであり、例えば、ある実施態様において、膜貫通ドメインは、シグナル伝達ドメイン、共刺激ドメインまたはヒンジドメインが由来するのと同じタンパク質由来であり得る。他の態様において、膜貫通ドメインは、キメラタンパク質(例えば、ＣＡＲ)の任意の他のドメインが由来するものと同じタンパク質に由来しない。ある場合、膜貫通ドメインは、このようなドメインの同一または異なる表面膜タンパク質の膜貫通ドメインとの結合を避ける、例えば、受容体複合体の他のメンバーとの相互作用を最小化するために、選択するかまたはアミノ酸置換により修飾され得る。ある態様において、膜貫通ドメインは、ＣＡＲ発現細胞の細胞表面の他のＣＡＲとホモ二量体化できる。異なる態様において、膜貫通ドメインのアミノ酸配列は、同じＣＡＲ発現細胞に存在する天然結合パートナーの結合ドメインとの相互作用を最小化するために、修飾または置換され得る。

【０４９９】

膜貫通ドメインは天然起源または組み換え起源に由来し得る。起源が天然であるとき、ドメインは任意の膜結合または膜貫通タンパク質由来であり得る。ある態様において、膜貫通ドメインは、ＣＡＲが標的と結合しているときはいつでも細胞内ドメインにシグナル伝達できる。本発明で特に有用な膜貫通ドメインは、少なくとも例えば、Ｔ細胞受容体のアルファ、ベータまたはゼータ鎖、ＣＤ２８、ＣＤ２７、ＣＤ３イプシロン、ＣＤ４５、ＣＤ４、ＣＤ５、ＣＤ８、ＣＤ９、ＣＤ１６、ＣＤ２２、ＣＤ３３、ＣＤ３７、ＣＤ６４、ＣＤ８０、ＣＤ８６、ＣＤ１３４、ＣＤ１３７、ＣＤ１５４の膜貫通領域を含み得る。ある実施態様において、膜貫通ドメインは、少なくとも、例えば、ＫＩＲＤＳ２、ＯＸ４０、ＣＤ２、ＣＤ２７、ＬＦＡ－１(ＣＤ１１ａ、ＣＤ１８)、ＩＣＯＳ(ＣＤ２７８)、４－１ＢＢ(ＣＤ１３７)、ＧＩＴＲ、ＣＤ４０、ＢＡＦＦＲ、ＨＶＥＭ(ＬＩＧＨＴＲ)、ＳＬＡＭＦ７、ＮＫｐ８０(ＫＬＲＦ１)、ＮＫｐ４４、ＮＫｐ３０、ＮＫｐ４６、ＣＤ１６０、ＣＤ１９、ＩＬ２Ｒベータ、ＩＬ２Ｒガンマ、ＩＬ７Ｒα、ＩＴＧＡ１、ＶＬＡ１、ＣＤ４９ａ、ＩＴＧＡ４、ＩＡ４、ＣＤ４９Ｄ、ＩＴＧＡ６、ＶＬＡ－６、ＣＤ４９ｆ、ＩＴＧＡＤ、ＣＤ１１ｄ、ＩＴＧＡＥ、ＣＤ１０３、ＩＴＧＡＬ、ＣＤ１１ａ、ＬＦＡ－１、ＩＴＧＡＭ、ＣＤ１１ｂ、ＩＴＧＡＸ、ＣＤ１１ｃ、ＩＴＧＢ１、ＣＤ２９、ＩＴＧＢ２、ＣＤ１８、ＬＦＡ－１、ＩＴＧＢ７、ＴＮＦＲ２、ＤＮＡＭ１(ＣＤ２２６)、ＳＬＡＭＦ４(ＣＤ２４４、２Ｂ４)、ＣＤ８４、ＣＤ９６(Ｔａｃｔｉｌｅ)、ＣＥＡＣＡＭ１、ＣＲＴＡＭ、Ｌｙ９(ＣＤ２２９)、ＣＤ１６０(ＢＹ５５)、ＰＳＧＬ１、ＣＤ１００(ＳＥＭＡ４Ｄ)、ＳＬＡＭＦ６(ＮＴＢ－Ａ、Ｌｙ１０８)、ＳＬＡＭ(ＳＬＡＭＦ１、ＣＤ１５０、ＩＰＯ－３)、ＢＬＡＭＥ(ＳＬＡＭＦ８)、ＳＥＬＰＬＧ(ＣＤ１６２)、ＬＴＢＲ、ＰＡＧ／Ｃｂｐ、ＮＫＧ２ＤまたはＮＫＧ２Ｃの膜貫通領域を含み得る。

【０５００】

ある場合、膜貫通ドメインは、ヒンジ、例えば、ヒトタンパク質からのヒンジにより、ＣＡＲの細胞外領域、例えば、ＣＡＲの抗原結合ドメインに結合させ得る。例えば、ある

実施態様において、ヒンジは、ヒトＩｇ(免疫グロブリン)ヒンジ(例えば、ＩｇＧ４ヒンジ、ＩｇＤヒンジ)、ＧＳリンカー(例えば、ＧＳここに記載するリンカー)、ＫＩＲ２ＤＳ２ヒンジまたはＣＤ８ａヒンジであり得る。ある実施態様において、ヒンジまたはスペーサーは、配列番号４のアミノ酸配列を含む(例えば、それからなる)。ある態様において、膜貫通ドメインは、配列番号１２の膜貫通ドメインを含む(例えば、それからなる)。

【０５０１】

ある実施態様において、コード膜貫通ドメインは、配列番号１２のアミノ酸配列に少なくとも１、２または３修飾を有するが、修飾が２０、１０または５を超えないＣＤ８膜貫通ドメインのアミノ酸配列または配列番号１２のアミノ酸配列と９５～９９％同一性を有する配列を含む。ある実施態様において、コード膜貫通ドメインは、配列番号１２の配列を含む。

【０５０２】

他の実施態様において、ＣＡＲ分子をコードする核酸は、例えば、配列番号１３の配列またはそれと９５～９９％同一性を有する配列を含む、ＣＤ８膜貫通ドメインのヌクレオチド配列を含む。

【０５０３】

ある実施態様において、コード抗原結合ドメインは、ヒンジ領域により膜貫通ドメインに結合される。ある実施態様において、コードヒンジ領域は、ＣＤ８ヒンジのアミノ酸配列、例えば、配列番号４；またはＩｇＧ４ヒンジのアミノ酸配列、例えば、配列番号６または配列番号４または６と９５～９９％同一性を有する配列を含む。他の実施態様において、ヒンジ領域をコードする核酸配列は、それぞれＣＤ８ヒンジまたはＩｇＧ４ヒンジに対応する配列番号５の配列または配列番号７または配列番号５または７と９５～９９％同一性を有する配列を含む。

【０５０４】

ある態様において、ヒンジまたはスペーサーは、ＩｇＧ４ヒンジを含む。例えば、ある実施態様において、ヒンジまたはスペーサーは、アミノ酸配列ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGKM(配列番号６)のヒンジを含む。

【０５０５】

ある実施態様において、ヒンジまたはスペーサーは、GAGAGCAAGTACGGCCCTCCCTGCCCCCCTTGCCCTGCCCCCGAGTTCCTGGGCGGACCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGGACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCCAGGAGGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCCGGGAGGAGCAGTTCAATAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAATACAAGTGTAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCCAGCAGCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTCGGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCCAAGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCCGGCTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAGGGCAACGTCTTTAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGGCAAGATG(配列番号７)のヌクレオチド配列によりコードされるヒンジを含む。

【０５０６】

ある態様において、ヒンジまたはスペーサーは、ＩｇＤヒンジを含む。例えば、ある実施態様において、ヒンジまたはスペーサーは、アミノ酸配列RWPESPKAQASSVPTAQPQAEGSLAKATTAPATTRNTGRGGEEKKKEKEKEEQEERETKTPECPSHTQPLGVYLLTPAVQDLWLRDKATFTCFVVGSDLKDAHLTWEVAGKVPTGGVEEGLLERHSNGSQSQHSRLTLPRSLWNAGTSVTCTLNHPSLPPQRLMALREPAAQAPVKLSLNLLASSDPPEAASWLLCEVSGFSPPNILLMWLEDQREVNTSGFAPARPPPQPGSTTFWAWSVLRVPAPPSPQPATYTCVVSHEDSRTLLNASRSLEVSYVTDH(配列番号８)のヒンジを含む。

【０５０７】

ある実施態様において、ヒンジまたはスペーサーは、AGGTGGCCCGAAAGTCCCAAGGCCCAGGCA

TCTAGTGTTCCTACTGCACAGCCCCAGGCAGAAGGCAGCCTAGCCAAAGCTACTACTGCACCTGCCACTACGCGCAATAC
TGGCCGTGGCGGGGAGGAGAAGAAAAAGGAGAAAGAGAAAGAAGAACAGGAAGAGAGGGAGACCAAGACCCCTGAATGTC
CATCCCATACCCAGCCGCTGGGCGTCTATCTCTTGACTCCCGCAGTACAGGACTTGTGGCTTAGAGATAAGGCCACCTTT
ACATGTTTCGTCGTGGGCTCTGACCTGAAGGATGCCCATTTGACTTGGGAGGTTGCCGGAAAGGTACCCACAGGGGGGGT
TGAGGAAGGGTTGCTGGAGCGCCATTCCAATGGCTCTCAGAGCCAGCACTCAAGACTCACCCTTCCGAGATCCCTGTGGA
ACGCCGGGACCTCTGTCACATGTACTCTAAATCATCCTAGCCTGCCCCCACAGCGTCTGATGGCCCTTAGAGAGCCAGCC
GCCCAGGCACCAGTTAAGCTTAGCCTGAATCTGCTCGCCAGTAGTGATCCCCCAGAGGCCGCCAGCTGGCTCTTATGCGA
AGTGTCCGGCTTTAGCCCGCCCAACATCTTGCTCATGTGGCTGGAGGACCAGCGAGAAGTGAACACCAGCGGCTTCGCTC
CAGCCCGGCCCCCACCCCAGCCGGGTTCTACCACATTCTGGGCCTGGAGTGTCTTAAGGGTCCCAGCACCACCTAGCCCC
CAGCCAGCCACATACACCTGTGTTGTGTCCCATGAAGATAGCAGGACCCTGCTAAATGCTTCTAGGAGTCTGGAGGTTTC
CTACGTGACTGACCATT(配列番号９)のヌクレオチド配列によりコードされるヒンジを含む。

【０５０８】

ある態様において、膜貫通ドメインは組み換えであってよく、この場合、ロイシンおよびバリンなどの疎水性残基が主として含まれる。ある態様において、フェニルアラニン、トリプトファンおよびバリンのトリプレットが、組み換え膜貫通ドメインの各末端で見られ得る。

【０５０９】

所望により、２～１０アミノ酸長の短オリゴまたはポリペプチドリンカーが、ＣＡＲの膜貫通ドメインと細胞質領域の間の結合を形成し得る。グリシン－セリンダブレットが特に適当なリンカーを提供する。例えば、ある態様において、リンカーは、GGGGSGGGGS(配列番号)のアミノ酸配列を含む。ある実施態様において、リンカーは、GGTGGCGGAGGTTCTGGAGGTGGAGGTTCC(配列番号１１)のヌクレオチド配列によりコードされる。

【０５１０】

ある態様において、ヒンジまたはスペーサーは、ＫＩＲ２ＤＳ２ヒンジを含む。

【０５１１】

シグナル伝達ドメイン

本発明の細胞内シグナル伝達ドメインを有するある実施態様において、このようなドメインは、例えば、１以上の一次シグナル伝達ドメインおよび／または共刺激シグナル伝達ドメインを含み得る。ある実施態様において、細胞内シグナル伝達ドメインは、一次シグナル伝達ドメインをコードする配列を含む。ある実施態様において、細胞内シグナル伝達ドメインは、共刺激シグナル伝達ドメインを含む。ある実施態様において、細胞内シグナル伝達ドメインは、一次シグナル伝達ドメインおよび共刺激シグナル伝達ドメインを含む。

【０５１２】

本発明のＣＡＲの細胞質部分内の細胞内シグナル伝達配列は、互いに無作為のまたは特定の順番で結合され得る。所望により、短オリゴまたはポリペプチドリンカー、例えば、２～１０アミノ酸(例えば、２、３、４、５、６、７、８、９または１０アミノ酸)長が、細胞内シグナル伝達配列間の結合を形成し得る。ある実施態様において、グリシン－セリンダブレットは適当なリンカーとして使用され得る。ある実施態様において、単一アミノ酸、例えば、アラニン、グリシンが適当なリンカーとして使用され得る。

【０５１３】

ある態様において、細胞内シグナル伝達ドメインは、２以上、例えば、２、３、４、５またはそれ以上の共刺激シグナル伝達ドメインを含むように設計される。ある実施態様において、２以上、例えば、２、３、４、５またはそれ以上の共刺激シグナル伝達ドメインは、リンカー分子、例えば、ここに記載するリンカー分子により分離される。ある実施態様において、細胞内シグナル伝達ドメインは、２共刺激シグナル伝達ドメインを含む。ある実施態様において、リンカー分子はグリシン残基である。ある実施態様において、リンカーはアラニン残基である。

【０５１４】

一次シグナル伝達ドメイン

一次シグナル伝達ドメインは、刺激方向または阻害方向でＴＣＲ複合体の一次活性化を制御する。刺激方向で作用する一次細胞内シグナル伝達ドメインは、免疫受容体チロシンベースの活性化モチーフまたはＩＴＡＭとして知られるシグナル伝達モチーフを含み得る。

【０５１５】

本発明に特に有用なＩＴＡＭ含有一次細胞内シグナル伝達ドメインの例は、ＣＤ３ゼータ、共通ＦｃＲガンマ(ＦＣＥＲ１Ｇ)、ＦｃガンマＲＩＩａ、ＦｃＲベータ(ＦｃイプシロンＲ１ｂ)、ＣＤ３ガンマ、ＣＤ３デルタ、ＣＤ３イプシロン、ＣＤ７９ａ、ＣＤ７９ｂ、ＤＡＰ１０およびＤＡＰ１２のものを含む。ある実施態様において、本発明のＣＡＲは、細胞内シグナル伝達ドメイン、例えば、ＣＤ３ゼータの一次シグナル伝達ドメインを含む。

【０５１６】

ある実施態様において、コード一次シグナル伝達ドメインは、ＣＤ３ゼータの機能的シグナル伝達ドメインを含む。コードＣＤ３ゼータ一次シグナル伝達ドメインは、配列番号１８または配列番号２０のアミノ酸配列に少なくとも１、２または３修飾を有するが、修飾が２０、１０または５を超えないアミノ酸配列または配列番号１８または配列番号２０のアミノ酸配列と９５～９９％同一性を有する配列を含み得る。ある実施態様において、コード一次シグナル伝達ドメインは、配列番号１８または配列番号２０の配列を含む。他の実施態様において、一次シグナル伝達ドメインをコードする核酸配列は、配列番号１９の配列または配列番号２１またはそれと９５～９９％同一性を有する配列を含む。

【０５１７】

共刺激シグナル伝達ドメイン

ある実施態様において、コードされる細胞内シグナル伝達ドメインは、共刺激シグナル伝達ドメインを含む。例えば、細胞内シグナル伝達ドメインは、一次シグナル伝達ドメインおよび共刺激シグナル伝達ドメインを含み得る。ある実施態様において、コードされる共刺激シグナル伝達ドメインは、ＣＤ２７、ＣＤ２８、４－１ＢＢ(ＣＤ１３７)、ＯＸ４０、ＣＤ３０、ＣＤ４０、ＰＤ－１、ＩＣＯＳ、リンパ球機能関連抗原－１(ＬＦＡ－１)、ＣＤ２、ＣＤ７、ＬＩＧＨＴ、ＮＫＧ２Ｃ、Ｂ７－Ｈ３、ＣＤ８３と特異的に結合するリガンド、ＣＤＳ、ＩＣＡＭ－１、ＧＩＴＲ、ＢＡＦＦＲ、ＨＶＥＭ(ＬＩＧＨＴＲ)、ＳＬＡＭＦ７、ＮＫｐ８０(ＫＬＲＦ１)、ＣＤ１６０、ＣＤ１９、ＣＤ４、ＣＤ８アルファ、ＣＤ８ベータ、ＩＬ２Ｒベータ、ＩＬ２Ｒガンマ、ＩＬ７Ｒアルファ、ＩＴＧＡ４、ＶＬＡ１、ＣＤ４９ａ、ＩＴＧＡ４、ＩＡ４、ＣＤ４９Ｄ、ＩＴＧＡ６、ＶＬＡ－６、ＣＤ４９ｆ、ＩＴＧＡＤ、ＣＤ１１ｄ、ＩＴＧＡＥ、ＣＤ１０３、ＩＴＧＡＬ、ＣＤ１１ａ、ＬＦＡ－１、ＩＴＧＡＭ、ＣＤ１１ｂ、ＩＴＧＡＸ、ＣＤ１１ｃ、ＩＴＧＢ１、ＣＤ２９、ＩＴＧＢ２、ＣＤ１８、ＬＦＡ－１、ＩＴＧＢ７、ＴＮＦＲ２、ＴＲＡＮＣＥ／ＲＡＮＫＬ、ＤＮＡＭ１(ＣＤ２２６)、ＳＬＡＭＦ４(ＣＤ２４４、２Ｂ４)、ＣＤ８４、ＣＤ９６(Ｔａｃｔｉｌｅ)、ＣＥＡＣＡＭ１、ＣＲＴＡＭ、Ｌｙ９(ＣＤ２２９)、ＣＤ１６０(ＢＹ５５)、ＰＳＧＬ１、ＣＤ１００(ＳＥＭＡ４Ｄ)、ＣＤ６９、ＳＬＡＭＦ６(ＮＴＢ－Ａ、Ｌｙ１０８)、ＳＬＡＭ(ＳＬＡＭＦ１、ＣＤ１５０、ＩＰＯ－３)、ＢＬＡＭＥ(ＳＬＡＭＦ８)、ＳＥＬＰＬＧ(ＣＤ１６２)、ＬＴＢＲ、ＬＡＴ、ＧＡＤＳ、ＳＬＰ－７６、ＰＡＧ／Ｃｂｐ、ＮＫｐ４４、ＮＫｐ３０、ＮＫｐ４６およびＮＫＧ２Ｄの１以上から選択されるタンパク質の機能的シグナル伝達ドメインを含む。

【０５１８】

ある実施態様において、コードされる共刺激シグナル伝達ドメインは、配列番号１４または配列番号１６のアミノ酸配列に少なくとも１、２または３修飾を有するが、修飾が２０、１０または５を超えないアミノ酸配列または配列番号１４または配列番号１６のアミノ酸配列と９５～９９％同一性を有する配列を含む。ある実施態様において、コードされる共刺激シグナル伝達ドメインは、配列番号１４または配列番号１６の配列を含む。他の実施態様において、核酸配列コードするｔｈｅ共刺激シグナル伝達ドメインは、配列番号１５の配列または配列番号１７またはそれと９５～９９％同一性を有する配列を含む。

【０５１９】
他の実施態様において、コードされる細胞内ドメインは、配列番号１４または配列番号１６の配列および配列番号１８または配列番号２０の配列を含み、ここで、これら細胞内シグナル伝達ドメインを含む配列は同じフレームにかつ単一ポリペプチド鎖として発現される。
【０５２０】
ある実施態様において、細胞内シグナル伝達ドメインをコードする核酸配列は、配列番号１５の配列または配列番号１７またはそれと９５～９９％同一性を有する配列および配列番号１９の配列または配列番号２１またはそれと９５～９９％同一性を有する配列を含む。
【０５２１】
ある実施態様において、核酸分子は、さらにリーダー配列をコードする。ある実施態様において、リーダー配列は、配列番号２の配列を含む。
【０５２２】
ある態様において、細胞内シグナル伝達ドメインは、ＣＤ３ゼータのシグナル伝達ドメインおよびＣＤ２８のシグナル伝達ドメインを含むように設計される。ある態様において、細胞内シグナル伝達ドメインは、ＣＤ３ゼータのシグナル伝達ドメインおよび４－１ＢＢのシグナル伝達ドメインを含むように設計される。ある態様において、４－１ＢＢのシグナル伝達ドメインは、配列番号１４のシグナル伝達ドメインである。ある態様において、ＣＤ３ゼータのシグナル伝達ドメインは、配列番号１８のシグナル伝達ドメインである。
【０５２３】
ある態様において、細胞内シグナル伝達ドメインは、ＣＤ３ゼータのシグナル伝達ドメインおよびＣＤ２７のシグナル伝達ドメインを含むように設計される。ある態様において、ＣＤ２７のシグナル伝達ドメインは、アミノ酸配列QRRKYRSNKGESPVEPAEPCRYSCPREEEGSTIPIQEDYRKPEPACSP(配列番号１６)を含む。ある態様において、ＣＤ２７のシグナル伝達ドメインは、AGGAGTAAGAGGAGCAGGCTCCTGCACAGTGACTACATGAACATGACTCCCCGCCGCCCCGGGCCCACCCGCAAGCATTACCAGCCCTATGCCCCACCACGCGACTTCGCAGCCTATCGCTCC(配列番号１７)の核酸配列によりコードされる。
【０５２４】
ＣＡＲ分子の例
ここに開示するＣＡＲ分子は、標的、例えば、ここに記載する標的と結合する結合ドメイン；膜貫通ドメイン、例えば、ここに記載する膜貫通ドメイン；および細胞内シグナル伝達ドメイン、例えば、ここに記載する細胞内ドメインを含み得る。ある実施態様において、結合ドメインは、ここに記載する重鎖結合ドメインの重鎖相補性決定領域１(ＨＣ　ＣＤＲ１)、重鎖相補性決定領域２(ＨＣ　ＣＤＲ２)および重鎖相補性決定領域３(ＨＣ　ＣＤＲ３)および／またはここに記載する軽鎖結合ドメインの軽鎖相補性決定領域１(ＬＣ　ＣＤＲ１)、軽鎖相補性決定領域２(ＬＣ　ＣＤＲ２)および軽鎖相補性決定領域３(ＬＣ　ＣＤＲ３)を含む。
【０５２５】
他の実施態様において、ＣＡＲ分子は、ここに記載するＣＤ１９　ＣＡＲ分子、例えば、ＵＳ－２０１５－０２８３１７８－Ａ１号に記載のＣＤ１９　ＣＡＲ分子、例えば、ＣＴＬ０１９を含む。ある実施態様において、ＣＤ１９　ＣＡＲは、引用により本明細書に包含させるＵＳ－２０１５－０２８３１７８－Ａ１号に示すまたはそれと実質的に同一の配列(例えば、それと少なくとも８５％、９０％、９５％またはそれ以上同一)のアミノ酸を含むまたはヌクレオチド配列を有する。
【０５２６】
ある実施態様において、ＣＤ１９に特異的に結合するＣＡＲ　Ｔ細胞は、ＵＳＡＮ名称TISAGENLECLEUCEL-Tを有する。ＣＴＬ０１９は、ＥＦ－１アルファプロモーター制御下、ＣＴＬ０１９導入遺伝子を含む、自己不活性化、複製欠損レンチウイルス(ＬＶ)ベクター

での形質導入による安定な挿入が介在するＴ細胞の遺伝子修飾により製造される。ＣＴＬ０１９は、導入遺伝子陽性および陰性Ｔ細胞の混合物であってよく、これは、対象に導入遺伝子陽性　Ｔ細胞のパーセントに基づき送達される。

【０５２７】

他の実施態様において、ＣＤ１９　ＣＡＲは、引用により本明細書に包含させる、ＷＯ２０１４／１５３２７０号の表３によるＣＡＲ分子または抗原結合ドメイン(例えば、ヒト化抗原結合ドメイン)を含む。ＣＤ１９　ＣＡＲ分子および抗原結合ドメインをコードするアミノ酸およびヌクレオチド配列(例えば、１、２、３ＶＨ　ＣＤＲ；およびKabatまたはChothiaの１、２、３ＶＬ　ＣＤＲを含む)は、ＷＯ２０１４／１５３２７０号に明記される。ある実施態様において、ＣＤ１９　ＣＡＲは、引用により本明細書に包含させるＷＯ２０１４／１５３２７０号に示すまたは前記配列の何れかと実質的に同一の配列(例えば、前記ＣＤ１９　ＣＡＲ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％またはそれ以上同一)のアミノ酸を含むまたはヌクレオチド配列を有する。

【０５２８】

ある実施態様において、親マウスｓｃＦｖ配列は、ＰＣＴ公開ＷＯ２０１２／０７９００号(引用により本明細書に包含)に提供するおよびここでの表９に提供するＣＡＲ１９構築物である。ある実施態様において、抗ＣＤ１９結合ドメインは、ＷＯ２０１２／０７９０００号に記載のおよびここでの表９に提供するｓｃＦｖである。

【０５２９】

ある実施態様において、ＣＤ１９　ＣＡＲは、ＰＣＴ公開ＷＯ２０１２／０７９０００号に配列番号１２として提供されるアミノ酸配列を含む。ある実施態様において、アミノ酸配列は、大文字で示すシグナルペプチド配列を伴うまたは伴わない、
MALPVTALLLPLALLLHAARPdiqmtqttsslsaslgdrvtiscrasqdiskylnwyqqkpdgtvklliyhtsrlhsgvpsrfsgsgsgtdysltisnleqediatyfcqqgntlpytfgggtkleitggggsggggsggggsevklqesgpglvapsqslsvtctvsgvslpdygvswirqpprkglewlgviwgsettyynsalksrltiikdnsksqvflkmnslqtddtaiyycakhyyyggsyamdywgqgtsvtvsstttpaprpptpaptiasqplslrpeacrpaaggavhtrgldfacdiyiwaplagtcgvlllslvitlyckrgrkkllyifkqpfmrpvqttqeedgcscrfpeeeeggcelrvkfsrsadapaykqgqnqlynelnlgrreeydvldkrrgrdpemggkprrknpqeglynelqkdkmaeayseigmkgerrrgkghdglyqglstatkdtydalhmqalppr(配列番号８９１)またはそれと実質的に同一の配列(例えば、それと少なくとも８５％、９０％または９５％またはそれ以上同一)である。

【０５３０】

ある実施態様において、アミノ酸配列は、
diqmtqttsslsaslgdrvtiscrasqdiskylnwyqqkpdgtvklliyhtsrlhsgvpsrfsgsgsgtdysltisnleqediatyfcqqgntlpytfgggtkleitggggsggggsggggsevklqesgpglvapsqslsvtctvsgvslpdygvswirqpprkglewlgviwgsettyynsalksrltiikdnsksqvflkmnslqtddtaiyycakhyyyggsyamdywgqgtsvtvsstttpaprpptpaptiasqplslrpeacrpaaggavhtrgldfacdiyiwaplagtcgvlllslvitlyckrgrkkllyifkqpfmrpvqttqeedgcscrfpeeeeggcelrvkfsrsadapaykqgqnqlynelnlgrreeydvldkrrgrdpemggkprrknpqeglynelqkdkmaeayseigmkgerrrgkghdglyqglstatkdtydalhmqalppr(配列番号８９２)またはそれと実質的に相同の配列(例えば、それと少なくとも８５％、９０％または９５％またはそれ以上同一)である。

【０５３１】

ある実施態様において、ＣＡＲ分子は、ここに記載するＣＤ１９　ＣＡＲ分子、例えば、ここに記載するヒト化ＣＡＲ分子、例えば、表６～９のまたは表１０Ａおよび１０Ｂに示すＣＤＲを有するヒト化ＣＤ１９　ＣＡＲ分子である。

【０５３２】

ある実施態様において、ＣＡＲ分子は、ここに記載するＣＤ１９　ＣＡＲ分子、例えば、ここに記載するマウスＣＡＲ分子、例えば、表９のまたは表１０Ａおよび１０Ｂに示すＣＤＲを有するマウスＣＤ１９　ＣＡＲ分子である。

【０５３３】

ある実施態様において、ＣＡＲ分子は、表１０Ａおよび１０Ｂのマウスまたはヒト化Ｃ

Ｄ１９　ＣＡＲの重鎖可変領域からの１、２および／または３ＣＤＲおよび／または軽鎖可変領域からの１、２および／または３ＣＤＲを含む。

【０５３４】

ある実施態様において、抗原結合ドメインは、ここに挙げる抗体からの１、２、３(例えば、全３)重鎖ＣＤＲ、ＨＣ　ＣＤＲ１、ＨＣ　ＣＤＲ２およびＨＣ　ＣＤＲ３および／またはここに挙げる抗体からの１、２、３(例えば、全３)軽鎖ＣＤＲ、ＬＣ　ＣＤＲ１、ＬＣ　ＣＤＲ２およびＬＣ　ＣＤＲ３を含む。ある実施態様において、抗原結合ドメインは、ここに挙げるまたは記載する抗体の重鎖可変領域および／または可変軽鎖領域を含む。

【０５３５】

ＣＤ１９　ＣＡＲの例は、例えば、ここに記載する１以上の表(例えば、表６～９)において、ここに記載する、ＣＤ１９　ＣＡＲまたは抗ＣＤ１９結合ドメインの何れか(例えばまたはXu et al. Blood 123.24(2014):3750-9; Kochenderfer et al. Blood 122.25(2013):4129-39, Cruz et al. Blood 122.17(2013):2965-73に記載の抗ＣＤ１９、NCT00586391、NCT01087294、NCT02456350、NCT00840853、NCT02659943、NCT02650999、NCT02640209、NCT01747486、NCT02546739、NCT02656147、NCT02772198、NCT00709033、NCT02081937、NCT00924326、NCT02735083、NCT02794246、NCT02746952、NCT01593696、NCT02134262、NCT01853631、NCT02443831、NCT02277522, NCT02348216、NCT02614066、NCT02030834、NCT02624258、NCT02625480、NCT02030847、NCT02644655、NCT02349698、NCT02813837、NCT02050347、NCT01683279、NCT02529813、NCT02537977、NCT02799550、NCT02672501、NCT02819583、NCT02028455、NCT01840566、NCT01318317、NCT01864889、NCT02706405、NCT01475058、NCT01430390、NCT02146924、NCT02051257、NCT02431988、NCT01815749、NCT02153580、NCT01865617、NCT02208362、NCT02685670、NCT02535364、NCT02631044、NCT02728882、NCT02735291、NCT01860937、NCT02822326、NCT02737085、NCT02465983、NCT02132624、NCT02782351、NCT01493453、NCT02652910、NCT02247609、NCT01029366、NCT01626495、NCT02721407、NCT01044069、NCT00422383、NCT01680991、NCT02794961またはNCT02456207を含み、これら各々は引用によりその全体を本明細書に包含させる。

【０５３６】

ここに記載する方法において使用し得るＣＤ１９　ＣＡＲおよび抗原結合ドメイン構築物の例は、表６～９に示す。Ｋａｂａｔによる軽鎖および重鎖ＣＤＲ配列は太字かつ下線で示し、下記表９および１０Ａ～１０Ｂに要約する。シグナル配列およびヒスチジンタグの位置も下線を引く。ある実施態様において、ＣＤ１９　ＣＡＲ配列およびその抗原結合フラグメントは、シグナル配列および／またはヒスチジンタグ配列を含まない。

【０５３７】

ある実施態様において、ＣＤ１９　ＣＡＲは、抗ＣＤ１９結合ドメイン(例えば、マウスまたはヒト化抗ＣＤ１９結合ドメイン)、膜貫通ドメインおよび細胞内シグナル伝達ドメインを含み、ここで、該抗ＣＤ１９結合ドメインは、表６～９および１０Ａ～１０Ｂに挙げる任意の抗ＣＤ１９重鎖結合ドメインアミノ酸配列の重鎖相補性決定領域１(ＨＣ　ＣＤＲ１)、重鎖相補性決定領域２(ＨＣ　ＣＤＲ２)および重鎖相補性決定領域３(ＨＣ　ＣＤＲ３)またはそれと少なくとも８５％、９０％、９５％またはそれ以上同一である配列(例えば、５、４、３、２または１アミノ酸以下の置換、例えば、保存的置換を有する)を含む。

【０５３８】

ある実施態様において、抗ＣＤ１９結合ドメインは、ここに(例えば、表６～９に)記載する軽鎖可変領域および／またはここに(例えば、表９に)記載する重鎖可変領域またはそれと少なくとも８５％、９０％、９５％またはそれ以上同一である配列を含む。

【０５３９】

ある実施態様において、コード抗ＣＤ１９結合ドメインは、表６～９のアミノ酸配列またはそれと少なくとも８５％、９０％、９５％またはそれ以上同一である配列の軽鎖および重鎖を含むｓｃＦｖである。

【０５４０】

ある実施態様において、ヒトまたはヒト化抗ＣＤ１９結合ドメイン(例えば、ｓｃＦｖ)は、表６～９に提供する軽鎖可変領域のアミノ酸配列に少なくとも１、２または３修飾(例えば、置換、例えば、保存的置換)を有するが、修飾(例えば、置換、例えば、保存的置換)が３０、２０または１０を超えないアミノ酸配列またはそれと少なくとも８５％、９０％、９５％またはそれ以上同一である配列を含む軽鎖可変領域；および／または表６～９に提供する重鎖可変領域のアミノ酸配列に少なくとも１、２または３修飾(例えば、置換、例えば、保存的置換)を有するが、修飾(例えば、置換、例えば、保存的置換)が３０、２０または１０を超えないアミノ酸配列またはそれと少なくとも８５％、９０％、９５％またはそれ以上同一である配列を含む重鎖可変領域を含む。

【０５４１】

【表３４】
表９：ＣＤ１９　ＣＡＲ構築物

名称	配列番号	配列
CAR 1		
CAR1 scFv ﾄﾞﾒｲﾝ	893	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHT SRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGT KLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPD YGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYSSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKL SSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSS
103101 CAR1 可溶性 scFv - nt	894	atggccctccctgtcaccgccctgctgcttccgctggctcttctgctccacgccgc tcggcccgaaattgtgatgacccagtcacccgccactcttagcctttcacccggtg agcgcgcaaccctgtcttgcagagcctcccaagacatctcaaaataccttaattgg tatcaacagaagcccggacaggctcctcgccttctgatctaccacaccagccggct ccattctggaatccctgccaggttcagcggtagcggatctgggaccgactacaccc tcactatcagctcactgcagccagaggacttcgctgtctatttctgtcagcaaggg aacaccctgccctacacctttggacagggcaccaagctcgagattaaaggtggagg tggcagcggaggaggtgggtccggcggtggaggaagccaggtccaactccaagaaa gcggaccgggtcttgtgaagccatcagaaactctttcactgacttgtactgtgagc ggagtgtctctccccgattacggggtgtcttggatcagacagccaccggggaaggg tctggaatggattggagtgatttggggctctgagactacttactactcttcatccc tcaagtcacgcgtcaccatctcaaaggacaactctaagaatcaggtgtcactgaaa ctgtcatctgtgaccgcagccgacaccgccgtgtactattgcgctaagcattacta ttatggcgggagctacgcaatggattactggggacagggtactctggtcaccgtgt ccagccaccaccatcatcaccatcaccat
103101 CAR1 可溶性scFv - aa	895	**MALPVTALLLPLALLLHAARP**eivmtqspatlslspgeratlscrasqdiskylnw yqqkpgqaprlliyhtsrlhsgiparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfcqqg ntlpytfgqgtkleikggggsggggsggggsqvqlqesgpglvkpsetlsltctvs gvslpdygvswirqppgkglewigviwgsettyyssslksrvtiskdnsknqvslk lssvtaadtavyycakhyyyggsyamdywgqgtlvtvss**hhhhhhhh**
104875 CAR 1 – 完全- nt	896	atggccctccctgtcaccgccctgctgcttccgctggctcttctgctccacgccgc tcggcccgaaattgtgatgacccagtcacccgccactcttagcctttcacccggtg agcgcgcaaccctgtcttgcagagcctcccaagacatctcaaaataccttaattgg tatcaacagaagcccggacaggctcctcgccttctgatctaccacaccagccggct ccattctggaatccctgccaggttcagcggtagcggatctgggaccgactacaccc tcactatcagctcactgcagccagaggacttcgctgtctatttctgtcagcaaggg aacaccctgccctacacctttggacagggcaccaagctcgagattaaaggtggagg tggcagcggaggaggtgggtccggcggtggaggaagccaggtccaactccaagaaa gcggaccgggtcttgtgaagccatcagaaactctttcactgacttgtactgtgagc ggagtgtctctccccgattacggggtgtcttggatcagacagccaccggggaaggg tctggaatggattggagtgatttggggctctgagactacttactactcttcatccc tcaagtcacgcgtcaccatctcaaaggacaactctaagaatcaggtgtcactgaaa ctgtcatctgtgaccgcagccgacaccgccgtgtactattgcgctaagcattacta ttatggcgggagctacgcaatggattactggggacagggtactctggtcaccgtgt ccagcaccactaccccagcaccgaggccacccaccccggctcctaccatcgcctcc

【表３５】

		cagcctctgtccctgcgtccggaggcatgtagacccgcagctggtggggccgtgca tacccggggtcttgacttcgcctgcgatatctacatttgggcccctctggctggta cttgcggggtcctgctgctttcactcgtgatcactctttactgtaagcgcggtcgg aagaagctgctgtacatctttaagcaacccttcatgaggcctgtgcagactactca agaggaggacggctgttcatgccggttcccagaggaggaggaaggcggctgcgaac tgcgcgtgaaattcagccgcagcgcagatgctccagcctacaagcaggggcagaac cagctctacaacgaactcaatcttggtcggagagaggagtacgacgtgctggacaa gcggagaggacgggacccagaaatgggcgggaagccgcgcagaaagaatccccaag agggcctgtacaacgagctccaaaaggataagatggcagaagcctatagcgagatt ggtatgaaaggggaacgcagaagaggcaaaggccacgacggactgtaccagggact cagcaccgccaccaaggacacctatgacgctcttcacatgcaggccctgccgcctc gg
104875 **CAR 1 – 完全- aa**	897	MALPVTALLLPLALLLHAARPeivmtqspatlslspgeratlsc**rasqdiskyln**w yqqkpgqaprlliy**htsrlhs**giparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfc**qqg** **ntlpyt**fgqgtkleikggggsggggsggggsqvqlqesgpglvkpsetlsltctvs gvslp**dygvs**wirqppgkglewig**viwgsettyyssslks**rvtiskdnsknqvslk lssvtaadtavyycak**hyyyggsyamdy**wgqgtlvtvsstttpaprpptpaptias qplslrpeacrpaaggavhtrgldfacdiyiwaplagtcgvlllslvitlyckrgr kkllyifkqpfmrpvqttqeedgcscrfpeeeeggcelrvkfsrsadapaykqgqn qlynelnlgrreeydvldkrrgrdpemggkprrknpqeglynelqkdkmaeaysei gmkgerrrgkghdglyqglstatkdtydalhmqalppr
CAR 2		
CAR2 scFv ﾄﾞﾒｲﾝ	898	eivmtqspatlslspgeratlscrasqdiskylnwyqqkpgqaprlliyhtsrlhs giparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfcqqgntlpytfgqgtkleikggggs ggggsggggsqvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslpdygvswirqppgkgle wigviwgsettyyqsslksrvtiskdnsknqvslklssvtaadtavyycakhyyyg gsyamdywgqgtlvtvss
103102 **CAR2 - 可溶性 scFv - nt**	899	atggccctccctgtcaccgccctgctgcttccgctggctcttctgctccacgccgc tcggcccgaaattgtgatgacccagtcacccgccactcttagcctttcacccggtg agcgcgcaaccctgtcttgcagagcctcccaagacatctcaaaataccttaattgg tatcaacagaagcccggacaggctcctcgccttctgatctaccacaccagccggct ccattctggaatccctgccaggttcagcggtagcggatctgggaccgactacaccc tcactatcagctcactgcagccagaggacttcgctgtctatttctgtcagcaaggg aacaccctgccctacaccttggacagggcaccaagctcgagattaaaggtggagg tggcagcggaggaggtgggtccggcggtggaggaagccaggtccaactccaagaaa gcggaccgggtcttgtgaagccatcagaaactctttcactgacttgtactgtgagc ggagtgtctctccccgattacggggtgtcttggatcagacagccaccggggaaggg tctggaatggattggagtgatttggggctctgagactacttactaccaatcatccc tcaagtcacgcgtcaccatctcaaaggacaactctaagaatcaggtgtcactgaaa ctgtcatctgtgaccgcagccgacaccgccgtgtactattgcgctaagcattacta ttatggcgggagctacgcaatggattactggggacagggtactctggtcaccgtgt ccagccaccaccatcatcaccatcaccat
103102 **CAR2 - 可溶**	900	**MALPVTALLLPLALLLHAARP**eivmtqspatlslspgeratlscrasqdiskylnw yqqkpgqaprlliyhtsrlhsgiparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfcqqg ntlpytfgqgtkleikggggsggggsggggsqvqlqesgpglvkpsetlsltctvs gvslpdygvswirqppgkglewigviwgsettyyqsslksrvtiskdnsknqvslk

【０５４２】

【表３６】

性 scFv - aa		lssvtaadtavyycakhyyyggsyamdywgqgtlvtvss**hhhhhhhh**
104876 **CAR 2 - 完全- nt**	901	atggccctccctgtcaccgccctgctgcttccgctggctcttctgctccacgccgc tcggcccgaaattgtgatgacccagtcacccgccactcttagcctttcacccggtg agcgcgcaaccctgtcttgcagagcctcccaagacatctcaaaataccttaattgg tatcaacagaagcccggacaggctcctcgccttctgatctaccacaccagccggct ccattctggaatccctgccaggttcagcggtagcggatctgggaccgactacaccc tcactatcagctcactgcagccagaggacttcgctgtctatttctgtcagcaaggg aacaccctgccctacacctttggacagggcaccaagctcgagattaaaggtggagg tggcagcggaggaggtgggtccggcggtggaggaagccaggtccaactccaagaaa gcggaccgggtcttgtgaagccatcagaaactctttcactgacttgtactgtgagc ggagtgtctctccccgattacggggtgtcttggatcagacagccaccggggaaggg tctggaatggattggagtgatttggggctctgagactacttactaccaatcatccc tcaagtcacgcgtcaccatctcaaaggacaactctaagaatcaggtgtcactgaaa ctgtcatctgtgaccgcagccgacaccgccgtgtactattgcgctaagcattacta ttatggcgggagctacgcaatggattactggggacagggtactctggtcaccgtgt ccagcaccactaccccagcaccgaggccacccaccccggctcctaccatcgcctcc cagcctctgtccctgcgtccggaggcatgtagacccgcagctggtggggccgtgca tacccggggtcttgacttcgcctgcgatatctacatttgggcccctctggctggta cttgcggggtcctgctgctttcactcgtgatcactctttactgtaagcgcggtcgg aagaagctgctgtacatctttaagcaacccttcatgaggcctgtgcagactactca agaggaggacggctgttcatgccggttcccagaggaggaggaaggcggctgcgaac tgcgcgtgaaattcagccgcagcgcagatgctccagcctacaagcaggggcagaac cagctctacaacgaactcaatcttggtcggagagaggagtacgacgtgctggacaa gcggagaggacgggacccagaaatgggcgggaagccgcgcagaaagaatccccaag agggcctgtacaacgagctccaaaaggataagatggcagaagcctatagcgagatt ggtatgaaaggggaacgcagaagaggcaaaggccacgacggactgtaccagggact cagcaccgccaccaaggacacctatgacgctcttcacatgcaggccctgccgcctc gg
104876 **CAR 2 - 完全- aa**	902	MALPVTALLLPLALLLHAARPeivmtqspatlslspgeratlsc**rasqdiskyln**w yqqkpgqaprlliy**htsrlhs**giparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfc**qqg** **ntlpyt**fgqgtkleikggggsggggsggggsqvqlqesgpglvkpsetlsltctvs gvslp**dygvs**wirqppgkglewig**viwgsettyyqsslks**rvtiskdnsknqvslk lssvtaadtavyycak**hyyyggsyamdy**wgqgtlvtvsstttpaprpptpaptias qplslrpeacrpaaggavhtrgldfacdiyiwaplagtcgvlllslvitlyckrgr kkllyifkqpfmrpvqttqeedgcscrfpeeeeggcelrvkfsrsadapaykqgqn qlynelnlgrreeydvldkrrgrdpemggkprrknpqeglynelqkdkmaeaysei gmkgerrrgkghdglyqglstatkdtydalhmqalppr
CAR 3		
CAR3 scFv ﾄﾞﾒｲﾝ	903	qvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslpdygvswirqppgkglewigviwgset tyyssslksrvtiskdnsknqvslklssvtaadtavyycakhyyyggsyamdywgq gtlvtvssggggsggggsggggseivmtqspatlslspgeratlscrasqdiskyl nwyqqkpgqaprlliyhtsrlhsgiparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfcq qgntlpytfgqgtkleik
103104 **CAR 3 - 可**	904	atggctctgcccgtgaccgcactcctcctgccactggctctgctgcttcacgccgc tcgcccacaagtccagcttcaagaatcagggcctggtctggtgaagccatctgaga ctctgtccctcacttgcaccgtgagcggagtgtccctcccagactacggagtgagc

10 20 30 40

【表３７】

溶性 scFv - nt		tggattagacagcctcccggaaagggactggagtggatcggagtgatttggggtag cgaaaccacttactattcatcttccctgaagtcacgggtcaccatttcaaaggata actcaaagaatcaagtgagcctcaagctctcatcagtcaccgccgctgacaccgcc gtgtattactgtgccaagcattactactatggagggtcctacgccatggactactg gggccagggaactctggtcactgtgtcatctggtggaggaggtagcggaggaggcg ggagcggtggaggtggctccgaaatcgtgatgacccagagccctgcaaccctgtcc ctttctcccggggaacgggctacccttttcttgtcgggcatcacaagatatctcaaa atacctcaattggtatcaacagaagccgggacaggcccctaggcttcttatctacc acacctctcgcctgcatagcgggattcccgcacgctttagcgggtctggaagcggg accgactacactctgaccatctcatctctccagcccgaggacttcgccgtctactt ctgccagcagggtaacaccctgccgtacaccttcggccagggcaccaagcttgaga tcaaacatcaccaccatcatcaccatcac
103104 **CAR 3 - 可溶性 scFv - aa**	905	**MALPVTALLLPLALLLHAARP**qvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslpdygvs wirqppgkglewigviwgsettyyssslksrvtiskdnsknqvslklssvtaadta vyycakhyyyggsyamdywgqgtlvtvssggggsggggsggggseivmtqspatls lspgeratlscrasqdiskylnwyqqkpgqaprlliyhtsrlhsgiparfsgsgsg tdytltisslqpedfavyfcqqgntlpytfgqgtkleik**hhhhhhhh**
104877 **CAR 3 – 完全- nt**	906	atggctctgcccgtgaccgcactcctcctgccactggctctgctgcttcacgccgc tcgcccacaagtccagcttcaagaatcagggcctggtctggtgaagccatctgaga ctctgtccctcacttgcaccgtgagcggagtgtccctcccagactacggagtgagc tggattagacagcctcccggaaagggactggagtggatcggagtgatttggggtag cgaaaccacttactattcatcttccctgaagtcacgggtcaccatttcaaaggata actcaaagaatcaagtgagcctcaagctctcatcagtcaccgccgctgacaccgcc gtgtattactgtgccaagcattactactatggagggtcctacgccatggactactg gggccagggaactctggtcactgtgtcatctggtggaggaggtagcggaggaggcg ggagcggtggaggtggctccgaaatcgtgatgacccagagccctgcaaccctgtcc ctttctcccggggaacgggctacccttttcttgtcgggcatcacaagatatctcaaa atacctcaattggtatcaacagaagccgggacaggcccctaggcttcttatctacc acacctctcgcctgcatagcgggattcccgcacgctttagcgggtctggaagcggg accgactacactctgaccatctcatctctccagcccgaggacttcgccgtctactt ctgccagcagggtaacaccctgccgtacaccttcggccagggcaccaagcttgaga tcaaaaccactactcccgctccaaggccacccacccctgccccgaccatcgcctct cagccgctttccctgcgtccggaggcatgtagacccgcagctggtggggccgtgca tacccggggtcttgacttcgcctgcgatatctacatttgggcccctctggctggta cttgcggggtcctgctgctttcactcgtgatcactctttactgtaagcgcggtcgg aagaagctgctgtacatctttaagcaacccttcatgaggcctgtgcagactactca agaggaggacggctgttcatgccggttcccagaggaggaggaaggcggctgcgaac tgcgcgtgaaattcagccgcagcgcagatgctccagcctacaagcaggggcagaac cagctctacaacgaactcaatcttggtcggagagaggagtacgacgtgctggacaa gcggagaggacgggacccagaaatgggcgggaagccgcgcagaaagaatccccaag agggcctgtacaacgagctccaaaaggataagatggcagaagcctatagcgagatt ggtatgaaaggggaacgcagaagaggcaaaggccacgacggactgtaccagggact cagcaccgccaccaaggacacctatgacgctcttcacatgcaggccctgccgcctc gg
104877 **CAR 3 – 完**	907	MALPVTALLLPLALLLHAARPqvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslp**dygvs** wirqppgkglewig**viwgsettyyssslks**rvtiskdnsknqvslklssvtaadta vyycak**hyyyggsyamdy**wgqgtlvtvssggggsggggsggggseivmtqspatls

【０５４３】

【表３８】

全- aa		lspgeratlsc**rasqdiskyln**wyqqkpgqaprlliy**htsrlhs**giparfsgsgsg tdytltisslqpedfavyfc**qqgntlpyt**fgqgtkleiktttpaprpptpaptias qplslrpeacrpaaggavhtrgldfacdiyiwaplagtcgvlllslvitlyckrgr kkllyifkqpfmrpvqttqeedgcscrfpeeeeggcelrvkfsrsadapaykqgqn qlynelnlgrreeydvldkrrgrdpemggkprrknpqeglynelqkdkmaeaysei gmkgerrrgkghdglyqglstatkdtydalhmqalppr
CAR 4		
CAR4 scFv ﾄﾞﾒｲﾝ	908	qvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslpdygvswirqppgkglewigviwgset tyyqsslksrvtiskdnsknqvslklssvtaadtavyycakhyyyggsyamdywgq gtlvtvssggggsggggsggggseivmtqspatlslspgeratlscrasqdiskyl nwyqqkpgqaprlliyhtsrlhsgiparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfcq qgntlpytfgqgtkleik
103106 CAR4 – 可溶性 scFv - nt	909	atggctctgcccgtgaccgcactcctcctgccactggctctgctgcttcacgccgc tcgcccacaagtccagcttcaagaatcagggcctggtctggtgaagccatctgaga ctctgtccctcacttgcaccgtgagcggagtgtccctcccagactacggagtgagc tggattagacagcctcccggaaagggactggagtggatcggagtgatttggggtag cgaaaccacttactatcaatcttccctgaagtcacgggtcaccatttcaaaggata actcaaagaatcaagtgagcctcaagctctcatcagtcaccgccgctgacaccgcc gtgtattactgtgccaagcattactactatggagggtcctacgccatggactactg gggccagggaactctggtcactgtgtcatctggtggaggaggtagcggaggaggcg ggagcggtggaggtggctccgaaatcgtgatgacccagagccctgcaaccctgtcc ctttctcccggggaacgggctacccttttcttgtcgggcatcacaagatatctcaaa atacctcaattggtatcaacagaagccgggacaggcccctaggcttcttatctacc acacctctcgcctgcatagcgggattcccgcacgctttagcgggtctggaagcggg accgactacactctgaccatctcatctctccagcccgaggacttcgccgtctactt ctgccagcagggtaacaccctgccgtacaccttcggccagggcaccaagcttgaga tcaaacatcaccaccatcatcaccatcac
103106 CAR4 – 可溶性 scFv -aa	910	**MALPVTALLLPLALLLHAARP**qvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslpdygvs wirqppgkglewigviwgsettyyqsslksrvtiskdnsknqvslklssvtaadta vyycakhyyyggsyamdywgqgtlvtvssggggsggggsggggseivmtqspatls lspgeratlscrasqdiskylnwyqqkpgqaprlliyhtsrlhsgiparfsgsgsg tdytltisslqpedfavyfcqqgntlpytfgqgtkleik**hhhhhhhh**
104878 CAR 4 – 完全- nt	911	atggctctgcccgtgaccgcactcctcctgccactggctctgctgcttcacgccgc tcgcccacaagtccagcttcaagaatcagggcctggtctggtgaagccatctgaga ctctgtccctcacttgcaccgtgagcggagtgtccctcccagactacggagtgagc tggattagacagcctcccggaaagggactggagtggatcggagtgatttggggtag cgaaaccacttactatcaatcttccctgaagtcacgggtcaccatttcaaaggata actcaaagaatcaagtgagcctcaagctctcatcagtcaccgccgctgacaccgcc gtgtattactgtgccaagcattactactatggagggtcctacgccatggactactg gggccagggaactctggtcactgtgtcatctggtggaggaggtagcggaggaggcg ggagcggtggaggtggctccgaaatcgtgatgacccagagccctgcaaccctgtcc ctttctcccggggaacgggctacccttttcttgtcgggcatcacaagatatctcaaa atacctcaattggtatcaacagaagccgggacaggcccctaggcttcttatctacc acacctctcgcctgcatagcgggattcccgcacgctttagcgggtctggaagcggg accgactacactctgaccatctcatctctccagcccgaggacttcgccgtctactt ctgccagcagggtaacaccctgccgtacaccttcggccagggcaccaagcttgaga

【表３９】

		tcaaaaccactactcccgctccaaggccacccacccctgccccgaccatcgcctct cagccgctttccctgcgtccggaggcatgtagacccgcagctggtggggccgtgca tacccggggtcttgacttcgcctgcgatatctacatttgggcccctctggctggta cttgcggggtcctgctgctttcactcgtgatcactctttactgtaagcgcggtcgg aagaagctgctgtacatctttaagcaacccttcatgaggcctgtgcagactactca agaggaggacggctgttcatgccggttcccagaggaggaggaaggcggctgcgaac tgcgcgtgaaattcagccgcagcgcagatgctccagcctacaagcaggggcagaac cagctctacaacgaactcaatcttggtcggagagaggagtacgacgtgctggacaa gcggagaggacgggacccagaaatgggcgggaagccgcgcagaaagaatccccaag agggcctgtacaacgagctccaaaaggataagatggcagaagcctatagcgagatt ggtatgaaaggggaacgcagaagaggcaaaggccacgacggactgtaccagggact cagcaccgccaccaaggacacctatgacgctcttcacatgcaggccctgccgcctc gg
104878 CAR 4 – 完全- aa	912	MALPVTALLLPLALLLHAARPqvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslp**dygvs** wirqppgkglewig**viwgsettyyqsslks**rvtiskdnsknqvslklssvtaadta vyycak**hyyyggsyamdy**wgqgtlvtvssggggsggggsggggseivmtqspatls lspgeratlsc**rasqdiskyln**wyqqkpgqaprlliy**htsrlhs**giparfsgsgsg tdytltisslqpedfavyfc**qqgntlpyt**fgqgtkleiktttpaprpptpaptias qplslrpeacrpaaggavhtrgldfacdiyiwaplagtcgvlllslvitlyckrgr kkllyifkqpfmrpvqttqeedgcscrfpeeeeggcelrvkfsrsadapaykqgqn qlynelnlgrreeydvldkrrgrdpemggkprrknpqeglynelqkdkmaeaysei gmkgerrrgkghdglyqglstatkdtydalhmqalppr
CAR 5		
CAR5 scFv ﾄﾞﾒｲﾝ	913	eivmtqspatlslspgeratlscrasqdiskylnwyqqkpgqaprlliyhtsrlhs giparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfcqqgntlpytfgqgtkleikggggs ggggsggggsggggsqvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslpdygvswirqpp gkglewigviwgsettyyssslksrvtiskdnsknqvslklssvtaadtavyycak hyyyggsyamdywgqgtlvtvss
99789 **CAR5 - 可溶性 scFv - nt**	914	atggccctcccagtgaccgctctgctgctgcctctcgcacttcttctccatgccgc tcggcctgagatcgtcatgacccaaagccccgctaccctgtccctgtcacccggcg agagggcaacccttttcatgcagggccagccaggacatttctaagtacctcaactgg tatcagcagaagccagggcaggctcctcgcctgctgatctaccacaccagccgcct ccacagcggtatccccgccagattttccgggagcgggtctggaaccgactacaccc tcaccatctcttctctgcagcccgaggatttcgccgtctatttctgccagcagggg aatactctgccgtacaccttcggtcaaggtaccaagctggaaatcaagggaggcgg aggatcaggcggtggcggaagcggaggaggtggctccggaggaggaggttcccaag tgcagcttcaagaatcaggacccggacttgtgaagccatcagaaaccctctccctg acttgtaccgtgtccggtgtgagcctccccgactacggagtctcttggattcgcca gcctccggggaagggtcttgaatggattggggtgatttggggatcagagactactt actactcttcatcacttaagtcacgggtcaccatcagcaaagataatagcaagaac caagtgtcacttaagctgtcatctgtgaccgccgctgacaccgccgtgtactattg tgccaaacattactattacggagggtcttatgctatggactactggggacagggga ccctggtgactgtctctagccatcaccatcaccaccatcatcac
99789 **CAR5 - 可溶**	915	**MALPVTALLLPLALLLHAARP**eivmtqspatlslspgeratlscrasqdiskylnw yqqkpgqaprlliyhtsrlhsgiparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfcqqg ntlpytfgqgtkleikggggsggggsggggsggggsqvqlqesgpglvkpsetlsl

【０５４４】

【表４０】

性 scFv -aa		tctvsgvslpdygvswirqppgkglewigviwgsettyyssslksrvtiskdnskn qvslklssvtaadtavyycakhyyyggsyamdywgqgtlvtvss**hhhhhhhh**
104879 **CAR 5 – 完全- nt**	916	atggccctccctgtcaccgccctgctgcttccgctggctcttctgctccacgccgc tcggcccgaaattgtgatgacccagtcacccgccactcttagcctttcacccggtg agcgcgcaaccctgtcttgcagagcctcccaagacatctcaaaataccttaattgg tatcaacagaagcccggacaggctcctcgccttctgatctaccacaccagccggct ccattctggaatccctgccaggttcagcggtagcggatctgggaccgactacaccc tcactatcagctcactgcagccagaggacttcgctgtctatttctgtcagcaaggg aacaccctgccctacacctttggacagggcaccaagctcgagattaaaggtggagg tggcagcggaggaggtgggtccggcggtggaggaagcggcggaggcgggagccagg tccaactccaagaaagcggaccgggtcttgtgaagccatcagaaactctttcactg acttgtactgtgagcggagtgtctctccccgattacggggtgtcttggatcagaca gccaccggggaagggtctggaatggattggagtgatttggggctctgagactactt actactcttcatccctcaagtcacgcgtcaccatctcaaaggacaactctaagaat caggtgtcactgaaactgtcatctgtgaccgcagccgacaccgccgtgtactattg cgctaagcattactattatggcgggagctacgcaatggattactggggacagggta ctctggtcaccgtgtccagcaccactaccccagcaccgaggccacccaccccggct cctaccatcgcctcccagcctctgtccctgcgtccggaggcatgtagacccgcagc tggtggggccgtgcatacccggggtcttgacttcgcctgcgatatctacatttggg cccctctggctggtacttgcggggtcctgctgctttcactcgtgatcactctttac tgtaagcgcggtcggaagaagctgctgtacatctttaagcaacccttcatgaggcc tgtgcagactactcaagaggaggacggctgttcatgccggttcccagaggaggagg aaggcggctgcgaactgcgcgtgaaattcagccgcagcgcagatgctccagcctac aagcaggggcagaaccagctctacaacgaactcaatcttggtcggagagaggagta cgacgtgctggacaagcggagaggacgggacccagaaatgggcgggaagccgcgca gaaagaatccccaagagggcctgtacaacgagctccaaaaggataagatggcagaa gcctatagcgagattggtatgaaaggggaacgcagaagaggcaaaggccacgacgg actgtaccagggactcagcaccgccaccaaggacacctatgacgctcttcacatgc aggccctgccgcctcgg
104879 **CAR 5 – 完全- aa**	917	MALPVTALLLPLALLLHAARPeivmtqspatlslspgeratlsc**rasqdiskyln**w yqqkpgqaprlliy**htsrlhs**giparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfc**qqg ntlpyt**fgqgtkleikggggsggggsggggsggggsqvqlqesgpglvkpsetlsl tctvsgvslp**dygvs**wirqppgkglewig**viwgsettyyssslks**rvtiskdnskn qvslklssvtaadtavyycak**hyyyggsyamdy**wgqgtlvtvsstttpaprpptpa ptiasqplslrpeacrpaaggavhtrgldfacdiyiwaplagtcgvlllslvitly ckrgrkkllyifkqpfmrpvqttqeedgcscrfpeeeeggcelrvkfsrsadapay kqgqnqlynelnlgrreeydvldkrrgrdpemggkprrknpqeglynelqkdkmae ayseigmkgerrrgkghdglyqglstatkdtydalhmqalppr
CAR 6		
CAR6 **scFv ﾄﾞﾒｲﾝ**	918	eivmtqspatlslspgeratlscrasqdiskylnwyqqkpgqaprlliyhtsrlhs giparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfcqqgntlpytfgqgtkleikggggs ggggsggggsggggsqvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslpdygvswirqpp gkglewigviwgsettyyqsslksrvtiskdnsknqvslklssvtaadtavyycak hyyyggsyamdywgqgtlvtvss
99790	919	atggccctcccagtgaccgctctgctgctgcctctcgcacttcttctccatgccgc tcggcctgagatcgtcatgacccaaagccccgctaccctgtccctgtcacccggcg

【表４１】

CAR6 - 可溶性 scFv - nt		agagggcaacccttttcatgcagggccagccaggacatttctaagtacctcaactgg tatcagcagaagccagggcaggctcctcgcctgctgatctaccacaccagccgcct ccacagcggtatccccgccagattttccgggagcgggtctggaaccgactacaccc tcaccatctcttctctgcagcccgaggatttcgccgtctatttctgccagcagggg aatactctgccgtacaccttcggtcaaggtaccaagctggaaatcaagggaggcgg aggatcaggcggtggcggaagcggaggaggtggctccggaggaggaggttcccaag tgcagcttcaagaatcaggacccggacttgtgaagccatcagaaaccctctccctg acttgtaccgtgtccggtgtgagcctccccgactacggagtctcttggattcgcca gcctccggggaagggtcttgaatggattggggtgatttggggatcagagactactt actaccagtcatcacttaagtcacgggtcaccatcagcaaagataatagcaagaac caagtgtcacttaagctgtcatctgtgaccgccgctgacaccgccgtgtactattg tgccaaacattactattacggagggtcttatgctatggactactggggacagggga ccctggtgactgtctctagccatcaccatcaccaccatcatcac
99790 **CAR6 - 可溶性 scFv - aa**	920	**MALPVTALLLPLALLLHAARP**eivmtqspatlslspgeratlscrasqdiskylnw yqqkpgqaprlliyhtsrlhsgiparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfcqqg ntlpytfgqgtkleikggggsggggsggggsggggsqvqlqesgpglvkpsetlsl tctvsgvslpdygvswirqppgkglewigviwgsettyyqsslksrvtiskdnskn qvslklssvtaadtavyycakhyyyggsyamdywgqgtlvtvss**hhhhhhhh**
104880 **CAR6 –** **完全- nt**	921	atggccctccctgtcaccgccctgctgcttccgctggctcttctgctccacgccgc tcggcccgaaattgtgatgacccagtcacccgccactcttagcctttcacccggtg agcgcgcaaccctgtcttgcagagcctcccaagacatctcaaaataccttaattgg tatcaacagaagcccggacaggctcctcgccttctgatctaccacaccagccggct ccattctggaatccctgccaggttcagcggtagcggatctgggaccgactacaccc tcactatcagctcactgcagccagaggacttcgctgtctatttctgtcagcaaggg aacaccctgccctacacctttggacagggcaccaagctcgagattaaaggtggagg tggcagcggaggaggtgggtccggcggtggaggaagcggaggcggagggagccagg tccaactccaagaaagcggaccgggtcttgtgaagccatcagaaactctttcactg acttgtactgtgagcggagtgtctctccccgattacggggtgtcttggatcagaca gccaccggggaagggtctggaatggattggagtgatttggggctctgagactactt actaccaatcatccctcaagtcacgcgtcaccatctcaaaggacaactctaagaat caggtgtcactgaaactgtcatctgtgaccgcagccgacaccgccgtgtactattg cgctaagcattactattatggcgggagctacgcaatggattactggggacagggta ctctggtcaccgtgtccagcaccactaccccagcaccgaggccacccaccccggct cctaccatcgcctcccagcctctgtccctgcgtccggaggcatgtagacccgcagc tggtggggccgtgcatacccggggtcttgacttcgcctgcgatatctacatttggg cccctctggctggtacttgcggggtcctgctgctttcactcgtgatcactctttac tgtaagcgcggtcggaagaagctgctgtacatctttaagcaacccttcatgaggcc tgtgcagactactcaagaggaggacggctgttcatgccggttcccagaggaggagg aaggcggctgcgaactgcgcgtgaaattcagccgcagcgcagatgctccagcctac aagcaggggcagaaccagctctacaacgaactcaatcttggtcggagagaggagta cgacgtgctggacaagcggagaggacgggacccagaaatgggcgggaagccgcgca gaaagaatccccaagagggcctgtacaacgagctccaaaaggataagatggcagaa gcctatagcgagattggtatgaaaggggaacgcagaagaggcaaaggccacgacgg actgtaccagggactcagcaccgccaccaaggacacctatgacgctcttcacatgc aggccctgccgcctcgg
104880	922	MALPVTALLLPLALLLHAARPeivmtqspatlslspgeratlsc**rasqdiskyln**w yqqkpgqaprlliy**htsrlhs**giparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfc**qqg ntlpyt**fgqgtkleikggggsggggsggggsggggsqvqlqesgpglvkpsetlsl

【０５４５】

【表４２】

CAR6 – **完全– aa**		tctvsgvslp**dygvs**wirqppgkglewig**viwgsettyyqsslks**rvtiskdnskn qvslklssvtaadtavyycak**hyyyggsyamdy**wgqgtlvtvsstttpaprpptpa ptiasqplslrpeacrpaaggavhtrgldfacdiyiwaplagtcgvlllslvitly ckrgrkkllyifkqpfmrpvqttqeedgcscrfpeeeeggcelrvkfsrsadapay kqgqnqlynelnlgrreeydvldkrrgrdpemggkprrknpqeglynelqkdkmae ayseigmkgerrrgkghdglyqglstatkdtydalhmqalppr
CAR 7		
CAR7 scFv **ﾄﾞﾒｲﾝ**	923	qvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslpdygvswirqppgkglewigviwgset tyyssslksrvtiskdnsknqvslklssvtaadtavyycakhyyyggsyamdywgq gtlvtvssggggsggggsggggsggggseivmtqspatlslspgeratlscrasqd iskylnwyqqkpgqaprlliyhtsrlhsgiparfsgsgsgtdytltisslqpedfa vyfcqqgntlpytfgqgtkleik
100796 **CAR7 - 可溶性 scFv - nt**	924	atggcactgcctgtcactgccctcctgctgcctctggccctccttctgcatgccgc caggccccaagtccagctgcaagagtcaggacccggactggtgaagccgtctgaga ctctctcactgacttgtaccgtcagcggcgtgtccctccccgactacggagtgtca tggatccgccaacctcccgggaaagggcttgaatggattggtgtcatctggggttc tgaaaccacctactactcatcttccctgaagtccagggtgaccatcagcaaggata attccaagaaccaggtcagccttaagctgtcatctgtgaccgctgctgacaccgcc gtgtattactgcgccaagcactactattacggaggaagctacgctatggactattg gggacagggcactctcgtgactgtgagcagcggcggtggagggtctggaggtggag gatccggtggtggtgggtcaggcggaggagggagcgagattgtgatgactcagtca ccagccacccttctctttcacccggcgagagagcaaccctgagctgtagagccag ccaggacatttctaagtacctcaactggtatcagcaaaaaccggggcaggcccctc gcctcctgatctaccatacctcacgccttcactctggtatccccgctcggtttagc ggatcaggatctggtaccgactacactctgaccatttccagcctgcagccagaaga tttcgcagtgtatttctgccagcagggcaataccccttccttacaccttcggtcagg gaaccaagctcgaaatcaagcaccatcaccatcatcaccaccat
100796 **CAR7 - 可溶性 scFv - aa**	925	**MALPVTALLLPLALLLHAARP**qvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslpdygvs wirqppgkglewigviwgsettyyssslksrvtiskdnsknqvslklssvtaadta vyycakhyyyggsyamdywgqgtlvtvssggggsggggsggggsggggseivmtqs patlslspgeratlscrasqdiskylnwyqqkpgqaprlliyhtsrlhsgiparfs gsgsgtdytltisslqpedfavyfcqqgntlpytfgqgtkleik**hhhhhhhh**
104881 **CAR 7** **完全- nt**	926	atggctctgcccgtgaccgcactcctcctgccactggctctgctgcttcacgccgc tcgcccacaagtccagcttcaagaatcagggcctggtctggtgaagccatctgaga ctctgtccctcacttgcaccgtgagcggagtgtccctcccagactacggagtgagc tggattagacagcctcccggaaagggactggagtggatcggagtgatttggggtag cgaaaccacttactattcatcttccctgaagtcacgggtcaccatttcaaaggata actcaaagaatcaagtgagcctcaagctctcatcagtcaccgccgctgacaccgcc gtgtattactgtgccaagcattactactatggagggtcctacgccatggactactg gggccagggaactctggtcactgtgtcatctggtggaggaggtagcggaggaggcg ggagcggtggaggtggctccggaggtggcggaagcgaaatcgtgatgacccagagc cctgcaaccctgtccctttctcccggggaacgggctacccttтcttgtcgggcatc acaagatatctcaaaatacctcaattggtatcaacagaagccgggacaggccccta ggcttcttatctaccacacctctcgcctgcatagcgggattcccgcacgctttagc gggtctggaagcgggaccgactacactctgaccatctcatctctccagcccgagga cttcgccgtctacttctgccagcagggtaacaccctgccgtacaccttcggccagg

【表４３】

		gcaccaagcttgagatcaaaaccactactcccgctccaaggccacccacccctgcc ccgaccatcgcctctcagccgctttccctgcgtccggaggcatgtagacccgcagc tggtggggccgtgcatacccggggtcttgacttcgcctgcgatatctacatttggg cccctctggctggtacttgcggggtcctgctgctttcactcgtgatcactctttac tgtaagcgcggtcggaagaagctgctgtacatctttaagcaacccttcatgaggcc tgtgcagactactcaagaggaggacggctgttcatgccggttcccagaggaggagg aaggcggctgcgaactgcgcgtgaaattcagccgcagcgcagatgctccagcctac aagcaggggcagaaccagctctacaacgaactcaatcttggtcggagagaggagta cgacgtgctggacaagcggagaggacgggacccagaaatgggcgggaagccgcgca gaaagaatccccaagagggcctgtacaacgagctccaaaaggataagatggcagaa gcctatagcgagattggtatgaaaggggaacgcagaagaggcaaaggccacgacgg actgtaccagggactcagcaccgccaccaaggacacctatgacgctcttcacatgc aggccctgccgcctcgg
104881 **CAR 7** **完全- aa**	927	MALPVTALLLPLALLLHAARPqvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslp**dygvs** wirqppgkglewig**viwgsettyyssslks**rvtiskdnsknqvslklssvtaadta vyycak**hyyyggsyamdy**wgqgtlvtvssggggsggggsggggsggggseivmtqs patlslspgeratlsc**rasqdiskyln**wyqqkpgqaprlliy**htsrlhs**giparfs gsgsgtdytltisslqpedfavyfc**qqgntlpyt**fgqgtkleiktttpaprpptpa ptiasqplslrpeacrpaaggavhtrgldfacdiyiwaplagtcgvlllslvitly ckrgrkkllyifkqpfmrpvqttqeedgcscrfpeeeeggcelrvkfsrsadapay kqgqnqlynelnlgrreeydvldkrrgrdpemggkprrknpqeglynelqkdkmae ayseigmkgerrrgkghdglyqglstatkdtydalhmqalppr
CAR 8		
CAR8 scFv **ﾄﾞﾒｲﾝ**	928	qvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslpdygvswirqppgkglewigviwgset tyyqsslksrvtiskdnsknqvslklssvtaadtavyycakhyyyggsyamdywgq gtlvtvssggggsggggsggggsggggseivmtqspatlslspgeratlscrasqd iskylnwyqqkpgqaprlliyhtsrlhsgiparfsgsgsgtdytltisslqpedfa vyfcqqgntlpytfgqgtkleik
100798 **CAR8 - 可溶性 scFv - nt**	929	atggcactgcctgtcactgccctcctgctgcctctggccctccttctgcatgccgc caggccccaagtccagctgcaagagtcaggacccggactggtgaagccgtctgaga ctctctcactgacttgtaccgtcagcggcgtgtccctccccgactacggagtgtca tggatccgccaacctcccgggaaagggcttgaatggattggtgtcatctggggttc tgaaaccacctactaccagtcttccctgaagtccagggtgaccatcagcaaggata attccaagaaccaggtcagccttaagctgtcatctgtgaccgctgctgacaccgcc gtgtattactgcgccaagcactactattacggaggaagctacgctatggactattg gggacagggcactctcgtgactgtgagcagcggcggtggagggtctggaggtggag gatccggtggtggtgggtcaggcggaggagggagcgagattgtgatgactcagtca ccagccacccttctctttcacccggcgagagagcaaccctgagctgtagagccag ccaggacatttctaagtacctcaactggtatcagcaaaaaccggggcaggccctc gcctcctgatctaccatacctcacgccttcactctggtatccccgctcggtttagc ggatcaggatctggtaccgactacactctgaccatttccagcctgcagccagaaga tttcgcagtgtatttctgccagcagggcaataccttccttacaccttcggtcagg gaaccaagctcgaaatcaagcaccatcaccatcatcatcaccac
100798 **CAR8 - 可溶**	930	**MALPVTALLLPLALLLHAARP**qvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslpdygvs wirqppgkglewigviwgsettyyqsslksrvtiskdnsknqvslklssvtaadta vyycakhyyyggsyamdywgqgtlvtvssggggsggggsggggsggggseivmtqs

【０５４６】

【表４４】

性 scFv - aa		patlslspgeratlscrasqdiskylnwyqqkpgqaprlliyhtsrlhsgiparfs gsgsgtdytltisslqpedfavyfcqqgntlpytfgqgtkleik**hhhhhhhh**
104882 CAR 8 – 完全- nt	931	atggctctgcccgtgaccgcactcctcctgccactggctctgctgcttcacgccgc tcgcccacaagtccagcttcaagaatcagggcctggtctggtgaagccatctgaga ctctgtccctcacttgcaccgtgagcggagtgtccctcccagactacggagtgagc tggattagacagcctcccggaaagggactggagtggatcggagtgatttggggtag cgaaaccacttactatcaatcttccctgaagtcacgggtcaccatttcaaaggata actcaaagaatcaagtgagcctcaagctctcatcagtcaccgccgctgacaccgcc gtgtattactgtgccaagcattactactatggagggtcctacgccatggactactg gggccagggaactctggtcactgtgtcatctggtggaggaggtagcggaggaggcg ggagcggtggaggtggctccggaggcggtgggtcagaaatcgtgatgacccagagc cctgcaaccctgtccctttctcccggggaacgggctacccttttcttgtcgggcatc acaagatatctcaaaatacctcaattggtatcaacagaagccgggacaggccccta ggcttcttatctaccacacctctcgcctgcatagcgggattcccgcacgctttagc gggtctggaagcgggaccgactacactctgaccatctcatctctccagcccgagga cttcgccgtctacttctgccagcagggtaacaccctgccgtacaccttcggccagg gcaccaagcttgagatcaaaaccactactcccgctccaaggccacccaccctgcc ccgaccatcgcctctcagccgctttccctgcgtccggaggcatgtagacccgcagc tggtggggccgtgcatacccggggtcttgacttcgcctgcgatatctacatttggg cccctctggctggtacttgcggggtcctgctgctttcactcgtgatcactctttac tgtaagcgcggtcggaagaagctgctgtacatctttaagcaacccttcatgaggcc tgtgcagactactcaagaggaggacggctgttcatgccggttcccagaggaggagg aaggcggctgcgaactgcgcgtgaaattcagccgcagcgcagatgctccagcctac aagcaggggcagaaccagctctacaacgaactcaatcttggtcggagagaggagta cgacgtgctggacaagcggagaggacgggacccagaaatgggcgggaagccgcgca gaaagaatccccaagagggcctgtacaacgagctccaaaaggataagatggcagaa gcctatagcgagattggtatgaaaggggaacgcagaagaggcaaaggccacgacgg actgtaccagggactcagcaccgccaccaaggacacctatgacgctcttcacatgc aggccctgccgcctcgg
104882 CAR 8 – 完全- aa	932	MALPVTALLLPLALLLHAARPqvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslp**dygvs** wirqppgkglewig**viwgsettyyqsslks**rvtiskdnsknqvslklssvtaadta vyycak**hyyyggsyamdy**wgqgtlvtvssggggsggggsggggsggggseivmtqs patlslspgeratlsc**rasqdiskyln**wyqqkpgqaprlliy**htsrlhs**giparfs gsgsgtdytltisslqpedfavyfc**qqgntlpyt**fgqgtkleikttpaprpptpa ptiasqplslrpeacrpaaggavhtrgldfacdiyiwaplagtcgvlllslvitly ckrgrkkllyifkqpfmrpvqttqeedgcscrfpeeeeggcelrvkfsrsadapay kqgqnqlynelnlgrreeydvldkrrgrdpemggkprrknpqeglynelqkdkmae ayseigmkgerrrgkghdglyqglstatkdtydalhmqalppr
CAR 9		
CAR9 scFv ﾄﾞﾒｲﾝ	933	eivmtqspatlslspgeratlscrasqdiskylnwyqqkpgqaprlliyhtsrlhs giparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfcqqgntlpytfgqgtkleikggggs ggggsggggsggggsqvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslpdygvswirqpp gkglewigviwgsettyynsslksrvtiskdnsknqvslklssvtaadtavyycak hyyyggsyamdywgqgtlvtvss
99789	934	atggccctcccagtgaccgctctgctgctgcctctcgcacttcttctccatgccgc tcggcctgagatcgtcatgacccaaagccccgctaccctgtccctgtcacccggcg

【表４５】

CAR9 - 可溶性 scFv - nt		agagggcaacccttttcatgcagggccagccaggacatttctaagtacctcaactgg tatcagcagaagccagggcaggctcctcgcctgctgatctaccacaccagccgcct ccacagcggtatccccgccagattttccgggagcgggtctggaaccgactacaccc tcaccatctcttctctgcagcccgaggatttcgccgtctatttctgccagcagggg aatactctgccgtacaccttcggtcaaggtaccaagctggaaatcaagggaggcgg aggatcaggcggtggcggaagcggaggaggtggctccggaggaggaggttcccaag tgcagcttcaagaatcaggacccggacttgtgaagccatcagaaaccctctccctg acttgtaccgtgtccggtgtgagcctccccgactacggagtctcttggattcgcca gcctccggggaagggtcttgaatggattggggtgatttggggatcagagactactt actacaattcatcacttaagtcacgggtcaccatcagcaaagataatagcaagaac caagtgtcacttaagctgtcatctgtgaccgccgctgacaccgccgtgtactattg tgccaaacattactattacggagggtcttatgctatggactactggggacagggga ccctggtgactgtctctagccatcaccatcaccaccatcatcac
99789 **CAR9 - 可溶性 scFv - aa**	935	**MALPVTALLLPLALLLHAARP**eivmtqspatlslspgeratlscrasqdiskylnw yqqkpgqaprlliyhtsrlhsgiparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfcqqg ntlpytfgqgtkleikggggsggggsggggsggggsqvqlqesgpglvkpsetlsl tctvsgvslpdygvswirqppgkglewigviwgsettyynsslksrvtiskdnskn qvslklssvtaadtavyycakhyyyggsyamdywgqgtlvtvss**hhhhhhhh**
105974 **CAR 9 – 完全- nt**	936	atggccctccctgtcaccgccctgctgcttccgctggctcttctgctccacgccgc tcggcccgaaattgtgatgacccagtcacccgccactcttagcctttcacccggtg agcgcgcaaccctgtcttgcagagcctcccaagacatctcaaaataccttaattgg tatcaacagaagcccggacaggctcctcgccttctgatctaccacaccagccggct ccattctggaatccctgccaggttcagcggtagcggatctgggaccgactacaccc tcactatcagctcactgcagccagaggacttcgctgtctatttctgtcagcaaggg aacaccctgccctacacctttggacagggcaccaagctcgagattaaaggtggagg tggcagcggaggaggtgggtccggcggtggaggaagcggaggcggtgggagccagg tccaactccaagaaagcggaccgggtcttgtgaagccatcagaaactctttcactg acttgtactgtgagcggagtgtctctccccgattacggggtgtcttggatcagaca gccaccggggaagggtctggaatggattggagtgatttggggctctgagactactt actacaactcatccctcaagtcacgcgtcaccatctcaaaggacaactctaagaat caggtgtcactgaaactgtcatctgtgaccgcagccgacaccgccgtgtactattg cgctaagcattactattatggcgggagctacgcaatggattactggggacagggta ctctggtcaccgtgtccagcaccactaccccagcaccgaggccacccaccccggct cctaccatcgcctcccagcctctgtccctgcgtccggaggcatgtagacccgcagc tggtggggccgtgcatacccggggtcttgacttcgcctgcgatatctacatttggg cccctctggctggtacttgcggggtcctgctgctttcactcgtgatcactctttac tgtaagcgcggtcggaagaagctgctgtacatctttaagcaacccttcatgaggcc tgtgcagactactcaagaggaggacggctgttcatgccggttcccagaggaggagg aaggcggctgcgaactgcgcgtgaaattcagccgcagcgcagatgctccagcctac aagcaggggcagaaccagctctacaacgaactcaatcttggtcggagagaggagta cgacgtgctggacaagcggagaggacgggacccagaaatgggcgggaagccgcgca gaaagaatccccaagagggcctgtacaacgagctccaaaaggataagatggcagaa gcctatagcgagattggtatgaaaggggaacgcagaagaggcaaaggccacgacgg actgtaccagggactcagcaccgccaccaaggacacctatgacgctcttcacatgc aggccctgccgcctcgg
105974 **CAR 9 – 完**	937	MALPVTALLLPLALLLHAARPeivmtqspatlslspgeratlsc**rasqdiskyln**w yqqkpgqaprlliy**htsrlhs**giparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfc**qqg** **ntlpyt**fgqgtkleikggggsggggsggggsggggsqvqlqesgpglvkpsetlsl

【０５４７】

【表４６】

全- aa		tctvsgvslp**dygvs**wirqppgkglewig**viwgsettyynsslks**rvtiskdnskn qvslklssvtaadtavyycak**hyyyggsyamdy**wgqgtlvtvsstttpaprpptpa ptiasqplslrpeacrpaaggavhtrgldfacdiyiwaplagtcgvlllslvitly ckrgrkkllyifkqpfmrpvqttqeedgcscrfpeeeeggcelrvkfsrsadapay kqgqnqlynelnlgrreeydvldkrrgrdpemggkprrknpqeglynelqkdkmae ayseigmkgerrrgkghdglyqglstatkdtydalhmqalppr
CAR10		
CAR10 scFv ﾄﾞﾒｲﾝ	938	qvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslpdygvswirqppgkglewigviwgset tyynsslksrvtiskdnsknqvslklssvtaadtavyycakhyyyggsyamdywgq gtlvtvssggggsggggsggggsggggseivmtqspatlslspgeratlscrasqd iskylnwyqqkpgqaprlliyhtsrlhsgiparfsgsgsgtdytltisslqpedfa vyfcqqgntlpytfgqgtkleik
100796 CAR10 - 可溶性 scFv - nt	939	atggcactgcctgtcactgccctcctgctgcctctggccctccttctgcatgccgc caggccccaagtccagctgcaagagtcaggacccggactggtgaagccgtctgaga ctctctcactgacttgtaccgtcagcggcgtgtccctccccgactacggagtgtca tggatccgccaacctcccgggaaagggcttgaatggattggtgtcatctggggttc tgaaaccacctactacaactcttccctgaagtccagggtgaccatcagcaaggata attccaagaaccaggtcagccttaagctgtcatctgtgaccgctgctgacaccgcc gtgtattactgcgccaagcactactattacggaggaagctacgctatggactattg gggacagggcactctcgtgactgtgagcagcggcggtggagggtctggaggtggag gatccggtggtggtgggtcaggcggaggagggagcgagattgtgatgactcagtca ccagccacccttctctttcacccggcgagagagcaaccctgagctgtagagccag ccaggacatttctaagtacctcaactggtatcagcaaaaaccggggcaggcccctc gcctcctgatctaccatacctcacgccttcactctggtatccccgctcggtttagc ggatcaggatctggtaccgactacactctgaccatttccagcctgcagccagaaga tttcgcagtgtatttctgccagcagggcaataccttccttacaccttcggtcagg gaaccaagctcgaaatcaagcaccatcaccatcatcaccaccat
100796 CAR10 - 可溶性 scFv - aa	940	**MALPVTALLLPLALLLHAARP**qvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslpdygvs wirqppgkglewigviwgsettyynsslksrvtiskdnsknqvslklssvtaadta vyycakhyyyggsyamdywgqgtlvtvssggggsggggsggggsggggseivmtqs patlslspgeratlscrasqdiskylnwyqqkpgqaprlliyhtsrlhsgiparfs gsgsgtdytltisslqpedfavyfcqqgntlpytfgqgtkleik**hhhhhhhh**
105975 CAR 10 完全- nt	941	atggccctccctgtcaccgccctgctgcttccgctggctcttctgctccacgccgc tcggcccgaaattgtgatgacccagtcacccgccactcttagcctttcacccggtg agcgcgcaaccctgtcttgcagagcctcccaagacatctcaaaataccttaattgg tatcaacagaagcccggacaggctcctcgccttctgatctaccacaccagccggct ccattctggaatccctgccaggttcagcggtagcggatctgggaccgactacaccc tcactatcagctcactgcagccagaggacttcgctgtctatttctgtcagcaaggg aacaccctgccctacaccttggacagggcaccaagctcgagattaaaggtggagg tggcagcggaggaggtgggtccggcggtggaggaagcggaggcggtgggagccagg tccaactccaagaaagcggaccgggtcttgtgaagccatcagaaactctttcactg acttgtactgtgagcggagtgtctctccccgattacggggtgtcttggatcagaca gccaccggggaagggtctggaatggattggagtgatttggggctctgagactactt actacaactcatccctcaagtcacgcgtcaccatctcaaaggacaactctaagaat caggtgtcactgaaactgtcatctgtgaccgcagccgacaccgccgtgtactattg

【表４７】

		cgctaagcattactattatggcgggagctacgcaatggattactggggacagggta ctctggtcaccgtgtccagcaccactaccccagcaccgaggccacccaccccggct cctaccatcgcctcccagcctctgtccctgcgtccggaggcatgtagacccgcagc tggtggggccgtgcatacccggggtcttgacttcgcctgcgatatctacatttggg cccctctggctggtacttgcggggtcctgctgctttcactcgtgatcactctttac tgtaagcgcggtcggaagaagctgctgtacatctttaagcaacccttcatgaggcc tgtgcagactactcaagaggaggacggctgttcatgccggttcccagaggaggagg aaggcggctgcgaactgcgcgtgaaattcagccgcagcgcagatgctccagcctac aagcaggggcagaaccagctctacaacgaactcaatcttggtcggagagaggagta cgacgtgctggacaagcggagaggacgggacccagaaatgggcgggaagccgcgca gaaagaatccccaagagggcctgtacaacgagctccaaaaggataagatggcagaa gcctatagcgagattggtatgaaaggggaacgcagaagaggcaaaggccacgacgg actgtaccagggactcagcaccgccaccaaggacacctatgacgctcttcacatgc aggccctgccgcctcgg
105975 **CAR 10 完全 - aa**	942	MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGERATLSC**RASQDISKYLN**W YQQKPGQAPRLLIY**HTSRLHS**GIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFC**QQG** **NTLPYT**FGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSL TCTVSGVSLP**DYGVS**WIRQPPGKGLEWIG**VIWGSETTYYNSSLKS**RVTISKDNSKN QVSLKLSSVTAADTAVYYCAK**HYYYGGSYAMDY**WGQGTLVTVSSTTTPAPRPPTPA PTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLY CKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAY KQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAE AYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
CAR11		
CAR11 scFv ﾄﾞﾒｲﾝ	943	eivmtqspatlslspgeratlscrasqdiskylnwyqqkpgqaprlliyhtsrlhs giparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfcqqgntlpytfgqgtkleikggggs ggggsggggsqvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslpdygvswirqppgkgle wigviwgsettyynsslksrvtiskdnsknqvslklssvtaadtavyycakhyyyg gsyamdywgqgtlvtvss
103101 **CAR11 - 可溶性 scFv - nt**	944	Atggccctccctgtcaccgccctgctgcttccgctggctcttctgctccacgccgc tcggcccgaaattgtgatgacccagtcacccgccactcttagcctttcacccggtg agcgcgcaaccctgtcttgcagagcctcccaagacatctcaaaataccttaattgg tatcaacagaagcccggacaggctcctcgccttctgatctaccacaccagccggct ccattctggaatccctgccaggttcagcggtagcggatctgggaccgactacaccc tcactatcagctcactgcagccagaggacttcgctgtctatttctgtcagcaaggg aacaccctgccctacacctttggacagggcaccaagctcgagattaaaggtggagg tggcagcggaggaggtgggtccggcggtggaggaagccaggtccaactccaagaaa gcggaccgggtcttgtgaagccatcagaaactctttcactgacttgtactgtgagc ggagtgtctctccccgattacggggtgtcttggatcagacagccaccggggaaggg tctggaatggattggagtgatttggggctctgagactacttactacaattcatccc tcaagtcacgcgtcaccatctcaaaggacaactctaagaatcaggtgtcactgaaa ctgtcatctgtgaccgcagccgacaccgccgtgtactattgcgctaagcattacta ttatggcgggagctacgcaatggattactggggacagggtactctggtcaccgtgt

【０５４８】

【表４８】

		ccagccaccaccatcatcaccatcaccat
103101 CAR11 - 可溶性 scFv - aa	945	**MALPVTALLLPLALLLHAARP**eivmtqspatlslspgeratlscrasqdiskylnw yqqkpgqaprlliyhtsrlhsgiparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfcqqg ntlpytfgqgtkleikggggsggggsggggsqvqlqesgpglvkpsetlsltctvs gvslpdygvswirqppgkglewigviwgsettyynsslksrvtiskdnsknqvslk lssvtaadtavyycakhyyyggsyamdywgqgtlvtvss**hhhhhhhh**
105976 CAR 11 完全- nt	946	atggctctgcccgtgaccgcactcctcctgccactggctctgctgcttcacgccgc tcgcccacaagtccagcttcaagaatcagggcctggtctggtgaagccatctgaga ctctgtccctcacttgcaccgtgagcggagtgtccctcccagactacggagtgagc tggattagacagcctcccggaaagggactggagtggatcggagtgatttggggtag cgaaaccacttactataactcttccctgaagtcacgggtcaccatttcaaaggata actcaaagaatcaagtgagcctcaagctctcatcagtcaccgccgctgacaccgcc gtgtattactgtgccaagcattactactatggagggtcctacgccatggactactg gggccagggaactctggtcactgtgtcatctggtggaggaggtagcggaggaggcg ggagcggtggaggtggctccggaggtggcggaagcgaaatcgtgatgacccagagc cctgcaaccctgtccctttctcccggggaacgggctacccttтcttgtcgggcatc acaagatatctcaaaatacctcaattggtatcaacagaagccgggacaggccccta ggcttcttatctaccacacctctcgcctgcatagcgggattcccgcacgctttagc gggtctggaagcgggaccgactacactctgaccatctcatctctccagcccgagga cttcgccgtctacttctgccagcagggtaacaccctgccgtacaccttcggccagg gcaccaagcttgagatcaaaaccactactcccgctccaaggccacccacccctgcc ccgaccatcgcctctcagccgctttccctgcgtccggaggcatgtagacccgcagc tggtggggccgtgcatacccggggtcttgacttcgcctgcgatatctacatttggg cccctctggctggtacttgcggggtcctgctgctttcactcgtgatcactctttac tgtaagcgcggtcggaagaagctgctgtacatctttaagcaacccttcatgaggcc tgtgcagactactcaagaggaggacggctgttcatgccggttcccagaggaggagg aaggcggctgcgaactgcgcgtgaaattcagccgcagcgcagatgctccagcctac aagcaggggcagaaccagctctacaacgaactcaatcttggtcggagagaggagta cgacgtgctggacaagcggagaggacgggacccagaaatgggcgggaagccgcgca gaaagaatccccaagagggcctgtacaacgagctccaaaaggataagatggcagaa gcctatagcgagattggtatgaaaggggaacgcagaagaggcaaaggccacgacgg actgtaccagggactcagcaccgccaccaaggacacctatgacgctcttcacatgc aggccctgccgcctcgg
105976 CAR 11 完全 - aa	947	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLP**DYGVS** WIRQPPGKGLEWIG**VIWGSETTYYNSSLKS**RVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTA VYYCAK**HYYYGGSYAMDY**WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQS PATLSLSPGERATLSC**RASQDISKYLN**WYQQKPGQAPRLLIY**HTSRLHS**GIPARFS GSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFC**QQGNTLPYT**FGQGTKLEIKTTTPAPRPPTPA PTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLY CKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAY KQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAE AYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
CAR12		

【表４９】

CAR12 **scFv ﾄﾞﾒｲﾝ**	948	qvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslpdygvswirqppgkglewigviwgset tyynsslksrvtiskdnsknqvslklssvtaadtavyycakhyyyggsyamdywgq gtlvtvssggggsggggsggggseivmtqspatlslspgeratlscrasqdiskyl nwyqqkpgqaprlliyhtsrlhsgiparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfcq qgntlpytfgqgtkleik
103104 **CAR12 - 可溶性 scFv - nt**	949	atggctctgcccgtgaccgcactcctcctgccactggctctgctgcttcacgccgc tcgcccacaagtccagcttcaagaatcagggcctggtctggtgaagccatctgaga ctctgtccctcacttgcaccgtgagcggagtgtccctcccagactacggagtgagc tggattagacagcctcccggaaagggactggagtggatcggagtgatttggggtag cgaaaccacttactataactcttccctgaagtcacgggtcaccatttcaaaggata actcaaagaatcaagtgagcctcaagctctcatcagtcaccgccgctgacaccgcc gtgtattactgtgccaagcattactactatggagggtcctacgccatggactactg gggccagggaactctggtcactgtgtcatctggtggaggaggtagcggaggaggcg ggagcggtggaggtggctccgaaatcgtgatgacccagagccctgcaaccctgtcc ctttctcccggggaacgggctacccttttcttgtcgggcatcacaagatatctcaaa atacctcaattggtatcaacagaagccgggacaggcccctaggcttcttatctacc acacctctcgcctgcatagcgggattcccgcacgctttagcgggtctggaagcggg accgactacactctgaccatctcatctctccagcccgaggacttcgccgtctactt ctgccagcagggtaacaccctgccgtacaccttcggccagggcaccaagcttgaga tcaaacatcaccaccatcatcaccatcac
103104 **CAR12 - 可溶性 scFv - aa**	950	**MALPVTALLLPLALLLHAARP**qvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslpdygvs wirqppgkglewigviwgsettyynsslksrvtiskdnsknqvslklssvtaadta vyycakhyyyggsyamdywgqgtlvtvssggggsggggsggggseivmtqspatls lspgeratlscrasqdiskylnwyqqkpgqaprlliyhtsrlhsgiparfsgsgsg tdytltisslqpedfavyfcqqgntlpytfgqgtkleik**hhhhhhhh**
105977 **CAR 12 – 完全- nt**	951	atggccctccctgtcaccgccctgctgcttccgctggctcttctgctccacgccgc tcggcccgaaattgtgatgacccagtcacccgccactcttagcctttcacccggtg agcgcgcaaccctgtcttgcagagcctcccaagacatctcaaaataccttaattgg tatcaacagaagcccggacaggctcctcgccttctgatctaccacaccagccggct ccattctggaatccctgccaggttcagcggtagcggatctgggaccgactacaccc tcactatcagctcactgcagccagaggacttcgctgtctatttctgtcagcaaggg aacaccctgccctacacctttggacagggcaccaagctcgagattaaaggtggagg tggcagcggaggaggtgggtccggcggtggaggaagccaggtccaactccaagaaa gcggaccgggtcttgtgaagccatcagaaactctttcactgacttgtactgtgagc ggagtgtctctccccgattacggggtgtcttggatcagacagccaccggggaaggg tctggaatggattggagtgatttggggctctgagactacttactacaactcatccc tcaagtcacgcgtcaccatctcaaaggacaactctaagaatcaggtgtcactgaaa ctgtcatctgtgaccgcagccgacaccgccgtgtactattgcgctaagcattacta ttatggcgggagctacgcaatggattactggggacagggtactctggtcaccgtgt ccagcaccactaccccagcaccgaggccacccaccccggctcctaccatcgcctcc cagcctctgtccctgcgtccggaggcatgtagacccgcagctggtggggccgtgca tacccggggtcttgacttcgcctgcgatatctacatttgggcccctctggctggta cttgcggggtcctgctgctttcactcgtgatcactctttactgtaagcgcggtcgg aagaagctgctgtacatctttaagcaacccttcatgaggcctgtgcagactactca agaggaggacggctgttcatgccggttcccagaggaggaggaaggcggctgcgaac tgcgcgtgaaattcagccgcagcgcagatgctccagcctacaagcaggggcagaac cagctctacaacgaactcaatcttggtcggagagaggagtacgacgtgctggacaa

【０５４９】

【表５０】

		gcggagaggacgggacccagaaatgggcgggaagccgcgcagaaagaatccccaag agggcctgtacaacgagctccaaaaggataagatggcagaagcctatagcgagatt ggtatgaaaggggaacgcagaagaggcaaaggccacgacggactgtaccagggact cagcaccgccaccaaggacacctatgacgctcttcacatgcaggccctgccgcctc gg
105977 **CAR 12 – 完全- aa**	952	MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGERATLSC**RASQDISKYLN**W YQQKPGQAPRLLIY**HTSRLHS**GIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFC**QQG NTLPYT**FGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS GVSLP**DYGVS**WIRQPPGKGLEWIG**VIWGSETTYYNSSLKS**RVTISKDNSKNQVSLK LSSVTAADTAVYYCAK**HYYYGGSYAMDY**WGQGTLVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIAS QPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGR KKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQN QLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEI GMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
CTL019		
CTL019 – 可溶性 scFv-His ﾀｸﾞ - nt	953	atggccctgcccgtcaccgctctgctgctgcccttgctctgcttcttcatgcagc aaggccggacatccagatgacccaaaccacctcatccctctctgcctctcttggag acagggtgaccatttcttgtcgcgccagccaggacatcagcaagtatctgaactgg tatcagcagaagccggacggaaccgtgaagctcctgatctaccatacctctcgcct gcatagcggcgtgccctcacgcttctctggaagcggatcaggaaccgattattctc tcactatttcaaatcttgagcaggaagatattgccacctatttctgccagcagggt aataccctgccctacaccttcggaggagggaccaagctcgaaatcaccggtggagg aggcagcggcggtggagggtctggtggaggtggttctgaggtgaagctgcaagaat caggccctggacttgtggccccttcacagtccctgagcgtgacttgcaccgtgtcc ggagtctccctgcccgactacggagtgtcatggatcagacaacctccacggaaagg actggaatggctcggtgtcatctggggtagcgaaactacttactacaattcagccc tcaaaagcaggctgactattatcaaggacaacagcaagtcccaagtctttcttaag atgaactcactccagactgacgacaccgcaatctactattgtgctaagcactacta ctacggaggatcctacgctatggattactggggacaaggtacttccgtcactgtct cttcacaccatcatcaccatcaccatcac
CTL019 – 可溶性 scFv-His ﾀｸﾞ - aa	954	**MALPVTALLLPLALLLHAARP**diqmtqttsslsaslgdrvtiscrasqdiskylnw yqqkpdgtvklliyhtsrlhsgvpsrfsgsgsgtdysltisnleqediatyfcqqg ntlpytfgggtkleitggggsggggsggggsevklqesgpglvapsqslsvtctvs gvslpdygvswirqpprkglewlgviwgsettyynsalksrltiikdnsksqvflk mnslqtddtaiyycakhyyyggsyamdywgqgtsvtvss**hhhhhhhh**
CTL019 完全 - nt	955	atggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgc caggccggacatccagatgacacagactacatcctccctgtctgcctctctgggag acagagtcaccatcagttgcagggcaagtcaggacattagtaaatatttaaattgg tatcagcagaaaccagatggaactgttaaactcctgatctaccatacatcaagatt acactcaggagtcccatcaaggttcagtggcagtgggtctggaacagattattctc tcaccattagcaacctggagcaagaagatattgccacttacttttgccaacagggt aatacgcttccgtacacgttcggaggggggaccaagctggagatcacaggtggcgg

【表５１】

		tggctcgggcggtggtgggtcgggtggcggcggatctgaggtgaaactgcaggagt caggacctggcctggtggcgccctcacagagcctgtccgtcacatgcactgtctca ggggtctcattacccgactatggtgtaagctggattcgccagcctccacgaaaggg tctggagtggctgggagtaatatggggtagtgaaaccacatactataattcagctc tcaaatccagactgaccatcatcaaggacaactccaagagccaagttttcttaaaa atgaacagtctgcaaactgatgacacagccatttactactgtgccaaacattatta ctacggtggtagctatgctatggactactggggccaaggaacctcagtcaccgtct cctcaaccacgacgccagcgccgcgaccaccaacaccggcgcccaccatcgcgtcg cagcccctgtccctgcgcccagaggcgtgccggccagcggcgggggggcgcagtgca cacgaggggggctggacttcgcctgtgatatctacatctgggcgcccttggccggga cttgtggggtccttctcctgtcactggttatcacccctttactgcaaacggggcaga aagaaactcctgtatatattcaaacaaccatttatgagaccagtacaaactactca agaggaagatggctgtagctgccgatttccagaagaagaagaaggaggatgtgaac tgagagtgaagttcagcaggagcgcagacgcccccgcgtacaagcagggccagaac cagctctataacgagctcaatctaggacgaagagaggagtacgatgttttggacaa gagacgtggccgggaccctgagatgggggcgaaagccgagaaggaagaaccctcagg aaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggcctacagtgagatt gggatgaaaggcgagcgccggaggggcaaggggcacgatggcctttaccagggtct cagtacagccaccaaggacacctacgacgcccttcacatgcaggccctgcccccctc gc
CTL019 完全 - aa	956	MALPVTALLLPLALLLHAARPdiqmtqttsslsaslgdrvtiscrasqdiskylnw yqqkpdgtvklliyhtsrlhsgvpsrfsgsgsgtdysltisnleqediatyfcqqg ntlpytfgggtkleitggggsggggsggggsevklqesgpglvapsqslsvtctvs gvslpdygvswirqpprkglewlgviwgsettyynsalksrltiikdnsksqvflk mnslqtddtaiyycakhyyyggsyamdywgqgtsvtvsstttpaprpptpaptias qplslrpeacrpaaggavhtrgldfacdiyiwaplagtcgvlllslvitlyckrgr kkllyifkqpfmrpvqttqeedgcscrfpeeeeggcelrvkfsrsadapaykqgqn qlynelnlgrreeydvldkrrgrdpemggkprrknpqeglynelqkdkmaeaysei gmkgerrrgkghdglyqglstatkdtydalhmqalppr
CTL019 scFv ﾄﾞﾒｲﾝ	957	diqmtqttsslsaslgdrvtiscrasqdiskylnwyqqkpdgtvklliyhtsrlhs gvpsrfsgsgsgtdysltisnleqediatyfcqqgntlpytfgggtkleitggggs ggggsggggsevklqesgpglvapsqslsvtctvsgvslpdygvswirqpprkgle wlgviwgsettyynsalksrltiikdnsksqvflkmnslqtddtaiyycakhyyyg gsyamdywgqgtsvtvss

【０５５０】

ある実施態様において、ＣＤ１９　ＣＡＲまたは結合ドメインは、リーダー配列またはｈｉｓタグを伴うまたは伴わない表９のＣＴＬ０１９のアミノ酸配列またはそれと実質的に同一の配列(例えば、少なくとも８５％、９０％、９５％またはそれ以上の同一性)を含むまたはＣＴＬ０１９のヌクレオチド配列またはそれと実質的に同一の配列(例えば、少なくとも８５％、９０％、９５％またはそれ以上の同一性)によりコードされる。

【０５５１】

ある実施態様において、ＣＤＲは、Kabatナンバリングスキーム、Chothiaナンバリングスキームまたはこれらの組み合わせにより規定される。

【０５５２】

ｓｃＦｖドメインのヒト化ＣＤＲ配列の配列は、重鎖可変ドメインについて表１０Ａおよび軽鎖可変ドメインについて表１０Ｂに示す。“ＩＤ”は、各ＣＤＲについての各配列番号を意味する。

【０５５３】

【表５２】

表１０Ａ. 重鎖可変ドメインＣＤＲ(Ｋａｂａｔによる)

候補	FW	HCDR1	配列番号	HCDR2	配列番号	HCDR3	配列番号
ﾏｳｽ_CART19		DYGVS	958	VIWGSETTYYNSALKS	959	HYYYGGSYAMDY	960
ﾋﾄ化_CART19 a	VH4	DYGVS	958	VIWGSETTYY***S***S***S***LKS	961	HYYYGGSYAMDY	960
ﾋﾄ化_CART19 b	VH4	DYGVS	958	VIWGSETTYY***Q***S***S***LKS	962	HYYYGGSYAMDY	960
ﾋﾄ化_CART19 c	VH4	DYGVS	958	VIWGSETTYYNS***S***LKS	963	HYYYGGSYAMDY	960

【表５３】

表１０Ｂ軽鎖可変ドメインＣＤＲ(Ｋａｂａｔによる)

候補	FW	LCDR1	配列番号	LCDR2	配列番号	LCDR3	配列番号
ﾏｳｽ_CART19		RASQDISKYLN	964	HTSRLHS	965	QQGNTLPYT	966
ﾋﾄ化_CART19 a	VK3	RASQDISKYLN	964	HTSRLHS	965	QQGNTLPYT	966
ﾋﾄ化_CART19 b	VK3	RASQDISKYLN	964	HTSRLHS	965	QQGNTLPYT	966
ﾋﾄ化_CART19 c	VK3	RASQDISKYLN	964	HTSRLHS	965	QQGNTLPYT	966

【０５５４】

ある実施態様において、ＣＡＲ分子は、ここに記載するＢＣＭＡ　ＣＡＲ分子、例えば、ＵＳ－２０１６－００４６７２４－Ａ１号またはＷＯ２０１６／０１４５６５号に記載のＢＣＭＡ　ＣＡＲを含む。ある実施態様において、ＢＣＭＡ　ＣＡＲは、アミノ酸または、引用により本明細書に包含させるＵＳ－２０１６－００４６７２４－Ａ１号のＣＡＲ分子または抗原結合ドメインのヌクレオチド配列またはＷＯ２０１６／０１４５６５号の表１または１６、配列番号２７１または配列番号２７３または前記配列の何れかと実質的に同一の配列(例えば、前記ＢＣＭＡ　ＣＡＲ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％またはそれ以上同一)を含む。ＢＣＭＡ　ＣＡＲ分子および抗原結合ドメインをコードするアミノ酸およびヌクレオチド配列(例えば、１、２、３ＶＨ　ＣＤＲ；およびKabatまたはChothiaの１、２、３ＶＬ　ＣＤＲを含む)は、ＷＯ２０１６／０１４５６５号に明記される。

【０５５５】

ある実施態様において、ＢＣＭＡ　ＣＡＲは、抗ＢＣＭＡ結合ドメイン(例えば、ヒトまたはヒト化抗ＢＣＭＡ結合ドメイン)、膜貫通ドメインおよび細胞内シグナル伝達ドメインを含み、ここで、該抗ＢＣＭＡ結合ドメインは、表１１Ａまたは１１Ｂに挙げる任意の抗ＢＭＣ重鎖結合ドメインアミノ酸配列の重鎖相補性決定領域１(ＨＣ　ＣＤＲ１)、重鎖相補性決定領域２(ＨＣ　ＣＤＲ２)および重鎖相補性決定領域３(ＨＣ　ＣＤＲ３)またはそれと少なくとも８５％、９０％、９５％またはそれ以上同一である配列(例えば、５、４、３、２または１アミノ酸以下の置換、例えば、保存的置換を有する)を含む。

【０５５６】

ある実施態様において、抗ＢＣＭＡ結合ドメインは、ここに(例えば、表１１Ａまたは１１Ｂに)記載する軽鎖可変領域および／またはここに(例えば、表１１Ａまたは１１Ｂに)記載する重鎖可変領域またはそれと少なくとも８５％、９０％、９５％またはそれ以上同一である配列を含む。

【０５５７】

ある実施態様において、コード抗ＢＣＭＡ結合ドメインは、表１１Ａまたは１１Ｂのアミノ酸配列の軽鎖および重鎖を含むｓｃＦｖである。

【０５５８】

ある実施態様において、ヒトまたはヒト化抗ＢＣＭＡ結合ドメイン(例えば、ｓｃＦｖ)は、表１１Ａまたは１１Ｂに提供する軽鎖可変領域のアミノ酸配列に少なくとも１、２または３修飾(例えば、置換、例えば、保存的置換)を有するが、修飾(例えば、置換、例えば、保存的置換)が３０、２０または１０を超えないアミノ酸配列またはそれと少なくとも８５％、９０％、９５％またはそれ以上同一である配列を含む軽鎖可変領域；および／または表１１Ａまたは１１Ｂに提供する重鎖可変領域のアミノ酸配列に少なくとも１、２または３修飾(例えば、置換、例えば、保存的置換)を有するが、修飾(例えば、置換、例えば、保存的置換)が３０、２０または１０を超えないアミノ酸配列またはそれと少なくとも８５％、９０％、９５％またはそれ以上同一である配列を含む重鎖可変領域を含む。

【０５５９】

【表５４】
表１１A.抗ＢＣＭＡ　ｓｃＦｖドメインおよびＢＣＭＡ　ＣＡＲ分子の例のアミノ酸および核酸配列

名称/明細	配列番号	配列
139109		
139109- aa **ScFv ﾄﾞﾒｲﾝ**	967	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWV SGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCS AHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIQLTQSPSSLS ASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPYTFGQGTKVEIK
139109- nt **ScFv ﾄﾞﾒｲﾝ**	968	GAAGTGCAATTGGTGGAATCAGGGGGAGGACTTGTGCAGCCTGGAGGA TCGCTGAGACTGTCATGTGCCGTGTCCGGCTTTGCCCTGTCCAACCAC GGGATGTCCTGGGTCCGCCGCGCGCCTGGAAAGGGCCTCGAATGGGTG TCGGGTATTGTGTACAGCGGTAGCACCTACTATGCCGCATCCGTGAAG GGGAGATTCACCATCAGCCGGGACAACTCCAGGAACACTCTGTACCTC CAAATGAATTCGCTGAGGCCAGAGGACACTGCCATCTACTACTGCTCC GCGCATGGCGGAGAGTCCGACGTCTGGGGACAGGGGACCACCGTGACC GTGTCTAGCGCGTCCGGCGGAGGCGGCAGCGGGGGTCGGGCATCAGGG GGCGGCGGATCGGACATCCAGCTCACCCAGTCCCCGAGCTCGCTGTCC GCCTCCGTGGGAGATCGGGTCACCATCACGTGCCGCGCCAGCCAGTCG ATTTCCTCCTACCTGAACTGGTACCAACAGAAGCCCGGAAAAGCCCCG AAGCTTCTCATCTACGCCGCCTCGAGCCTGCAGTCAGGAGTGCCCTCA CGGTTCTCCGGCTCCGGTTCCGGTACTGATTTCACCCTGACCATTTCC TCCCTGCAACCGGAGGACTTCGCTACTTACTACTGCCAGCAGTCGTAC TCCACCCCCTACACTTTCGGACAAGGCACCAAGGTCGAAATCAAG
139109- aa **VH**	969	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWV SGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCS AHGGESDVWGQGTTVTVSS
139109- aa **VL**	970	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPY TFGQGTKVEIK
139109- aa **完全 CAR**	971	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGF ALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSR NTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSG GRASGGGGSDIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQK PGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQSYSTPYTFGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACR PAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKL LYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAY KQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNE LQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQAL

【表５５】

		PPR
139109- nt **完全 CAR**	972	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTC CACGCCGCTCGGCCCGAAGTGCAATTGGTGGAATCAGGGGGAGGACTT GTGCAGCCTGGAGGATCGCTGAGACTGTCATGTGCCGTGTCCGGCTTT GCCCTGTCCAACCACGGGATGTCCTGGGTCCGCCGCGCGCCTGGAAAG GGCCTCGAATGGGTGTCGGGTATTGTGTACAGCGGTAGCACCTACTAT GCCGCATCCGTGAAGGGGAGATTCACCATCAGCCGGGACAACTCCAGG AACACTCTGTACCTCCAAATGAATTCGCTGAGGCCAGAGGACACTGCC ATCTACTACTGCTCCGCGCATGGCGGAGAGTCCGACGTCTGGGGACAG GGGACCACCGTGACCGTGTCTAGCGCGTCCGGCGGAGGCGGCAGCGGG GGTCGGGCATCAGGGGGCGGCGGATCGGACATCCAGCTCACCCAGTCC CCGAGCTCGCTGTCCGCCTCCGTGGGAGATCGGGTCACCATCACGTGC CGCGCCAGCCAGTCGATTTCCTCCTACCTGAACTGGTACCAACAGAAG CCCGGAAAAGCCCCGAAGCTTCTCATCTACGCCGCCTCGAGCCTGCAG TCAGGAGTGCCCTCACGGTTCTCCGGCTCCGGTTCCGGTACTGATTTC ACCCTGACCATTTCCTCCCTGCAACCGGAGGACTTCGCTACTTACTAC TGCCAGCAGTCGTACTCCACCCCCTACACTTTCGGACAAGGCACCAAG GTCGAAATCAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCT CCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGA CCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGC GATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTG CTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTG CTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAA GAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGC TGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTAC AAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGA GAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATG GGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAG CTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAA GGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTC AGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTG CCGCCTCGG
139103		
139103- aa **ScFv ﾄﾞﾒｲﾝ**	973	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLGWV SGISRSGENTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRDEDTAVYYC ARSPAHYYGGMDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIVLTQS PGTLSLSPGERATLSCRASQSISSSFLAWYQQKPGQAPRLLIYGASRR ATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDSAVYYCQQYHSSPSWTFGQG TKLEIK
139103- nt **ScFv ﾄﾞﾒｲﾝ**	974	CAAGTGCAACTCGTGGAATCTGGTGGAGGACTCGTGCAACCCGGAAGA TCGCTTAGACTGTCGTGTGCCGCCAGCGGGTTCACTTTCTCGAACTAC GCGATGTCCTGGGTCCGCCAGGCACCCGGAAAGGGACTCGGTTGGGTG TCCGGCATTTCCCGGTCCGGCGAAAATACCTACTACGCCGACTCCGTG AAGGGCCGCTTCACCATCTCAAGGGACAACAGCAAAAACACCCTGTAC

【０５６０】

【表５６】

		TTGCAAATGAACTCCCTGCGGGATGAAGATACAGCCGTGTACTATTGC GCCCGGTCGCCTGCCCATTACTACGGCGGAATGGACGTCTGGGGACAG GGAACCACTGTGACTGTCAGCAGCGCGTCGGGTGGCGGCGGCTCAGGG GGTCGGGCCTCCGGGGGGGGAGGGTCCGACATCGTGCTGACCCAGTCC CCGGGAACCCTGAGCCTGAGCCCGGGAGAGCGCGCGACCCTGTCATGC CGGGCATCCCAGAGCATTAGCTCCTCCTTTCTCGCCTGGTATCAGCAG AAGCCCGGACAGGCCCCGAGGCTGCTGATCTACGGCGCTAGCAGAAGG GCTACCGGAATCCCAGACCGGTTCTCCGGCTCCGGTTCCGGGACCGAT TTCACCCTTACTATCTCGCGCCTGGAACCTGAGGACTCCGCCGTCTAC TACTGCCAGCAGTACCACTCATCCCCGTCGTGGACGTTCGGACAGGGC ACCAAGCTGGAGATTAAG
139103- aa VH	975	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLGWV SGISRSGENTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRDEDTAVYYC ARSPAHYYGGMDVWGQGTTVTVSS
139103- aa VL	976	DIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSISSSFLAWYQQKPGQAPRLL IYGASRRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDSAVYYCQQYHSSP SWTFGQGTKLEIK
139103- aa 完全 CAR	977	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFSNYAMSWVRQAPGKGLGWVSGISRSGENTYYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRDEDTAVYYCARSPAHYYGGMDVWGQGTTVTVSSASG GGGSGGRASGGGGSDIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSISSSFL AWYQQKPGQAPRLLIYGASRRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPE DSAVYYCQQYHSSPSWTFGQGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLS LRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSR SADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNP QEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYD ALHMQALPPR
139103- nt 完全 CAR	978	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTC CACGCCGCTCGGCCCCAAGTGCAACTCGTGGAATCTGGTGGAGGACTC GTGCAACCCGGAAGATCGCTTAGACTGTCGTGTGCCGCCAGCGGGTTC ACTTTCTCGAACTACGCGATGTCCTGGGTCCGCCAGGCACCCGGAAAG GGACTCGGTTGGGTGTCCGGCATTTCCCGGTCCGGCGAAAATACCTAC TACGCCGACTCCGTGAAGGGCCGCTTCACCATCTCAAGGGACAACAGC AAAAACACCCTGTACTTGCAAATGAACTCCCTGCGGGATGAAGATACA GCCGTGTACTATTGCGCCCGGTCGCCTGCCCATTACTACGGCGGAATG GACGTCTGGGGACAGGGAACCACTGTGACTGTCAGCAGCGCGTCGGGT GGCGGCGGCTCAGGGGGTCGGGCCTCCGGGGGGGGAGGGTCCGACATC GTGCTGACCCAGTCCCCGGGAACCCTGAGCCTGAGCCCGGGAGAGCGC GCGACCCTGTCATGCCGGGCATCCCAGAGCATTAGCTCCTCCTTTCTC GCCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGACAGGCCCCGAGGCTGCTGATCTAC GGCGCTAGCAGAAGGGCTACCGGAATCCCAGACCGGTTCTCCGGCTCC GGTTCCGGGACCGATTTCACCCTTACTATCTCGCGCCTGGAACCTGAG GACTCCGCCGTCTACTACTGCCAGCAGTACCACTCATCCCCGTCGTGG

【表５７】

		ACGTTCGGACAGGGCACCAAGCTGGAGATTAAGACCACTACCCCAGCA CCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCC CTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACC CGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCT GGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGT AAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATG AGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTC CCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGC AGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAAC GAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGG AGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCC CAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCC TATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCAC GACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGAC GCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
139105		
139105- aa **ScFv ﾄﾞﾒｲﾝ**	979	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWV SGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYC SVHSFLAYWGQGTLVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIVMTQTPLSLP VTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRA SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPYTFGQGTK VEIK
139105- nt **ScFv ﾄﾞﾒｲﾝ**	980	CAAGTGCAACTCGTCGAATCCGGTGGAGGTCTGGTCCAACCTGGTAGA AGCCTGAGACTGTCGTGTGCGGCCAGCGGATTCACCTTTGATGACTAT GCTATGCACTGGGTGCGGCAGGCCCCAGGAAAGGGCCTGGAATGGGTG TCGGGAATTAGCTGGAACTCCGGGTCCATTGGCTACGCCGACTCCGTG AAGGGCCGCTTCACCATCTCCCGCGACAACGCAAAGAACTCCCTGTAC TTGCAAATGAACTCGCTCAGGGCTGAGGATACCGCGCTGTACTACTGC TCCGTGCATTCCTTCCTGGCCTACTGGGGACAGGGAACTCTGGTCACC GTGTCGAGCGCCTCCGGCGGCGGGGGCTCGGGTGGACGGGCCTCGGGC GGAGGGGGGTCCGACATCGTGATGACCCAGACCCCGCTGAGCTTGCCC GTGACTCCCGGAGAGCCTGCATCCATCTCCTGCCGGTCATCCCAGTCC CTTCTCCACTCCAACGGATACAACTACCTCGACTGGTACCTCCAGAAG CCGGGACAGAGCCCTCAGCTTCTGATCTACCTGGGGTCAAATAGAGCC TCAGGAGTGCCGGATCGGTTCAGCGGATCTGGTTCGGGAACTGATTTC ACTCTGAAGATTTCCCGCGTGGAAGCCGAGGACGTGGGCGTCTACTAC TGTATGCAGGCGCTGCAGACCCCCTATACCTTCGGCCAAGGGACGAAA GTGGAGATCAAG
139105- aa **VH**	981	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWV SGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYC SVHSFLAYWGQGTLVTVSS
139105- aa	982	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQS PQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQA

【０５６１】

【表５８】

VL		LQTPYTFGQGTKVEIK
139105- aa **完全 CAR**	983	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNA KNSLYLQMNSLRAEDTALYYCSVHSFLAYWGQGTLVTVSSASGGGGSG GRASGGGGSDIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLD WYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED VGVYYCMQALQTPYTFGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLR PEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKR GRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSA DAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQE GLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDAL HMQALPPR
139105- nt **完全 CAR**	984	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTC CACGCCGCTCGGCCCCAAGTGCAACTCGTCGAATCCGGTGGAGGTCTG GTCCAACCTGGTAGAAGCCTGAGACTGTCGTGTGCGGCCAGCGGATTC ACCTTTGATGACTATGCTATGCACTGGGTGCGGCAGGCCCCAGGAAAG GGCCTGGAATGGGTGTCGGGAATTAGCTGGAACTCCGGGTCCATTGGC TACGCCGACTCCGTGAAGGGCCGCTTCACCATCTCCCGCGACAACGCA AAGAACTCCCTGTACTTGCAAATGAACTCGCTCAGGGCTGAGGATACC GCGCTGTACTACTGCTCCGTGCATTCCTTCCTGGCCTACTGGGGACAG GGAACTCTGGTCACCGTGTCGAGCGCCTCCGGCGGCGGGGGCTCGGGT GGACGGGCCTCGGGCGGAGGGGGGTCCGACATCGTGATGACCCAGACC CCGCTGAGCTTGCCCGTGACTCCCGGAGAGCCTGCATCCATCTCCTGC CGGTCATCCCAGTCCCTTCTCCACTCCAACGGATACAACTACCTCGAC TGGTACCTCCAGAAGCCGGGACAGAGCCCTCAGCTTCTGATCTACCTG GGGTCAAATAGAGCCTCAGGAGTGCCGGATCGGTTCAGCGGATCTGGT TCGGGAACTGATTTCACTCTGAAGATTTCCCGCGTGGAAGCCGAGGAC GTGGGCGTCTACTACTGTATGCAGGCGCTGCAGACCCCCTATACCTTC GGCCAAGGGACGAAAGTGGAGATCAAGACCACTACCCCAGCACCGAGG CCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGT CCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGT CTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACT TGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGC GGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCT GTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAG GAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCA GATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTC AATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGA CGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAG GGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGC GAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGA CTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTT CACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
139111		

【表５９】

139111- aa **ScFv ﾄﾞﾒｲﾝ**	985	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWV SGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCS AHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIVMTQTPLSLS VTPGQPASISCKSSQSLLRNDGKTPLYWYLQKAGQPPQLLIYEVSNRF SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGAYYCMQNIQFPSFGGGTKL EIK
139111- nt **ScFv ﾄﾞﾒｲﾝ**	986	GAAGTGCAATTGTTGGAATCTGGAGGAGGACTTGTGCAGCCTGGAGGA TCACTGAGACTTTCGTGTGCGGTGTCAGGCTTCGCCCTGAGCAACCAC GGCATGAGCTGGGTGCGGAGAGCCCCGGGGAAGGGTCTGGAATGGGTG TCCGGGATCGTCTACTCCGGTTCAACTTACTACGCCGCAAGCGTGAAG GGTCGCTTCACCATTTCCCGCGATAACTCCCGGAACACCCTGTACCTC CAAATGAACTCCCTGCGGCCCGAGGACACCGCCATCTACTACTGTTCC GCGCATGGAGGAGAGTCCGATGTCTGGGGACAGGGCACTACCGTGACC GTGTCGAGCGCCTCGGGGGGAGGAGGCTCCGGCGGTCGCGCCTCCGGG GGGGGTGGCAGCGACATTGTGATGACGCAGACTCCACTCTCGCTGTCC GTGACCCCGGGACAGCCCGCGTCCATCTCGTGCAAGAGCTCCCAGAGC CTGCTGAGGAACGACGGAAAGACTCCTCTGTATTGGTACCTCCAGAAG GCTGGACAGCCCCCGCAACTGCTCATCTACGAAGTGTCAAATCGCTTC TCCGGGGTGCCGGATCGGTTTTCCGGCTCGGGATCGGGCACCGACTTC ACCCTGAAAATCTCCAGGGTCGAGGCCGAGGACGTGGGAGCCTACTAC TGCATGCAAAACATCCAGTTCCCTTCCTTCGGCGGCGGCACAAAGCTG GAGATTAAG
139111- aa **VH**	987	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWV SGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCS AHGGESDVWGQGTTVTVSS
139111- aa **VL**	988	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLRNDGKTPLYWYLQKAGQP PQLLIYEVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGAYYCMQN IQFPSFGGGTKLEIK
139111- aa **完全 CAR**	989	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGF ALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSR NTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSG GRASGGGGSDIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLRNDGKTPLY WYLQKAGQPPQLLIYEVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED VGAYYCMQNIQFPSFGGGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRP EACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRG RKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSAD APAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEG LYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALH MQALPPR
139111- nt **完全 CAR**	990	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTC CACGCCGCTCGGCCCGAAGTGCAATTGTTGGAATCTGGAGGAGGACTT GTGCAGCCTGGAGGATCACTGAGACTTTCGTGTGCGGTGTCAGGCTTC GCCCTGAGCAACCACGGCATGAGCTGGGTGCGGAGAGCCCCGGGGAAG

【０５６２】

【表６０】

		GGTCTGGAATGGGTGTCCGGGATCGTCTACTCCGGTTCAACTTACTAC GCCGCAAGCGTGAAGGGTCGCTTCACCATTTCCCGCGATAACTCCCGG AACACCCTGTACCTCCAAATGAACTCCCTGCGGCCCGAGGACACCGCC ATCTACTACTGTTCCGCGCATGGAGGAGAGTCCGATGTCTGGGGACAG GGCACTACCGTGACCGTGTCGAGCGCCTCGGGGGGAGGAGGCTCCGGC GGTCGCGCCTCCGGGGGGGGTGGCAGCGACATTGTGATGACGCAGACT CCACTCTCGCTGTCCGTGACCCCGGGACAGCCCGCGTCCATCTCGTGC AAGAGCTCCCAGAGCCTGCTGAGGAACGACGGAAAGACTCCTCTGTAT TGGTACCTCCAGAAGGCTGGACAGCCCCCGCAACTGCTCATCTACGAA GTGTCAAATCGCTTCTCCGGGGTGCCGGATCGGTTTTCCGGCTCGGGA TCGGGCACCGACTTCACCCTGAAAATCTCCAGGGTCGAGGCCGAGGAC GTGGGAGCCTACTACTGCATGCAAAACATCCAGTTCCCTTCCTTCGGC GGCGGCACAAAGCTGGAGATTAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCA CCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCG GAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTT GACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGC GGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGT CGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTG CAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAG GAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGAT GCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAAT CTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGG GACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGC CTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAG ATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTG TACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCAC ATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
139100		
139100- aa **ScFv ﾄﾞﾒｲﾝ**	991	QVQLVQSGAEVRKTGASVKVSCKASGYIFDNFGINWVRQAPGQGLEWM GWINPKNNNTNYAQKFQGRVTITADESTNTAYMEVSSLRSEDTAVYYC ARGPYYYQSYMDVWGQGTMVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIVMTQT PLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLNWYLQKPGQSPQLLIYL GSKRASGVPDRFSGSGSGTDFTLHITRVGAEDVGVYYCMQALQTPYTF GQGTKLEIK
139100- nt **ScFv ﾄﾞﾒｲﾝ**	992	CAAGTCCAACTCGTCCAGTCCGGCGCAGAAGTCAGAAAAACCGGTGCT AGCGTGAAAGTGTCCTGCAAGGCCTCCGGCTACATTTTCGATAACTTC GGAATCAACTGGGTCAGACAGGCCCCGGGCCAGGGGCTGGAATGGATG GGATGGATCAACCCCAAGAACAACAACACCAACTACGCACAGAAGTTC CAGGGCCGCGTGACTATCACCGCCGATGAATCGACCAATACCGCCTAC ATGGAGGTGTCCTCCCTGCGGTCGGAGGACACTGCCGTGTATTACTGC GCGAGGGGCCCATACTACTACCAAAGCTACATGGACGTCTGGGGACAG GGAACCATGGTGACCGTGTCATCCGCCTCCGGTGGTGGAGGCTCCGGG GGGCGGGCTTCAGGAGGCGGAGGAAGCGATATTGTGATGACCCAGACT CCGCTTAGCCTGCCCGTGACTCCTGGAGAACCGGCCTCCATTTCCTGC CGGTCCTCGCAATCACTCCTGCATTCCAACGGTTACAACTACCTGAAT

【表６１】

		TGGTACCTCCAGAAGCCTGGCCAGTCGCCCCAGTTGCTGATCTATCTG GGCTCGAAGCGCGCCTCCGGGGTGCCTGACCGGTTTAGCGGATCTGGG AGCGGCACGGACTTCACTCTCCACATCACCCGCGTGGGAGCGGAGGAC GTGGGAGTGTACTACTGTATGCAGGCGCTGCAGACTCCGTACACATTC GGACAGGGCACCAAGCTGGAGATCAAG
139100- aa **VH**	993	QVQLVQSGAEVRKTGASVKVSCKASGYIFDNFGINWVRQAPGQGLEWM GWINPKNNNTNYAQKFQGRVTITADESTNTAYMEVSSLRSEDTAVYYC ARGPYYYQSYMDVWGQGTMVTVSS
139100- aa **VL**	994	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLNWYLQKPGQS PQLLIYLGSKRASGVPDRFSGSGSGTDFTLHITRVGAEDVGVYYCMQA LQTPYTFGQGTKLEIK
139100- aa **完全 CAR**	995	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVRKTGASVKVSCKASGY IFDNFGINWVRQAPGQGLEWMGWINPKNNNTNYAQKFQGRVTITADES TNTAYMEVSSLRSEDTAVYYCARGPYYYQSYMDVWGQGTMVTVSSASG GGGSGGRASGGGGSDIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNG YNYLNWYLQKPGQSPQLLIYLGSKRASGVPDRFSGSGSGTDFTLHITR VGAEDVGVYYCMQALQTPYTFGQGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQ PLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVIT LYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVK FSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRR KNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKD TYDALHMQALPPR
139100- nt **完全 CAR**	996	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTC CACGCCGCTCGGCCCCAAGTCCAACTCGTCCAGTCCGGCGCAGAAGTC AGAAAAACCGGTGCTAGCGTGAAAGTGTCCTGCAAGGCCTCCGGCTAC ATTTTCGATAACTTCGGAATCAACTGGGTCAGACAGGCCCCGGGCCAG GGGCTGGAATGGATGGGATGGATCAACCCCAAGAACAACAACACCAAC TACGCACAGAAGTTCCAGGGCCGCGTGACTATCACCGCCGATGAATCG ACCAATACCGCCTACATGGAGGTGTCCTCCCTGCGGTCGGAGGACACT GCCGTGTATTACTGCGCGAGGGGCCCATACTACTACCAAAGCTACATG GACGTCTGGGGACAGGGAACCATGGTGACCGTGTCATCCGCCTCCGGT GGTGGAGGCTCCGGGGGGCGGGCTTCAGGAGGCGGAGGAAGCGATATT GTGATGACCCAGACTCCGCTTAGCCTGCCCGTGACTCCTGGAGAACCG GCCTCCATTTCCTGCCGGTCCTCGCAATCACTCCTGCATTCCAACGGT TACAACTACCTGAATTGGTACCTCCAGAAGCCTGGCCAGTCGCCCCAG TTGCTGATCTATCTGGGCTCGAAGCGCGCCTCCGGGGTGCCTGACCGG TTTAGCGGATCTGGGAGCGGCACGGACTTCACTCTCCACATCACCCGC GTGGGAGCGGAGGACGTGGGAGTGTACTACTGTATGCAGGCGCTGCAG ACTCCGTACACATTCGGACAGGGCACCAAGCTGGAGATCAAGACCACT ACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAG CCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCC GTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCC CCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACT CTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAA

【０５６３】

【表６２】

		CCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCA TGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAA TTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAG CTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTG GACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGA AAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATG GCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGC AAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGAC ACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
139101		
139101- aa **ScFv ﾄﾞﾒｲﾝ**	997	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSDAMTWVRQAPGKGLEWV SVISGSGGTTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC AKLDSSGYYYARGPRYWGQGTLVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIQL TQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYGAS TLASGVPARFSGSGSGTHFTLTINSLQSEDSATYYCQQSYKRASFGQG TKVEIK
139101- nt **ScFv ﾄﾞﾒｲﾝ**	998	CAAGTGCAACTTCAAGAATCAGGCGGAGGACTCGTGCAGCCCGGAGGA TCATTGCGGCTCTCGTGCGCCGCCTCGGGCTTCACCTTCTCGAGCGAC GCCATGACCTGGGTCCGCCAGGCCCCGGGGAAGGGGCTGGAATGGGTG TCTGTGATTTCCGGCTCCGGGGGAACTACGTACTACGCCGATTCCGTG AAAGGTCGCTTCACTATCTCCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTTTAT CTGCAAATGAATTCCCTCCGCGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGC GCCAAGCTGGACTCCTCGGGCTACTACTATGCCCGGGGTCCGAGATAC TGGGGACAGGGAACCCTCGTGACCGTGTCCTCCGCGTCCGGCGGAGGA GGGTCGGGAGGGCGGGCCTCCGGCGGCGGCGGTTCGGACATCCAGCTG ACCCAGTCCCCATCCTCACTGAGCGCAAGCGTGGGCGACAGAGTCACC ATTACATGCAGGGCGTCCCAGAGCATCAGCTCCTACCTGAACTGGTAC CAACAGAAGCCTGGAAAGGCTCCTAAGCTGTTGATCTACGGGGCTTCG ACCCTGGCATCCGGGGTGCCCGCGAGGTTTAGCGGAAGCGGTAGCGGC ACTCACTTCACTCTGACCATTAACAGCCTCCAGTCCGAGGATTCAGCC ACTTACTACTGTCAGCAGTCCTACAAGCGGGCCAGCTTCGGACAGGGC ACTAAGGTCGAGATCAAG
139101- aa **VH**	999	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSDAMTWVRQAPGKGLEWV SVISGSGGTTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC AKLDSSGYYYARGPRYWGQGTLVTVSS
139101- aa **VL**	1000	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI YGASTLASGVPARFSGSGSGTHFTLTINSLQSEDSATYYCQQSYKRAS FGQGTKVEIK
139101- aa **完全 CAR**	1001	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGF TFSSDAMTWVRQAPGKGLEWVSVISGSGGTTYYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKLDSSGYYYARGPRYWGQGTLVTVSS ASGGGGSGGRASGGGGSDIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISS

【表６３】

		YLNWYQQKPGKAPKLLIYGASTLASGVPARFSGSGSGTHFTLTINSLQ SEDSATYYCQQSYKRASFGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLS LRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSR SADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNP QEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYD ALHMQALPPR
139101- nt **完全 CAR**	1002	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTC CACGCCGCTCGGCCCCAAGTGCAACTTCAAGAATCAGGCGGAGGACTC GTGCAGCCCGGAGGATCATTGCGGCTCTCGTGCGCCGCCTCGGGCTTC ACCTTCTCGAGCGACGCCATGACCTGGGTCCGCCAGGCCCCGGGGAAG GGGCTGGAATGGGTGTCTGTGATTTCCGGCTCCGGGGGAACTACGTAC TACGCCGATTCCGTGAAAGGTCGCTTCACTATCTCCCGGGACAACAGC AAGAACACCCTTTATCTGCAAATGAATTCCCTCCGCGCCGAGGACACC GCCGTGTACTACTGCGCCAAGCTGGACTCCTCGGGCTACTACTATGCC CGGGGTCCGAGATACTGGGGACAGGGAACCCTCGTGACCGTGTCCTCC GCGTCCGGCGGAGGAGGGTCGGGAGGGCGGGCCTCCGGCGGCGGCGGT TCGGACATCCAGCTGACCCAGTCCCCATCCTCACTGAGCGCAAGCGTG GGCGACAGAGTCACCATTACATGCAGGGCGTCCCAGAGCATCAGCTCC TACCTGAACTGGTACCAACAGAAGCCTGGAAAGGCTCCTAAGCTGTTG ATCTACGGGGCTTCGACCCTGGCATCCGGGGTGCCCGCGAGGTTTAGC GGAAGCGGTAGCGGCACTCACTTCACTCTGACCATTAACAGCCTCCAG TCCGAGGATTCAGCCACTTACTACTGTCAGCAGTCCTACAAGCGGGCC AGCTTCGGACAGGGCACTAAGGTCGAGATCAAGACCACTACCCCAGCA CCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCC CTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACC CGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCT GGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGT AAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATG AGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTC CCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGC AGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAAC GAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGG AGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCC CAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCC TATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCAC GACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGAC GCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
139102		
139102- aa **ScFv ﾄﾞﾒｲﾝ**	1003	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSNYGITWVRQAPGQGLEWM GWISAYNGNTNYAQKFQGRVTMTRNTSISTAYMELSSLRSEDTAVYYC ARGPYYYYMDVWGKGTMVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSEIVMTQSPL SLPVTPGEPASISCRSSQSLLYSNGYNYVDWYLQKPGQSPQLLIYLGS NRASGVPDRFSGSGSGTDFKLQISRVEAEDVGIYYCMQGRQFPYSFGQ

【０５６４】

【表６４】

		GTKVEIK
139102- nt **ScFv ﾄﾞﾒｲﾝ**	1004	CAAGTCCAACTGGTCCAGAGCGGTGCAGAAGTGAAGAAGCCCGGAGCG AGCGTGAAAGTGTCCTGCAAGGCTTCCGGGTACACCTTCTCCAACTAC GGCATCACTTGGGTGCGCCAGGCCCCGGGACAGGGCCTGGAATGGATG GGGTGGATTTCCGCGTACAACGGCAATACGAACTACGCTCAGAAGTTC CAGGGTAGAGTGACCATGACTAGGAACACCTCCATTTCCACCGCCTAC ATGGAACTGTCCTCCCTGCGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGC GCCCGGGGACCATACTACTACTACATGGATGTCTGGGGGAAGGGGACT ATGGTCACCGTGTCATCCGCCTCGGGAGGCGGCGGATCAGGAGGACGC GCCTCTGGTGGTGGAGGATCGGAGATCGTGATGACCCAGAGCCCTCTC TCCTTGCCCGTGACTCCTGGGGAGCCCGCATCCATTTCATGCCGGAGC TCCCAGTCACTTCTCTACTCCAACGGCTATAACTACGTGGATTGGTAC CTCCAAAAGCCGGGCCAGAGCCCGCAGCTGCTGATCTACCTGGGCTCG AACAGGGCCAGCGGAGTGCCTGACCGGTTCTCCGGGTCGGGAAGCGGG ACCGACTTCAAGCTGCAAATCTCGAGAGTGGAGGCCGAGGACGTGGGA ATCTACTACTGTATGCAGGGCCGCCAGTTTCCGTACTCGTTCGGACAG GGCACCAAAGTGGAAATCAAG
139102- aa **VH**	1005	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSNYGITWVRQAPGQGLEWM GWISAYNGNTNYAQKFQGRVTMTRNTSISTAYMELSSLRSEDTAVYYC ARGPYYYYMDVWGKGTMVTVSS
139102- aa **VL**	1006	EIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYSNGYNYVDWYLQKPGQS PQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFKLQISRVEAEDVGIYYCMQG RQFPYSFGQGTKVEIK
139102- aa **完全 CAR**	1007	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGY TFSNYGITWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTNYAQKFQGRVTMTRNTS ISTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGPYYYYMDVWGKGTMVTVSSASGGG GSGGRASGGGGSEIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYSNGYN YVDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFKLQISRVE AEDVGIYYCMQGRQFPYSFGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPL SLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLY CKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFS RSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKN PQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTY DALHMQALPPR
139102- nt **完全 CAR**	1008	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTC CACGCCGCTCGGCCCCAAGTCCAACTGGTCCAGAGCGGTGCAGAAGTG AAGAAGCCCGGAGCGAGCGTGAAAGTGTCCTGCAAGGCTTCCGGGTAC ACCTTCTCCAACTACGGCATCACTTGGGTGCGCCAGGCCCCGGGACAG GGCCTGGAATGGATGGGGTGGATTTCCGCGTACAACGGCAATACGAAC TACGCTCAGAAGTTCCAGGGTAGAGTGACCATGACTAGGAACACCTCC ATTTCCACCGCCTACATGGAACTGTCCTCCCTGCGGAGCGAGGACACC GCCGTGTACTATTGCGCCCGGGGACCATACTACTACTACATGGATGTC TGGGGGAAGGGGACTATGGTCACCGTGTCATCCGCCTCGGGAGGCGGC

【表６５】

		GGATCAGGAGGACGCGCCTCTGGTGGTGGAGGATCGGAGATCGTGATG ACCCAGAGCCCTCTCTCCTTGCCCGTGACTCCTGGGGAGCCCGCATCC ATTTCATGCCGGAGCTCCCAGTCACTTCTCTACTCCAACGGCTATAAC TACGTGGATTGGTACCTCCAAAAGCCGGGCCAGAGCCCGCAGCTGCTG ATCTACCTGGGCTCGAACAGGGCCAGCGGAGTGCCTGACCGGTTCTCC GGGTCGGGAAGCGGGACCGACTTCAAGCTGCAAATCTCGAGAGTGGAG GCCGAGGACGTGGGAATCTACTACTGTATGCAGGGCCGCCAGTTTCCG TACTCGTTCGGACAGGGCACCAAAGTGGAAATCAAGACCACTACCCCA GCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTG TCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCAT ACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTG GCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTAC TGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTC ATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGG TTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGC CGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTAC AACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAG CGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAAT CCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAA GCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGC CACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTAT GACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
139104		
139104- aa **ScFv ﾄﾞﾒｲﾝ**	1009	EVQLLETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWV SGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCS AHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSEIVLTQSPATLS VSPGESATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRASGIPD RFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYGSSLTFGGGTKVEIK
139104- nt **ScFv ﾄﾞﾒｲﾝ**	1010	GAAGTGCAATTGCTCGAAACTGGAGGAGGTCTGGTGCAACCTGGAGGA TCACTTCGCCTGTCCTGCGCCGTGTCGGGCTTTGCCCTGTCCAACCAT GGAATGAGCTGGGTCCGCCGCGCGCCGGGGAAGGGCCTCGAATGGGTG TCCGGCATCGTCTACTCCGGCTCCACCTACTACGCCGCGTCCGTGAAG GGCCGGTTCACGATTTCACGGGACAACTCGCGGAACACCCTGTACCTC CAAATGAATTCCCTTCGGCCGGAGGATACTGCCATCTACTACTGCTCC GCCCACGGTGGCGAATCCGACGTCTGGGGCCAGGGAACCACCGTGACC GTGTCCAGCGCGTCCGGGGGAGGAGGAAGCGGGGGTAGAGCATCGGGT GGAGGCGGATCAGAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCCGCCACCTTGAGC GTGTCACCAGGAGAGTCCGCCACCCTGTCATGCCGCGCCAGCCAGTCC GTGTCCTCCAACCTGGCTTGGTACCAGCAGAAGCCGGGGCAGGCCCCT AGACTCCTGATCTATGGGGCGTCGACCCGGGCATCTGGAATTCCCGAT AGGTTCAGCGGATCGGGCTCGGGCACTGACTTCACTCTGACCATCTCC TCGCTGCAAGCCGAGGACGTGGCTGTGTACTACTGTCAGCAGTACGGA AGCTCCCTGACTTTCGGTGGCGGGACCAAAGTCGAGATTAAG

【０５６５】

【表６６】

139104- aa VH	1011	EVQLLETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWV SGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCS AHGGESDVWGQGTTVTVSS
139104- aa VL	1012	EIVLTQSPATLSVSPGESATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLI YGASTRASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYGSSLT FGGGTKVEIK
139104- aa 完全 CAR	1013	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLLETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGF ALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSR NTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSG GRASGGGGSEIVLTQSPATLSVSPGESATLSCRASQSVSSNLAWYQQK PGQAPRLLIYGASTRASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYY CQQYGSSLTFGGGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRP AAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLL YIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYK QGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNEL QKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALP PR
139104- nt 完全 CAR	1014	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTC CACGCCGCTCGGCCCGAAGTGCAATTGCTCGAAACTGGAGGAGGTCTG GTGCAACCTGGAGGATCACTTCGCCTGTCCTGCGCCGTGTCGGGCTTT GCCCTGTCCAACCATGGAATGAGCTGGGTCCGCCGCGCGCCGGGGAAG GGCCTCGAATGGGTGTCCGGCATCGTCTACTCCGGCTCCACCTACTAC GCCGCGTCCGTGAAGGGCCGGTTCACGATTTCACGGGACAACTCGCGG AACACCCTGTACCTCCAAATGAATTCCCTTCGGCCGGAGGATACTGCC ATCTACTACTGCTCCGCCCACGGTGGCGAATCCGACGTCTGGGGCCAG GGAACCACCGTGACCGTGTCCAGCGCGTCCGGGGGAGGAGGAAGCGGG GGTAGAGCATCGGGTGGAGGCGGATCAGAGATCGTGCTGACCCAGTCC CCCGCCACCTTGAGCGTGTCACCAGGAGAGTCCGCCACCCTGTCATGC CGCGCCAGCCAGTCCGTGTCCTCCAACCTGGCTTGGTACCAGCAGAAG CCGGGGCAGGCCCCTAGACTCCTGATCTATGGGGCGTCGACCCGGGCA TCTGGAATTCCCGATAGGTTCAGCGGATCGGGCTCGGGCACTGACTTC ACTCTGACCATCTCCTCGCTGCAAGCCGAGGACGTGGCTGTGTACTAC TGTCAGCAGTACGGAAGCTCCCTGACTTTCGGTGGCGGGACCAAAGTC GAGATTAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCT ACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCC GCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGAT ATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTT TCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTG TACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAG GAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGC GAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAG CAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAG GAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGC GGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTC CAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGG

【表６７】

		GAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGC ACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCG CCTCGG
139106		
139106- aa **ScFv ﾄﾞﾒｲﾝ**	1015	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWV SGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCS AHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSEIVMTQSPATLS VSPGERATLSCRASQSVSSKLAWYQQKPGQAPRLLMYGASIRATGIPD RFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCQQYGSSSWTFGQGTKVEIK
139106- nt **ScFv ﾄﾞﾒｲﾝ**	1016	GAAGTGCAATTGGTGGAAACTGGAGGAGGACTTGTGCAACCTGGAGGA TCATTGAGACTGAGCTGCGCAGTGTCGGGATTCGCCCTGAGCAACCAT GGAATGTCCTGGGTCAGAAGGGCCCCTGGAAAAGGCCTCGAATGGGTG TCAGGGATCGTGTACTCCGGTTCCACTTACTACGCCGCCTCCGTGAAG GGGCGCTTCACTATCTCACGGGATAACTCCCGCAATACCCTGTACCTC CAAATGAACAGCCTGCGGCCGGAGGATACCGCCATCTACTACTGTTCC GCCCACGGTGGAGAGTCTGACGTCTGGGGCCAGGGAACTACCGTGACC GTGTCCTCCGCGTCCGGCGGTGGAGGGAGCGGCGGCCGCGCCAGCGGC GGCGGAGGCTCCGAGATCGTGATGACCCAGAGCCCCGCTACTCTGTCG GTGTCGCCCGGAGAAAGGGCGACCCTGTCCTGCCGGGCGTCGCAGTCC GTGAGCAGCAAGCTGGCTTGGTACCAGCAGAAGCCGGGCCAGGCACCA CGCCTGCTTATGTACGGTGCCTCCATTCGGGCCACCGGAATCCCGGAC CGGTTCTCGGGGTCGGGGTCCGGTACCGAGTTCACACTGACCATTTCC TCGCTCGAGCCCGAGGACTTTGCCGTCTATTACTGCCAGCAGTACGGC TCCTCCTCATGGACGTTCGGCCAGGGGACCAAGGTCGAAATCAAG
139106- aa **VH**	1017	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWV SGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCS AHGGESDVWGQGTTVTVSS
139106- aa **VL**	1018	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSKLAWYQQKPGQAPRLLM YGASIRATGIPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCQQYGSSSW TFGQGTKVEIK
139106- aa **完全 CAR**	1019	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGF ALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSR NTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSG GRASGGGGSEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSKLAWYQQK PGQAPRLLMYGASIRATGIPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYY CQQYGSSSWTFGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACR PAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKL LYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAY KQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNE LQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQAL PPR

【０５６６】

【表６８】

139106- nt **完全 CAR**	1020	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTC CACGCCGCTCGGCCCGAAGTGCAATTGGTGGAAACTGGAGGAGGACTT GTGCAACCTGGAGGATCATTGAGACTGAGCTGCGCAGTGTCGGGATTC GCCCTGAGCAACCATGGAATGTCCTGGGTCAGAAGGGCCCCTGGAAAA GGCCTCGAATGGGTGTCAGGGATCGTGTACTCCGGTTCCACTTACTAC GCCGCCTCCGTGAAGGGGCGCTTCACTATCTCACGGGATAACTCCCGC AATACCCTGTACCTCCAAATGAACAGCCTGCGGCCGGAGGATACCGCC ATCTACTACTGTTCCGCCCACGGTGGAGAGTCTGACGTCTGGGGCCAG GGAACTACCGTGACCGTGTCCTCCGCGTCCGGCGGTGGAGGGAGCGGC GGCCGCGCCAGCGGCGGCGGAGGCTCCGAGATCGTGATGACCCAGAGC CCCGCTACTCTGTCGGTGTCGCCCGGAGAAAGGGCGACCCTGTCCTGC CGGGCGTCGCAGTCCGTGAGCAGCAAGCTGGCTTGGTACCAGCAGAAG CCGGGCCAGGCACCACGCCTGCTTATGTACGGTGCCTCCATTCGGGCC ACCGGAATCCCGGACCGGTTCTCGGGGTCGGGGTCCGGTACCGAGTTC ACACTGACCATTTCCTCGCTCGAGCCCGAGGACTTTGCCGTCTATTAC TGCCAGCAGTACGGCTCCTCCTCATGGACGTTCGGCCAGGGGACCAAG GTCGAAATCAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCT CCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGA CCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGC GATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTG CTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTG CTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAA GAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGC TGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTAC AAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGA GAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATG GGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAG CTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAA GGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTC AGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTG CCGCCTCGG
139107		
139107- aa **ScFv ﾄﾞﾒｲﾝ**	1021	EVQLVETGGGVVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWV SGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCS AHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSEIVLTQSPGTLS LSPGERATLSCRASQSVGSTNLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIP DRFSGGGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPPWTFGQGTKVEI K
139107- nt **ScFv ﾄﾞﾒｲﾝ**	1022	GAAGTGCAATTGGTGGAGACTGGAGGAGGAGTGGTGCAACCTGGAGGA AGCCTGAGACTGTCATGCGCGGTGTCGGGCTTCGCCCTCTCCAACCAC GGAATGTCCTGGGTCCGCCGGGCCCCTGGGAAAGGACTTGAATGGGTG TCCGGCATCGTGTACTCGGGTTCCACCTACTACGCGGCCTCAGTGAAG GGCCGGTTTACTATTAGCCGCGACAACTCCAGAAACACACTGTACCTC CAAATGAACTCGCTGCGGCCGGAAGATACCGCTATCTACTACTGCTCC GCCCATGGGGGAGAGTCGGACGTCTGGGGACAGGGCACCACTGTCACT

【表６９】

		GTGTCCAGCGCTTCCGGCGGTGGTGGAAGCGGGGGACGGGCCTCAGGA GGCGGTGGCAGCGAGATTGTGCTGACCCAGTCCCCCGGGACCCTGAGC CTGTCCCCGGGAGAAAGGGCCACCCTCTCCTGTCGGGCATCCCAGTCC GTGGGGTCTACTAACCTTGCATGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCC CCTCGCCTGCTGATCTACGACGCGTCCAATAGAGCCACCGGCATCCCG GATCGCTTCAGCGGAGGCGGATCGGGCACCGACTTCACCCTCACCATT TCAAGGCTGGAACCGGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGTAT GGTTCGTCCCCACCCTGGACGTTCGGCCAGGGGACTAAGGTCGAGATC AAG
139107- aa VH	1023	EVQLVETGGGVVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWV SGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCS AHGGESDVWGQGTTVTVSS
139107- aa VL	1024	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVGSTNLAWYQQKPGQAPRLL IYDASNRATGIPDRFSGGGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP PWTFGQGTKVEIK
139107- aa 完全 CAR	1025	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVETGGGVVQPGGSLRLSCAVSGF ALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSR NTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSG GRASGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVGSTNLAWYQQ KPGQAPRLLIYDASNRATGIPDRFSGGGSGTDFTLTISRLEPEDFAVY YCQQYGSSPPWTFGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEA CRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRK KLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAP AYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLY NELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQ ALPPR
139107- nt 完全 CAR	1026	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTC CACGCCGCTCGGCCCGAAGTGCAATTGGTGGAGACTGGAGGAGGAGTG GTGCAACCTGGAGGAAGCCTGAGACTGTCATGCGCGGTGTCGGGCTTC GCCCTCTCCAACCACGGAATGTCCTGGGTCCGCCGGGCCCCTGGGAAA GGACTTGAATGGGTGTCCGGCATCGTGTACTCGGGTTCCACCTACTAC GCGGCCTCAGTGAAGGGCCGGTTTACTATTAGCCGCGACAACTCCAGA AACACACTGTACCTCCAAATGAACTCGCTGCGGCCGGAAGATACCGCT ATCTACTACTGCTCCGCCCATGGGGGAGAGTCGGACGTCTGGGGACAG GGCACCACTGTCACTGTGTCCAGCGCTTCCGGCGGTGGTGGAAGCGGG GGACGGGCCTCAGGAGGCGGTGGCAGCGAGATTGTGCTGACCCAGTCC CCCGGGACCCTGAGCCTGTCCCCGGGAGAAAGGGCCACCCTCTCCTGT CGGGCATCCCAGTCCGTGGGGTCTACTAACCTTGCATGGTACCAGCAG AAGCCCGGCCAGGCCCCTCGCCTGCTGATCTACGACGCGTCCAATAGA GCCACCGGCATCCCGGATCGCTTCAGCGGAGGCGGATCGGGCACCGAC TTCACCCTCACCATTTCAAGGCTGGAACCGGAGGACTTCGCCGTGTAC TACTGCCAGCAGTATGGTTCGTCCCCACCCTGGACGTTCGGCCAGGGG ACTAAGGTCGAGATCAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACC CCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCA

【０５６７】

【表７０】

		TGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTC GCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTC CTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAG AAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACT ACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAA GGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCA GCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGT CGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCA GAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTAC AACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGT ATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAG GGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAG GCCCTGCCGCCTCGG
139108		
139108- aa **ScFv ﾄﾞﾒｲﾝ**	1027	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWV SYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARESGDGMDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIQMTQSPSS LSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGV PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYTLAFGQGTKVDIK
139108- nt **ScFv ﾄﾞﾒｲﾝ**	1028	CAAGTGCAACTCGTGGAATCTGGTGGAGGACTCGTGAAACCTGGAGGA TCATTGAGACTGTCATGCGCGGCCTCGGGATTCACGTTCTCCGATTAC TACATGAGCTGGATTCGCCAGGCTCCGGGGAAGGGACTGGAATGGGTG TCCTACATTTCCTCATCCGGCTCCACCATCTACTACGCGGACTCCGTG AAGGGGAGATTCACCATTAGCCGCGATAACGCCAAGAACAGCCTGTAC CTTCAGATGAACTCCCTGCGGGCTGAAGATACTGCCGTCTACTACTGC GCAAGGGAGAGCGGAGATGGGATGGACGTCTGGGGACAGGGTACCACT GTGACCGTGTCGTCGGCCTCCGGCGGAGGGGGTTCGGGTGGAAGGGCC AGCGGCGGCGGAGGCAGCGACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCATCG CTGTCCGCCTCCGTGGGCGACCGCGTCACCATCACATGCCGGGCCTCA CAGTCGATCTCCTCCTACCTCAATTGGTATCAGCAGAAGCCCGGAAAG GCCCCTAAGCTTCTGATCTACGCAGCGTCCTCCCTGCAATCCGGGGTC CCATCTCGGTTCTCCGGCTCGGGCAGCGGTACCGACTTCACTCTGACC ATCTCGAGCCTGCAGCCGGAGGACTTCGCCACTTACTACTGTCAGCAA AGCTACACCCTCGCGTTTGGCCAGGGCACCAAAGTGGACATCAAG
139108- aa **VH**	1029	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWV SYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARESGDGMDVWGQGTTVTVSS
139108- aa **VL**	1030	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYTLAF GQGTKVDIK
139108- aa	1031	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGF TFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNA

【表７１】

完全 CAR		KNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARESGDGMDVWGQGTTVTVSSASGGGG SGGRASGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQ QKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAT YYCQQSYTLAFGQGTKVDIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACR PAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKL LYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAY KQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNE LQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQAL PPR
139108- nt 完全 CAR	1032	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTC CACGCCGCTCGGCCCCAAGTGCAACTCGTGGAATCTGGTGGAGGACTC GTGAAACCTGGAGGATCATTGAGACTGTCATGCGCGGCCTCGGGATTC ACGTTCTCCGATTACTACATGAGCTGGATTCGCCAGGCTCCGGGGAAG GGACTGGAATGGGTGTCCTACATTTCCTCATCCGGCTCCACCATCTAC TACGCGGACTCCGTGAAGGGGAGATTCACCATTAGCCGCGATAACGCC AAGAACAGCCTGTACCTTCAGATGAACTCCCTGCGGGCTGAAGATACT GCCGTCTACTACTGCGCAAGGGAGAGCGGAGATGGGATGGACGTCTGG GGACAGGGTACCACTGTGACCGTGTCGTCGGCCTCCGGCGGAGGGGGT TCGGGTGGAAGGGCCAGCGGCGGCGGAGGCAGCGACATCCAGATGACC CAGTCCCCCTCATCGCTGTCCGCCTCCGTGGGCGACCGCGTCACCATC ACATGCCGGGCCTCACAGTCGATCTCCTCCTACCTCAATTGGTATCAG CAGAAGCCCGGAAAGGCCCCTAAGCTTCTGATCTACGCAGCGTCCTCC CTGCAATCCGGGGTCCCATCTCGGTTCTCCGGCTCGGGCAGCGGTACC GACTTCACTCTGACCATCTCGAGCCTGCAGCCGGAGGACTTCGCCACT TACTACTGTCAGCAAAGCTACACCCTCGCGTTTGGCCAGGGCACCAAA GTGGACATCAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCT CCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGA CCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGC GATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTG CTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTG CTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAA GAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGC TGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTAC AAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGA GAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATG GGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAG CTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAA GGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTC AGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTG CCGCCTCGG
139110		
139110- aa ScFv ﾄﾞﾒｲﾝ	1033	QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWV SYISSSGNTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARSTMVREDYWGQGTLVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIVLTQSPLS LPVTLGQPASISCKSSESLVHNSGKTYLNWFHQRPGQSPRRLIYEVSN

【０５６８】

【表７２】

		RDSGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGTHWPGTFGQG TKLEIK
139110- nt **ScFv ﾄﾞﾒｲﾝ**	1034	CAAGTGCAACTGGTGCAAAGCGGAGGAGGATTGGTCAAACCCGGAGGA AGCCTGAGACTGTCATGCGCGGCCTCTGGATTCACCTTCTCCGATTAC TACATGTCATGGATCAGACAGGCCCCGGGGAAGGGCCTCGAATGGGTG TCCTACATCTCGTCCTCCGGGAACACCATCTACTACGCCGACAGCGTG AAGGGCCGCTTTACCATTTCCCGCGACAACGCAAAGAACTCGCTGTAC CTTCAGATGAATTCCCTGCGGGCTGAAGATACCGCGGTGTACTATTGC GCCCGGTCCACTATGGTCCGGGAGGACTACTGGGGACAGGGCACACTC GTGACCGTGTCCAGCGCGAGCGGGGGTGGAGGCAGCGGTGGACGCGCC TCCGGCGGCGGCGGTTCAGACATCGTGCTGACTCAGTCGCCCCTGTCG CTGCCGGTCACCCTGGGCCAACCGGCCTCAATTAGCTGCAAGTCCTCG GAGAGCCTGGTGCACAACTCAGGAAAGACTTACCTGAACTGGTTCCAT CAGCGGCCTGGACAGTCCCCACGGAGGCTCATCTATGAAGTGTCCAAC AGGGATTCGGGGGTGCCCGACCGCTTCACTGGCTCCGGGTCCGGCACC GACTTCACCTTGAAAATCTCCAGAGTGGAAGCCGAGGACGTGGGCGTG TACTACTGTATGCAGGGTACCCACTGGCCTGGAACCTTTGGACAAGGA ACTAAGCTCGAGATTAAG
139110- aa **VH**	1035	QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWV SYISSSGNTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARSTMVREDYWGQGTLVTVSS
139110- aa **VL**	1036	DIVLTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSESLVHNSGKTYLNWFHQRPGQS PRRLIYEVSNRDSGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQG THWPGTFGQGTKLEIK
139110- aa **完全 CAR**	1037	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGF TFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGNTIYYADSVKGRFTISRDNA KNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSTMVREDYWGQGTLVTVSSASGGGG SGGRASGGGGSDIVLTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSESLVHNSGKTY LNWFHQRPGQSPRRLIYEVSNRDSGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEA EDVGVYYCMQGTHWPGTFGQGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLS LRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSR SADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNP QEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYD ALHMQALPPR
139110- nt **完全 CAR**	1038	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTC CACGCCGCTCGGCCCCAAGTGCAACTGGTGCAAAGCGGAGGAGGATTG GTCAAACCCGGAGGAAGCCTGAGACTGTCATGCGCGGCCTCTGGATTC ACCTTCTCCGATTACTACATGTCATGGATCAGACAGGCCCCGGGGAAG GGCCTCGAATGGGTGTCCTACATCTCGTCCTCCGGGAACACCATCTAC TACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGCTTTACCATTTCCCGCGACAACGCA AAGAACTCGCTGTACCTTCAGATGAATTCCCTGCGGGCTGAAGATACC GCGGTGTACTATTGCGCCCGGTCCACTATGGTCCGGGAGGACTACTGG

【表７３】

		GGACAGGGCACACTCGTGACCGTGTCCAGCGCGAGCGGGGGTGGAGGC AGCGGTGGACGCGCCTCCGGCGGCGGCGGTTCAGACATCGTGCTGACT CAGTCGCCCCTGTCGCTGCCGGTCACCCTGGGCCAACCGGCCTCAATT AGCTGCAAGTCCTCGGAGAGCCTGGTGCACAACTCAGGAAAGACTTAC CTGAACTGGTTCCATCAGCGGCCTGGACAGTCCCCACGGAGGCTCATC TATGAAGTGTCCAACAGGGATTCGGGGGTGCCCGACCGCTTCACTGGC TCCGGGTCCGGCACCGACTTCACCTTGAAAATCTCCAGAGTGGAAGCC GAGGACGTGGGCGTGTACTACTGTATGCAGGGTACCCACTGGCCTGGA ACCTTTGGACAAGGAACTAAGCTCGAGATTAAGACCACTACCCCAGCA CCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCC CTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACC CGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCT GGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGT AAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATG AGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTC CCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGC AGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAAC GAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGG AGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCC CAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCC TATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCAC GACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGAC GCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
139112		
139112- aa **ScFv ﾄﾞﾒｲﾝ**	1039	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWV SGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCS AHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIRLTQSPSPLS ASVGDRVTITCQASEDINKFLNWYHQTPGKAPKLLIYDASTLQTGVPS RFSGSGSGTDFTLTINSLQPEDIGTYYCQQYESLPLTFGGGTKVEIK
139112- nt **ScFv ﾄﾞﾒｲﾝ**	1040	CAAGTGCAACTCGTGGAATCTGGTGGAGGACTCGTGCAACCCGGTGGA AGCCTTAGGCTGTCGTGCGCCGTCAGCGGGTTTGCTCTGAGCAACCAT GGAATGTCCTGGGTCCGCCGGGCACCGGGAAAAGGGCTGGAATGGGTG TCCGGCATCGTGTACAGCGGGTCAACCTATTACGCCGCGTCCGTGAAG GGCAGATTCACTATCTCAAGAGACAACAGCCGGAACACCCTGTACTTG CAAATGAATTCCCTGCGCCCCGAGGACACCGCCATCTACTACTGCTCC GCCCACGGAGGAGAGTCGGACGTGTGGGGCCAGGGAACGACTGTGACT GTGTCCAGCGCATCAGGAGGGGGTGGTTCGGGCGGCCGGGCCTCGGGG GGAGGAGGTTCCGACATTCGGCTGACCCAGTCCCCGTCCCCACTGTCG GCCTCCGTCGGCGACCGCGTGACCATCACTTGTCAGGCGTCCGAGGAC ATTAACAAGTTCCTGAACTGGTACCACCAGACCCCTGGAAAGGCCCCC AAGCTGCTGATCTACGATGCCTCGACCCTTCAAACTGGAGTGCCTAGC CGGTTCTCCGGGTCCGGCTCCGGCACTGATTTCACTCTGACCATCAAC TCATTGCAGCCGGAAGATATCGGGACCTACTATTGCCAGCAGTACGAA TCCCTCCCGCTCACATTCGGCGGGGGAACCAAGGTCGAGATTAAG

【０５６９】

【表７４】

139112- aa VH	1041	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWV SGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCS AHGGESDVWGQGTTVTVSS
139112- aa VL	1042	DIRLTQSPSPLSASVGDRVTITCQASEDINKFLNWYHQTPGKAPKLLI YDASTLQTGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLQPEDIGTYYCQQYESLPL TFGGGTKVEIK
139112- aa 完全 CAR	1043	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGF ALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSR NTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSG GRASGGGGSDIRLTQSPSPLSASVGDRVTITCQASEDINKFLNWYHQT PGKAPKLLIYDASTLQTGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLQPEDIGTYY CQQYESLPLTFGGGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACR PAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKL LYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAY KQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNE LQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQAL PPR
139112- nt 完全 CAR	1044	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTC CACGCCGCTCGGCCCCAAGTGCAACTCGTGGAATCTGGTGGAGGACTC GTGCAACCCGGTGGAAGCCTTAGGCTGTCGTGCGCCGTCAGCGGGTTT GCTCTGAGCAACCATGGAATGTCCTGGGTCCGCCGGGCACCGGGAAAA GGGCTGGAATGGGTGTCCGGCATCGTGTACAGCGGGTCAACCTATTAC GCCGCGTCCGTGAAGGGCAGATTCACTATCTCAAGAGACAACAGCCGG AACACCCTGTACTTGCAAATGAATTCCCTGCGCCCCGAGGACACCGCC ATCTACTACTGCTCCGCCCACGGAGGAGAGTCGGACGTGTGGGGCCAG GGAACGACTGTGACTGTGTCCAGCGCATCAGGAGGGGGTGGTTCGGGC GGCCGGGCCTCGGGGGGAGGAGGTTCCGACATTCGGCTGACCCAGTCC CCGTCCCCACTGTCGGCCTCCGTCGGCGACCGCGTGACCATCACTTGT CAGGCGTCCGAGGACATTAACAAGTTCCTGAACTGGTACCACCAGACC CCTGGAAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGATGCCTCGACCCTTCAA ACTGGAGTGCCTAGCCGGTTCTCCGGGTCCGGCTCCGGCACTGATTTC ACTCTGACCATCAACTCATTGCAGCCGGAAGATATCGGGACCTACTAT TGCCAGCAGTACGAATCCCTCCCGCTCACATTCGGCGGGGGAACCAAG GTCGAGATTAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCT CCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGA CCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGC GATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTG CTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTG CTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAA GAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGC TGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTAC AAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGA GAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATG GGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAG CTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAA

【表７５】

		GGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTC AGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTG CCGCCTCGG
139113		
139113- aa **ScFv ﾄﾞﾒｲﾝ**	1045	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWV SGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCS AHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSETTLTQSPATLS VSPGERATLSCRASQSVGSNLAWYQQKPGQGPRLLIYGASTRATGIPA RFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFAVYYCQQYNDWLPVTFGQGTKVEIK
139113- nt **ScFv ﾄﾞﾒｲﾝ**	1046	GAAGTGCAATTGGTGGAAACTGGAGGAGGACTTGTGCAACCTGGAGGA TCATTGCGGCTCTCATGCGCTGTCTCCGGCTTCGCCCTGTCAAATCAC GGGATGTCGTGGGTCAGACGGGCCCCGGGAAAGGGTCTGGAATGGGTG TCGGGGATTGTGTACAGCGGCTCCACCTACTACGCCGCTTCGGTCAAG GGCCGCTTCACTATTTCACGGGACAACAGCCGCAACACCCTCTATCTG CAAATGAACTCTCTCCGCCCGGAGGATACCGCCATCTACTACTGCTCC GCACACGGCGGCGAATCCGACGTGTGGGGACAGGGAACCACTGTCACC GTGTCGTCCGCATCCGGTGGCGGAGGATCGGGTGGCCGGGCCTCCGGG GGCGGCGGCAGCGAGACTACCCTGACCCAGTCCCCTGCCACTCTGTCC GTGAGCCCGGGAGAGAGAGCCACCCTTAGCTGCCGGGCCAGCCAGAGC GTGGGCTCCAACCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCAGGACAGGGTCCC AGGCTGCTGATCTACGGAGCCTCCACTCGCGCGACCGGCATCCCCGCG AGGTTCTCCGGGTCGGGTTCCGGGACCGAGTTCACCCTGACCATCTCC TCCCTCCAACCGGAGGACTTCGCGGTGTACTACTGTCAGCAGTACAAC GATTGGCTGCCCGTGACATTTGGACAGGGGACGAAGGTGGAAATCAAA
139113- aa **VH**	1047	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWV SGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCS AHGGESDVWGQGTTVTVSS
139113- aa **VL**	1048	ETTLTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGSNLAWYQQKPGQGPRLLI YGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFAVYYCQQYNDWLP VTFGQGTKVEIK
139113- aa **完全 CAR**	1049	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGF ALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSR NTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSG GRASGGGGSETTLTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGSNLAWYQQK PGQGPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFAVYY CQQYNDWLPVTFGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEAC RPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKK LLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPA YKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYN ELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQA LPPR

【０５７０】

【表７６】

139113- nt **完全 CAR**	1050	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTC CACGCCGCTCGGCCCGAAGTGCAATTGGTGGAAACTGGAGGAGGACTT GTGCAACCTGGAGGATCATTGCGGCTCTCATGCGCTGTCTCCGGCTTC GCCCTGTCAAATCACGGGATGTCGTGGGTCAGACGGGCCCCGGGAAAG GGTCTGGAATGGGTGTCGGGGATTGTGTACAGCGGCTCCACCTACTAC GCCGCTTCGGTCAAGGGCCGCTTCACTATTTCACGGGACAACAGCCGC AACACCCTCTATCTGCAAATGAACTCTCTCCGCCCGGAGGATACCGCC ATCTACTACTGCTCCGCACACGGCGGCGAATCCGACGTGTGGGGACAG GGAACCACTGTCACCGTGTCGTCCGCATCCGGTGGCGGAGGATCGGGT GGCCGGGCCTCCGGGGGCGGCGGCAGCGAGACTACCCTGACCCAGTCC CCTGCCACTCTGTCCGTGAGCCCGGGAGAGAGAGCCACCCTTAGCTGC CGGGCCAGCCAGAGCGTGGGCTCCAACCTGGCCTGGTACCAGCAGAAG CCAGGACAGGGTCCCAGGCTGCTGATCTACGGAGCCTCCACTCGCGCG ACCGGCATCCCCGCGAGGTTCTCCGGGTCGGGTTCCGGGACCGAGTTC ACCCTGACCATCTCCTCCCTCCAACCGGAGGACTTCGCGGTGTACTAC TGTCAGCAGTACAACGATTGGCTGCCCGTGACATTTGGACAGGGGACG AAGGTGGAAATCAAAACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCG GCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGT AGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCC TGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTG CTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAG CTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACT CAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGC GGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCC TACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGG AGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAA ATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAAC GAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATG AAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGA CTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCC CTGCCGCCTCGG
139114		
139114- aa **ScFv ﾄﾞﾒｲﾝ**	1051	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWV SGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCS AHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSEIVLTQSPGTLS LSPGERATLSCRASQSIGSSSLAWYQQKPGQAPRLLMYGASSRASGIP DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYAGSPPFTFGQGTKVEI K
139114- nt **ScFv ﾄﾞﾒｲﾝ**	1052	GAAGTGCAATTGGTGGAATCTGGTGGAGGACTTGTGCAACCTGGAGGA TCACTGAGACTGTCATGCGCGGTGTCCGGTTTTGCCCTGAGCAATCAT GGGATGTCGTGGGTCCGGCGCGCCCCCGGAAAGGGTCTGGAATGGGTG TCGGGTATCGTCTACTCCGGGAGCACTTACTACGCCGCGAGCGTGAAG GGCCGCTTCACCATTTCCCGCGATAACTCCCGCAACACCCTGTACTTG CAAATGAACTCGCTCCGGCCTGAGGACACTGCCATCTACTACTGCTCC GCACACGGAGGAGAATCCGACGTGTGGGGCCAGGGAACTACCGTGACC

【表７７】

		GTCAGCAGCGCCTCCGGCGGCGGGGGCTCAGGCGGACGGGCTAGCGGC GGCGGTGGCTCCGAGATCGTGCTGACCCAGTCGCCTGGCACTCTCTCG CTGAGCCCCGGGGAAAGGGCAACCCTGTCCTGTCGGGCCAGCCAGTCC ATTGGATCATCCTCCCTCGCCTGGTATCAGCAGAAACCGGGACAGGCT CCGCGGCTGCTTATGTATGGGGCCAGCTCAAGAGCCTCCGGCATTCCC GACCGGTTCTCCGGGTCCGGTTCCGGCACCGATTTCACCCTGACTATC TCGAGGCTGGAGCCAGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGTAC GCGGGGTCCCCGCCGTTCACGTTCGGACAGGGAACCAAGGTCGAGATC AAG
139114- aa VH	1053	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWV SGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCS AHGGESDVWGQGTTVTVSS
139114- aa VL	1054	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSIGSSSLAWYQQKPGQAPRLL MYGASSRASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYAGSP PFTFGQGTKVEIK
139114- aa 完全 CAR	1055	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGF ALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSR NTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSG GRASGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSIGSSSLAWYQQ KPGQAPRLLMYGASSRASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVY YCQQYAGSPPFTFGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEA CRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRK KLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAP AYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLY NELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQ ALPPR
139114- nt 完全 CAR	1056	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTC CACGCCGCTCGGCCCGAAGTGCAATTGGTGGAATCTGGTGGAGGACTT GTGCAACCTGGAGGATCACTGAGACTGTCATGCGCGGTGTCCGGTTTT GCCCTGAGCAATCATGGGATGTCGTGGGTCCGGCGCGCCCCCGGAAAG GGTCTGGAATGGGTGTCGGGTATCGTCTACTCCGGGAGCACTTACTAC GCCGCGAGCGTGAAGGGCCGCTTCACCATTTCCCGCGATAACTCCCGC AACACCCTGTACTTGCAAATGAACTCGCTCCGGCCTGAGGACACTGCC ATCTACTACTGCTCCGCACACGGAGGAGAATCCGACGTGTGGGGCCAG GGAACTACCGTGACCGTCAGCAGCGCCTCCGGCGGCGGGGGCTCAGGC GGACGGGCTAGCGGCGGCGGTGGCTCCGAGATCGTGCTGACCCAGTCG CCTGGCACTCTCTCGCTGAGCCCCGGGGAAAGGGCAACCCTGTCCTGT CGGGCCAGCCAGTCCATTGGATCATCCTCCCTCGCCTGGTATCAGCAG AAACCGGGACAGGCTCCGCGGCTGCTTATGTATGGGGCCAGCTCAAGA GCCTCCGGCATTCCCGACCGGTTCTCCGGGTCCGGTTCCGGCACCGAT TTCACCCTGACTATCTCGAGGCTGGAGCCAGAGGACTTCGCCGTGTAC TACTGCCAGCAGTACGCGGGGTCCCCGCCGTTCACGTTCGGACAGGGA ACCAAGGTCGAGATCAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACC CCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCA

【０５７１】

【表７８】

		TGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTC GCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTC CTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAG AAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACT ACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAA GGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCA GCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGT CGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCA GAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTAC AACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGT ATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAG GGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAG GCCCTGCCGCCTCGG
149362		
149362-aa ScFv ﾄﾞﾒｲﾝ	1057	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSYYYWGWIRQPPGKGLE WIGSIYYSGSAYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLRLSSVTAADTAVYY CARHWQEWPDAFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSETTLTQSP AFMSATPGDKVIISCKASQDIDDAMNWYQQKPGEAPLFIIQSATSPVP GIPPRFSGSGFGTDFSLTINNIESEDAAYYFCLQHDNFPLTFGQGTKL EIK
149362-nt ScFv ﾄﾞﾒｲﾝ	1058	CAAGTGCAGCTTCAGGAAAGCGGACCGGGCCTGGTCAAGCCATCCGAA ACTCTCTCCCTGACTTGCACTGTGTCTGGCGGTTCCATCTCATCGTCG TACTACTACTGGGGCTGGATTAGGCAGCCGCCCGGAAAGGGACTGGAG TGGATCGGAAGCATCTACTATTCCGGCTCGGCGTACTACAACCCTAGC CTCAAGTCGAGAGTGACCATCTCCGTGGATACCTCCAAGAACCAGTTT TCCCTGCGCCTGAGCTCCGTGACCGCCGCTGACACCGCCGTGTACTAC TGTGCTCGGCATTGGCAGGAATGGCCCGATGCCTTCGACATTTGGGGC CAGGGCACTATGGTCACTGTGTCATCCGGGGGTGGAGGCAGCGGGGGA GGAGGGTCCGGGGGGGGAGGTTCAGAGACAACCTTGACCCAGTCACCC GCATTCATGTCCGCCACTCCGGGAGACAAGGTCATCATCTCGTGCAAA GCGTCCCAGGATATCGACGATGCCATGAATTGGTACCAGCAGAAGCCT GGCGAAGCGCCGCTGTTCATTATCCAATCCGCAACCTCGCCCGTGCCT GGAATCCCACCGCGGTTCAGCGGCAGCGGTTTCGGAACCGACTTTTCC CTGACCATTAACAACATTGAGTCCGAGGACGCCGCCTACTACTTCTGC CTGCAACACGACAACTTCCCTCTCACGTTCGGCCAGGGAACCAAGCTG GAAATCAAG
149362-aa VH	1059	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSYYYWGWIRQPPGKGLE WIGSIYYSGSAYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLRLSSVTAADTAVYY CARHWQEWPDAFDIWGQGTMVTVSS
149362-aa VL	1060	ETTLTQSPAFMSATPGDKVIISCKASQDIDDAMNWYQQKPGEAPLFII QSATSPVPGIPPRFSGSGFGTDFSLTINNIESEDAAYYFCLQHDNFPL TFGQGTKLEIK

【表７９】

149362-aa **完全 CAR**	1061	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGG SISSSYYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSAYYNPSLKSRVTISVDT SKNQFSLRLSSVTAADTAVYYCARHWQEWPDAFDIWGQGTMVTVSSGG GGSGGGGSGGGGSETTLTQSPAFMSATPGDKVIISCKASQDIDDAMNW YQQKPGEAPLFIIQSATSPVPGIPPRFSGSGFGTDFSLTINNIESEDA AYYFCLQHDNFPLTFGQGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRP EACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRG RKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSAD APAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEG LYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALH MQALPPR
149362-nt **完全 CAR**	1062	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTC CACGCCGCTCGGCCCCAAGTGCAGCTTCAGGAAAGCGGACCGGGCCTG GTCAAGCCATCCGAAACTCTCTCCCTGACTTGCACTGTGTCTGGCGGT TCCATCTCATCGTCGTACTACTACTGGGGCTGGATTAGGCAGCCGCCC GGAAAGGGACTGGAGTGGATCGGAAGCATCTACTATTCCGGCTCGGCG TACTACAACCCTAGCCTCAAGTCGAGAGTGACCATCTCCGTGGATACC TCCAAGAACCAGTTTTCCCTGCGCCTGAGCTCCGTGACCGCCGCTGAC ACCGCCGTGTACTACTGTGCTCGGCATTGGCAGGAATGGCCCGATGCC TTCGACATTTGGGGCCAGGGCACTATGGTCACTGTGTCATCCGGGGGT GGAGGCAGCGGGGGAGGAGGGTCCGGGGGGGGAGGTTCAGAGACAACC TTGACCCAGTCACCCGCATTCATGTCCGCCACTCCGGGAGACAAGGTC ATCATCTCGTGCAAAGCGTCCCAGGATATCGACGATGCCATGAATTGG TACCAGCAGAAGCCTGGCGAAGCGCCGCTGTTCATTATCCAATCCGCA ACCTCGCCCGTGCCTGGAATCCCACCGCGGTTCAGCGGCAGCGGTTTC GGAACCGACTTTTCCCTGACCATTAACAACATTGAGTCCGAGGACGCC GCCTACTACTTCTGCCTGCAACACGACAACTTCCCTCTCACGTTCGGC CAGGGAACCAAGCTGGAAATCAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCA CCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCG GAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTT GACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGC GGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGT CGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTG CAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAG GAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGAT GCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAAT CTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGG GACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGC CTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAG ATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTG TACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCAC ATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
149363		
149363-aa	1063	VNLRESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLRTSGMCVSWIRQPPGKALEW LARIDWDEDKFYSTSLKTRLTISKDTSDNQVVLRMTNMDPADTATYYC

【０５７２】

【表８０】

ScFv ﾄﾞﾒｲﾝ		ARSGAGGTSATAFDIWGPGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQS PSSLSASVGDRVTITCRASQDIYNNLAWFQLKPGSAPRSLMYAANKSQ SGVPSRFSGSASGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHYYRFPYSFGQGTK LEIK
149363-nt **ScFv ﾄﾞﾒｲﾝ**	1064	CAAGTCAATCTGCGCGAATCCGGCCCCGCCTTGGTCAAGCCTACCCAG ACCCTCACTCTGACCTGTACTTTCTCCGGCTTCTCCCTGCGGACTTCC GGGATGTGCGTGTCCTGGATCAGACAGCCTCCGGGAAAGGCCCTGGAG TGGCTCGCTCGCATTGACTGGGATGAGGACAAGTTCTACTCCACCTCA CTCAAGACCAGGCTGACCATCAGCAAAGATACCTCTGACAACCAAGTG GTGCTCCGCATGACCAACATGGACCCAGCCGACACTGCCACTTACTAC TGCGCGAGGAGCGGAGCGGGCGGAACCTCCGCCACCGCCTTCGATATT TGGGGCCCGGGTACCATGGTCACCGTGTCAAGCGGAGGAGGGGGGTCC GGGGGCGGCGGTTCCGGGGGAGGCGGATCGGACATTCAGATGACTCAG TCACCATCGTCCCTGAGCGCTAGCGTGGGCGACAGAGTGACAATCACT TGCCGGGCATCCCAGGACATCTATAACAACCTTGCGTGGTTCCAGCTG AAGCCTGGTTCCGCACCGCGGTCACTTATGTACGCCGCCAACAAGAGC CAGTCGGGAGTGCCGTCCCGGTTTTCCGGTTCGGCCTCGGGAACTGAC TTCACCCTGACGATCTCCAGCCTGCAACCCGAGGATTTCGCCACCTAC TACTGCCAGCACTACTACCGCTTTCCCTACTCGTTCGGACAGGGAACC AAGCTGGAAATCAAG
149363-aa **VH**	1065	QVNLRESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLRTSGMCVSWIRQPPGKALE WLARIDWDEDKFYSTSLKTRLTISKDTSDNQVVLRMTNMDPADTATYY CARSGAGGTSATAFDIWGPGTMVTVSS
149363-aa **VL**	1066	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYNNLAWFQLKPGSAPRSLM YAANKSQSGVPSRFSGSASGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHYYRFPY SFGQGTKLEIK
149363-aa **完全 CAR**	1067	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVNLRESGPALVKPTQTLTLTCTFSGF SLRTSGMCVSWIRQPPGKALEWLARIDWDEDKFYSTSLKTRLTISKDT SDNQVVLRMTNMDPADTATYYCARSGAGGTSATAFDIWGPGTMVTVSS GGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYNNL AWFQLKPGSAPRSLMYAANKSQSGVPSRFSGSASGTDFTLTISSLQPE DFATYYCQHYYRFPYSFGQGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSL RPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCK RGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRS ADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQ EGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDA LHMQALPPR
149363-nt **完全 CAR**	1068	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTC CACGCCGCTCGGCCCCAAGTCAATCTGCGCGAATCCGGCCCCGCCTTG GTCAAGCCTACCCAGACCCTCACTCTGACCTGTACTTTCTCCGGCTTC TCCCTGCGGACTTCCGGGATGTGCGTGTCCTGGATCAGACAGCCTCCG GGAAAGGCCCTGGAGTGGCTCGCTCGCATTGACTGGGATGAGGACAAG TTCTACTCCACCTCACTCAAGACCAGGCTGACCATCAGCAAAGATACC

【表８１】

		TCTGACAACCAAGTGGTGCTCCGCATGACCAACATGGACCCAGCCGAC ACTGCCACTTACTACTGCGCGAGGAGCGGAGCGGGCGGAACCTCCGCC ACCGCCTTCGATATTTGGGGCCCGGGTACCATGGTCACCGTGTCAAGC GGAGGAGGGGGGTCCGGGGGCGGCGGTTCCGGGGGAGGCGGATCGGAC ATTCAGATGACTCAGTCACCATCGTCCCTGAGCGCTAGCGTGGGCGAC AGAGTGACAATCACTTGCCGGGCATCCCAGGACATCTATAACAACCTT GCGTGGTTCCAGCTGAAGCCTGGTTCCGCACCGCGGTCACTTATGTAC GCCGCCAACAAGAGCCAGTCGGGAGTGCCGTCCCGGTTTTCCGGTTCG GCCTCGGGAACTGACTTCACCCTGACGATCTCCAGCCTGCAACCCGAG GATTTCGCCACCTACTACTGCCAGCACTACTACCGCTTTCCCTACTCG TTCGGACAGGGAACCAAGCTGGAAATCAAGACCACTACCCCAGCACCG AGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTG CGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGG GGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGT ACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAG CGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGG CCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCA GAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGC GCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAA CTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGA GGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAA GAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTAT AGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGAC GGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCT CTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
149364		
149364-aa ScFv ﾄﾞﾒｲﾝ	1069	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWV SSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC AKTIAAVYAFDIWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPLS LPVTPEEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSN RASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPYTFGQG TKLEIK
149364-nt ScFv ﾄﾞﾒｲﾝ	1070	GAAGTGCAGCTTGTCGAATCCGGGGGGGGACTGGTCAAGCCGGGCGGA TCACTGAGACTGTCCTGCGCCGCGAGCGGCTTCACGTTCTCCTCCTAC TCCATGAACTGGGTCCGCCAAGCCCCCGGGAAGGGACTGGAATGGGTG TCCTCTATCTCCTCGTCGTCGTCCTACATCTACTACGCCGACTCCGTG AAGGGAAGATTCACCATTTCCCGCGACAACGCAAAGAACTCACTGTAC TTGCAAATGAACTCACTCCGGGCCGAAGATACTGCTGTGTACTATTGC GCCAAGACTATTGCCGCCGTCTACGCTTTCGACATCTGGGGCCAGGGA ACCACCGTGACTGTGTCGTCCGGTGGTGGTGGCTCGGGCGGAGGAGGA AGCGGCGGCGGGGGGTCCGAGATTGTGCTGACCCAGTCGCCACTGAGC CTCCCTGTGACCCCCGAGGAACCCGCCAGCATCAGCTGCCGGTCCAGC CAGTCCCTGCTCCACTCCAACGGATACAATTACCTCGATTGGTACCTT CAGAAGCCTGGACAAAGCCCGCAGCTGCTCATCTACTTGGGATCAAAC CGCGCGTCAGGAGTGCCTGACCGGTTCTCCGGCTCGGGCAGCGGTACC

【０５７３】

【表８２】

		GATTTCACCCTGAAAATCTCCAGGGTGGAGGCAGAGGACGTGGGAGTG TATTACTGTATGCAGGCGCTGCAGACTCCGTACACATTTGGGCAGGGC ACCAAGCTGGAGATCAAG
149364-aa VH	1071	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWV SSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC AKTIAAVYAFDIWGQGTTVTVSS
149364-aa VL	1072	EIVLTQSPLSLPVTPEEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQS PQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQA LQTPYTFGQGTKLEIK
149364-aa 完全 CAR	1073	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGF TFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNA KNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKTIAAVYAFDIWGQGTTVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSEIVLTQSPLSLPVTPEEPASISCRSSQSLLHSNGYNY LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEA EDVGVYYCMQALQTPYTFGQGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLS LRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSR SADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNP QEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYD ALHMQALPPR
149364-nt **完全 CAR**	1074	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTC CACGCCGCTCGGCCCGAAGTGCAGCTTGTCGAATCCGGGGGGGGACTG GTCAAGCCGGGCGGATCACTGAGACTGTCCTGCGCCGCGAGCGGCTTC ACGTTCTCCTCCTACTCCATGAACTGGGTCCGCCAAGCCCCCGGGAAG GGACTGGAATGGGTGTCCTCTATCTCCTCGTCGTCGTCCTACATCTAC TACGCCGACTCCGTGAAGGGAAGATTCACCATTTCCCGCGACAACGCA AAGAACTCACTGTACTTGCAAATGAACTCACTCCGGGCCGAAGATACT GCTGTGTACTATTGCGCCAAGACTATTGCCGCCGTCTACGCTTTCGAC ATCTGGGGCCAGGGAACCACCGTGACTGTGTCGTCCGGTGGTGGTGGC TCGGGCGGAGGAGGAAGCGGCGGCGGGGGGTCCGAGATTGTGCTGACC CAGTCGCCACTGAGCCTCCCTGTGACCCCCGAGGAACCCGCCAGCATC AGCTGCCGGTCCAGCCAGTCCCTGCTCCACTCCAACGGATACAATTAC CTCGATTGGTACCTTCAGAAGCCTGGACAAAGCCCGCAGCTGCTCATC TACTTGGGATCAAACCGCGCGTCAGGAGTGCCTGACCGGTTCTCCGGC TCGGGCAGCGGTACCGATTTCACCCTGAAAATCTCCAGGGTGGAGGCA GAGGACGTGGGAGTGTATTACTGTATGCAGGCGCTGCAGACTCCGTAC ACATTTGGGCAGGGCACCAAGCTGGAGATCAAGACCACTACCCCAGCA CCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCC CTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACC CGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCT GGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGT AAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATG AGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTC CCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGC

【表８３】

		AGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAAC GAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGG AGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCC CAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCC TATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCAC GACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGAC GCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
149365		
149365-aa ScFv ﾄﾞﾒｲﾝ	1075	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWV SYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARDLRGAFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYVLTQSPSVSA APGYTATISCGGNNIGTKSVHWYQQKPGQAPLLVIRDDSVRPSKIPGR FSGSNSGNMATLTISGVQAGDEADFYCQVWDSDSEHVVFGGGTKLTVL
149365-nt ScFv ﾄﾞﾒｲﾝ	1076	GAAGTCCAGCTCGTGGAGTCCGGCGGAGGCCTTGTGAAGCCTGGAGGT TCGCTGAGACTGTCCTGCGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCTCCGACTAC TACATGTCCTGGATCAGACAGGCCCCGGGAAAGGGCCTGGAATGGGTG TCCTACATCTCGTCATCGGGCAGCACTATCTACTACGCGGACTCAGTG AAGGGGCGGTTCACCATTTCCCGGGATAACGCGAAGAACTCGCTGTAT CTGCAAATGAACTCACTGAGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGC GCCCGCGATCTCCGCGGGGCATTTGACATCTGGGGACAGGGAACCATG GTCACAGTGTCCAGCGGAGGGGGAGGATCGGGTGGCGGAGGTTCCGGG GGTGGAGGCTCCTCCTACGTGCTGACTCAGAGCCCAAGCGTCAGCGCT GCGCCCGGTTACACGGCAACCATCTCCTGTGGCGGAAACAACATTGGG ACCAAGTCTGTGCACTGGTATCAGCAGAAGCCGGGCCAAGCTCCCCTG TTGGTGATCCGCGATGACTCCGTGCGGCCTAGCAAAATTCCGGGACGG TTCTCCGGCTCCAACAGCGGCAATATGGCCACTCTCACCATCTCGGGA GTGCAGGCCGGAGATGAAGCCGACTTCTACTGCCAAGTCTGGGACTCA GACTCCGAGCATGTGGTGTTCGGGGGCGGAACCAAGCTGACTGTGCTC
149365-aa VH	1077	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWV SYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARDLRGAFDIWGQGTMVTVSS
149365-aa VL	1078	SYVLTQSPSVSAAPGYTATISCGGNNIGTKSVHWYQQKPGQAPLLVIR DDSVRPSKIPGRFSGSNSGNMATLTISGVQAGDEADFYCQVWDSDSEH VVFGGGTKLTVL
149365-aa 完全 CAR	1079	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGF TFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNA KNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLRGAFDIWGQGTMVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSSYVLTQSPSVSAAPGYTATISCGGNNIGTKSVHWYQQKP GQAPLLVIRDDSVRPSKIPGRFSGSNSGNMATLTISGVQAGDEADFYC QVWDSDSEHVVFGGGTKLTVLTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEAC RPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKK LLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPA

【０５７４】

【表８４】

		YKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYN ELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQA LPPR
149365-nt **完全 CAR**	1080	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTC CACGCCGCTCGGCCCGAAGTCCAGCTCGTGGAGTCCGGCGGAGGCCTT GTGAAGCCTGGAGGTTCGCTGAGACTGTCCTGCGCCGCCTCCGGCTTC ACCTTCTCCGACTACTACATGTCCTGGATCAGACAGGCCCCGGGAAAG GGCCTGGAATGGGTGTCCTACATCTCGTCATCGGGCAGCACTATCTAC TACGCGGACTCAGTGAAGGGGCGGTTCACCATTTCCCGGGATAACGCG AAGAACTCGCTGTATCTGCAAATGAACTCACTGAGGGCCGAGGACACC GCCGTGTACTACTGCGCCCGCGATCTCCGCGGGGCATTTGACATCTGG GGACAGGGAACCATGGTCACAGTGTCCAGCGGAGGGGGAGGATCGGGT GGCGGAGGTTCCGGGGGTGGAGGCTCCTCCTACGTGCTGACTCAGAGC CCAAGCGTCAGCGCTGCGCCCGGTTACACGGCAACCATCTCCTGTGGC GGAAACAACATTGGGACCAAGTCTGTGCACTGGTATCAGCAGAAGCCG GGCCAAGCTCCCCTGTTGGTGATCCGCGATGACTCCGTGCGGCCTAGC AAAATTCCGGGACGGTTCTCCGGCTCCAACAGCGGCAATATGGCCACT CTCACCATCTCGGGAGTGCAGGCCGGAGATGAAGCCGACTTCTACTGC CAAGTCTGGGACTCAGACTCCGAGCATGTGGTGTTCGGGGGCGGAACC AAGCTGACTGTGCTCACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCG GCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGT AGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCC TGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTG CTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAG CTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACT CAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGC GGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCC TACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGG AGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAA ATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAAC GAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATG AAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGA CTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCC CTGCCGCCTCGG
149366		
149366-aa **ScFv ﾄﾞﾒｲﾝ**	1081	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKPSGYTVTSHYIHWVRRAPGQGLEWM GMINPSGGVTAYSQTLQGRVTMTSDTSSSTVYMELSSLRSEDTAMYYC AREGSGSGWYFDFWGRGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYVLTQPPS VSVSPGQTASITCSGDGLSKKYVSWYQQKAGQSPVVLISRDKERPSGI PDRFSGSNSADTATLTISGTQAMDEADYYCQAWDDTTVVFGGGTKLTV L
149366-nt **ScFv ﾄﾞﾒｲﾝ**	1082	CAAGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGGGCCGAAGTCAAGAAGCCGGGAGCC TCCGTGAAAGTGTCCTGCAAGCCTTCGGGATACACCGTGACCTCCCAC TACATTCATTGGGTCCGCCGCGCCCCCGGCCAAGGACTCGAGTGGATG

【表８５】

		GGCATGATCAACCCTAGCGGCGGAGTGACCGCGTACAGCCAGACGCTG CAGGGACGCGTGACTATGACCTCGGATACCTCCTCCTCCACCGTCTAT ATGGAACTGTCCAGCCTGCGGTCCGAGGATACCGCCATGTACTACTGC GCCCGGGAAGGATCAGGCTCCGGGTGGTATTTCGACTTCTGGGGAAGA GGCACCCTCGTGACTGTGTCATCTGGGGGAGGGGGTTCCGGTGGTGGC GGATCGGGAGGAGGCGGTTCATCCTACGTGCTGACCCAGCCACCCTCC GTGTCCGTGAGCCCCGGCCAGACTGCATCGATTACATGTAGCGGCGAC GGCCTCTCCAAGAAATACGTGTCGTGGTACCAGCAGAAGGCCGGACAG AGCCCGGTGGTGCTGATCTCAAGAGATAAGGAGCGGCCTAGCGGAATC CCGGACAGGTTCTCGGGTTCCAACTCCGCGGACACTGCTACTCTGACC ATCTCGGGGACCCAGGCTATGGACGAAGCCGATTACTACTGCCAAGCC TGGGACGACACTACTGTCGTGTTTGGAGGGGGCACCAAGTTGACCGTC CTT
149366-aa VH	1083	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKPSGYTVTSHYIHWVRRAPGQGLEWM GMINPSGGVTAYSQTLQGRVTMTSDTSSSTVYMELSSLRSEDTAMYYC AREGSGSGWYFDFWGRGTLVTVSS
149366-aa VL	1084	SYVLTQPPSVSVSPGQTASITCSGDGLSKKYVSWYQQKAGQSPVVLIS RDKERPSGIPDRFSGSNSADTATLTISGTQAMDEADYYCQAWDDTTVV FGGGTKLTVL
149366-aa 完全 CAR	1085	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKPSGY TVTSHYIHWVRRAPGQGLEWMGMINPSGGVTAYSQTLQGRVTMTSDTS SSTVYMELSSLRSEDTAMYYCAREGSGSGWYFDFWGRGTLVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSSYVLTQPPSVSVSPGQTASITCSGDGLSKKYVSWYQ QKAGQSPVVLISRDKERPSGIPDRFSGSNSADTATLTISGTQAMDEAD YYCQAWDDTTVVFGGGTKLTVLTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEA CRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRK KLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAP AYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLY NELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQ ALPPR
149366-nt **完全 CAR**	1086	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTC CACGCCGCTCGGCCCCAAGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGGGCCGAAGTC AAGAAGCCGGGAGCCTCCGTGAAAGTGTCCTGCAAGCCTTCGGGATAC ACCGTGACCTCCCACTACATTCATTGGGTCCGCCGCGCCCCCGGCCAA GGACTCGAGTGGATGGGCATGATCAACCCTAGCGGCGGAGTGACCGCG TACAGCCAGACGCTGCAGGGACGCGTGACTATGACCTCGGATACCTCC TCCTCCACCGTCTATATGGAACTGTCCAGCCTGCGGTCCGAGGATACC GCCATGTACTACTGCGCCCGGGAAGGATCAGGCTCCGGGTGGTATTTC GACTTCTGGGGAAGAGGCACCCTCGTGACTGTGTCATCTGGGGGAGGG GGTTCCGGTGGTGGCGGATCGGGAGGAGGCGGTTCATCCTACGTGCTG ACCCAGCCACCCTCCGTGTCCGTGAGCCCCGGCCAGACTGCATCGATT ACATGTAGCGGCGACGGCCTCTCCAAGAAATACGTGTCGTGGTACCAG CAGAAGGCCGGACAGAGCCCGGTGGTGCTGATCTCAAGAGATAAGGAG CGGCCTAGCGGAATCCCGGACAGGTTCTCGGGTTCCAACTCCGCGGAC

【０５７５】

【表８６】

		ACTGCTACTCTGACCATCTCGGGGACCCAGGCTATGGACGAAGCCGAT TACTACTGCCAAGCCTGGGACGACACTACTGTCGTGTTTGGAGGGGGC ACCAAGTTGACCGTCCTTACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACC CCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCA TGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTC GCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTC CTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAG AAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACT ACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAA GGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCA GCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGT CGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCA GAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTAC AACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGT ATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAG GGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAG GCCCTGCCGCCTCGG
149367		
149367-aa ScFv ﾄﾞﾒｲﾝ	1087	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKGLE WIGYIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CARAGIAARLRGAFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQ SPSSVSASVGDRVIITCRASQGIRNWLAWYQQKPGKAPNLLIYAASNL QSGVPSRFSGSGSGADFTLTISSLQPEDVATYYCQKYNSAPFTFGPGT KVDIK
149367-nt ScFv ﾄﾞﾒｲﾝ	1088	CAAGTGCAGCTTCAGGAGAGCGGCCCGGGACTCGTGAAGCCGTCCCAG ACCCTGTCCCTGACTTGCACCGTGTCGGGAGGAAGCATCTCGAGCGGA GGCTACTATTGGTCGTGGATTCGGCAGCACCCTGGAAAGGGCCTGGAA TGGATCGGCTACATCTACTACTCCGGCTCGACCTACTACAACCCATCG CTGAAGTCCAGAGTGACAATCTCAGTGGACACGTCCAAGAATCAGTTC AGCCTGAAGCTCTCTTCCGTGACTGCGGCCGACACCGCCGTGTACTAC TGCGCACGCGCTGGAATTGCCGCCCGGCTGAGGGGTGCCTTCGACATT TGGGGACAGGGCACCATGGTCACCGTGTCCTCCGGCGGCGGAGGTTCC GGGGGTGGAGGCTCAGGAGGAGGGGGGTCCGACATCGTCATGACTCAG TCGCCCTCAAGCGTCAGCGCGTCCGTCGGGGACAGAGTGATCATCACC TGTCGGGCGTCCCAGGGAATTCGCAACTGGCTGGCCTGGTATCAGCAG AAGCCCGGAAAGGCCCCCAACCTGTTGATCTACGCCGCCTCAAACCTC CAATCCGGGGTGCCGAGCCGCTTCAGCGGCTCCGGTTCGGGTGCCGAT TTCACTCTGACCATCTCCTCCCTGCAACCTGAAGATGTGGCTACCTAC TACTGCCAAAAGTACAACTCCGCACCTTTTACTTTCGGACCGGGGACC AAAGTGGACATTAAG
149367-aa VH	1089	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKGLE WIGYIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CARAGIAARLRGAFDIWGQGTMVTVSS

【表８７】

149367-aa VL	1090	DIVMTQSPSSVSASVGDRVIITCRASQGIRNWLAWYQQKPGKAPNLLI YAASNLQSGVPSRFSGSGSGADFTLTISSLQPEDVATYYCQKYNSAPF TFGPGTKVDIK
149367-aa 完全 CAR	1091	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGG SISSGGYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDT SKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARAGIAARLRGAFDIWGQGTMVTVSS GGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPSSVSASVGDRVIITCRASQGIRNWL AWYQQKPGKAPNLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGADFTLTISSLQPE DVATYYCQKYNSAPFTFGPGTKVDIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSL RPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCK RGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRS ADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQ EGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDA LHMQALPPR
149367-nt **完全 CAR**	1092	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTC CACGCCGCTCGGCCCCAAGTGCAGCTTCAGGAGAGCGGCCCGGGACTC GTGAAGCCGTCCCAGACCCTGTCCCTGACTTGCACCGTGTCGGGAGGA AGCATCTCGAGCGGAGGCTACTATTGGTCGTGGATTCGGCAGCACCCT GGAAAGGGCCTGGAATGGATCGGCTACATCTACTACTCCGGCTCGACC TACTACAACCCATCGCTGAAGTCCAGAGTGACAATCTCAGTGGACACG TCCAAGAATCAGTTCAGCCTGAAGCTCTCTTCCGTGACTGCGGCCGAC ACCGCCGTGTACTACTGCGCACGCGCTGGAATTGCCGCCCGGCTGAGG GGTGCCTTCGACATTTGGGGACAGGGCACCATGGTCACCGTGTCCTCC GGCGGCGGAGGTTCCGGGGGTGGAGGCTCAGGAGGAGGGGGGTCCGAC ATCGTCATGACTCAGTCGCCCTCAAGCGTCAGCGCGTCCGTCGGGGAC AGAGTGATCATCACCTGTCGGGCGTCCCAGGGAATTCGCAACTGGCTG GCCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGAAAGGCCCCCAACCTGTTGATCTAC GCCGCCTCAAACCTCCAATCCGGGGTGCCGAGCCGCTTCAGCGGCTCC GGTTCGGGTGCCGATTTCACTCTGACCATCTCCTCCCTGCAACCTGAA GATGTGGCTACCTACTACTGCCAAAAGTACAACTCCGCACCTTTTACT TTCGGACCGGGGACCAAAGTGGACATTAAGACCACTACCCCAGCACCG AGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTG CGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGG GGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGT ACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAG CGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGG CCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCA GAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGC GCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAA CTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGA GGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAA GAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTAT AGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGAC GGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCT CTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG

【０５７６】

【表８８】

149368		
149368-aa ScFv ﾄﾞﾒｲﾝ	1093	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWM GGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC ARRGGYQLLRWDVGLLRSAFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVLY GKNNRPSGVPDRFSGSRSGTTASLTITGAQAEDEADYYCSSRDSSGDH LRVFGTGTKVTVL
149368-nt ScFv ﾄﾞﾒｲﾝ	1094	CAAGTGCAGCTGGTCCAGTCGGGCGCCGAGGTCAAGAAGCCCGGGAGC TCTGTGAAAGTGTCCTGCAAGGCCTCCGGGGGCACCTTTAGCTCCTAC GCCATCTCCTGGGTCCGCCAAGCACCGGGTCAAGGCCTGGAGTGGATG GGGGGAATTATCCCTATCTTCGGCACTGCCAACTACGCCCAGAAGTTC CAGGGACGCGTGACCATTACCGCGGACGAATCCACCTCCACCGCTTAT ATGGAGCTGTCCAGCTTGCGCTCGGAAGATACCGCCGTGTACTACTGC GCCCGGAGGGGTGGATACCAGCTGCTGAGATGGGACGTGGGCCTCCTG CGGTCGGCGTTCGACATCTGGGGCCAGGGCACTATGGTCACTGTGTCC AGCGGAGGAGGCGGATCGGGAGGCGGCGGATCAGGGGGAGGCGGTTCC AGCTACGTGCTTACTCAACCCCCTTCGGTGTCCGTGGCCCCGGGACAG ACCGCCAGAATCACTTGCGGAGGAAACAACATTGGGTCCAAGAGCGTG CATTGGTACCAGCAGAAGCCAGGACAGGCCCCTGTGCTGGTGCTCTAC GGGAAGAACAATCGGCCCAGCGGAGTGCCGGACAGGTTCTCGGGTTCA CGCTCCGGTACAACCGCTTCACTGACTATCACCGGGGCCCAGGCAGAG GATGAAGCGGACTACTACTGTTCCTCCCGGGATTCATCCGGCGACCAC CTCCGGGTGTTCGGAACCGGAACGAAGGTCACCGTGCTG
149368-aa VH	1095	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWM GGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC ARRGGYQLLRWDVGLLRSAFDIWGQGTMVTVSS
149368-aa VL	1096	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVLY GKNNRPSGVPDRFSGSRSGTTASLTITGAQAEDEADYYCSSRDSSGDH LRVFGTGTKVTVL
149368-aa 完全 CAR	1097	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGG TFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADES TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRGGYQLLRWDVGLLRSAFDIWGQGT MVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNI GSKSVHWYQQKPGQAPVLVLYGKNNRPSGVPDRFSGSRSGTTASLTIT GAQAEDEADYYCSSRDSSGDHLRVFGTGTKVTVLTTTPAPRPPTPAPT IASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLS LVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCE LRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGG KPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLST ATKDTYDALHMQALPPR
149368-nt	1098	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTC CACGCCGCTCGGCCCCAAGTGCAGCTGGTCCAGTCGGGCGCCGAGGTC

【表８９】

完全 CAR		AAGAAGCCCGGGAGCTCTGTGAAAGTGTCCTGCAAGGCCTCCGGGGGC ACCTTTAGCTCCTACGCCATCTCCTGGGTCCGCCAAGCACCGGGTCAA GGCCTGGAGTGGATGGGGGGAATTATCCCTATCTTCGGCACTGCCAAC TACGCCCAGAAGTTCCAGGGACGCGTGACCATTACCGCGGACGAATCC ACCTCCACCGCTTATATGGAGCTGTCCAGCTTGCGCTCGGAAGATACC GCCGTGTACTACTGCGCCCGGAGGGGTGGATACCAGCTGCTGAGATGG GACGTGGGCCTCCTGCGGTCGGCGTTCGACATCTGGGGCCAGGGCACT ATGGTCACTGTGTCCAGCGGAGGAGGCGGATCGGGAGGCGGCGGATCA GGGGGAGGCGGTTCCAGCTACGTGCTTACTCAACCCCCTTCGGTGTCC GTGGCCCCGGGACAGACCGCCAGAATCACTTGCGGAGGAAACAACATT GGGTCCAAGAGCGTGCATTGGTACCAGCAGAAGCCAGGACAGGCCCCT GTGCTGGTGCTCTACGGGAAGAACAATCGGCCCAGCGGAGTGCCGGAC AGGTTCTCGGGTTCACGCTCCGGTACAACCGCTTCACTGACTATCACC GGGGCCCAGGCAGAGGATGAAGCGGACTACTACTGTTCCTCCCGGGAT TCATCCGGCGACCACCTCCGGGTGTTCGGAACCGGAACGAAGGTCACC GTGCTGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACC ATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCA GCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATC TACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCA CTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTAC ATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAG GACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAA CTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAG GGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAG TACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGG AAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAA AAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAA CGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACC GCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCT CGG
149369		
149369-aa **ScFv ﾄﾞﾒｲﾝ**	1099	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLE WLGRTYYRSKWYSFYAISLKSRIIINPDTSKNQFSLQLKSVTPEDTAV YYCARSSPEGLFLYWFDPWGQGTLVTVSSGGDGSGGGGSGGGGSSSEL TQDPAVSVALGQTIRITCQGDSLGNYYATWYQQKPGQAPVLVIYGTNN RPSGIPDRFSASSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGHHLLFG TGTKVTVL
149369-nt **ScFv ﾄﾞﾒｲﾝ**	1100	GAAGTGCAGCTCCAACAGTCAGGACCGGGGCTCGTGAAGCCATCCCAG ACCCTGTCCCTGACTTGTGCCATCTCGGGAGATAGCGTGTCATCGAAC TCCGCCGCCTGGAACTGGATTCGGCAGAGCCCGTCCCGCGGACTGGAG TGGCTTGGAAGGACCTACTACCGGTCCAAGTGGTACTCTTTCTACGCG ATCTCGCTGAAGTCCCGCATTATCATTAACCCTGATACCTCCAAGAAT CAGTTCTCCCTCCAACTGAAATCCGTCACCCCCGAGGACACAGCAGTG TATTACTGCGCACGGAGCAGCCCCGAAGGACTGTTCCTGTATTGGTTT GACCCCTGGGGCCAGGGGACTCTTGTGACCGTGTCGAGCGGCGGAGAT

【０５７７】

【表９０】

		GGGTCCGGTGGCGGTGGTTCGGGGGGCGGCGGATCATCATCCGAACTG ACCCAGGACCCGGCTGTGTCCGTGGCGCTGGGACAAACCATCCGCATT ACGTGCCAGGGAGACTCCCTGGGCAACTACTACGCCACTTGGTACCAG CAGAAGCCGGGCCAAGCCCCTGTGTTGGTCATCTACGGGACCAACAAC AGACCTTCCGGCATCCCCGACCGGTTCAGCGCTTCGTCCTCCGGCAAC ACTGCCAGCCTGACCATCACTGGAGCGCAGGCCGAAGATGAGGCCGAC TACTACTGCAACAGCAGAGACTCCTCGGGTCATCACCTCTTGTTCGGA ACTGGAACCAAGGTCACCGTGCTG
149369-aa VH	1101	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLE WLGRTYYRSKWYSFYAISLKSRIIINPDTSKNQFSLQLKSVTPEDTAV YYCARSSPEGLFLYWFDPWGQGTLVTVSS
149369-aa VL	1102	SSELTQDPAVSVALGQTIRITCQGDSLGNYYATWYQQKPGQAPVLVIY GTNNRPSGIPDRFSASSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGHH LLFGTGTKVTVL
149369-aa 完全 CAR	1103	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGD SVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWYSFYAISLKSRIIINP DTSKNQFSLQLKSVTPEDTAVYYCARSSPEGLFLYWFDPWGQGTLVTV SSGGDGSGGGGSGGGGSSSELTQDPAVSVALGQTIRITCQGDSLGNYY ATWYQQKPGQAPVLVIYGTNNRPSGIPDRFSASSSGNTASLTITGAQA EDEADYYCNSRDSSGHHLLFGTGTKVTVLTTTPAPRPPTPAPTIASQP LSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITL YCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKF SRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRK NPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDT YDALHMQALPPR
149369-nt **完全 CAR**	1104	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTC CACGCCGCTCGGCCCGAAGTGCAGCTCCAACAGTCAGGACCGGGGCTC GTGAAGCCATCCCAGACCCTGTCCCTGACTTGTGCCATCTCGGGAGAT AGCGTGTCATCGAACTCCGCCGCCTGGAACTGGATTCGGCAGAGCCCG TCCCGCGGACTGGAGTGGCTTGGAAGGACCTACTACCGGTCCAAGTGG TACTCTTTCTACGCGATCTCGCTGAAGTCCCGCATTATCATTAACCCT GATACCTCCAAGAATCAGTTCTCCCTCCAACTGAAATCCGTCACCCCC GAGGACACAGCAGTGTATTACTGCGCACGGAGCAGCCCCGAAGGACTG TTCCTGTATTGGTTTGACCCCTGGGGCCAGGGGACTCTTGTGACCGTG TCGAGCGGCGGAGATGGGTCCGGTGGCGGTGGTTCGGGGGGCGGCGGA TCATCATCCGAACTGACCCAGGACCCGGCTGTGTCCGTGGCGCTGGGA CAAACCATCCGCATTACGTGCCAGGGAGACTCCCTGGGCAACTACTAC GCCACTTGGTACCAGCAGAAGCCGGGCCAAGCCCCTGTGTTGGTCATC TACGGGACCAACAACAGACCTTCCGGCATCCCCGACCGGTTCAGCGCT TCGTCCTCCGGCAACACTGCCAGCCTGACCATCACTGGAGCGCAGGCC GAAGATGAGGCCGACTACTACTGCAACAGCAGAGACTCCTCGGGTCAT CACCTCTTGTTCGGAACTGGAACCAAGGTCACCGTGCTGACCACTACC CCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCT CTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTG

【表９１】

		CATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCT CTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTT TACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCC TTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGC CGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTC AGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTC TACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGAC AAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAG AATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCA GAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAA GGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACC TATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
BCMA_EBB-C1978-A4		
BCMA_EBB-C1978-A4 - aa **ScFv ﾄﾞﾒｲﾝ**	1105	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC AKVEGSGSLDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPGTL SLSPGERATLSCRASQSVSSAYLAWYQQKPGQPPRLLISGASTRATGI PDRFGGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGSSFNGSSLFTFGQG TRLEIK
BCMA_EBB-C1978-A4 - nt **ScFv ﾄﾞﾒｲﾝ**	1106	GAAGTGCAGCTCGTGGAGTCAGGAGGCGGCCTGGTCCAGCCGGGAGGG TCCCTTAGACTGTCATGCGCCGCAAGCGGATTCACTTTCTCCTCCTAT GCCATGAGCTGGGTCCGCCAAGCCCCCGGAAAGGGACTGGAATGGGTG TCCGCCATCTCGGGGTCTGGAGGCTCAACTTACTACGCTGACTCCGTG AAGGGACGGTTCACCATTAGCCGCGACAACTCCAAGAACACCCTCTAC CTCCAAATGAACTCCCTGCGGGCCGAGGATACCGCCGTCTACTACTGC GCCAAAGTGGAAGGTTCAGGATCGCTGGACTACTGGGGACAGGGTACT CTCGTGACCGTGTCATCGGGCGGAGGAGGTTCCGGCGGTGGCGGCTCC GGCGGCGGAGGGTCGGAGATCGTGATGACCCAGAGCCCTGGTACTCTG AGCCTTTCGCCGGGAGAAAGGGCCACCCTGTCCTGCCGCGCTTCCCAA TCCGTGTCCTCCGCGTACTTGGCGTGGTACCAGCAGAAGCCGGGACAG CCCCCTCGGCTGCTGATCAGCGGGGCCAGCACCCGGGCAACCGGAATC CCAGACAGATTCGGGGGTTCCGGCAGCGGCACAGATTTCACCCTGACT ATTTCGAGGTTGGAGCCCGAGGACTTTGCGGTGTATTACTGTCAGCAC TACGGGTCGTCCTTTAATGGCTCCAGCCTGTTCACGTTCGGACAGGGG ACCCGCCTGGAAATCAAG
BCMA_EBB-C1978-A4 - aa **VH**	1107	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC AKVEGSGSLDYWGQGTLVTVSS
BCMA_EBB-C1978-A4 -	1108	EIVMTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSAYLAWYQQKPGQPPRLL ISGASTRATGIPDRFGGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGSSF

【０５７８】

【表９２】

aa **VL**		NGSSLFTFGQGTRLEIK
BCMA_EBB-C1978-A4 - aa 完全 **CART**	1109	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGF TFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVEGSGSLDYWGQGTLVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSEIVMTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSAYLAWYQ QKPGQPPRLLISGASTRATGIPDRFGGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAV YYCQHYGSSFNGSSLFTFGQGTRLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLS LRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSR SADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNP QEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYD ALHMQALPPR
BCMA_EBB-C1978-A4 - nt 完全 **CART**	1110	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTC CACGCCGCTCGGCCCGAAGTGCAGCTCGTGGAGTCAGGAGGCGGCCTG GTCCAGCCGGGAGGGTCCCTTAGACTGTCATGCGCCGCAAGCGGATTC ACTTTCTCCTCCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAAGCCCCCGGAAAG GGACTGGAATGGGTGTCCGCCATCTCGGGGTCTGGAGGCTCAACTTAC TACGCTGACTCCGTGAAGGGACGGTTCACCATTAGCCGCGACAACTCC AAGAACACCCTCTACCTCCAAATGAACTCCCTGCGGGCCGAGGATACC GCCGTCTACTACTGCGCCAAAGTGGAAGGTTCAGGATCGCTGGACTAC TGGGGACAGGGTACTCTCGTGACCGTGTCATCGGGCGGAGGAGGTTCC GGCGGTGGCGGCTCCGGCGGCGGAGGGTCGGAGATCGTGATGACCCAG AGCCCTGGTACTCTGAGCCTTTCGCCGGGAGAAAGGGCCACCCTGTCC TGCCGCGCTTCCCAATCCGTGTCCTCCGCGTACTTGGCGTGGTACCAG CAGAAGCCGGGACAGCCCCCTCGGCTGCTGATCAGCGGGGCCAGCACC CGGGCAACCGGAATCCCAGACAGATTCGGGGGTTCCGGCAGCGGCACA GATTTCACCCTGACTATTTCGAGGTTGGAGCCCGAGGACTTTGCGGTG TATTACTGTCAGCACTACGGGTCGTCCTTTAATGGCTCCAGCCTGTTC ACGTTCGGACAGGGGACCCGCCTGGAAATCAAGACCACTACCCCAGCA CCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCC CTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACC CGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCT GGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGT AAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATG AGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTC CCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGC AGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAAC GAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGG AGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCC CAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCC TATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCAC GACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGAC GCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG

【表９３】

BCMA_EBB-C1978-G1		
BCMA_EBB-C1978-G1 - aa ScFv ﾄﾞﾒｲﾝ	1111	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGITFSRYPMSWVRQAPGKGLEWVSGISD SGVSTYYADSAKGRFTISRDNSKNTLFLQMSSLRDEDTAVYYCVTRAGSEASDI WGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRAS QSVSNSLAWYQQKPGQAPRLLIYDASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPE DFAIYYCQQFGTSSGLTFGGGTKLEIK
BCMA_EBB-C1978-G1 - nt ScFv ﾄﾞﾒｲﾝ	1112	GAAGTGCAACTGGTGGAAACCGGTGGCGGCCTGGTGCAGCCTGGAGGA TCATTGAGGCTGTCATGCGCGGCCAGCGGTATTACCTTCTCCCGGTAC CCCATGTCCTGGGTCAGACAGGCCCCGGGGAAAGGGCTTGAATGGGTG TCCGGGATCTCGGACTCCGGTGTCAGCACTTACTACGCCGACTCCGCC AAGGGACGCTTCACCATTTCCCGGGACAACTCGAAGAACACCCTGTTC CTCCAAATGAGCTCCCTCCGGGACGAGGATACTGCAGTGTACTACTGC GTGACCCGCGCCGGGTCCGAGGCGTCTGACATTTGGGGACAGGGCACT ATGGTCACCGTGTCGTCCGGCGGAGGGGGCTCGGGAGGCGGTGGCAGC GGAGGAGGAGGGTCCGAGATCGTGCTGACCCAATCCCCGGCCACCCTC TCGCTGAGCCCTGGAGAAAGGGCAACCTTGTCCTGTCGCGCGAGCCAG TCCGTGAGCAACTCCCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGACAGGCT CCGAGACTTCTGATCTACGACGCTTCGAGCCGGGCCACTGGAATCCCC GACCGCTTTTCGGGGTCCGGCTCAGGAACCGATTTCACCCTGACAATC TCACGGCTGGAGCCAGAGGATTTCGCCATCTATTACTGCCAGCAGTTC GGTACTTCCTCCGGCCTGACTTTCGGAGGCGGCACGAAGCTCGAAATC AAG
BCMA_EBB-C1978-G1 - aa VH	1113	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGITFSRYPMSWVRQAPGKGLEWV SGISDSGVSTYYADSAKGRFTISRDNSKNTLFLQMSSLRDEDTAVYYC VTRAGSEASDIWGQGTMVTVSS
BCMA_EBB-C1978-G1 - aa VL	1114	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSNSLAWYQQKPGQAPRLLI YDASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAIYYCQQFGTSSG LTFGGGTKLEIK
BCMA_EBB-C1978-G1 - aa 完全 CART	1115	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGITFSRYPM SWVRQAPGKGLEWVSGISDSGVSTYYADSAKGRFTISRDNSKNTLFLQMSSLR DEDTAVYYCVTRAGSEASDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQ SPATLSLSPGERATLSCRASQSVSNSLAWYQQKPGQAPRLLIYDASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAIYYCQQFGTSSGLTFGGGTKLEIKTTTPAPRPPT PAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVIT LYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADA PAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNEL QKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

【０５７９】

【表９４】

BCMA_EBB-C1978-G1 - nt 完全 **CART**	1116	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTC CACGCCGCTCGGCCCGAAGTGCAACTGGTGGAAACCGGTGGCGGCCTG GTGCAGCCTGGAGGATCATTGAGGCTGTCATGCGCGGCCAGCGGTATT ACCTTCTCCCGGTACCCCATGTCCTGGGTCAGACAGGCCCCGGGGAAA GGGCTTGAATGGGTGTCCGGGATCTCGGACTCCGGTGTCAGCACTTAC TACGCCGACTCCGCCAAGGGACGCTTCACCATTTCCCGGGACAACTCG AAGAACACCCTGTTCCTCCAAATGAGCTCCCTCCGGGACGAGGATACT GCAGTGTACTACTGCGTGACCCGCGCCGGGTCCGAGGCGTCTGACATT TGGGGACAGGGCACTATGGTCACCGTGTCGTCCGGCGGAGGGGGCTCG GGAGGCGGTGGCAGCGGAGGAGGAGGGTCCGAGATCGTGCTGACCCAA TCCCCGGCCACCCTCTCGCTGAGCCCTGGAGAAAGGGCAACCTTGTCC TGTCGCGCGAGCCAGTCCGTGAGCAACTCCCTGGCCTGGTACCAGCAG AAGCCCGGACAGGCTCCGAGACTTCTGATCTACGACGCTTCGAGCCGG GCCACTGGAATCCCCGACCGCTTTTCGGGGTCCGGCTCAGGAACCGAT TTCACCCTGACAATCTCACGGCTGGAGCCAGAGGATTTCGCCATCTAT TACTGCCAGCAGTTCGGTACTTCCTCCGGCCTGACTTTCGGAGGCGGC ACGAAGCTCGAAATCAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACC CCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCA TGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTC GCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTC CTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAG AAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACT ACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAA GGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCA GCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGT CGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCA GAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTAC AACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGT ATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAG GGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAG GCCCTGCCGCCTCGG
BCMA_EBB-C1979-C1		
BCMA_EBB-C1979-C1 - aa **ScFv ﾄﾞﾒｲﾝ**	1117	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAIYYC ARATYKRELRYYYGMDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMT QSPGTVSLSPGERATLSCRASQSVSSSFLAWYQQKPGQAPRLLIYGAS SRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDSAVYYCQQYHSSPSWTFG QGTRLEIK
BCMA_EBB-C1979-C1 - nt **ScFv ﾄﾞﾒｲﾝ**	1118	CAAGTGCAGCTCGTGGAATCGGGTGGCGGACTGGTGCAGCCGGGGGGC TCACTTAGACTGTCCTGCGCGGCCAGCGGATTCACTTTCTCCTCCTAC GCCATGTCCTGGGTCAGACAGGCCCCTGGAAAGGGCCTGGAATGGGTG TCCGCAATCAGCGGCAGCGGCGGCTCGACCTATTACGCGGATTCAGTG AAGGGCAGATTCACCATTTCCCGGGACAACGCCAAGAACTCCTTGTAC CTTCAAATGAACTCCCTCCGCGCGGAAGATACCGCAATCTACTACTGC GCTCGGGCCACTTACAAGAGGGAACTGCGCTACTACTACGGGATGGAC

【表９５】

		GTCTGGGGCCAGGGAACCATGGTCACCGTGTCCAGCGGAGGAGGAGGA TCGGGAGGAGGCGGTAGCGGGGGTGGAGGGTCGGAGATCGTGATGACC CAGTCCCCCGGCACTGTGTCGCTGTCCCCCGGCGAACGGGCCACCCTG TCATGTCGGGCCAGCCAGTCAGTGTCGTCAAGCTTCCTCGCCTGGTAC CAGCAGAAACCGGGACAAGCTCCCCGCCTGCTGATCTACGGAGCCAGC AGCCGGGCCACCGGTATTCCTGACCGGTTCTCCGGTTCGGGGTCCGGG ACCGACTTTACTCTGACTATCTCTCGCCTCGAGCCAGAGGACTCCGCC GTGTATTACTGCCAGCAGTACCACTCCTCCCCGTCCTGGACGTTCGGA CAGGGCACAAGGCTGGAGATTAAG
BCMA_EBB-C1979-C1 - aa **VH**	1119	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAIYYC ARATYKRELRYYYGMDVWGQGTMVTVSS
BCMA_EBB-C1979-C1 - aa **VL**	1120	EIVMTQSPGTVSLSPGERATLSCRASQSVSSSFLAWYQQKPGQAPRLL IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDSAVYYCQQYHSSP SWTFGQGTRLEIK
BCMA_EBB-C1979-C1 - aa **完全 CART**	1121	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGF TFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNA KNSLYLQMNSLRAEDTAIYYCARATYKRELRYYYGMDVWGQGTMVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPGTVSLSPGERATLSCRASQSVSSS FLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLE PEDSAVYYCQQYHSSPSWTFGQGTRLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQP LSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITL YCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKF SRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRK NPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDT YDALHMQALPPR
BCMA_EBB-C1979-C1 - nt **完全 CART**	1122	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTC CACGCCGCTCGGCCCCAAGTGCAGCTCGTGGAATCGGGTGGCGGACTG GTGCAGCCGGGGGGCTCACTTAGACTGTCCTGCGCGGCCAGCGGATTC ACTTTCTCCTCCTACGCCATGTCCTGGGTCAGACAGGCCCCTGGAAAG GGCCTGGAATGGGTGTCCGCAATCAGCGGCAGCGGCGGCTCGACCTAT TACGCGGATTCAGTGAAGGGCAGATTCACCATTTCCCGGGACAACGCC AAGAACTCCTTGTACCTTCAAATGAACTCCCTCCGCGCGGAAGATACC GCAATCTACTACTGCGCTCGGGCCACTTACAAGAGGGAACTGCGCTAC TACTACGGGATGGACGTCTGGGGCCAGGGAACCATGGTCACCGTGTCC AGCGGAGGAGGAGGATCGGGAGGAGGCGGTAGCGGGGGTGGAGGGTCG GAGATCGTGATGACCCAGTCCCCCGGCACTGTGTCGCTGTCCCCCGGC GAACGGGCCACCCTGTCATGTCGGGCCAGCCAGTCAGTGTCGTCAAGC TTCCTCGCCTGGTACCAGCAGAAACCGGGACAAGCTCCCCGCCTGCTG ATCTACGGAGCCAGCAGCCGGGCCACCGGTATTCCTGACCGGTTCTCC

【０５８０】

【表９６】

		GGTTCGGGGTCCGGGACCGACTTTACTCTGACTATCTCTCGCCTCGAG CCAGAGGACTCCGCCGTGTATTACTGCCAGCAGTACCACTCCTCCCCG TCCTGGACGTTCGGACAGGGCACAAGGCTGGAGATTAAGACCACTACC CCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCT CTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTG CATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCT CTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTT TACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCC TTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGC CGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTC AGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTC TACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGAC AAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAG AATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCA GAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAA GGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACC TATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
BCMA_EBB-C1978-C7		
BCMA_EBB-C1978-C7 - aa **ScFv ﾄﾞﾒｲﾝ**	1123	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNTLKAEDTAVYYC ARATYKRELRYYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLT QSPSTLSLSPGESATLSCRASQSVSTTFLAWYQQKPGQAPRLLIYGSS NRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTIRRLEPEDFAVYYCQQYHSSPSWTFG QGTKVEIK
BCMA_EBB-C1978-C7 - nt **ScFv ﾄﾞﾒｲﾝ**	1124	GAGGTGCAGCTTGTGGAAACCGGTGGCGGACTGGTGCAGCCCGGAGGA AGCCTCAGGCTGTCCTGCGCCGCGTCCGGCTTCACCTTCTCCTCGTAC GCCATGTCCTGGGTCCGCCAGGCCCCCGGAAAGGGCCTGGAATGGGTG TCCGCCATCTCTGGAAGCGGAGGTTCCACGTACTACGCGGACAGCGTC AAGGGAAGGTTCACAATCTCCCGCGATAATTCGAAGAACACTCTGTAC CTTCAAATGAACACCCTGAAGGCCGAGGACACTGCTGTGTACTACTGC GCACGGGCCACCTACAAGAGAGAGCTCCGGTACTACTACGGAATGGAC GTCTGGGGCCAGGGAACTACTGTGACCGTGTCCTCGGGAGGGGGTGGC TCCGGGGGGGGCGGCTCCGGCGGAGGCGGTTCCGAGATTGTGCTGACC CAGTCACCTTCAACTCTGTCGCTGTCCCCGGGAGAGAGCGCTACTCTG AGCTGCCGGGCCAGCCAGTCCGTGTCCACCACCTTCCTCGCCTGGTAT CAGCAGAAGCCGGGGCAGGCACCACGGCTCTTGATCTACGGGTCAAGC AACAGAGCGACCGGAATTCCTGACCGCTTCTCGGGGAGCGGTTCAGGC ACCGACTTCACCCTGACTATCCGGCGCCTGGAACCCGAAGATTTCGCC GTGTATTACTGTCAACAGTACCACTCCTCGCCGTCCTGGACCTTTGGC CAAGGAACCAAAGTGGAAATCAAG
BCMA_EBB-C1978-C7 - aa	1125	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNTLKAEDTAVYYC ARATYKRELRYYYGMDVWGQGTTVTVSS

【表９７】

VH		
BCMA_EBB-C1978-C7 - aa **VL**	1126	EIVLTQSPSTLSLSPGESATLSCRASQSVSTTFLAWYQQKPGQAPRLL IYGSSNRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTIRRLEPEDFAVYYCQQYHSSP SWTFGQGTKVEIK
BCMA_EBB-C1978-C7 - aa **完全 CART**	1127	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGF TFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNTLKAEDTAVYYCARATYKRELRYYYGMDVWGQGTTVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPSTLSLSPGESATLSCRASQSVSTT FLAWYQQKPGQAPRLLIYGSSNRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTIRRLE PEDFAVYYCQQYHSSPSWTFGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQP LSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITL YCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKF SRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRK NPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDT YDALHMQALPPR
BCMA_EBB-C1978-C7 - nt **完全 CART**	1128	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTC CACGCCGCTCGGCCCGAGGTGCAGCTTGTGGAAACCGGTGGCGGACTG GTGCAGCCCGGAGGAAGCCTCAGGCTGTCCTGCGCCGCGTCCGGCTTC ACCTTCTCCTCGTACGCCATGTCCTGGGTCCGCCAGGCCCCCGGAAAG GGCCTGGAATGGGTGTCCGCCATCTCTGGAAGCGGAGGTTCCACGTAC TACGCGGACAGCGTCAAGGGAAGGTTCACAATCTCCCGCGATAATTCG AAGAACACTCTGTACCTTCAAATGAACACCCTGAAGGCCGAGGACACT GCTGTGTACTACTGCGCACGGGCCACCTACAAGAGAGAGCTCCGGTAC TACTACGGAATGGACGTCTGGGGCCAGGGAACTACTGTGACCGTGTCC TCGGGAGGGGGTGGCTCCGGGGGGGGCGGCTCCGGCGGAGGCGGTTCC GAGATTGTGCTGACCCAGTCACCTTCAACTCTGTCGCTGTCCCCGGGA GAGAGCGCTACTCTGAGCTGCCGGGCCAGCCAGTCCGTGTCCACCACC TTCCTCGCCTGGTATCAGCAGAAGCCGGGGCAGGCACCACGGCTCTTG ATCTACGGGTCAAGCAACAGAGCGACCGGAATTCCTGACCGCTTCTCG GGGAGCGGTTCAGGCACCGACTTCACCCTGACTATCCGGCGCCTGGAA CCCGAAGATTTCGCCGTGTATTACTGTCAACAGTACCACTCCTCGCCG TCCTGGACCTTTGGCCAAGGAACCAAAGTGGAAATCAAGACCACTACC CCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCT CTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTG CATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCT CTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTT TACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCC TTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGC CGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTC AGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTC TACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGAC AAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAG AATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCA

【０５８１】

【表９８】

		GAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAA GGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACC TATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
BCMA_EBB-C1978-D10		
BCMA_EBB-C1978-D10 - aa **ScFv ﾄﾞﾒｲﾝ**	1129	EVQLVETGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWV SGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYC ARVGKAVPDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQTPSSLS ASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPYSFGQGTRLEIK
BCMA_EBB-C1978-D10-nt **ScFv ﾄﾞﾒｲﾝ**	1130	GAAGTGCAGCTCGTGGAAACTGGAGGTGGACTCGTGCAGCCTGGACGG TCGCTGCGGCTGAGCTGCGCTGCATCCGGCTTCACCTTCGACGATTAT GCCATGCACTGGGTCAGACAGGCGCCAGGGAAGGGACTTGAGTGGGTG TCCGGTATCAGCTGGAATAGCGGCTCAATCGGATACGCGGACTCCGTG AAGGGAAGGTTCACCATTTCCCGCGACAACGCCAAGAACTCCCTGTAC TTGCAAATGAACAGCCTCCGGGATGAGGACACTGCCGTGTACTACTGC GCCCGCGTCGGAAAAGCTGTGCCCGACGTCTGGGGCCAGGGAACCACT GTGACCGTGTCCAGCGGCGGGGGTGGATCGGGCGGTGGAGGGTCCGGT GGAGGGGGCTCAGATATTGTGATGACCCAGACCCCCTCGTCCCTGTCC GCCTCGGTCGGCGACCGCGTGACTATCACATGTAGAGCCTCGCAGAGC ATCTCCAGCTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCGGGGAAGGCCCCG AAGCTCCTGATCTACGCGGCATCATCACTGCAATCGGGAGTGCCGAGC CGGTTTTCCGGGTCCGGCTCCGGCACCGACTTCACGCTGACCATTTCT TCCCTGCAACCCGAGGACTTCGCCACTTACTACTGCCAGCAGTCCTAC TCCACCCCTTACTCCTTCGGCCAAGGAACCAGGCTGGAAATCAAG
BCMA_EBB-C1978-D10 - aa **VH**	1131	EVQLVETGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWV SGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYC ARVGKAVPDVWGQGTTVTVSS
BCMA_EBB-C1978-D10-aa **VL**	1132	DIVMTQTPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPY SFGQGTRLEIK
BCMA_EBB-C1978-D10 - aa **完全 CART**	1133	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVETGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNA KNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCARVGKAVPDVWGQGTTVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSDIVMTQTPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQK PGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQSYSTPYSFGQGTRLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACR PAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKL LYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAY

【表９９】

		KQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNE LQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQAL PPR
BCMA_EBB-C1978-D10 - nt **完全 CART**	1134	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTC CACGCCGCTCGGCCCGAAGTGCAGCTCGTGGAAACTGGAGGTGGACTC GTGCAGCCTGGACGGTCGCTGCGGCTGAGCTGCGCTGCATCCGGCTTC ACCTTCGACGATTATGCCATGCACTGGGTCAGACAGGCGCCAGGGAAG GGACTTGAGTGGGTGTCCGGTATCAGCTGGAATAGCGGCTCAATCGGA TACGCGGACTCCGTGAAGGGAAGGTTCACCATTTCCCGCGACAACGCC AAGAACTCCCTGTACTTGCAAATGAACAGCCTCCGGGATGAGGACACT GCCGTGTACTACTGCGCCCGCGTCGGAAAAGCTGTGCCCGACGTCTGG GGCCAGGGAACCACTGTGACCGTGTCCAGCGGCGGGGGTGGATCGGGC GGTGGAGGGTCCGGTGGAGGGGGCTCAGATATTGTGATGACCCAGACC CCCTCGTCCCTGTCCGCCTCGGTCGGCGACCGCGTGACTATCACATGT AGAGCCTCGCAGAGCATCTCCAGCTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAG CCGGGGAAGGCCCCGAAGCTCCTGATCTACGCGGCATCATCACTGCAA TCGGGAGTGCCGAGCCGGTTTTCCGGGTCCGGCTCCGGCACCGACTTC ACGCTGACCATTTCTTCCCTGCAACCCGAGGACTTCGCCACTTACTAC TGCCAGCAGTCCTACTCCACCCCTTACTCCTTCGGCCAAGGAACCAGG CTGGAAATCAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCT CCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGA CCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGC GATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTG CTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTG CTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAA GAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGC TGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTAC AAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGA GAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATG GGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAG CTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAA GGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTC AGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTG CCGCCTCGG
BCMA_EBB-C1979-C12		
BCMA_EBB-C1979-C12-aa **ScFv ﾄﾞﾒｲﾝ**	1135	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFDDYAMHWVRQRPGKGLEWV ASINWKGNSLAYGDSVKGRFAISRDNAKNTVFLQMNSLRTEDTAVYYC ASHQGVAYYNYAMDVWGRGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQS PGTLSLSPGERATLSCRATQSIGSSFLAWYQQRPGQAPRLLIYGASQR ATGIPDRFSGRGSGTDFTLTISRVEPEDSAVYYCQHYESSPSWTFGQG TKVEIK
BCMA_EBB-C1979-C12 -	1136	GAAGTGCAGCTCGTGGAGAGCGGGGGAGGATTGGTGCAGCCCGGAAGG TCCCTGCGGCTCTCCTGCACTGCGTCTGGCTTCACCTTCGACGACTAC GCGATGCACTGGGTCAGACAGCGCCCGGGAAAGGGCCTGGAATGGGTC

【０５８２】

【表１００】

nt **ScFv ﾄﾞﾒｲﾝ**		GCCTCAATCAACTGGAAGGGAAACTCCCTGGCCTATGGCGACAGCGTG AAGGGCCGCTTCGCCATTTCGCGCGACAACGCCAAGAACACCGTGTTT CTGCAAATGAATTCCCTGCGGACCGAGGATACCGCTGTGTACTACTGC GCCAGCCACCAGGGCGTGGCATACTATAACTACGCCATGGACGTGTGG GGAAGAGGGACGCTCGTCACCGTGTCCTCCGGGGGCGGTGGATCGGGT GGAGGAGGAAGCGGTGGCGGGGGCAGCGAAATCGTGCTGACTCAGAGC CCGGGAACTCTTTCACTGTCCCCGGGAGAACGGGCCACTCTCTCGTGC CGGGCCACCCAGTCCATCGGCTCCTCCTTCCTTGCCTGGTACCAGCAG AGGCCAGGACAGGCGCCCCGCCTGCTGATCTACGGTGCTTCCCAACGC GCCACTGGCATTCCTGACCGGTTCAGCGGCAGAGGGTCGGGAACCGAT TTCACACTGACCATTTCCCGGGTGGAGCCCGAAGATTCGGCAGTCTAC TACTGTCAGCATTACGAGTCCTCCCCTTCATGGACCTTCGGTCAAGGG ACCAAAGTGGAGATCAAG
BCMA_EBB-C1979-C12 - aa **VH**	1137	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFDDYAMHWVRQRPGKGLEWV ASINWKGNSLAYGDSVKGRFAISRDNAKNTVFLQMNSLRTEDTAVYYC ASHQGVAYYNYAMDVWGRGTLVTVSS
BCMA_EBB-C1979-C12 - aa **VL**	1138	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRATQSIGSSFLAWYQQRPGQAPRLL IYGASQRATGIPDRFSGRGSGTDFTLTISRVEPEDSAVYYCQHYESSP SWTFGQGTKVEIK
BCMA_EBB-C1979-C12 - aa **完全 CART**	1139	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGF TFDDYAMHWVRQRPGKGLEWVASINWKGNSLAYGDSVKGRFAISRDNA KNTVFLQMNSLRTEDTAVYYCASHQGVAYYNYAMDVWGRGTLVTVSSG GGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRATQSIGSSFL AWYQQRPGQAPRLLIYGASQRATGIPDRFSGRGSGTDFTLTISRVEPE DSAVYYCQHYESSPSWTFGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLS LRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSR SADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNP QEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYD ALHMQALPPR
BCMA_EBB-C1979-C12 - nt **完全 CART**	1140	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTC CACGCCGCTCGGCCCGAAGTGCAGCTCGTGGAGAGCGGGGGAGGATTG GTGCAGCCCGGAAGGTCCCTGCGGCTCTCCTGCACTGCGTCTGGCTTC ACCTTCGACGACTACGCGATGCACTGGGTCAGACAGCGCCCGGGAAAG GGCCTGGAATGGGTCGCCTCAATCAACTGGAAGGGAAACTCCCTGGCC TATGGCGACAGCGTGAAGGGCCGCTTCGCCATTTCGCGCGACAACGCC AAGAACACCGTGTTTCTGCAAATGAATTCCCTGCGGACCGAGGATACC GCTGTGTACTACTGCGCCAGCCACCAGGGCGTGGCATACTATAACTAC GCCATGGACGTGTGGGGAAGAGGGACGCTCGTCACCGTGTCCTCCGGG GGCGGTGGATCGGGTGGAGGAGGAAGCGGTGGCGGGGGCAGCGAAATC

【表１０１】

		GTGCTGACTCAGAGCCCGGGAACTCTTTCACTGTCCCCGGGAGAACGG GCCACTCTCTCGTGCCGGGCCACCCAGTCCATCGGCTCCTCCTTCCTT GCCTGGTACCAGCAGAGGCCAGGACAGGCGCCCCGCCTGCTGATCTAC GGTGCTTCCCAACGCGCCACTGGCATTCCTGACCGGTTCAGCGGCAGA GGGTCGGGAACCGATTTCACACTGACCATTTCCCGGGTGGAGCCCGAA GATTCGGCAGTCTACTACTGTCAGCATTACGAGTCCTCCCCTTCATGG ACCTTCGGTCAAGGGACCAAAGTGGAGATCAAGACCACTACCCCAGCA CCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCC CTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACC CGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCT GGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGT AAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATG AGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTC CCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGC AGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAAC GAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGG AGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCC CAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCC TATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCAC GACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGAC GCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
BCMA_EBB-C1980-G4		
BCMA_EBB-C1980-G4- aa **ScFv ﾄﾞﾒｲﾝ**	1141	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC AKVVRDGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPATLS LSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIP DRFSGNGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSPPRFTFGPGTKVDI K
BCMA_EBB-C1980-G4- nt **ScFv ﾄﾞﾒｲﾝ**	1142	GAGGTGCAGTTGGTCGAAAGCGGGGGCGGGCTTGTGCAGCCTGGCGGA TCACTGCGGCTGTCCTGCGCGGCATCAGGCTTCACGTTTTCTTCCTAC GCCATGTCCTGGGTGCGCCAGGCCCCTGGAAAGGGACTGGAATGGGTG TCCGCGATTTCGGGGTCCGGCGGGAGCACCTACTACGCCGATTCCGTG AAGGGCCGCTTCACTATCTCGCGGGACAACTCCAAGAACACCCTCTAC CTCCAAATGAATAGCCTGCGGGCCGAGGATACCGCCGTCTACTATTGC GCTAAGGTCGTGCGCGACGGAATGGACGTGTGGGGACAGGGTACCACC GTGACAGTGTCCTCGGGGGGAGGCGGTAGCGGCGGAGGAGGAAGCGGT GGTGGAGGTTCCGAGATTGTGCTGACTCAATCACCCGCGACCCTGAGC CTGTCCCCCGGCGAAAGGGCCACTCTGTCCTGTCGGGCCAGCCAATCA GTCTCCTCCTCGTACCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCAGGACAGGCT CCGAGACTCCTTATCTATGGCGCATCCTCCCGCGCCACCGGAATCCCG GATAGGTTCTCGGGAAACGGATCGGGGACCGACTTCACTCTCACCATC TCCCGGCTGGAACCGGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGTAC GGCAGCCCGCCTAGATTCACTTTCGGCCCCGGCACCAAAGTGGACATC AAG

【０５８３】

【表１０２】

BCMA_EBB-C1980-G4- aa **VH**	1143	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC AKVVRDGMDVWGQGTTVTVSS
BCMA_EBB-C1980-G4- aa **VL**	1144	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLL IYGASSRATGIPDRFSGNGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSPP RFTFGPGTKVDIK
BCMA_EBB-C1980-G4- aa **完全 CART**	1145	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGF TFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVVRDGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQ KPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGNGSGTDFTLTISRLEPEDFAVY YCQQYGSPPRFTFGPGTKVDIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEA CRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRK KLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAP AYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLY NELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQ ALPPR
BCMA_EBB-C1980-G4- nt **完全 CART**	1146	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTC CACGCCGCTCGGCCCGAGGTGCAGTTGGTCGAAAGCGGGGGCGGGCTT GTGCAGCCTGGCGGATCACTGCGGCTGTCCTGCGCGGCATCAGGCTTC ACGTTTTCTTCCTACGCCATGTCCTGGGTGCGCCAGGCCCCTGGAAAG GGACTGGAATGGGTGTCCGCGATTTCGGGGTCCGGCGGGAGCACCTAC TACGCCGATTCCGTGAAGGGCCGCTTCACTATCTCGCGGGACAACTCC AAGAACACCCTCTACCTCCAAATGAATAGCCTGCGGGCCGAGGATACC GCCGTCTACTATTGCGCTAAGGTCGTGCGCGACGGAATGGACGTGTGG GGACAGGGTACCACCGTGACAGTGTCCTCGGGGGGAGGCGGTAGCGGC GGAGGAGGAAGCGGTGGTGGAGGTTCCGAGATTGTGCTGACTCAATCA CCCGCGACCCTGAGCCTGTCCCCCGGCGAAAGGGCCACTCTGTCCTGT CGGGCCAGCCAATCAGTCTCCTCCTCGTACCTGGCCTGGTACCAGCAG AAGCCAGGACAGGCTCCGAGACTCCTTATCTATGGCGCATCCTCCCGC GCCACCGGAATCCCGGATAGGTTCTCGGGAAACGGATCGGGGACCGAC TTCACTCTCACCATCTCCCGGCTGGAACCGGAGGACTTCGCCGTGTAC TACTGCCAGCAGTACGGCAGCCCGCCTAGATTCACTTTCGGCCCCGGC ACCAAAGTGGACATCAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACC CCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCA TGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTC GCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTC CTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAG AAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACT ACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAA GGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCA GCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGT CGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCA

【表１０３】

		GAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTAC AACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGT ATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAG GGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAG GCCCTGCCGCCTCGG
BCMA_EBB-C1980-D2		
BCMA_EBB-C1980-D2- aa **ScFv ﾄﾞﾒｲﾝ**	1147	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC AKIPQTGTFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTL SLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQRPGQAPRLLIYGASSRATGI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGSSPSWTFGQGTRLE IK
BCMA_EBB-C1980-D2- nt **ScFv ﾄﾞﾒｲﾝ**	1148	GAAGTGCAGCTGCTGGAGTCCGGCGGTGGATTGGTGCAACCGGGGGGA TCGCTCAGACTGTCCTGTGCGGCGTCAGGCTTCACCTTCTCGAGCTAC GCCATGTCATGGGTCAGACAGGCCCCTGGAAAGGGTCTGGAATGGGTG TCCGCCATTTCCGGGAGCGGGGGATCTACATACTACGCCGATAGCGTG AAGGGCCGCTTCACCATTTCCCGGGACAACTCCAAGAACACTCTCTAT CTGCAAATGAACTCCCTCCGCGCTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGC GCCAAAATCCCTCAGACCGGCACCTTCGACTACTGGGGACAGGGGACT CTGGTCACCGTCAGCAGCGGTGGCGGAGGTTCGGGGGGAGGAGGAAGC GGCGGCGGAGGGTCCGAGATTGTGCTGACCCAGTCACCCGGCACTTTG TCCCTGTCGCCTGGAGAAAGGGCCACCCTTTCCTGCCGGGCATCCCAA TCCGTGTCCTCCTCGTACCTGGCCTGGTACCAGCAGAGGCCCGGACAG GCCCCACGGCTTCTGATCTACGGAGCAAGCAGCCGCGCGACCGGTATC CCGGACCGGTTTTCGGGCTCGGGCTCAGGAACTGACTTCACCCTCACC ATCTCCCGCCTGGAACCCGAAGATTTCGCTGTGTATTACTGCCAGCAC TACGGCAGCTCCCCGTCCTGGACGTTCGGCCAGGGAACTCGGCTGGAG ATCAAG
BCMA_EBB-C1980-D2- aa **VH**	1149	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC AKIPQTGTFDYWGQGTLVTVSS
BCMA_EBB-C1980-D2- aa **VL**	1150	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQRPGQAPRLL IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGSSP SWTFGQGTRLEIK
BCMA_EBB-C1980-D2- aa **完全 CART**	1151	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGF TFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIPQTGTFDYWGQGTLVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQ QRPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAV YYCQHYGSSPSWTFGQGTRLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPE

【０５８４】

【表１０４】

		ACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGR KKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADA PAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGL YNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHM QALPPR
BCMA_EBB-C1980-D2- nt **完全 CART**	1152	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTC CACGCCGCTCGGCCCGAAGTGCAGCTGCTGGAGTCCGGCGGTGGATTG GTGCAACCGGGGGGATCGCTCAGACTGTCCTGTGCGGCGTCAGGCTTC ACCTTCTCGAGCTACGCCATGTCATGGGTCAGACAGGCCCCTGGAAAG GGTCTGGAATGGGTGTCCGCCATTTCCGGGAGCGGGGGATCTACATAC TACGCCGATAGCGTGAAGGGCCGCTTCACCATTTCCCGGGACAACTCC AAGAACACTCTCTATCTGCAAATGAACTCCCTCCGCGCTGAGGACACT GCCGTGTACTACTGCGCCAAAATCCCTCAGACCGGCACCTTCGACTAC TGGGGACAGGGGACTCTGGTCACCGTCAGCAGCGGTGGCGGAGGTTCG GGGGGAGGAGGAAGCGGCGGCGGAGGGTCCGAGATTGTGCTGACCCAG TCACCCGGCACTTTGTCCCTGTCGCCTGGAGAAAGGGCCACCCTTTCC TGCCGGGCATCCCAATCCGTGTCCTCCTCGTACCTGGCCTGGTACCAG CAGAGGCCCGGACAGGCCCCACGGCTTCTGATCTACGGAGCAAGCAGC CGCGCGACCGGTATCCCGGACCGGTTTTCGGGCTCGGGCTCAGGAACT GACTTCACCCTCACCATCTCCCGCCTGGAACCCGAAGATTTCGCTGTG TATTACTGCCAGCACTACGGCAGCTCCCCGTCCTGGACGTTCGGCCAG GGAACTCGGCTGGAGATCAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCC ACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAG GCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGAC TTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGG GTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGG AAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAG ACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAG GAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCT CCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTT GGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGAC CCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTG TACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATT GGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTAC CAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATG CAGGCCCTGCCGCCTCGG
BCMA_EBB-C1978-A10		
BCMA_EBB-C1978-A10-aa **ScFv ﾄﾞﾒｲﾝ**	1153	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAISGSGGSTYYADSVKGRFTMSRENDKNSVFLQMNSLRVEDTGVYYC ARANYKRELRYYYGMDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMT QSPGTLSLSPGESATLSCRASQRVASNYLAWYQHKPGQAPSLLISGAS SRATGVPDRFSGSGSGTDFTLAISRLEPEDSAVYYCQHYDSSPSWTFG QGTKVEIK

【表１０５】

BCMA_EBB-C1978-A10-nt **ScFv ﾄﾞﾒｲﾝ**	1154	GAAGTGCAACTGGTGGAAACCGGTGGAGGACTCGTGCAGCCTGGCGGC AGCCTCCGGCTGAGCTGCGCCGCTTCGGGATTCACCTTTTCCTCCTAC GCGATGTCTTGGGTCAGACAGGCCCCCGGAAAGGGGCTGGAATGGGTG TCAGCCATCTCCGGCTCCGGCGGATCAACGTACTACGCCGACTCCGTG AAAGGCCGGTTCACCATGTCGCGCGAGAATGACAAGAACTCCGTGTTC CTGCAAATGAACTCCCTGAGGGTGGAGGACACCGGAGTGTACTATTGT GCGCGCGCCAACTACAAGAGAGAGCTGCGGTACTACTACGGAATGGAC GTCTGGGGACAGGGAACTATGGTGACCGTGTCATCCGGTGGAGGGGGA AGCGGCGGTGGAGGCAGCGGGGGCGGGGGTTCAGAAATTGTCATGACC CAGTCCCCGGGAACTCTTTCCCTCTCCCCCGGGGAATCCGCGACTTTG TCCTGCCGGGCCAGCCAGCGCGTGGCCTCGAACTACCTCGCATGGTAC CAGCATAAGCCAGGCCAAGCCCCTTCCCTGCTGATTTCCGGGGCTAGC AGCCGCGCCACTGGCGTGCCGGATAGGTTCTCGGGAAGCGGCTCGGGT ACCGATTTCACCCTGGCAATCTCGCGGCTGGAACCGGAGGATTCGGCC GTGTACTACTGCCAGCACTATGACTCATCCCCCTCCTGGACATTCGGA CAGGGCACCAAGGTCGAGATCAAG
BCMA_EBB-C1978-A10-aa **VH**	1155	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAISGSGGSTYYADSVKGRFTMSRENDKNSVFLQMNSLRVEDTGVYYC ARANYKRELRYYYGMDVWGQGTMVTVSS
BCMA_EBB-C1978-A10-aa **VL**	1156	EIVMTQSPGTLSLSPGESATLSCRASQRVASNYLAWYQHKPGQAPSLL ISGASSRATGVPDRFSGSGSGTDFTLAISRLEPEDSAVYYCQHYDSSP SWTFGQGTKVEIK
BCMA_EBB-C1978-A10-aa **完全 CART**	1157	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGF TFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTMSREND KNSVFLQMNSLRVEDTGVYYCARANYKRELRYYYGMDVWGQGTMVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPGTLSLSPGESATLSCRASQRVASN YLAWYQHKPGQAPSLLISGASSRATGVPDRFSGSGSGTDFTLAISRLE PEDSAVYYCQHYDSSPSWTFGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQP LSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITL YCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKF SRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRK NPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDT YDALHMQALPPR
BCMA_EBB-C1978-A10-nt **完全 CART**	1158	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTC CACGCCGCTCGGCCCGAAGTGCAACTGGTGGAAACCGGTGGAGGACTC GTGCAGCCTGGCGGCAGCCTCCGGCTGAGCTGCGCCGCTTCGGGATTC ACCTTTTCCTCCTACGCGATGTCTTGGGTCAGACAGGCCCCCGGAAAG GGGCTGGAATGGGTGTCAGCCATCTCCGGCTCCGGCGGATCAACGTAC TACGCCGACTCCGTGAAAGGCCGGTTCACCATGTCGCGCGAGAATGAC AAGAACTCCGTGTTCCTGCAAATGAACTCCCTGAGGGTGGAGGACACC

【０５８５】

【表１０６】

		GGAGTGTACTATTGTGCGCGCGCCAACTACAAGAGAGAGCTGCGGTAC TACTACGGAATGGACGTCTGGGGACAGGGAACTATGGTGACCGTGTCA TCCGGTGGAGGGGGAAGCGGCGGTGGAGGCAGCGGGGGCGGGGGTTCA GAAATTGTCATGACCCAGTCCCCGGGAACTCTTTCCCTCTCCCCCGGG GAATCCGCGACTTTGTCCTGCCGGGCCAGCCAGCGCGTGGCCTCGAAC TACCTCGCATGGTACCAGCATAAGCCAGGCCAAGCCCCTTCCCTGCTG ATTTCCGGGGCTAGCAGCCGCGCCACTGGCGTGCCGGATAGGTTCTCG GGAAGCGGCTCGGGTACCGATTTCACCCTGGCAATCTCGCGGCTGGAA CCGGAGGATTCGGCCGTGTACTACTGCCAGCACTATGACTCATCCCCC TCCTGGACATTCGGACAGGGCACCAAGGTCGAGATCAAGACCACTACC CCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCT CTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTG CATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCT CTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTT TACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCC TTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGC CGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTC AGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTC TACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGAC AAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAG AATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCA GAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAA GGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACC TATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
BCMA_EBB-C1978-D4		
BCMA_EBB-C1978-D4- aa **ScFv ﾄﾞﾒｲﾝ**	1159	EVQLLETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC AKALVGATGAFDIWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPG TLSLSPGERATLSCRASQSLSSNFLAWYQQKPGQAPGLLIYGASNWAT GTPDRFSGSGSGTDFTLTITRLEPEDFAVYYCQYYGTSPMYTFGQGTK VEIK
BCMA_EBB-C1978-D4- nt **ScFv ﾄﾞﾒｲﾝ**	1160	GAAGTGCAGCTGCTCGAAACCGGTGGAGGGCTGGTGCAGCCAGGGGGC TCCCTGAGGCTTTCATGCGCCGCTAGCGGATTCTCCTTCTCCTCTTAC GCCATGTCGTGGGTCCGCCAAGCCCCTGGAAAAGGCCTGGAATGGGTG TCCGCGATTTCCGGGAGCGGAGGTTCGACCTATTACGCCGACTCCGTG AAGGGCCGCTTTACCATCTCCCGGGATAACTCCAAGAACACTCTGTAC CTCCAAATGAACTCGCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTATTACTGC GCGAAGGCGCTGGTCGGCGCGACTGGGGCATTCGACATCTGGGGACAG GGAACTCTTGTGACCGTGTCGAGCGGAGGCGGCGGCTCCGGCGGAGGA GGGAGCGGGGGCGGTGGTTCCGAAATCGTGTTGACTCAGTCCCCGGGA ACCCTGAGCTTGTCACCCGGGGAGCGGGCCACTCTCTCCTGTCGCGCC TCCCAATCGCTCTCATCCAATTTCCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCC GGACAGGCCCCGGGCCTGCTCATCTACGGCGCTTCAAACTGGGCAACG GGAACCCCTGATCGGTTCAGCGGAAGCGGATCGGGTACTGACTTTACC CTGACCATCACCAGACTGGAACCGGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGC

【表１０７】

		CAGTACTACGGCACCTCCCCCATGTACACATTCGGACAGGGTACCAAG GTCGAGATTAAG
BCMA_EBB-C1978-D4- aa **VH**	1161	EVQLLETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC AKALVGATGAFDIWGQGTLVTVSS
BCMA_EBB-C1978-D4- aa **VL**	1162	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSLSSNFLAWYQQKPGQAPGLL IYGASNWATGTPDRFSGSGSGTDFTLTITRLEPEDFAVYYCQYYGTSP MYTFGQGTKVEIK
BCMA_EBB-C1978-D4- aa **完全 CART**	1163	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLLETGGGLVQPGGSLRLSCAASGF SFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKALVGATGAFDIWGQGTLVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSLSSNFLAW YQQKPGQAPGLLIYGASNWATGTPDRFSGSGSGTDFTLTITRLEPEDF AVYYCQYYGTSPMYTFGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLR PEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKR GRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSA DAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQE GLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDAL HMQALPPR
BCMA_EBB-C1978-D4- nt **完全 CART**	1164	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTC CACGCCGCTCGGCCCGAAGTGCAGCTGCTCGAAACCGGTGGAGGGCTG GTGCAGCCAGGGGGCTCCCTGAGGCTTTCATGCGCCGCTAGCGGATTC TCCTTCTCCTCTTACGCCATGTCGTGGGTCCGCCAAGCCCCTGGAAAA GGCCTGGAATGGGTGTCCGCGATTTCCGGGAGCGGAGGTTCGACCTAT TACGCCGACTCCGTGAAGGGCCGCTTTACCATCTCCCGGGATAACTCC AAGAACACTCTGTACCTCCAAATGAACTCGCTGAGAGCCGAGGACACC GCCGTGTATTACTGCGCGAAGGCGCTGGTCGGCGCGACTGGGGCATTC GACATCTGGGGACAGGGAACTCTTGTGACCGTGTCGAGCGGAGGCGGC GGCTCCGGCGGAGGAGGGAGCGGGGGCGGTGGTTCCGAAATCGTGTTG ACTCAGTCCCCGGGAACCCTGAGCTTGTCACCCGGGGAGCGGGCCACT CTCTCCTGTCGCGCCTCCCAATCGCTCTCATCCAATTTCCTGGCCTGG TACCAGCAGAAGCCCGGACAGGCCCCGGGCCTGCTCATCTACGGCGCT TCAAACTGGGCAACGGGAACCCCTGATCGGTTCAGCGGAAGCGGATCG GGTACTGACTTTACCCTGACCATCACCAGACTGGAACCGGAGGACTTC GCCGTGTACTACTGCCAGTACTACGGCACCTCCCCCATGTACACATTC GGACAGGGTACCAAGGTCGAGATTAAGACCACTACCCCAGCACCGAGG CCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGT CCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGT CTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACT TGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGC GGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCT GTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAG

【０５８６】

【表１０８】

		GAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCA GATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTC AATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGA CGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAG GGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGC GAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGA CTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTT CACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
BCMA_EBB-C1980-A2		
BCMA_EBB-C1980-A2- aa **ScFv ﾄﾞﾒｲﾝ**	1165	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC VLWFGEGFDPWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVLTQSPLSLP VTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRA SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPLTFGGGTK VDIK
BCMA_EBB-C1980-A2- nt **ScFv ﾄﾞﾒｲﾝ**	1166	GAAGTGCAGCTGCTTGAGAGCGGTGGAGGTCTGGTGCAGCCCGGGGGA TCACTGCGCCTGTCCTGTGCCGCGTCCGGTTTCACTTTCTCCTCGTAC GCCATGTCGTGGGTCAGACAGGCACCGGGAAAGGGACTGGAATGGGTG TCAGCCATTTCGGGTTCGGGGGGCAGCACCTACTACGCTGACTCCGTG AAGGGCCGGTTCACCATTTCCCGCGACAACTCCAAGAACACCTTGTAC CTCCAAATGAACTCCCTGCGGGCCGAAGATACCGCCGTGTATTACTGC GTGCTGTGGTTCGGAGAGGGATTCGACCCGTGGGGACAAGGAACACTC GTGACTGTGTCATCCGGCGGAGGCGGCAGCGGTGGCGGCGGTTCCGGC GGCGGCGGATCTGACATCGTGTTGACCCAGTCCCCTCTGAGCCTGCCG GTCACTCCTGGCGAACCAGCCAGCATCTCCTGCCGGTCGAGCCAGTCC CTCCTGCACTCCAATGGGTACAACTACCTCGATTGGTATCTGCAAAAG CCGGGCCAGAGCCCCCAGCTGCTGATCTACCTTGGGTCAAACCGCGCT TCCGGGGTGCCTGATAGATTCTCCGGGTCCGGGAGCGGAACCGACTTT ACCCTGAAAATCTCGAGGGTGGAGGCCGAGGACGTCGGAGTGTACTAC TGCATGCAGGCGCTCCAGACTCCCCTGACCTTCGGAGGAGGAACGAAG GTCGACATCAAGA
BCMA_EBB-C1980-A2- aa **VH**	1167	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC VLWFGEGFDPWGQGTLVTVSS
BCMA_EBB-C1980-A2- aa **VL**	1168	DIVLTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQS PQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQA LQTPLTFGGGTKVDIK
BCMA_EBB-C1980-A2- aa	1169	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGF TFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVLWFGEGFDPWGQGTLVTVSSGGGGSG

【表１０９】

完全 CART		GGGSGGGGSDIVLTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLD WYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED VGVYYCMQALQTPLTFGGGTKVDIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLR PEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKR GRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSA DAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQE GLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDAL HMQALPPR
BCMA_EBB-C1980-A2- nt 完全 CART	1170	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTC CACGCCGCTCGGCCCGAAGTGCAGCTGCTTGAGAGCGGTGGAGGTCTG GTGCAGCCCGGGGGATCACTGCGCCTGTCCTGTGCCGCGTCCGGTTTC ACTTTCTCCTCGTACGCCATGTCGTGGGTCAGACAGGCACCGGGAAAG GGACTGGAATGGGTGTCAGCCATTTCGGGTTCGGGGGGCAGCACCTAC TACGCTGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATTTCCCGCGACAACTCC AAGAACACCTTGTACCTCCAAATGAACTCCCTGCGGGCCGAAGATACC GCCGTGTATTACTGCGTGCTGTGGTTCGGAGAGGGATTCGACCCGTGG GGACAAGGAACACTCGTGACTGTGTCATCCGGCGGAGGCGGCAGCGGT GGCGGCGGTTCCGGCGGCGGCGGATCTGACATCGTGTTGACCCAGTCC CCTCTGAGCCTGCCGGTCACTCCTGGCGAACCAGCCAGCATCTCCTGC CGGTCGAGCCAGTCCCTCCTGCACTCCAATGGGTACAACTACCTCGAT TGGTATCTGCAAAAGCCGGGCCAGAGCCCCCAGCTGCTGATCTACCTT GGGTCAAACCGCGCTTCCGGGGTGCCTGATAGATTCTCCGGGTCCGGG AGCGGAACCGACTTTACCCTGAAAATCTCGAGGGTGGAGGCCGAGGAC GTCGGAGTGTACTACTGCATGCAGGCGCTCCAGACTCCCCTGACCTTC GGAGGAGGAACGAAGGTCGACATCAAGACCACTACCCCAGCACCGAGG CCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGT CCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGT CTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACT TGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGC GGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCT GTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAG GAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCA GATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTC AATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGA CGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAG GGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGC GAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGA CTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTT CACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
BCMA_EBB-C1981-C3		
BCMA_EBB-C1981-C3- aa ScFv ﾄﾞﾒｲﾝ	1171	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC AKVGYDSSGYYRDYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIV LTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYG TSSRATGISDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGNSPPKF

【０５８７】

【表１１０】

		TFGPGTKLEIK
BCMA_EBB-C1981-C3- nt **ScFv ﾄﾞﾒｲﾝ**	1172	CAAGTGCAGCTCGTGGAGTCAGGCGGAGGACTGGTGCAGCCCGGGGGC TCCCTGAGACTTTCCTGCGCGGCATCGGGTTTTACCTTCTCCTCCTAT GCTATGTCCTGGGTGCGCCAGGCCCCGGGAAAGGGACTGGAATGGGTG TCCGCAATCAGCGGTAGCGGGGGCTCAACATACTACGCCGACTCCGTC AAGGGTCGCTTCACTATTTCCCGGGACAACTCCAAGAATACCCTGTAC CTCCAAATGAACAGCCTCAGGGCCGAGGATACTGCCGTGTACTACTGC GCCAAAGTCGGATACGATAGCTCCGGTTACTACCGGGACTACTACGGA ATGGACGTGTGGGGACAGGGCACCACCGTGACCGTGTCAAGCGGCGGA GGCGGTTCAGGAGGGGGAGGCTCCGGCGGTGGAGGGTCCGAAATCGTC CTGACTCAGTCGCCTGGCACTCTGTCGTTGTCCCCGGGGGAGCGCGCT ACCCTGTCGTGTCGGGCGTCGCAGTCCGTGTCGAGCTCCTACCTCGCG TGGTACCAGCAGAAGCCCGGACAGGCCCCTAGACTTCTGATCTACGGC ACTTCTTCACGCGCCACCGGGATCAGCGACAGGTTCAGCGGCTCCGGC TCCGGGACCGACTTCACCCTGACCATTAGCCGGCTGGAGCCTGAAGAT TTCGCCGTGTATTACTGCCAACACTACGGAAACTCGCCGCCAAAGTTC ACGTTCGGACCCGGAACCAAGCTGGAAATCAAG
BCMA_EBB-C1981-C3- aa **VH**	1173	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC AKVGYDSSGYYRDYYGMDVWGQGTTVTVSS
BCMA_EBB-C1981-C3- aa **VL**	1174	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLL IYGTSSRATGISDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGNSP PKFTFGPGTKLEIK
BCMA_EBB-C1981-C3- aa **完全 CART**	1175	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGF TFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVGYDSSGYYRDYYGMDVWGQGTTVT VSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVS SSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGTSSRATGISDRFSGSGSGTDFTLTISR LEPEDFAVYYCQHYGNSPPKFTFGPGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIA SQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLV ITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELR VKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKP RRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTAT KDTYDALHMQALPPR
BCMA_EBB-C1981-C3- nt **完全 CART**	1176	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTC CACGCCGCTCGGCCCCAAGTGCAGCTCGTGGAGTCAGGCGGAGGACTG GTGCAGCCCGGGGGCTCCCTGAGACTTTCCTGCGCGGCATCGGGTTTT ACCTTCTCCTCCTATGCTATGTCCTGGGTGCGCCAGGCCCCGGGAAAG GGACTGGAATGGGTGTCCGCAATCAGCGGTAGCGGGGGCTCAACATAC

【表１１１】

		TACGCCGACTCCGTCAAGGGTCGCTTCACTATTTCCCGGGACAACTCC AAGAATACCCTGTACCTCCAAATGAACAGCCTCAGGGCCGAGGATACT GCCGTGTACTACTGCGCCAAAGTCGGATACGATAGCTCCGGTTACTAC CGGGACTACTACGGAATGGACGTGTGGGGACAGGGCACCACCGTGACC GTGTCAAGCGGCGGAGGCGGTTCAGGAGGGGGAGGCTCCGGCGGTGGA GGGTCCGAAATCGTCCTGACTCAGTCGCCTGGCACTCTGTCGTTGTCC CCGGGGGAGCGCGCTACCCTGTCGTGTCGGGCGTCGCAGTCCGTGTCG AGCTCCTACCTCGCGTGGTACCAGCAGAAGCCCGGACAGGCCCCTAGA CTTCTGATCTACGGCACTTCTTCACGCGCCACCGGGATCAGCGACAGG TTCAGCGGCTCCGGCTCCGGGACCGACTTCACCCTGACCATTAGCCGG CTGGAGCCTGAAGATTTCGCCGTGTATTACTGCCAACACTACGGAAAC TCGCCGCCAAAGTTCACGTTCGGACCCGGAACCAAGCTGGAAATCAAG ACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCC TCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGT GGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATT TGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTG ATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTT AAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGC TGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGC GTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAG AACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGAC GTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCG CGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGAT AAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGA AGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACC AAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
BCMA_EBB-C1978-G4		
BCMA_EBB-C1978-G4- aa **ScFv ﾄﾞﾒｲﾝ**	1177	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC AKMGWSSGYLGAFDIWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQS PGTLSLSPGERATLSCRASQSVASSFLAWYQQKPGQAPRLLIYGASGR ATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGGSPRLTFGGG TKVDIK
BCMA_EBB-C1978-G4- nt **ScFv ﾄﾞﾒｲﾝ**	1178	GAAGTCCAACTGGTGGAGTCCGGGGGAGGGCTCGTGCAGCCCGGAGGC AGCCTTCGGCTGTCGTGCGCCGCCTCCGGGTTCACGTTCTCATCCTAC GCGATGTCGTGGGTCAGACAGGCACCAGGAAAGGGACTGGAATGGGTG TCCGCCATTAGCGGCTCCGGCGGTAGCACCTACTATGCCGACTCAGTG AAGGGAAGGTTCACTATCTCCCGCGACAACAGCAAGAACACCCTGTAC CTCCAAATGAACTCTCTGCGGGCCGAGGATACCGCGGTGTACTATTGC GCCAAGATGGGTTGGTCCAGCGGATACTTGGGAGCCTTCGACATTTGG GGACAGGGCACTACTGTGACCGTGTCCTCCGGGGGTGGCGGATCGGGA GGCGGCGGCTCGGGTGGAGGGGGTTCCGAAATCGTGTTGACCCAGTCA CCGGGAACCCTCTCGCTGTCCCCGGGAGAACGGGCTACACTGTCATGT AGAGCGTCCCAGTCCGTGGCTTCCTCGTTCCTGGCCTGGTACCAGCAG AAGCCGGGACAGGCACCCCGCCTGCTCATCTACGGAGCCAGCGGCCGG

【０５８８】

【表１１２】

		GCGACCGGCATCCCTGACCGCTTCTCCGGTTCCGGCTCGGGCACCGAC TTTACTCTGACCATTAGCAGGCTTGAGCCCGAGGATTTTGCCGTGTAC TACTGCCAACACTACGGGGGGAGCCCTCGCCTGACCTTCGGAGGCGGA ACTAAGGTCGATATCAAAA
BCMA_EBB-C1978-G4- aa **VH**	1179	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC AKMGWSSGYLGAFDIWGQGTTVTVSS
BCMA_EBB-C1978-G4- aa **VL**	1180	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVASSFLAWYQQKPGQAPRLL IYGASGRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGGSP RLTFGGGTKVDIK
BCMA_EBB-C1978-G4- aa **完全 CART**	1181	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGF TFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKMGWSSGYLGAFDIWGQGTTVTVSSG GGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVASSFL AWYQQKPGQAPRLLIYGASGRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPE DFAVYYCQHYGGSPRLTFGGGTKVDIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLS LRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSR SADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNP QEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYD ALHMQALPPR
BCMA_EBB-C1978-G4- nt **完全 CART**	1182	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTC CACGCCGCTCGGCCCGAAGTCCAACTGGTGGAGTCCGGGGGAGGGCTC GTGCAGCCCGGAGGCAGCCTTCGGCTGTCGTGCGCCGCCTCCGGGTTC ACGTTCTCATCCTACGCGATGTCGTGGGTCAGACAGGCACCAGGAAAG GGACTGGAATGGGTGTCCGCCATTAGCGGCTCCGGCGGTAGCACCTAC TATGCCGACTCAGTGAAGGGAAGGTTCACTATCTCCCGCGACAACAGC AAGAACACCCTGTACCTCCAAATGAACTCTCTGCGGGCCGAGGATACC GCGGTGTACTATTGCGCCAAGATGGGTTGGTCCAGCGGATACTTGGGA GCCTTCGACATTTGGGGACAGGGCACTACTGTGACCGTGTCCTCCGGG GGTGGCGGATCGGGAGGCGGCGGCTCGGGTGGAGGGGGTTCCGAAATC GTGTTGACCCAGTCACCGGGAACCCTCTCGCTGTCCCCGGGAGAACGG GCTACACTGTCATGTAGAGCGTCCCAGTCCGTGGCTTCCTCGTTCCTG GCCTGGTACCAGCAGAAGCCGGGACAGGCACCCCGCCTGCTCATCTAC GGAGCCAGCGGCCGGGCGACCGGCATCCCTGACCGCTTCTCCGGTTCC GGCTCGGGCACCGACTTTACTCTGACCATTAGCAGGCTTGAGCCCGAG GATTTTGCCGTGTACTACTGCCAACACTACGGGGGGAGCCCTCGCCTG ACCTTCGGAGGCGGAACTAAGGTCGATATCAAAACCACTACCCCAGCA CCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCC CTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACC CGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCT GGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGT

【表１１３】

		AAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATG AGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTC CCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGC AGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAAC GAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGG AGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCC CAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCC TATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCAC GACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGAC GCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG

【０５８９】

【表１１４】
表１１Ｂ．さらなるＢＣＭＡ　ＣＡＲ配列の例

名称	配列	配列番号
A7D12.2 VH	QIQLVQSGPDLKKPGETVKLSCKASGYTFTNFGMNWVKQAPGKGFKWMAWINTYTGESYFA DDFKGRFAFSVETSATTAYLQINNLKTEDTATYFCARGEIYYGYDGGFAYWGQGTLVTVSA	1183
A7D12.2 VL	DVVMTQSHRFMSTSVGDRVSITCRASQDVNTAVSWYQQKPGQSPKLLIFSASYRYTGVPDR FTGSGSGADFTLTISSVQAEDLAVYYCQQHYSTPWTFGGGTKLDIK	1184
A7D12.2 scFvﾄﾞﾒｲﾝ	QIQLVQSGPDLKKPGETVKLSCKASGYTFTNFGMNWVKQAPGKGFKWMAWINTYTGESYFA DDFKGRFAFSVETSATTAYLQINNLKTEDTATYFCARGEIYYGYDGGFAYWGQGTLVTVSA GGGGSGGGGSGGGGSDVVMTQSHRFMSTSVGDRVSITCRASQDVNTAVSWYQQKPGQSPKL LIFSASYRYTGVPDRFTGSGSGADFTLTISSVQAEDLAVYYCQQHYSTPWTFGGGTKLDIK	1185
A7D12.2 完全CART	QIQLVQSGPDLKKPGETVKLSCKASGYTFTNFGMNWVKQAPGKGFKWMAWINTYTGESYFA DDFKGRFAFSVETSATTAYLQINNLKTEDTATYFCARGEIYYGYDGGFAYWGQGTLVTVSA GGGGSGGGGSGGGGSDVVMTQSHRFMSTSVGDRVSITCRASQDVNTAVSWYQQKPGQSPKL LIFSASYRYTGVPDRFTGSGSGADFTLTISSVQAEDLAVYYCQQHYSTPWTFGGGTKLDIK TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLL SLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAP AYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYS EIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	1186
C11D5.3 VH	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSINWVKRAPGKGLKWMGWINTETREPAYA YDFRGRFAFSLETSASTAYLQINNLKYEDTATYFCALDYSYAMDYWGQGTSVTVSS	1187
C11D5.3 VL	DIVLTQSPASLAMSLGKRATISCRASESVSVIGAHLIHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLETG VPARFSGSGSGTDFTLTIDPVEEDDVAIYSCLQSRIFPRTFGGGTKLEIK	1188
C11D5.3 scFvﾄﾞﾒｲﾝ	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSINWVKRAPGKGLKWMGWINTETREPAYA YDFRGRFAFSLETSASTAYLQINNLKYEDTATYFCALDYSYAMDYWGQGTSVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSQIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSINWVKRAPGKGLKWMGWI NTETREPAYAYDFRGRFAFSLETSASTAYLQINNLKYEDTATYFCALDYSYAMDYWGQGTS VTVSS	1189
C11D5.3 完全CART	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSINWVKRAPGKGLKWMGWINTETREPAYA YDFRGRFAFSLETSASTAYLQINNLKYEDTATYFCALDYSYAMDYWGQGTSVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSQIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSINWVKRAPGKGLKWMGWI NTETREPAYAYDFRGRFAFSLETSASTAYLQINNLKYEDTATYFCALDYSYAMDYWGQGTS VTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTC GVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSR SADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKM AEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	1190
C12A3.2 VH	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFRHYSMNWVKQAPGKGLKWMGRINTESGVPIYA DDFKGRFAFSVETSASTAYLVINNLKDEDTASYFCSNDYLYSLDFWGQGTALTVSS	1191
C12A3.2 VL	DIVLTQSPPSLAMSLGKRATISCRASESVTILGSHLIYWYQQKPGQPPTLLIQLASNVQTG VPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDDVAVYYCLQSRTIPRTFGGGTKLEIK	1192
C12A3.2 scFvﾄﾞﾒｲﾝ	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFRHYSMNWVKQAPGKGLKWMGRINTESGVPIYA DDFKGRFAFSVETSASTAYLVINNLKDEDTASYFCSNDYLYSLDFWGQGTALTVSSGGGGS GGGGSGGGGSDIVLTQSPPSLAMSLGKRATISCRASESVTILGSHLIYWYQQKPGQPPTLL IQLASNVQTGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDDVAVYYCLQSRTIPRTFGGGTKLEIK	1193
C12A3.2 完全	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFRHYSMNWVKQAPGKGLKWMGRINTESGVPIYA DDFKGRFAFSVETSASTAYLVINNLKDEDTASYFCSNDYLYSLDFWGQGTALTVSSGGGGS GGGGSGGGGSDIVLTQSPPSLAMSLGKRATISCRASESVTILGSHLIYWYQQKPGQPPTLL	1194

【表１１５】

CART	IQLASNVQTGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDDVAVYYCLQSRTIPRTFGGGTKLEIKT TTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLS LVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPA YKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSE IGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	
C13F12.1 VH	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTHYSMNWVKQAPGKGLKWMGRINTETGEPLYA DDFKGRFAFSLETSASTAYLVINNLKNEDTATFFCSNDYLYSCDYWGQGTTLTVSS	1195
C13F12.1 VL	DIVLTQSPPSLAMSLGKRATISCRASESVTILGSHLIYWYQQKPGQPPTLLIQLASNVQTG VPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDDVAVYYCLQSRTIPRTFGGGTKLEIK	1196
C13F12.1 scFvﾄﾞﾒｲﾝ	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTHYSMNWVKQAPGKGLKWMGRINTETGEPLYA DDFKGRFAFSLETSASTAYLVINNLKNEDTATFFCSNDYLYSCDYWGQGTTLTVSSGGGGS GGGGSGGGGSDIVLTQSPPSLAMSLGKRATISCRASESVTILGSHLIYWYQQKPGQPPTLL IQLASNVQTGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDDVAVYYCLQSRTIPRTFGGGTKLEIK	1197
C13F12.1 完全 CART	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTHYSMNWVKQAPGKGLKWMGRINTETGEPLYA DDFKGRFAFSLETSASTAYLVINNLKNEDTATFFCSNDYLYSCDYWGQGTTLTVSSGGGGS GGGGSGGGGSDIVLTQSPPSLAMSLGKRATISCRASESVTILGSHLIYWYQQKPGQPPTLL IQLASNVQTGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDDVAVYYCLQSRTIPRTFGGGTKLEIKT TTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLS LVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPA YKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSE IGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	1198

【０５９０】

ここに開示するＢＣＭＡ　ＣＡＲ構築物の例は、ｓｃＦｖ(例えば、表１１Ａまたは１１Ｂに開示のｓｃＦｖ、所望により任意的リーダー配列(例えば、リーダーアミノ酸およびヌクレオチド配列例としてそれぞれ配列番号２および配列番号３または１９３８)が前にある)を含む。ｓｃＦｖフラグメントの配列(例えば、任意的リーダー配列を含まない、配列番号９６７～１１８２の何れか、例えば、配列番号９６７、９７３、９７９、９８５、９９１、９９７、１００３、１００９、１０１５、１０２１、１０２７、１０３３、１０３９、１０４５、１０５１、１０５７、１０６３、１０６９、１０７５、１０８１、１０８７、１０９３、１０９９、１１０５、１１１１、１１１７、１１２３、１１２９、１１３５、１１４１、１１４７、１１５３、１１５９、１１６５、１１７１、１１７７からのＳｃＦｖ)は、ここに表１１Ａまたは１１Ｂに提供される。ＢＣＭＡ　ＣＡＲ構築物は、さらに任意的ヒンジドメイン、例えば、ＣＤ８ヒンジドメイン(例えば、配列番号４のアミノ酸配列を含むまたは配列番号５の核酸配列によりコードされる)；膜貫通ドメイン、例えば、ＣＤ８膜貫通ドメイン(例えば、配列番号１２のアミノ酸配列を含むまたは配列番号１３または１９３９のヌクレオチド配列によりコードされる)；細胞内ドメイン、例えば、４－１ＢＢ細胞内ドメイン(例えば、配列番号１４のアミノ酸配列を含むまたは配列番号１５または１９４０のヌクレオチド配列によりコードされる)；および機能的シグナル伝達ドメイン、例えば、ＣＤ３ゼータドメイン(例えば、配列番号１８または２０のアミノ酸配列を含むまたは配列番号１９、１９４１または２１のヌクレオチド配列によりコードされる)を含み得る。ある実施態様において、これらドメインは連続するかまたは同一リーディングフレームにあり、単一融合タンパク質を形成する。他の実施態様において、これらドメインは、例えば、ここに記載するＲＣＡＲ分子におけるように、別のポリペプチドにある。

【０５９１】

ある実施態様において、完全長ＢＣＭＡ　ＣＡＲ分子は、表１１Ａまたは１１Ｂに提供するＢＣＭＡ－１、ＢＣＭＡ－２、ＢＣＭＡ－３、ＢＣＭＡ－４、ＢＣＭＡ－５、ＢＣＭＡ－６、ＢＣＭＡ－７、ＢＣＭＡ－８、ＢＣＭＡ－９、ＢＣＭＡ－１０、ＢＣＭＡ－１１、ＢＣＭＡ－１２、ＢＣＭＡ－１３、ＢＣＭＡ－１４、ＢＣＭＡ－１５、１４９３６２、１４９３６３、１４９３６４、１４９３６５、１４９３６６、１４９３６７、１４９３６

８、１４９３６９、ＢＣＭＡ＿ＥＢＢ－Ｃ１９７８－Ａ４、ＢＣＭＡ＿ＥＢＢ－Ｃ１９７８－Ｇ１、ＢＣＭＡ＿ＥＢＢ－Ｃ１９７９－Ｃ１、ＢＣＭＡ＿ＥＢＢ－Ｃ１９７８－Ｃ７、ＢＣＭＡ＿ＥＢＢ－Ｃ１９７８－Ｄ１０、ＢＣＭＡ＿ＥＢＢ－Ｃ１９７９－Ｃ１２、ＢＣＭＡ＿ＥＢＢ－Ｃ１９８０－Ｇ４、ＢＣＭＡ＿ＥＢＢ－Ｃ１９８０－Ｄ２、ＢＣＭＡ＿ＥＢＢ－Ｃ１９７８－Ａ１０、ＢＣＭＡ＿ＥＢＢ－Ｃ１９７８－Ｄ４、ＢＣＭＡ＿ＥＢＢ－Ｃ１９８０－Ａ２、ＢＣＭＡ＿ＥＢＢ－Ｃ１９８１－Ｃ３、ＢＣＭＡ＿ＥＢＢ－Ｃ１９７８－Ｇ４、Ａ７Ｄ１２.２、Ｃ１１Ｄ５.３、Ｃ１２Ａ３.２またはＣ１３Ｆ１２.１のアミノ酸配列またはそれと実質的に(例えば、８５％、９５～９９％またはそれ以上)同一の配列を含むまたはそのヌクレオチド配列またはそれと実質的に(例えば、８５％、９５～９９％またはそれ以上)同一の配列によりコードされる。

【０５９２】

ある実施態様において、ＢＣＭＡ　ＣＡＲ分子または抗ＢＣＭＡ抗原結合ドメイン、は、表１１Ａまたは１１Ｂ(リーダー配列を伴うまたは伴わない)に提供するＢＣＭＡ－１、ＢＣＭＡ－２、ＢＣＭＡ－３、ＢＣＭＡ－４、ＢＣＭＡ－５、ＢＣＭＡ－６、ＢＣＭＡ－７、ＢＣＭＡ－８、ＢＣＭＡ－９、ＢＣＭＡ－１０、ＢＣＭＡ－１１、ＢＣＭＡ－１２、ＢＣＭＡ－１３、ＢＣＭＡ－１４、ＢＣＭＡ－１５、１４９３６２、１４９３６３、１４９３６４、１４９３６５、１４９３６６、１４９３６７、１４９３６８、１４９３６９、ＢＣＭＡ＿ＥＢＢ－Ｃ１９７８－Ａ４、ＢＣＭＡ＿ＥＢＢ－Ｃ１９７８－Ｇ１、ＢＣＭＡ＿ＥＢＢ－Ｃ１９７９－Ｃ１、ＢＣＭＡ＿ＥＢＢ－Ｃ１９７８－Ｃ７、ＢＣＭＡ＿ＥＢＢ－Ｃ１９７８－Ｄ１０、ＢＣＭＡ＿ＥＢＢ－Ｃ１９７９－Ｃ１２、ＢＣＭＡ＿ＥＢＢ－Ｃ１９８０－Ｇ４、ＢＣＭＡ＿ＥＢＢ－Ｃ１９８０－Ｄ２、ＢＣＭＡ＿ＥＢＢ－Ｃ１９７８－Ａ１０、ＢＣＭＡ＿ＥＢＢ－Ｃ１９７８－Ｄ４、ＢＣＭＡ＿ＥＢＢ－Ｃ１９８０－Ａ２、ＢＣＭＡ＿ＥＢＢ－Ｃ１９８１－Ｃ３、ＢＣＭＡ＿ＥＢＢ－Ｃ１９７８－Ｇ４、Ａ７Ｄ１２.２、Ｃ１１Ｄ５.３、Ｃ１２Ａ３.２またはＣ１３Ｆ１２.１のｓｃＦｖアミノ酸配列または前記配列の何れかと実質的に同一(例えば、８５％、９５～９９％またはそれ以上同一または最大２０、１５、１０、８、６、５、４、３、２または１アミノ酸変化、例えば、置換(例えば、保存的置換))の配列を含む。

【０５９３】

ある実施態様において、ＢＣＭＡ　ＣＡＲ分子または抗ＢＣＭＡ抗原結合ドメインは、表１１Ａまたは１１Ｂに提供するＢＣＭＡ－１、ＢＣＭＡ－２、ＢＣＭＡ－３、ＢＣＭＡ－４、ＢＣＭＡ－５、ＢＣＭＡ－６、ＢＣＭＡ－７、ＢＣＭＡ－８、ＢＣＭＡ－９、ＢＣＭＡ－１０、ＢＣＭＡ－１１、ＢＣＭＡ－１２、ＢＣＭＡ－１３、ＢＣＭＡ－１４、ＢＣＭＡ－１５、１４９３６２、１４９３６３、１４９３６４、１４９３６５、１４９３６６、１４９３６７、１４９３６８、１４９３６９、ＢＣＭＡ＿ＥＢＢ－Ｃ１９７８－Ａ４、ＢＣＭＡ＿ＥＢＢ－Ｃ１９７８－Ｇ１、ＢＣＭＡ＿ＥＢＢ－Ｃ１９７９－Ｃ１、ＢＣＭＡ＿ＥＢＢ－Ｃ１９７８－Ｃ７、ＢＣＭＡ＿ＥＢＢ－Ｃ１９７８－Ｄ１０、ＢＣＭＡ＿ＥＢＢ－Ｃ１９７９－Ｃ１２、ＢＣＭＡ＿ＥＢＢ－Ｃ１９８０－Ｇ４、ＢＣＭＡ＿ＥＢＢ－Ｃ１９８０－Ｄ２、ＢＣＭＡ＿ＥＢＢ－Ｃ１９７８－Ａ１０、ＢＣＭＡ＿ＥＢＢ－Ｃ１９７８－Ｄ４、ＢＣＭＡ＿ＥＢＢ－Ｃ１９８０－Ａ２、ＢＣＭＡ＿ＥＢＢ－Ｃ１９８１－Ｃ３、ＢＣＭＡ＿ＥＢＢ－Ｃ１９７８－Ｇ４、Ａ７Ｄ１２.２、Ｃ１１Ｄ５.３、Ｃ１２Ａ３.２またはＣ１３Ｆ１２.１の重鎖可変領域および／または軽鎖可変領域または前記配列の何れかと実質的に同一(例えば、８５％、９５～９９％またはそれ以上同一または最大２０、１５、１０、８、６、５、４、３、２または１アミノ酸変化、例えば、置換(例えば、保存的置換))の配列を含む。

【０５９４】

ある実施態様において、ＢＣＭＡ　ＣＡＲ分子または抗ＢＣＭＡ抗原結合ドメインは、表１２に提供する重鎖可変領域からの１、２または３ＣＤＲ(例えば、ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２および／またはＨＣＤＲ３)；および／または表１３に提供するＢＣＭＡ－１、ＢＣＭＡ－２、ＢＣＭＡ－３、ＢＣＭＡ－４、ＢＣＭＡ－５、ＢＣＭＡ－６、ＢＣＭＡ－７、ＢＣＭＡ－８、ＢＣＭＡ－９、ＢＣＭＡ－１０、ＢＣＭＡ－１１、ＢＣＭＡ－１２、Ｂ

ＣＭＡ－１３、ＢＣＭＡ－１４、ＢＣＭＡ－１５、１４９３６２、１４９３６３、１４９３６４、１４９３６５、１４９３６６、１４９３６７、１４９３６８、１４９３６９、ＢＣＭＡ＿ＥＢＢ－Ｃ１９７８－Ａ４、ＢＣＭＡ＿ＥＢＢ－Ｃ１９７８－Ｇ１、ＢＣＭＡ＿ＥＢＢ－Ｃ１９７９－Ｃ１、ＢＣＭＡ＿ＥＢＢ－Ｃ１９７８－Ｃ７、ＢＣＭＡ＿ＥＢＢ－Ｃ１９７８－Ｄ１０、ＢＣＭＡ＿ＥＢＢ－Ｃ１９７９－Ｃ１２、ＢＣＭＡ＿ＥＢＢ－Ｃ１９８０－Ｇ４、ＢＣＭＡ＿ＥＢＢ－Ｃ１９８０－Ｄ２、ＢＣＭＡ＿ＥＢＢ－Ｃ１９７８－Ａ１０、ＢＣＭＡ＿ＥＢＢ－Ｃ１９７８－Ｄ４、ＢＣＭＡ＿ＥＢＢ－Ｃ１９８０－Ａ２、ＢＣＭＡ＿ＥＢＢ－Ｃ１９８１－Ｃ３、ＢＣＭＡ＿ＥＢＢ－Ｃ１９７８－Ｇ４、Ａ７Ｄ１２．２、Ｃ１１Ｄ５．３、Ｃ１２Ａ３．２またはＣ１３Ｆ１２．１の軽鎖可変領域からの１、２または３ＣＤＲ(例えば、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２および／またはＬＣＤＲ３)；または前記配列の何れかと実質的に同一(例えば、８５％、９５～９９％またはそれ以上同一または最大２０、１５、１０、８、６、５、４、３、２または１アミノ酸変化、例えば、置換(例えば、保存的置換))の配列を含む。

【０５９５】

ある実施態様において、ＢＣＭＡ　ＣＡＲ分子または抗ＢＣＭＡ抗原結合ドメインは、表１４に提供する重鎖可変領域からの１、２または３ＣＤＲ(例えば、ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２および／またはＨＣＤＲ３)；および／または表１５に提供するＢＣＭＡ－１、ＢＣＭＡ－２、ＢＣＭＡ－３、ＢＣＭＡ－４、ＢＣＭＡ－５、ＢＣＭＡ－６、ＢＣＭＡ－７、ＢＣＭＡ－８、ＢＣＭＡ－９、ＢＣＭＡ－１０、ＢＣＭＡ－１１、ＢＣＭＡ－１２、ＢＣＭＡ－１３、ＢＣＭＡ－１４、ＢＣＭＡ－１５、１４９３６２、１４９３６３、１４９３６４、１４９３６５、１４９３６６、１４９３６７、１４９３６８、１４９３６９、ＢＣＭＡ＿ＥＢＢ－Ｃ１９７８－Ａ４、ＢＣＭＡ＿ＥＢＢ－Ｃ１９７８－Ｇ１、ＢＣＭＡ＿ＥＢＢ－Ｃ１９７９－Ｃ１、ＢＣＭＡ＿ＥＢＢ－Ｃ１９７８－Ｃ７、ＢＣＭＡ＿ＥＢＢ－Ｃ１９７８－Ｄ１０、ＢＣＭＡ＿ＥＢＢ－Ｃ１９７９－Ｃ１２、ＢＣＭＡ＿ＥＢＢ－Ｃ１９８０－Ｇ４、ＢＣＭＡ＿ＥＢＢ－Ｃ１９８０－Ｄ２、ＢＣＭＡ＿ＥＢＢ－Ｃ１９７８－Ａ１０、ＢＣＭＡ＿ＥＢＢ－Ｃ１９７８－Ｄ４、ＢＣＭＡ＿ＥＢＢ－Ｃ１９８０－Ａ２、ＢＣＭＡ＿ＥＢＢ－Ｃ１９８１－Ｃ３、ＢＣＭＡ＿ＥＢＢ－Ｃ１９７８－Ｇ４、Ａ７Ｄ１２．２、Ｃ１１Ｄ５．３、Ｃ１２Ａ３．２またはＣ１３Ｆ１２．１の軽鎖可変領域からの１、２または３ＣＤＲ(例えば、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２および／またはＬＣＤＲ３)；または前記配列の何れかと実質的に同一(例えば、８５％、９５～９９％またはそれ以上同一または最大２０、１５、１０、８、６、５、４、３、２または１アミノ酸変化、例えば、置換(例えば、保存的置換))の配列を含む。

【０５９６】

ある実施態様において、ＢＣＭＡ　ＣＡＲ分子または抗ＢＣＭＡ抗原結合ドメインは、表１６に提供する重鎖可変領域からの１、２または３ＣＤＲ(例えば、ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２および／またはＨＣＤＲ３)；および／または表１７に提供するＢＣＭＡ－１、ＢＣＭＡ－２、ＢＣＭＡ－３、ＢＣＭＡ－４、ＢＣＭＡ－５、ＢＣＭＡ－６、ＢＣＭＡ－７、ＢＣＭＡ－８、ＢＣＭＡ－９、ＢＣＭＡ－１０、ＢＣＭＡ－１１、ＢＣＭＡ－１２、ＢＣＭＡ－１３、ＢＣＭＡ－１４、ＢＣＭＡ－１５、１４９３６２、１４９３６３、１４９３６４、１４９３６５、１４９３６６、１４９３６７、１４９３６８、１４９３６９、ＢＣＭＡ＿ＥＢＢ－Ｃ１９７８－Ａ４、ＢＣＭＡ＿ＥＢＢ－Ｃ１９７８－Ｇ１、ＢＣＭＡ＿ＥＢＢ－Ｃ１９７９－Ｃ１、ＢＣＭＡ＿ＥＢＢ－Ｃ１９７８－Ｃ７、ＢＣＭＡ＿ＥＢＢ－Ｃ１９７８－Ｄ１０、ＢＣＭＡ＿ＥＢＢ－Ｃ１９７９－Ｃ１２、ＢＣＭＡ＿ＥＢＢ－Ｃ１９８０－Ｇ４、ＢＣＭＡ＿ＥＢＢ－Ｃ１９８０－Ｄ２、ＢＣＭＡ＿ＥＢＢ－Ｃ１９７８－Ａ１０、ＢＣＭＡ＿ＥＢＢ－Ｃ１９７８－Ｄ４、ＢＣＭＡ＿ＥＢＢ－Ｃ１９８０－Ａ２、ＢＣＭＡ＿ＥＢＢ－Ｃ１９８１－Ｃ３、ＢＣＭＡ＿ＥＢＢ－Ｃ１９７８－Ｇ４、Ａ７Ｄ１２．２、Ｃ１１Ｄ５．３、Ｃ１２Ａ３．２またはＣ１３Ｆ１２．１の軽鎖可変領域からの１、２または３ＣＤＲ(例えば、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２および／またはＬＣＤＲ３)；または前記配列の何れかと実質的に同一(例えば、８５％、９５～９９％またはそれ以上同一または最大２０、１５、１０、８、６、５、４、３、２または１アミノ酸変化、例えば、置

換(例えば、保存的置換))の配列を含む。

【０５９７】

ｓｃＦｖドメインのヒトＣＤＲ配列の配列を、重鎖可変ドメインについて表１２、１４および１６におよび軽鎖可変ドメインについて表１３、１５および１７に提供する。“ＩＤ”は、各ＣＤＲについての各配列番号を意味する。

【０５９８】

【表１１６】

表１２：Ｋａｂａｔナンバリングスキームによる重鎖可変ドメインＣＤＲ(Kabat et al. (1991), “Sequences of Proteins of Immunological Interest,” 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD)

候補	HCDR1	ID	HCDR2	ID	HCDR3	ID
139109	NHGMS	1199	GIVYSGSTYYAASVKG	1239	HGGESDV	1279
139103	NYAMS	1200	GISRSGENTYYADSVKG	1240	SPAHYYGGMDV	1280
139105	DYAMH	1201	GISWNSGSIGYADSVKG	1241	HSFLAY	1281
139111	NHGMS	1202	GIVYSGSTYYAASVKG	1242	HGGESDV	1282
139100	NFGIN	1203	WINPKNNNTNYAQKFQG	1243	GPYYYQSYMDV	1283
139101	SDAMT	1204	VISGSGGTTYYADSVKG	1244	LDSSGYYYARGPRY	1284
139102	NYGIT	1205	WISAYNGNTNYAQKFQG	1245	GPYYYYMDV	1285
139104	NHGMS	1206	GIVYSGSTYYAASVKG	1246	HGGESDV	1286
139106	NHGMS	1207	GIVYSGSTYYAASVKG	1247	HGGESDV	1287
139107	NHGMS	1208	GIVYSGSTYYAASVKG	1248	HGGESDV	1288
139108	DYYMS	1209	YISSSGSTIYYADSVKG	1249	ESGDGMDV	1289
139110	DYYMS	1210	YISSSGNTIYYADSVKG	1250	STMVREDY	1290
139112	NHGMS	1211	GIVYSGSTYYAASVKG	1251	HGGESDV	1291
139113	NHGMS	1212	GIVYSGSTYYAASVKG	1252	HGGESDV	1292
139114	NHGMS	1213	GIVYSGSTYYAASVKG	1253	HGGESDV	1293
149362	SSYYYWG	1214	SIYYSGSAYYNPSLKS	1254	HWQEWPDAFDI	1294
149363	TSGMCVS	1215	RIDWDEDKFYSTSLKT	1255	SGAGGTSATAFDI	1295
149364	SYSMN	1216	SISSSSSYIYYADSVKG	1256	TIAAVYAFDI	1296
149365	DYYMS	1217	YISSSGSTIYYADSVKG	1257	DLRGAFDI	1297
149366	SHYIH	1218	MINPSGGVTAYSQTLQG	1258	EGSGSGWYFDF	1298
149367	SGGYYWS	1219	YIYYSGSTYYNPSLKS	1259	AGIAARLRGAFDI	1299
149368	SYAIS	1220	GIIPIFGTANYAQKFQG	1260	RGGYQLLRWDVGLLR SAFDI	1300
149369	SNSAAWN	1221	RTYYRSKWYSFYAISLKS	1261	SSPEGLFLYWFDP	1301
BCMA_EBB-	SYAMS	1222	AISGSGGSTYYADSVKG	1262	VEGSGSLDY	1302

【表１１７】

C1978-A4						
BCMA_EBB-C1978-G1	RYPMS	1223	GISDSGVSTYYADSAKG	1263	RAGSEASDI	1303
BCMA_EBB-C1979-C1	SYAMS	1224	AISGSGGSTYYADSVKG	1264	ATYKRELRYYYGMDV	1304
BCMA_EBB-C1978-C7	SYAMS	1225	AISGSGGSTYYADSVKG	1265	ATYKRELRYYYGMDV	1305
BCMA_EBB-C1978-D10	DYAMH	1226	GISWNSGSIGYADSVKG	1266	VGKAVPDV	1306
BCMA_EBB-C1979-C12	DYAMH	1227	SINWKGNSLAYGDSVKG	1267	HQGVAYYNYAMDV	1307
BCMA_EBB-C1980-G4	SYAMS	1228	AISGSGGSTYYADSVKG	1268	VVRDGMDV	1308
BCMA_EBB-C1980-D2	SYAMS	1229	AISGSGGSTYYADSVKG	1269	IPQTGTFDY	1309
BCMA_EBB-C1978-A10	SYAMS	1230	AISGSGGSTYYADSVKG	1270	ANYKRELRYYYGMDV	1310
BCMA_EBB-C1978-D4	SYAMS	1231	AISGSGGSTYYADSVKG	1271	ALVGATGAFDI	1311
BCMA_EBB-C1980-A2	SYAMS	1232	AISGSGGSTYYADSVKG	1272	WFGEGFDP	1312
BCMA_EBB-C1981-C3	SYAMS	1233	AISGSGGSTYYADSVKG	1273	VGYDSSGYYRDYYGMDV	1313
BCMA_EBB-C1978-G4	SYAMS	1234	AISGSGGSTYYADSVKG	1274	MGWSSGYLGAFDI	1314
A7D12.2	NFGMN	1235	WINTYTGESYFADDFKG	1275	GEIYYGYDGGFAY	1315
C11D5.3	DYSIN	1236	WINTETREPAYAYDFRG	1276	DYSYAMDY	1316
C12A3.2	HYSMN	1237	RINTESGVPIYADDFKG	1277	DYLYSLDF	1317
C13F12.1	HYSMN	1238	RINTETGEPLYADDFKG	1278	DYLYSCDY	1318

【０５９９】

【表１１８】

表１３：Ｋａｂａｔナンバリングスキームによる軽鎖可変ドメインＣＤＲ(Kabat et al. (1991), “Sequences of Proteins of Immunological Interest,” 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD)

候補	LCDR1	ID	LCDR2	ID	LCDR3	ID
139109	RASQSISSYLN	1319	AASSLQS	1359	QQSYSTPYT	1399
139103	RASQSISSSFLA	1320	GASRRAT	1360	QQYHSSPSWT	1400
139105	RSSQSLLHSNGYNYLD	1321	LGSNRAS	1361	MQALQTPYT	1401
139111	KSSQSLLRNDGKTPLY	1322	EVSNRFS	1362	MQNIQFPS	1402
139100	RSSQSLLHSNGYNYLN	1323	LGSKRAS	1363	MQALQTPYT	1403
139101	RASQSISSYLN	1324	GASTLAS	1364	QQSYKRAS	1404
139102	RSSQSLLYSNGYNYVD	1325	LGSNRAS	1365	MQGRQFPYS	1405
139104	RASQSVSSNLA	1326	GASTRAS	1366	QQYGSSLT	1406
139106	RASQSVSSKLA	1327	GASIRAT	1367	QQYGSSSWT	1407
139107	RASQSVGSTNLA	1328	DASNRAT	1368	QQYGSSPPWT	1408
139108	RASQSISSYLN	1329	AASSLQS	1369	QQSYTLA	1409
139110	KSSESLVHNSGKTYLN	1330	EVSNRDS	1370	MQGTHWPGT	1410
139112	QASEDINKFLN	1331	DASTLQT	1371	QQYESLPLT	1411
139113	RASQSVGSNLA	1332	GASTRAT	1372	QQYNDWLPVT	1412
139114	RASQSIGSSSLA	1333	GASSRAS	1373	QQYAGSPPFT	1413
149362	KASQDIDDAMN	1334	SATSPVP	1374	LQHDNFPLT	1414
149363	RASQDIYNNLA	1335	AANKSQS	1375	QHYYRFPYS	1415
149364	RSSQSLLHSNGYNYLD	1336	LGSNRAS	1376	MQALQTPYT	1416
149365	GGNNIGTKSVH	1337	DDSVRPS	1377	QVWDSDSEHVV	1417
149366	SGDGLSKKYVS	1338	RDKERPS	1378	QAWDDTTVV	1418
149367	RASQGIRNWLA	1339	AASNLQS	1379	QKYNSAPFT	1419
149368	GGNNIGSKSVH	1340	GKNNRPS	1380	SSRDSSGDHLRV	1420
149369	QGDSLGNYYAT	1341	GTNNRPS	1381	NSRDSSGHHLL	1421
BCMA_EBB-C1978-A4	RASQSVSSAYLA	1342	GASTRAT	1382	QHYGSSFNGSSLFT	1422

【表１１９】

BCMA_EBB-C1978-G1	RASQSVSNSLA	1343	DASSRAT	1383	QQFGTSSGLT	1423
BCMA_EBB-C1979-C1	RASQSVSSSFLA	1344	GASSRAT	1384	QQYHSSPSWT	1424
BCMA_EBB-C1978-C7	RASQSVSTTFLA	1345	GSSNRAT	1385	QQYHSSPSWT	1425
BCMA_EBB-C1978-D10	RASQSISSYLN	1346	AASSLQS	1386	QQSYSTPYS	1426
BCMA_EBB-C1979-C12	RATQSIGSSFLA	1347	GASQRAT	1387	QHYESSPSWT	1427
BCMA_EBB-C1980-G4	RASQSVSSSYLA	1348	GASSRAT	1388	QQYGSPPRFT	1428
BCMA_EBB-C1980-D2	RASQSVSSSYLA	1349	GASSRAT	1389	QHYGSSPSWT	1429
BCMA_EBB-C1978-A10	RASQRVASNYLA	1350	GASSRAT	1390	QHYDSSPSWT	1430
BCMA_EBB-C1978-D4	RASQSLSSNFLA	1351	GASNWAT	1391	QYYGTSPMYT	1431
BCMA_EBB-C1980-A2	RSSQSLLHSNGYNYLD	1352	LGSNRAS	1392	MQALQTPLT	1432
BCMA_EBB-C1981-C3	RASQSVSSSYLA	1353	GTSSRAT	1393	QHYGNSPPKFT	1433
BCMA_EBB-C1978-G4	RASQSVASSFLA	1354	GASGRAT	1394	QHYGGSPRLT	1434
A7D12.2	RASQDVNTAVS	1355	SASYRYT	1395	QQHYSTPWT	1435
C11D5.3	RASESVSVIGAHLIH	1356	LASNLET	1396	LQSRIFPRT	1436
C12A3.2	RASESVTILGSHLIY	1357	LASNVQT	1397	LQSRTIPRT	1437
C13F12.1	RASESVTILGSHLIY	1358	LASNVQT	1398	LQSRTIPRT	1438

【０６００】

【表１２０】
表１４：Ｃｈｏｔｈｉａナンバリングスキームによる重鎖可変ドメインＣＤＲ(Al-Lazikani et al., (1997) JMB 273,927-948)

候補	HCDR1	ID	HCDR2	ID	HCDR3	ID
139109	GFALSNH	1439	VYSGS	1479	HGGESDV	1519
139103	GFTFSNY	1440	SRSGEN	1480	SPAHYYGGMDV	1520
139105	GFTFDDY	1441	SWNSGS	1481	HSFLAY	1521
139111	GFALSNH	1442	VYSGS	1482	HGGESDV	1522
139100	GYIFDNF	1443	NPKNNN	1483	GPYYYQSYMDV	1523
139101	GFTFSSD	1444	SGSGGT	1484	LDSSGYYYARGPRY	1524
139102	GYTFSNY	1445	SAYNGN	1485	GPYYYYMDV	1525
139104	GFALSNH	1446	VYSGS	1486	HGGESDV	1526
139106	GFALSNH	1447	VYSGS	1487	HGGESDV	1527
139107	GFALSNH	1448	VYSGS	1488	HGGESDV	1528
139108	GFTFSDY	1449	SSSGST	1489	ESGDGMDV	1529
139110	GFTFSDY	1450	SSSGNT	1490	STMVREDY	1530
139112	GFALSNH	1451	VYSGS	1491	HGGESDV	1531
139113	GFALSNH	1452	VYSGS	1492	HGGESDV	1532
139114	GFALSNH	1453	VYSGS	1493	HGGESDV	1533
149362	GGSISSSYY	1454	YYSGS	1494	HWQEWPDAFDI	1534
149363	GFSLRTSGM	1455	DWDED	1495	SGAGGTSATAFDI	1535
149364	GFTFSSY	1456	SSSSSY	1496	TIAAVYAFDI	1536
149365	GFTFSDY	1457	SSSGST	1497	DLRGAFDI	1537
149366	GYTVTSH	1458	NPSGGV	1498	EGSGSGWYFDF	1538
149367	GGSISSGGY	1459	YYSGS	1499	AGIAARLRGAFDI	1539
149368	GGTFSSY	1460	IPIFGT	1500	RGGYQLLRWDVGLLRSAFDI	1540
149369	GDSVSSNSA	1461	YYRSKWY	1501	SSPEGLFLYWFDP	1541
BCMA_EBB-C1978-A4	GFTFSSY	1462	SGSGGS	1502	VEGSGSLDY	1542

【表１２１】

BCMA_EBB-C1978-G1	GITFSRY	1463	SDSGVS	1503	RAGSEASDI	1543
BCMA_EBB-C1979-C1	GFTFSSY	1464	SGSGGS	1504	ATYKRELRYYYGMDV	1544
BCMA_EBB-C1978-C7	GFTFSSY	1465	SGSGGS	1505	ATYKRELRYYYGMDV	1545
BCMA_EBB-C1978-D10	GFTFDDY	1466	SWNSGS	1506	VGKAVPDV	1546
BCMA_EBB-C1979-C12	GFTFDDY	1467	NWKGNS	1507	HQGVAYYNYAMDV	1547
BCMA_EBB-C1980-G4	GFTFSSY	1468	SGSGGS	1508	VVRDGMDV	1548
BCMA_EBB-C1980-D2	GFTFSSY	1469	SGSGGS	1509	IPQTGTFDY	1549
BCMA_EBB-C1978-A10	GFTFSSY	1470	SGSGGS	1510	ANYKRELRYYYGMDV	1550
BCMA_EBB-C1978-D4	GFSFSSY	1471	SGSGGS	1511	ALVGATGAFDI	1551
BCMA_EBB-C1980-A2	GFTFSSY	1472	SGSGGS	1512	WFGEGFDP	1552
BCMA_EBB-C1981-C3	GFTFSSY	1473	SGSGGS	1513	VGYDSSGYYRDYYGMDV	1553
BCMA_EBB-C1978-G4	GFTFSSY	1474	SGSGGS	1514	MGWSSGYLGAFDI	1554
A7D12.2	GYTFTNF	1475	NTYTGE	1515	GEIYYGYDGGFAY	1555
C11D5.3	GYTFTDY	1476	NTETRE	1516	DYSYAMDY	1556
C12A3.2	GYTFRHY	1477	NTESGV	1517	DYLYSLDF	1557
C13F12.1	GYTFTHY	1478	NTETGE	1518	DYLYSCDY	1558

【０６０１】

【表１２２】
表１５：Ｃｈｏｔｈｉａナンバリングスキームによる軽鎖可変ドメインＣＤＲ(Al-Lazikani et al., (1997) JMB 273,927-948)

候補	LCDR1	ID	LCDR2	ID	LCDR3	ID
139109	SQSISSY	1559	AAS	1599	SYSTPY	1639
139103	SQSISSSF	1560	GAS	1600	YHSSPSW	1640
139105	SQSLLHSNGYNY	1561	LGS	1601	ALQTPY	1641
139111	SQSLLRNDGKTP	1562	EVS	1602	NIQFP	1642
139100	SQSLLHSNGYNY	1563	LGS	1603	ALQTPY	1643
139101	SQSISSY	1564	GAS	1604	SYKRA	1644
139102	SQSLLYSNGYNY	1565	LGS	1605	GRQFPY	1645
139104	SQSVSSN	1566	GAS	1606	YGSSL	1646
139106	SQSVSSK	1567	GAS	1607	YGSSSW	1647
139107	SQSVGSTN	1568	DAS	1608	YGSSPPW	1648
139108	SQSISSY	1569	AAS	1609	SYTL	1649
139110	SESLVHNSGKTY	1570	EVS	1610	GTHWPG	1650
139112	SEDINKF	1571	DAS	1611	YESLPL	1651
139113	SQSVGSN	1572	GAS	1612	YNDWLPV	1652
139114	SQSIGSSS	1573	GAS	1613	YAGSPPF	1653
149362	SQDIDDA	1574	SAT	1614	HDNFPL	1654
149363	SQDIYNN	1575	AAN	1615	YYRFPY	1655
149364	SQSLLHSNGYNY	1576	LGS	1616	ALQTPY	1656
149365	NNIGTKS	1577	DDS	1617	WDSDSEHV	1657
149366	DGLSKKY	1578	RDK	1618	WDDTTV	1658
149367	SQGIRNW	1579	AAS	1619	YNSAPF	1659
149368	NNIGSKS	1580	GKN	1620	RDSSGDHLR	1660
149369	DSLGNYY	1581	GTN	1621	RDSSGHHL	1661
BCMA_EBB-C1978-A4	SQSVSSAY	1582	GAS	1622	YGSSFNGSSLF	1662
BCMA_EBB-	SQSVSNS	1583	DAS	1623	FGTSSGL	1663

【表１２３】

C1978-G1						
BCMA_EBB-C1979-C1	SQSVSSSF	1584	GAS	1624	YHSSPSW	1664
BCMA_EBB-C1978-C7	SQSVSTTF	1585	GSS	1625	YHSSPSW	1665
BCMA_EBB-C1978-D10	SQSISSY	1586	AAS	1626	SYSTPY	1666
BCMA_EBB-C1979-C12	TQSIGSSF	1587	GAS	1627	YESSPSW	1667
BCMA_EBB-C1980-G4	SQSVSSSY	1588	GAS	1628	YGSPPRF	1668
BCMA_EBB-C1980-D2	SQSVSSSY	1589	GAS	1629	YGSSPSW	1669
BCMA_EBB-C1978-A10	SQRVASNY	1590	GAS	1630	YDSSPSW	1670
BCMA_EBB-C1978-D4	SQSLSSNF	1591	GAS	1631	YGTSPMY	1671
BCMA_EBB-C1980-A2	SQSLLHSNGYNY	1592	LGS	1632	ALQTPL	1672
BCMA_EBB-C1981-C3	SQSVSSSY	1593	GTS	1633	YGNSPPKF	1673
BCMA_EBB-C1978-G4	SQSVASSF	1594	GAS	1634	YGGSPRL	1674
A7D12.2	SQDVNTA	1595	SAS	1635	HYSTPW	1675
C11D5.3	SESVSVIGAHL	1596	LAS	1636	SRIFPR	1676
C12A3.2	SESVTILGSHL	1597	LAS	1637	SRTIPR	1677
C13F12.1	SESVTILGSHL	1598	LAS	1638	SRTIPR	1678

【０６０２】

【表１２４】

表１６．Ｋａｂａｔナンバリングスキーム(Kabat et al. (1991), “Sequences of Proteins of Immunological Interest,” 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD)およびＣｈｏｔｈｉａナンバリングスキーム(Al-Lazikani et al.、(1997) JMB 273,927-948)の組み合わせによる重鎖可変ドメインＣＤＲ

候補	HCDR1	ID	HCDR2	ID	HCDR3	ID
139109	GFALSNHGMS	1679	GIVYSGSTYYAASVKG	1719	HGGESDV	1759
139103	GFTFSNYAMS	1680	GISRSGENTYYADSVKG	1720	SPAHYYGGMDV	1760
139105	GFTFDDYAMH	1681	GISWNSGSIGYADSVKG	1721	HSFLAY	1761
139111	GFALSNHGMS	1682	GIVYSGSTYYAASVKG	1722	HGGESDV	1762
139100	GYIFDNFGIN	1683	WINPKNNNTNYAQKFQG	1723	GPYYYQSYMDV	1763
139101	GFTFSSDAMT	1684	VISGSGGTTYYADSVKG	1724	LDSSGYYYARGPRY	1764
139102	GYTFSNYGIT	1685	WISAYNGNTNYAQKFQG	1725	GPYYYYMDV	1765
139104	GFALSNHGMS	1686	GIVYSGSTYYAASVKG	1726	HGGESDV	1766
139106	GFALSNHGMS	1687	GIVYSGSTYYAASVKG	1727	HGGESDV	1767
139107	GFALSNHGMS	1688	GIVYSGSTYYAASVKG	1728	HGGESDV	1768
139108	GFTFSDYYMS	1689	YISSSGSTIYYADSVKG	1729	ESGDGMDV	1769
139110	GFTFSDYYMS	1690	YISSSGNTIYYADSVKG	1730	STMVREDY	1770
139112	GFALSNHGMS	1691	GIVYSGSTYYAASVKG	1731	HGGESDV	1771
139113	GFALSNHGMS	1692	GIVYSGSTYYAASVKG	1732	HGGESDV	1772
139114	GFALSNHGMS	1693	GIVYSGSTYYAASVKG	1733	HGGESDV	1773
149362	GGSISSSYYYWG	1694	SIYYSGSAYYNPSLKS	1734	HWQEWPDAFDI	1774
149363	GFSLRTSGMCVS	1695	RIDWDEDKFYSTSLKT	1735	SGAGGTSATAFDI	1775
149364	GFTFSSYSMN	1696	SISSSSSYIYYADSVKG	1736	TIAAVYAFDI	1776
149365	GFTFSDYYMS	1697	YISSSGSTIYYADSVKG	1737	DLRGAFDI	1777
149366	GYTVTSHYIH	1698	MINPSGGVTAYSQTLQG	1738	EGSGSGWYFDF	1778
149367	GGSISSGGYYWS	1699	YIYYSGSTYYNPSLKS	1739	AGIAARLRGAFDI	1779
149368	GGTFSSYAIS	1700	GIIPIFGTANYAQKFQG	1740	RGGYQLLRWDVGLLR	1780

【表１２５】

					SAFDI	
149369	GDSVSSNSAAWN	1701	RTYYRSKWYSFYAISLKS	1741	SSPEGLFLYWFDP	1781
BCMA_EBB-C1978-A4	GFTFSSYAMS	1702	AISGSGGSTYYADSVKG	1742	VEGSGSLDY	1782
BCMA_EBB-C1978-G1	GITFSRYPMS	1703	GISDSGVSTYYADSAKG	1743	RAGSEASDI	1783
BCMA_EBB-C1979-C1	GFTFSSYAMS	1704	AISGSGGSTYYADSVKG	1744	ATYKRELRYYYGMDV	1784
BCMA_EBB-C1978-C7	GFTFSSYAMS	1705	AISGSGGSTYYADSVKG	1745	ATYKRELRYYYGMDV	1785
BCMA_EBB-C1978-D10	GFTFDDYAMH	1706	GISWNSGSIGYADSVKG	1746	VGKAVPDV	1786
BCMA_EBB-C1979-C12	GFTFDDYAMH	1707	SINWKGNSLAYGDSVKG	1747	HQGVAYYNYAMDV	1787
BCMA_EBB-C1980-G4	GFTFSSYAMS	1708	AISGSGGSTYYADSVKG	1748	VVRDGMDV	1788
BCMA_EBB-C1980-D2	GFTFSSYAMS	1709	AISGSGGSTYYADSVKG	1749	IPQTGTFDY	1789
BCMA_EBB-C1978-A10	GFTFSSYAMS	1710	AISGSGGSTYYADSVKG	1750	ANYKRELRYYYGMDV	1790
BCMA_EBB-C1978-D4	GFSFSSYAMS	1711	AISGSGGSTYYADSVKG	1751	ALVGATGAFDI	1791
BCMA_EBB-C1980-A2	GFTFSSYAMS	1712	AISGSGGSTYYADSVKG	1752	WFGEGFDP	1792
BCMA_EBB-C1981-C3	GFTFSSYAMS	1713	AISGSGGSTYYADSVKG	1753	VGYDSSGYYRDYYGMDV	1793
BCMA_EBB-C1978-G4	GFTFSSYAMS	1714	AISGSGGSTYYADSVKG	1754	MGWSSGYLGAFDI	1794
A7D12.2	GYTFTNFGMN	1715	WINTYTGESYFADDFKG	1755	GEIYYGYDGGFAY	1795
C11D5.3	GYTFTDYSIN	1716	WINTETREPAYAYDFRG	1756	DYSYAMDY	1796
C12A3.2	GYTFRHYSMN	1717	RINTESGVPIYADDFKG	1757	DYLYSLDF	1797
C13F12.1	GYTFTHYSMN	1718	RINTETGEPLYADDFKG	1758	DYLYSCDY	1798

【０６０３】

【表１２６】

表１７．Ｋａｂａｔナンバリングスキーム(Kabat et al. (1991), “Sequences of Proteins of Immunological Interest,” 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD)およびＣｈｏｔｈｉａナンバリングスキーム(Al-Lazikani et al.、(1997) JMB 273,927-948)の組み合わせによる軽鎖可変ドメインＣＤＲ

候補	LCDR1	ID	LCDR2	ID	LCDR3	ID
139109	RASQSISSYLN	1799	AASSLQS	1839	QQSYSTPYT	1879
139103	RASQSISSSFLA	1800	GASRRAT	1840	QQYHSSPSWT	1880
139105	RSSQSLLHSNGYNYLD	1801	LGSNRAS	1841	MQALQTPYT	1881
139111	KSSQSLLRNDGKTPLY	1802	EVSNRFS	1842	MQNIQFPS	1882
139100	RSSQSLLHSNGYNYLN	1803	LGSKRAS	1843	MQALQTPYT	1883
139101	RASQSISSYLN	1804	GASTLAS	1844	QQSYKRAS	1884
139102	RSSQSLLYSNGYNYVD	1805	LGSNRAS	1845	MQGRQFPYS	1885
139104	RASQSVSSNLA	1806	GASTRAS	1846	QQYGSSLT	1886
139106	RASQSVSSKLA	1807	GASIRAT	1847	QQYGSSSWT	1887
139107	RASQSVGSTNLA	1808	DASNRAT	1848	QQYGSSPPWT	1888
139108	RASQSISSYLN	1809	AASSLQS	1849	QQSYTLA	1889
139110	KSSESLVHNSGKTYLN	1810	EVSNRDS	1850	MQGTHWPGT	1890
139112	QASEDINKFLN	1811	DASTLQT	1851	QQYESLPLT	1891
139113	RASQSVGSNLA	1812	GASTRAT	1852	QQYNDWLPVT	1892
139114	RASQSIGSSSLA	1813	GASSRAS	1853	QQYAGSPPFT	1893
149362	KASQDIDDAMN	1814	SATSPVP	1854	LQHDNFPLT	1894
149363	RASQDIYNNLA	1815	AANKSQS	1855	QHYYRFPYS	1895
149364	RSSQSLLHSNGYNYLD	1816	LGSNRAS	1856	MQALQTPYT	1896
149365	GGNNIGTKSVH	1817	DDSVRPS	1857	QVWDSDSEHVV	1897
149366	SGDGLSKKYVS	1818	RDKERPS	1858	QAWDDTTVV	1898
149367	RASQGIRNWLA	1819	AASNLQS	1859	QKYNSAPFT	1899
149368	GGNNIGSKSVH	1820	GKNNRPS	1860	SSRDSSGDHLRV	1900
149369	QGDSLGNYYAT	1821	GTNNRPS	1861	NSRDSSGHHLL	1901
BCMA_EBB-	RASQSVSSAYLA	1822	GASTRAT	1862	QHYGSSFNGSSLF	1902

【表１２７】

C1978-A4					T	
BCMA_EBB-C1978-G1	RASQSVSNSLA	1823	DASSRAT	1863	QQFGTSSGLT	1903
BCMA_EBB-C1979-C1	RASQSVSSSFLA	1824	GASSRAT	1864	QQYHSSPSWT	1904
BCMA_EBB-C1978-C7	RASQSVSTTFLA	1825	GSSNRAT	1865	QQYHSSPSWT	1905
BCMA_EBB-C1978-D10	RASQSISSYLN	1826	AASSLQS	1866	QQSYSTPYS	1906
BCMA_EBB-C1979-C12	RATQSIGSSFLA	1827	GASQRAT	1867	QHYESSPSWT	1907
BCMA_EBB-C1980-G4	RASQSVSSSYLA	1828	GASSRAT	1868	QQYGSPPRFT	1908
BCMA_EBB-C1980-D2	RASQSVSSSYLA	1829	GASSRAT	1869	QHYGSSPSWT	1909
BCMA_EBB-C1978-A10	RASQRVASNYLA	1830	GASSRAT	1870	QHYDSSPSWT	1910
BCMA_EBB-C1978-D4	RASQSLSSNFLA	1831	GASNWAT	1871	QYYGTSPMYT	1911
BCMA_EBB-C1980-A2	RSSQSLLHSNGYNYLD	1832	LGSNRAS	1872	MQALQTPLT	1912
BCMA_EBB-C1981-C3	RASQSVSSSYLA	1833	GTSSRAT	1873	QHYGNSPPKFT	1913
BCMA_EBB-C1978-G4	RASQSVASSFLA	1834	GASGRAT	1874	QHYGGSPRLT	1914
A7D12.2	RASQDVNTAVS	1835	SASYRYT	1875	QQHYSTPWT	1915
C11D5.3	RASESVSVIGAHLIH	1836	LASNLET	1876	LQSRIFPRT	1916
C12A3.2	RASESVTILGSHLIY	1837	LASNVQT	1877	LQSRTIPRT	1917
C13F12.1	RASESVTILGSHLIY	1838	LASNVQT	1878	LQSRTIPRT	1918

【０６０４】

ある実施態様において、ここに記載するＣＡＲ分子(例えば、ＣＡＲ核酸またはＣＡＲポリペプチド)またはＢＣＭＡ結合ドメインは、

次のものから選択される１、２または３軽鎖(ＬＣ)ＣＤＲ：

(ｉ)ＢＣＭＡ－４　ＣＡＲ(１３９１０３)の配列番号１３２０のＬＣ　ＣＤＲ１、配列番号１３６０のＬＣ　ＣＤＲ２および配列番号１４００のＬＣ　ＣＤＲ３；

(ii)ＢＣＭＡ－１０　ＣＡＲ(１３９１０９)の配列番号１３１９のＬＣ　ＣＤＲ１、配列番号１３５９のＬＣ　ＣＤＲ２および配列番号１３９９のＬＣ　ＣＤＲ３；

(iii)ＢＣＭＡ－１３　ＣＡＲ(１３９１１２)の配列番号１３３１のＬＣ　ＣＤＲ１、配列番号１３７１のＬＣ　ＣＤＲ２および配列番号１４１１のＬＣ　ＣＤＲ３；または

(iv)ＢＣＭＡ－１５　ＣＡＲ(１３９１１４)の配列番号１３３３のＬＣ　ＣＤＲ１、配列番号１３７３のＬＣ　ＣＤＲ２および配列番号１４１３のＬＣ　ＣＤＲ３および／または

(２)次のものの１つからの１、２または３重鎖(ＨＣ)ＣＤＲ：

(ｉ)ＢＣＭＡ－４　ＣＡＲ(１３９１０３)の配列番号１２００のＨＣ　ＣＤＲ１、配列番号１２４０のＨＣ　ＣＤＲ２および配列番号１２８０のＨＣ　ＣＤＲ３；
(ii)ＢＣＭＡ－１０　ＣＡＲ(１３９１０９)の配列番号１１９９のＨＣ　ＣＤＲ１、配列番号１２３９のＨＣ　ＣＤＲ２および配列番号１２７９のＨＣ　ＣＤＲ３；
(iii)ＢＣＭＡ－１３　ＣＡＲ(１３９１１２)の配列番号１１２１のＨＣ　ＣＤＲ１、配列番号１２５１のＨＣ　ＣＤＲ２および配列番号１２９１のＨＣ　ＣＤＲ３；または
(iv)ＢＣＭＡ－１５　(１３９１１４)の配列番号１２１３のＨＣ　ＣＤＲ１、配列番号１２５３のＨＣ　ＣＤＲ２および配列番号１２９３のＨＣ　ＣＤＲ３
を含む。

【０６０５】

ある実施態様において、ここに記載するＣＡＲ分子(例えば、ＣＡＲ核酸またはＣＡＲポリペプチド)は、
(１)次のものから選択される１、２または３軽鎖(ＬＣ)ＣＤＲ：
(ｉ)ＢＣＭＡ－４　ＣＡＲ(１３９１０３)の配列番号１５６０のＬＣ　ＣＤＲ１、配列番号１６００のＬＣ　ＣＤＲ２および配列番号１６４０のＬＣ　ＣＤＲ３；
(ii)ＢＣＭＡ－１０　ＣＡＲ(１３９１０９)の配列番号１５５９のＬＣ　ＣＤＲ１、配列番号１５９９のＬＣ　ＣＤＲ２および配列番号１６３９のＬＣ　ＣＤＲ３；
(iii)ＢＣＭＡ－１３　ＣＡＲ(１３９１１２)の配列番号１５７１のＬＣ　ＣＤＲ１、配列番号１６１１のＬＣ　ＣＤＲ２および配列番号１６５１のＬＣ　ＣＤＲ３；または
(iv)ＢＣＭＡ－１５　ＣＡＲ(１３９１１４)の配列番号１５７３のＬＣ　ＣＤＲ１、配列番号１６１３のＬＣ　ＣＤＲ２および配列番号１６５３のＬＣ　ＣＤＲ３；および／または
(２)次のものの１つから選択される１、２または３重鎖(ＨＣ)ＣＤＲ：
(ｉ)ＢＣＭＡ－４　ＣＡＲ(１３９１０３)の配列番号１４４０のＨＣ　ＣＤＲ１、配列番号１４８０のＨＣ　ＣＤＲ２および配列番号１５２０のＨＣ　ＣＤＲ３；
(ii)ＢＣＭＡ－１０　ＣＡＲ(１３９１０９)の配列番号１４３９のＨＣ　ＣＤＲ１、配列番号１４７９のＨＣ　ＣＤＲ２および配列番号１５１９のＨＣ　ＣＤＲ３；
(iii)ＢＣＭＡ－１３　ＣＡＲ(１３９１１２)の配列番号１４５１のＨＣ　ＣＤＲ１、配列番号１４９１のＨＣ　ＣＤＲ２および配列番号１５３１のＨＣ　ＣＤＲ３；または
(iv)ＢＣＭＡ－１５　ＣＡＲ(１３９１１４)の配列番号１４５３のＨＣ　ＣＤＲ１、配列番号１４９３のＨＣ　ＣＤＲ２および配列番号１５３３のＨＣ　ＣＤＲ３
を含む。

【０６０６】

ある実施態様において、ここに記載するＣＡＲ分子(例えば、ＣＡＲ核酸またはＣＡＲポリペプチド)は、
(１)次のものから選択される１、２または３軽鎖(ＬＣ)ＣＤＲ：
(ｉ)ＢＣＭＡ－４　ＣＡＲ(１３９１０３)の配列番号１８００のＬＣ　ＣＤＲ１　配列番号１８４０のＬＣ　ＣＤＲ２および配列番号１８８０のＬＣ　ＣＤＲ３；
(ii)ＢＣＭＡ－１０　ＣＡＲ(１３９１０９)の配列番号１７９９のＬＣ　ＣＤＲ１、配列番号１８３９のＬＣ　ＣＤＲ２および配列番号１８７９のＬＣ　ＣＤＲ３；
(iii)ＢＣＭＡ－１３　ＣＡＲ(１３９１１２)の配列番号１８１１のＬＣ　ＣＤＲ１、配列番号１８５１のＬＣ　ＣＤＲ２および配列番号１８９１のＬＣ　ＣＤＲ３；または
(iv)ＢＣＭＡ－１５　ＣＡＲ(１３９１１４)の配列番号１８１３のＬＣ　ＣＤＲ１、配列番号１８５３のＬＣ　ＣＤＲ２および配列番号１８９３のＬＣ　ＣＤＲ３；および／または
(２)次のものの１つから選択される１、２または３重鎖(ＨＣ)ＣＤＲ：
(ｉ)ＢＣＭＡ－４　ＣＡＲ(１３９１０３)の配列番号１６８０のＨＣ　ＣＤＲ１、配列番号１７２０のＨＣ　ＣＤＲ２および配列番号１７６０のＨＣ　ＣＤＲ３；
(ii)ＢＣＭＡ－１０　ＣＡＲ(１３９１０９)の配列番号１６７９のＨＣ　ＣＤＲ１、配列番号１７１９のＨＣ　ＣＤＲ２および配列番号１７５９のＨＣ　ＣＤＲ３；

(iii)ＢＣＭＡ－１３　ＣＡＲ(１３９１１２)の配列番号１６９１のＨＣ　ＣＤＲ１、配列番号１７３１のＨＣ　ＣＤＲ２および配列番号１７７１のＨＣ　ＣＤＲ３；
(iv)ＢＣＭＡ－１５　ＣＡＲ(１３９１１４)の配列番号１６９３のＨＣ　ＣＤＲ１、配列番号１７３３のＨＣ　ＣＤＲ２および配列番号１７７３のＨＣ　ＣＤＲ３
を含む。

【０６０７】

ＣＡＲ分子の成分例：

リーダー(アミノ酸配列)(配列番号１９１９)
MALPVTALLLPLALLLHAARP
リーダー(核酸配列)(配列番号１９２０)
ATGGCCCTGCCTGTGACAGCCCTGCTGCTGCCTCTGGCTCTGCTGCTGCATGCCGCTAGACCC
ＣＤ８ヒンジ(アミノ酸配列)(配列番号１９２１)
TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD
ＣＤ８ヒンジ(核酸配列)(配列番号１９２２)
ACCACGACGCCAGCGCCGCGACCACCAACACCGGCGCCCACCATCGCGTCGCAGCCCCTGTCCCTGCGCCCAGAGGCGTG
CCGGCCAGCGGCGGGGGGCGCAGTGCACACGAGGGGGCTGGACTTCGCCTGTGAT
ＣＤ８膜貫通(アミノ酸配列)(配列番号１９２３)
IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC
ＣＤ８膜貫通(核酸配列)(配列番号１９２４)
ATCTACATCTGGGCGCCCTTGGCCGGGACTTGTGGGGTCCTTCTCCTGTCACTGGTTATCACCCTTTACTGC
KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL
４－１ＢＢ細胞内ドメイン(核酸配列)(配列番号１９２６)
AAACGGGGCAGAAAGAAACTCCTGTATATATTCAAACAACCATTTATGAGACCAGTACAAACTACTCAAGAGGAAGATGG
CTGTAGCTGCCGATTTCCAGAAGAAGAAGAAGGAGGATGTGAACTG
ＣＤ２８細胞内ドメイン(アミノ酸配列)(配列番号１９２７)
RSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS(配列番号１９２７)
ＣＤ２８細胞内ドメイン(ヌクレオチド配列)(配列番号１９２８)
AGGAGTAAGAGGAGCAGGCTCCTGCACAGTGACTACATGAACATGACTCCCCGCCGCCCCGGGCCCACCCGCAAGCATTA
CCAGCCCTATGCCCCACCACGCGACTTCGCAGCCTATCGCTCC(配列番号１９２８)
ＩＣＯＳ細胞内ドメイン(アミノ酸配列)(配列番号１９２９)
ＴＫＫＫＹＳＳＳＶＨＤＰＮＧＥＹＭＦＭＲＡＶＮＴＡＫＫＳＲＬＴＤＶＴＬ(配列番号１９２９)
ＩＣＯＳ細胞内ドメイン(ヌクレオチド配列)(配列番号１９３０)
ACAAAAAAGAAGTATTCATCCAGTGTGCACGACCCTAACGGTGAATACATGTTCATGAGAGCAGTGAACACAGCCAAAAA
ATCCAGACTCACAGATGTGACCCTA(配列番号１９３０)
ＣＤ３ゼータドメイン(アミノ酸配列)(配列番号１９３１)
RVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGER
RRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
ＣＤ３ゼータ(核酸配列)(配列番号１９３２)
AGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGCGTACAAGCAGGGCCAGAACCAGCTCTATAACGAGCTCAATCTAGG
ACGAAGAGAGGAGTACGATGTTTTGGACAAGAGACGTGGCCGGGACCCTGAGATGGGGGGAAAGCCGAGAAGGAAGAACC
CTCAGGAAGGCCTGTACAATGAACTGCAGAAAGATAAGATGGCGGAGGCCTACAGTGAGATTGGGATGAAAGGCGAGCGC
CGGAGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTACCAGGGTCTCAGTACAGCCACCAAGGACACCTACGACGCCCTTCACATGCA
GGCCCTGCCCCCTCGC
ＣＤ３ゼータドメイン(アミノ酸配列；NCBI Reference NM_000734.3)(配列番号１９３３)
RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGER
RRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
ＣＤ３ゼータ(核酸配列；NCBI Reference Sequence NM_000734.3)；(配列番号１９３４)
AGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGCGTACCAGCAGGGCCAG
AACCAGCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATGTTT

TGGACAAGAGACGTGGCCGGGACCCTGAGATGGGGGGAAAGCCGAGAAGGA
AGAACCCTCAGGAAGGCCTGTACAATGAACTGCAGAAAGATAAGATGGCGG
AGGCCTACAGTGAGATTGGGATGAAAGGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGC
ACGATGGCCTTTACCAGGGTCTCAGTACAGCCACCAAGGACACCTACGACGC
CCTTCACATGCAGGCCCTGCCCCCTCGC

ＩｇＧ４ヒンジ(アミノ酸配列)(配列番号１９３５)

ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGKM

【０６０８】

ある実施態様において、ＣＡＲ分子は、ここに記載するメソテリンＣＡＲ、例えば、引用により本明細書に包含させるＷＯ２０１５／０９０２３０号に記載のメソテリンＣＡＲを含む。ある実施態様において、メソテリンＣＡＲは、引用により本明細書に包含するＷＯ２０１５／０９０２３０号に示すまたは前記配列の何れかと実質的に同一の配列(例えば、前記メソテリンＣＡＲ配列の何れかと少なくとも８５％、９０％、９５％またはそれ以上同一)のアミノ酸を含むまたはヌクレオチド配列を有する。ある実施態様において、ＣＡＲ分子は、引用により本明細書に包含するＷＯ２０１５／０９０２３０号の表２～３のメソテリンＣＡＲまたは抗原結合ドメインまたはそれと実質的に同一の配列(例えば、それと少なくとも８５％、９０％、９５％またはそれ以上同一)を含む。メソテリンＣＡＲ分子および抗原結合ドメインをコードするアミノ酸およびヌクレオチド配列(例えば、１、２、３ＶＨ　ＣＤＲ；およびKabatまたはChothiaの１、２、３ＶＬ　ＣＤＲを含む)は、ＷＯ２０１５／０９０２３０号に明記される。

【０６０９】

ある実施態様において、ＣＡＲ分子は、ここに記載するＣＬＬ１　ＣＡＲ、例えば、引用により本明細書に包含するＵＳ２０１６／００５１６５１Ａ１号に記載のＣＬＬ１　ＣＡＲを含む。ある実施態様において、ＣＬＬ１　ＣＡＲは、引用により本明細書に包含するＵＳ２０１６／００５１６５１Ａ１号に示すまたは前記配列の何れかと実質的に同一の配列(例えば、前記ＣＬＬ１　ＣＡＲ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％またはそれ以上同一)のアミノ酸を含むまたはヌクレオチド配列を有する。

【０６１０】

他の実施態様において、ＣＬＬ１　ＣＡＲは、引用により本明細書に包含させるＷＯ２０１６／０１４５３５号の表２のＣＡＲ分子または抗原結合ドメインまたは前記配列の何れかと実質的に同一の配列(例えば、前記ＣＬＬ１　ＣＡＲ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％またはそれ以上同一)を含む。ＣＬＬ－１　ＣＡＲ分子および抗原結合ドメインをコードするアミノ酸およびヌクレオチド配列(例えば、１、２、３ＶＨ　ＣＤＲ；およびKabatまたはChothiaの１、２、３ＶＬ　ＣＤＲを含む)は、ＷＯ２０１６／０１４５３５号に明記される。

【０６１１】

ある実施態様において、ＣＡＲ分子は、ここに記載するＣＤ３３　ＣＡＲ、例えば、引用により本明細書に包含させるＵＳ２０１６／００９６８９２Ａ１号に記載のＣＤ３３　ＣＡＲを含む。ある実施態様において、ＣＤ３３　ＣＡＲは、引用により本明細書に包含させるＵＳ２０１６／００９６８９２Ａ１号に示すまたは前記配列の何れかと実質的に同一の配列(例えば、前記ＣＤ３３　ＣＡＲ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％またはそれ以上同一)のアミノ酸を含むまたはヌクレオチド配列を有する。他の実施態様において、ＣＤ３３　ＣＡＲまたはその抗原結合ドメインは、引用により本明細書に包含させるＷＯ２０１６／０１４５７６号の表２または９のＣＡＲ分子(例えば、ＣＡＲ３３－１～ＣＡＲ－３３－９の何れか)または抗原結合ドメインまたは前記配列の何れかと実質的に同一の配列(例えば、前記ＣＤ３３　ＣＡＲ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％またはそれ以上同一)を含み得る。ＣＤ３３　ＣＡＲ分子および抗原結合ドメインをコードするアミノ酸およびヌクレオチド配列(例えば、１、２、３ＶＨ　ＣＤＲ；およびKabat

またはChothiaの１、２、３ＶＬ　ＣＤＲを含む)は、ＷＯ２０１６／０１４５７６号に明記される。

【０６１２】

ある実施態様において、ＣＡＲ分子は、ここに記載するＣＤ１２３　ＣＡＲ、例えば、何れも引用により本明細書に包含させるＵＳ２０１４／０３２２２１２Ａ１号またはＵＳ２０１６／００６８６０１Ａ１号に記載のＣＤ１２３　ＣＡＲを含む。ある実施態様において、ＣＤ１２３　ＣＡＲは、何れも引用により本明細書に包含させるＵＳ２０１４／０３２２２１２Ａ１号またはＵＳ２０１６／００６８６０１Ａ１号に示すまたは前記配列の何れかと実質的に同一の配列(例えば、前記ＣＤ１２３　ＣＡＲ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％またはそれ以上同一)のアミノ酸を含むまたはヌクレオチド配列を有する。ある実施態様において、ＣＡＲ分子は、引用により本明細書に包含するＷＯ２０１４／１３０６３５号の表１～２によるＣＤ１２３　ＣＡＲ(例えば、ＣＡＲ１～ＣＡＲ８の何れか)または抗原結合ドメインまたはそれと実質的に同一の配列(例えば、前記ＣＤ１２３　ＣＡＲ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％またはそれ以上同一)を含む。ＣＤ１２３　ＣＡＲ分子および抗原結合ドメインをコードするアミノ酸およびヌクレオチド配列(例えば、１、２、３ＶＨ　ＣＤＲ；およびKabatまたはChothiaの１、２、３ＶＬ　ＣＤＲを含む)は、ＷＯ２０１４／１３０６３５号に明記される。

【０６１３】

他の実施態様において、ＣＡＲ分子は、ＣＤ１２３　ＣＡＲは、引用により本明細書に包含させる、ＷＯ２０１６／０２８８９６号の表２、６および９によるＣＡＲ分子(例えば、ＣＡＲ１２３－１～ＣＡＲ１２３－４およびｈｚＣＡＲ１２３－１～ｈｚＣＡＲ１２３－３２の何れか)または抗原結合ドメインまたはそれと実質的に同一の配列(例えば、前記ＣＤ１２３　ＣＡＲ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％またはそれ以上同一)を含む。ＣＤ１２３　ＣＡＲ分子および抗原結合ドメインをコードするアミノ酸およびヌクレオチド配列(例えば、１、２、３ＶＨ　ＣＤＲ；およびKabatまたはChothiaの１、２、３ＶＬ　ＣＤＲを含む)は、ＷＯ２０１６／０２８８９６号に明記される。

【０６１４】

ある実施態様において、ＣＡＲ分子は、ここに記載するＥＧＦＲｖIII　ＣＡＲ分子、例えば、引用により本明細書に包含するＵＳ２０１４／０３２２２７５Ａ１号に記載のＥＧＦＲｖIII　ＣＡＲを含む。ある実施態様において、ＥＧＦＲｖIII　ＣＡＲは、引用により本明細書に包含するＵＳ２０１４／０３２２２７５Ａ１号に示すまたは前記配列の何れかと実質的に同一の配列(例えば、前記ＥＧＦＲｖIII　ＣＡＲ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％またはそれ以上同一)のアミノ酸を含むまたはヌクレオチド配列を有する。ある実施態様において、ＣＡＲ分子は、引用により本明細書に包含するＷＯ２０１４／１３０６５７の表２または配列番号１１のＥＧＦＲｖIII　ＣＡＲまたは抗原結合ドメインまたはそれと実質的に同一の配列(例えば、それと少なくとも８５％、９０％、９５％またはそれ以上同一)を含む。ＥＧＦＲｖIII　ＣＡＲ分子および抗原結合ドメインをコードするアミノ酸およびヌクレオチド配列(例えば、１、２、３ＶＨ　ＣＤＲ；およびKabatまたはChothiaの１、２、３ＶＬ　ＣＤＲを含む)は、ＷＯ２０１４／１３０６５７号に明記される。

【０６１５】

他の実施態様において、ＣＡＲ分子は、ＧＦＲアルファ－４　ＣＡＲを含み、例えば、引用により本明細書に包含させるＷＯ２０１６／０２５８８０号の表２のＣＡＲ分子または抗原結合ドメインまたは前記配列の何れかと実質的に同一の配列(例えば、前記ＧＦＲアルファ－４配列と少なくとも８５％、９０％、９５％またはそれ以上同一)を含み得る。ＧＦＲアルファ－４　ＣＡＲ分子および抗原結合ドメインをコードするアミノ酸およびヌクレオチド配列(例えば、１、２、３ＶＨ　ＣＤＲ；およびKabatまたはChothiaの１、２、３ＶＬ　ＣＤＲを含む)は、ＷＯ２０１６／０２５８８０号に明記される。

【０６１６】

阻害ドメイン

ある実施態様において、ベクターは、ＣＡＲ、例えば、ここに記載するＣＡＲをコードする核酸配列およびｉｎｈＫＩＲ細胞質ドメイン；膜貫通ドメイン、例えば、ＫＩＲ膜貫通ドメイン；および阻害剤細胞質ドメイン、例えば、ＩＴＩＭドメイン、例えば、ｉｎｈＫＩＲ　ＩＴＩＭドメインを含む阻害分子をコードする核酸配列を含む。ある実施態様において、阻害分子は天然に存在するｉｎｈＫＩＲであるかまたは天然に存在するｉｎｈＫＩＲと少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９５％または９９％相同性を共有するかまたは１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５または２０残基を超えて異ならない。

【０６１７】

ある実施態様において、阻害分子をコードする核酸配列は、ＳＬＡＭファミリー細胞質ドメイン；膜貫通ドメイン、例えば、ＳＬＡＭファミリー膜貫通ドメイン；および阻害剤細胞質ドメイン、例えば、ＳＬＡＭファミリードメイン、例えば、ＳＬＡＭファミリーＩＴＩＭドメインを含む。ある実施態様において、阻害分子は、天然に存在するＳＬＡＭファミリーメンバーであるかまたは天然に存在するＳＬＡＭファミリーメンバーと少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９５％または９９％相同性を共有するかまたは１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５または２０残基を超えて異ならない。

【０６１８】

ある実施態様において、ベクターは、インビトロ転写ベクター、例えば、ここに記載する核酸分子のＲＮＡを転写するベクターである。ある実施態様において、ベクターにおける核酸配列は、さらに、ポリ(Ａ)テイル、例えば、ポリＡテイルを含む。ある実施態様において、ベクターにおける核酸配列は、さらに、例えば、ヒトベーターグロブリン由来３’ＵＴＲの少なくとも一反復を含む、３’ＵＴＲ、例えば、ここに記載の３’ＵＴＲを含む。ある実施態様において、ベクターにおける核酸配列は、さらに、プロモーター、例えば、Ｔ２Ａプロモーターを含む。

【０６１９】

プロモーター

ある実施態様において、ベクターは、さらに、プロモーターを含む。ある実施態様において、プロモーターは、ＥＦ－１プロモーター、ＣＭＶ　ＩＥ遺伝子プロモーター、ＥＦ－１αプロモーター、ユビキチンＣプロモーターまたはホスホグリセリン酸キナーゼ(ＰＧＫ)プロモーターから選択される。ある実施態様において、プロモーターは、ＥＦ－１プロモーターである。ある実施態様において、ＥＦ－１プロモーターは、配列番号１の配列を含む。

【０６２０】

宿主細胞

上記のとおり、ある態様において、本発明は、ここに記載する核酸分子、キメラポリペプチド分子またはベクターを含む、細胞、例えば、免疫エフェクター細胞(例えば、細胞の集団、例えば、免疫エフェクター細胞の集団)に関する。

【０６２１】

本発明のある態様において、免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞は、Ficoll™分離などの当業者に知られる任意の多数の技法を使用して、対象から採取した１単位の血液から得ることができる。ある好ましい態様において、個体の循環血からの細胞は、アフェレーシスにより得る。アフェレーシス産物は、一般に、Ｔ細胞、単球、顆粒球、Ｂ細胞、他の有核白血球を含むリンパ球、赤血球および血小板を含む。ある態様において、アフェレーシスにより採取した細胞は血漿フラクションを除去するために洗浄してよく、所望により、細胞をその後の処理段階に適する緩衝液または媒体に入れてよい。ある実施態様において、細胞は、リン酸緩衝化食塩水(ＰＢＳ)で洗浄される。別の実施態様において、洗浄溶液はカルシウムを欠き、マグネシウムを欠いてよくまたは全てではないにしても大部分の二価カチオンを欠く。

【０６２２】

カルシウム非存在下の初期活性化手順は、活性化を増強させ得る。当業者には容易に認識されるとおり、洗浄手順は当業者に既知の方法により達成でき、例えば、製造業者の指示に従い、半自動化“フロースルー”遠心分離(例えば、Cobe 2991 cell processor、Baxter CytoMateまたはHaemonetics Cell Saver 5)を使用するなどである。洗浄後、細胞を、例えば、無Ｃａ、無ＭｇＰＢＳ、PlasmaLyte Aまたは緩衝剤を伴うまたは伴わない他の食塩水溶液に、再懸濁し得る。あるいは、アフェレーシスサンプルの望ましくない成分を除去し、細胞を培養培地に直接再懸濁してよい。

【０６２３】

本出願の方法は、５％以下、例えば２％のヒトＡＢ血清を含む培養培地条件を利用でき、既知培養培地条件および組成物、例えばSmith et al., “Ex vivo expansion of human T cells for adoptive immunotherapy using the novel Xeno-free CTS Immune Cell Serum Replacement” Clinical & Translational Immunology (2015) 4, e31; doi:10.1038/cti.2014.31に記載のものを用いることは認識される。培養培地は、さらに、ここに記載する、１以上、例えば、１つのＬＳＤ１阻害剤を含み得る。

【０６２４】

ある態様において、Ｔ細胞は、例えば、PERCOLLTM勾配による遠心または向流遠心溶出法による、赤血球の溶解および単球の枯渇により、末梢血リンパ球から単離される。単離したら、細胞を、例えば、エクスビボで、ここに記載するＬＳＤ１阻害剤と接触させ得る。

【０６２５】

ここに記載する方法は、例えば、ここに記載する、例えば、陰性選択技法を使用する、例えば、免疫エフェクター細胞の特異的亜集団、例えば、Ｔ制御細胞枯渇集団、ＣＤ２５＋枯渇細胞であるＴ細胞の選択を含み得る。好ましくは、Ｔ制御枯渇細胞の集団は、３０％、２５％、２０％、１５％、１０％、５％、４％、３％、２％、１％未満のＣＤ２５＋細胞を含む。選択の前または後何れでも、細胞を、例えば、エクスビボで、ここに記載するＬＳＤ１阻害剤と接触させ得る。

【０６２６】

ある実施態様において、Ｔ制御細胞、例えば、ＣＤ２５＋Ｔ細胞は、抗ＣＤ２５抗体またはそのフラグメントまたはＣＤ２５結合リガンド、ＩＬ－２を使用して、集団から除去される。ある実施態様において、抗ＣＤ２５抗体またはそのフラグメントまたはＣＤ２５結合リガンドを、基質、例えば、ビーズにコンジュゲートするかまたは基質、例えば、ビーズに他の方法でコートする。ある実施態様において、抗ＣＤ２５抗体またはそのフラグメントを、ここに記載する基質とコンジュゲートする。

【０６２７】

ある実施態様において、Ｔ制御細胞、例えば、ＣＤ２５＋Ｔ細胞を、ＭｉｌｔｅｎｙｉＴＭの枯渇試薬を使用して集団から除去する。ある実施態様において、細胞対ＣＤ２５枯渇試薬比は１ｅ７細胞対２０uLまたは１ｅ７細胞対１５uLまたは１ｅ７細胞対１０uLまたは１ｅ７細胞対５uLまたは１ｅ７細胞対２.５uLまたは１ｅ７細胞対１.２５uLである。ある実施態様において、例えば、Ｔ制御細胞、例えば、ＣＤ２５＋枯渇のために、５億細胞／ml超を使用する。さらなる態様において、６億、７億、８億または９億細胞／mlの細胞濃度を使用する。

【０６２８】

ある実施態様において、枯渇する免疫エフェクター細胞の集団は、約6×10^{9} ＣＤ２５＋Ｔ細胞を含む。他の態様において、枯渇する免疫エフェクター細胞の集団は、約1×10^{9}～1×10^{10} ＣＤ２５＋Ｔ細胞およびその間の任意の整数を含む。ある実施態様において、得られた集団Ｔ制御枯渇細胞は、2×10^{9}またはそれ以下のＴ制御細胞、例えば、ＣＤ２５＋細胞を有する(例えば、1×10^{9}、5×10^{8}、1×10^{8}、5×10^{7}、1×10^{7}またはそれ以下のＣＤ２５＋細胞)。

【０６２９】

ある実施態様において、Ｔ制御細胞、例えば、ＣＤ２５＋細胞は、例えば、チュービン

グ１６２－０１などの枯渇チュービングセットを伴うCliniMAC系を使用して,集団から除去する。ある実施態様において、CliniMAC系は、例えば、DEPLETION2.1などの、枯渇設定で流す。

【０６３０】

特定の理論に拘束されることを望まないが、アフェレーシス前またはＣＡＲ発現細胞産物産生前の対象における免疫細胞の陰性レギュレーターの減少(例えば、望まない免疫細胞、例えば、T_{REG}細胞の数の減少)は、対象の再発のリスクを減少し得る。例えば、T_{REG}細胞を枯渇させる方法は、当分野で知られる。T_{REG}細胞を枯渇させる方法は、シクロホスファミド、抗ＧＩＴＲ抗体(ここに記載する抗ＧＩＴＲ抗体)、ＣＤ２５枯渇およびこれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない。これらの方法を、免疫エフェクター細胞の集団とここに記載するＬＳＤ１阻害剤の接触を含む製造方法と組み合わせ得る。

【０６３１】

ある実施態様において、製造方法は、ＣＡＲ発現細胞製造前に、T_{REG}細胞の数の減少(例えば、枯渇)をすることを含む。例えば、製造方法は、例えば、ＣＡＲ発現細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)産物製造前に、サンプル、例えば、アフェレーシスサンプルと抗ＧＩＴＲ抗体および／または抗ＣＤ２５抗体(またはそのフラグメントまたはＣＤ２５結合リガンド)を接触させ、例えば、T_{REG}細胞を枯渇させることを含む。これらの方法を、免疫エフェクター細胞の集団とここに記載するＬＳＤ１阻害剤の接触を含む製造方法と組み合わせ得る。

【０６３２】

ある実施態様において、対象をＣＡＲ発現細胞産物製造前の細胞の採取前にT_{REG}細胞を減少させる１以上の治療で前処置し、それにより対象がＣＡＲ発現細胞処置から再発するリスクを減少させる。ある実施態様において、T_{REG}細胞を枯渇させる方法は、対象へのシクロホスファミド、抗ＧＩＴＲ抗体、ＣＤ２５枯渇またはこれらの組み合わせの１以上の投与を含むが、これらに限定されない。シクロホスファミド、抗ＧＩＴＲ抗体、ＣＤ２５枯渇またはこれらの組み合わせの１以上の投与は、ＣＡＲ発現細胞産物点滴の前、途中または後に行ってよい。これらの方法を、免疫エフェクター細胞の集団とここに記載するＬＳＤ１阻害剤の接触を含む製造方法と組み合わせ得る。

【０６３３】

ある実施態様において、対象をＣＡＲ発現細胞産物製造前の細胞の採取前にシクロホスファミドで前処理し、それにより対象がＣＡＲ発現細胞処置から再発するリスクを減少させる。ある実施態様において、対象をＣＡＲ発現細胞産物製造前の細胞の採取前に抗ＧＩＴＲ抗体で前処理し、それにより対象がＣＡＲ発現細胞処置から再発するリスクを減少させる。これらの方法を、免疫エフェクター細胞の集団とここに記載するＬＳＤ１阻害剤の接触を含む製造方法と組み合わせ得る。

【０６３４】

ある実施態様において、除去する細胞の集団は、制御Ｔ細胞または腫瘍細胞ではなく、ＣＡＲＴ細胞の増大および／または機能に他に負に影響する細胞、例えばＣＤ１４、ＣＤ１１ｂ、ＣＤ３３、ＣＤ１５または免疫抑制性の可能性のある細胞により発現される他のマーカーを発現する細胞である。ある実施態様において、このような細胞は、制御Ｔ細胞および／または腫瘍細胞と同時にまたは該枯渇後にまたは他の順番で除去されることが想定される。

【０６３５】

ここに記載する方法は、１以上の選択手順、例えば、１以上の枯渇手順を含み得る。陰性選択によるＴ細胞集団の富化は、例えば、陰性選択される細胞特有の表面マーカーに対する抗体の組み合わせにより達成され得る。ある方法は、陰性選択される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、陰性磁気免疫粘着性またはフローサイトメトリーによる細胞選別および／または選択である。例えば、陰性選択により$CD4^+$細胞を富化するために、モノクローナル抗体カクテルは、ＣＤ１４、

ＣＤ２０、ＣＤ１１ｂ、ＣＤ１６、ＨＬＡ－ＤＲおよびＣＤ８に対する抗体を含み得る。これらの段階を、免疫エフェクター細胞の集団とここに記載するＬＳＤ１阻害剤の接触を含む製造方法と組み合わせ得る。

【０６３６】

ここに記載する方法は、さらに腫瘍抗原、例えば、ＣＤ２５を含まない腫瘍抗原、例えば、ＣＤ１９、ＣＤ３０、ＣＤ３８、ＣＤ１２３、ＣＤ２０、ＣＤ１４またはＣＤ１１ｂを発現する細胞を集団から除去し、それによりＣＡＲ、例えば、ここに記載するＣＡＲの発現に適するＴ制御枯渇、例えば、ＣＤ２５＋枯渇および腫瘍抗原枯渇細胞お集団を提供することを含み得る。ある実施態様において、腫瘍抗原発現細胞は、Ｔ制御、例えば、ＣＤ２５＋細胞と同時に除去される。例えば、抗ＣＤ２５抗体またはそのフラグメントおよび抗腫瘍抗原抗体またはそのフラグメントは、細胞または抗ＣＤ２５抗体もしくはそのフラグメントの除去に使用し得るのと同じ基質、例えば、ビーズに結合してよくまたは抗腫瘍抗原抗体もしくはそのフラグメントは、異なるビーズに結合してよく、その混合物を細胞除去に使用し得る。他の実施態様において、Ｔ制御細胞、例えば、ＣＤ２５＋細胞除去および腫瘍抗原発現細胞除去は逐次的であり、例えば、何れの順番で実施してもよい。これらの段階を、免疫エフェクター細胞の集団とここに記載するＬＳＤ１阻害剤の接触を含む製造方法と組み合わせ得る。

【０６３７】

また提供されるのはＴ制御枯渇、例えば、ＣＤ２５＋枯渇細胞およびチェックポイント阻害剤枯渇細胞、例えば、ＰＤ１＋、ＬＡＧ３＋および／またはＴＩＭ３＋枯渇細胞の集団を提供することを含む方法。チェックポイント阻害剤の例は、Ｂ７－Ｈ１、Ｂ７－１、ＣＤ１６０、Ｐ１Ｈ、２Ｂ４、ＰＤ１、ＴＩＭ３、ＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡＣＡＭ－３および／またはＣＥＡＣＡＭ－５)、ＬＡＧ３、ＴＩＧＩＴ、ＣＴＬＡ－４、ＢＴＬＡおよびＬＡＩＲ１を含む。ある実施態様において、チェックポイント阻害剤発現細胞は、Ｔ制御、例えば、ＣＤ２５＋細胞と同時に除去される。例えば、抗ＣＤ２５抗体またはそのフラグメントおよび抗チェックポイント阻害剤抗体またはそのフラグメントを、細胞または抗ＣＤ２５抗体またはそのフラグメントの除去に使用し得るのと同じビーズに結合してよくおよび抗チェックポイント阻害剤抗体またはそのフラグメントを別のビーズの結合し、その混合物を細胞の除去に使用し得る。他の実施態様において、Ｔ制御細胞、例えば、ＣＤ２５＋細胞の除去およびチェックポイント阻害剤発現細胞の除去は逐次的であり、例えば、何れの順番で実施してもよい。これらの段階を、免疫エフェクター細胞の集団とここに記載するＬＳＤ１阻害剤の接触を含む製造方法と組み合わせ得る。

【０６３８】

ここに記載する方法は、陽性選択段階を含む。例えば、Ｔ細胞を抗ＣＤ３／抗ＣＤ２８(例えば、３ｘ２８)コンジュゲートビーズとのインキュベーションにより単離し得る。ある実施態様において、時間は約３０分である。さらなる実施態様において、時間は、３０分～３６時間以上の範囲およびその間の全ての整数値である。さらなる実施態様において、時間は少なくとも１時間、２時間、３時間、４時間、５時間または６時間である。さらに他の実施態様において、時間は１０～２４時間、例えば、２４時間。長いインキュベーション時間を、腫瘍組織からのまたは免疫不全個体からの腫瘍浸潤性リンパ球(ＴＩＬ)単離におけるように、他の細胞型と比較してＴ細胞が少ないあらゆる状況において、Ｔ細胞単離に使用できる。さらに、長いインキュベーション時間は、ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞の捕捉効率を上げ得る。それ故に、単にＴ細胞がＣＤ３／ＣＤ２をビーズと結合させる時間を短くまたは長くすることによりおよび／またはビーズ対Ｔ細胞比を挙げるまたは下げることにより(さらにここに記載)、Ｔ細胞の亜集団が、培養開示時または該過程の他の時点で優勢に選択され得る。さらに、ビーズまたは他の表面上の抗ＣＤ３および／または抗ＣＤ２８抗体の比を挙げるまたは下げることにより、Ｔ細胞の亜集団が、培養開示時または他の所望の時点で優性に選択され得る。これらの段階を、免疫エフェクター細胞の集団とここに記載するＬＳＤ１阻害剤の接触を含む製造方法と組み合わせ得る。

【０６３９】
ある実施態様において、Ｔ細胞集団は、ＩＦＮ－γ、ＴＮＦα、ＩＬ－１７Ａ、ＩＬ－２、ＩＬ－３、ＩＬ－４、ＧＭ－ＣＳＦ、ＩＬ－１０、ＩＬ－１３、グランザイムＢおよびパーフォリンまたは他の適切な分子、例えば、他のサイトカインの１以上を発現するように選択され得る。細胞発現をスクリーニングする方法は、例えば、ＰＣＴ公開ＷＯ２０１３／１２６７１２号に記載の方法により決定され得る。
【０６４０】
陽性または陰性選択による所望の細胞の集団の単離のために、細胞および表面(例えば、ビーズなどの粒子)の濃度を変えてよい。ある態様において、ビーズおよび細胞が混合される容積を顕著に減らし(例えば細胞濃度を増加させ)、細胞およびビーズの最大接触を確実にすることが望ましいことがある。例えば、ある態様において、１００億細胞／ml、９０億／ml、８０億／ml、７０億／ml、６０億／mlまたは５０億／mlの濃度を使用する。ある態様において、１０億細胞／mlの濃度を使用する。さらにある態様において、７５００万、８０００万、８５００万、９０００万、９５００万または１億細胞／mlの細胞濃度を使用する。さらなる態様において、１億２５００万または１億５０００万細胞／ml濃度が使用され得る。
【０６４１】
高濃度の使用は、細胞収率、細胞活性化および細胞増大の増加をもたらし得る。さらに、高細胞濃度の使用は、ＣＤ２８陰性Ｔ細胞などの目的の標的抗原を弱く発現し得る細胞または多くの腫瘍細胞が存在するサンプル(例えば、白血病性血液、腫瘍組織など)からの効率的捕捉を可能とする。このような細胞の集団は治療価値を有し、得ることが望まれ得る。例えば、高濃度の細胞の使用は、通常弱いＣＤ２８発現であるＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞の効率的選択を可能とする。
【０６４２】
関連態様において、低濃度の細胞を使用することが望ましいことがある。Ｔ細胞および表面(例えば、ビーズなどの粒子)の混合物を顕著に希釈することにより、粒子と細胞の相互作用が最小化される。これは、粒子に結合する所望の抗原が高い量で発現される細胞について選択される。例えば、ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞はＣＤ２８を抗レベルで発現し、希釈濃度でＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞より効率的に捕捉される。ある態様において、使用する細胞の濃度は、５×１０^{6}／mlである。他の態様において、使用する濃度は約１×１０^{5}／ml～１×１０^{6}／mlおよびその間の任意の整数であり得る。
【０６４３】
他の態様において、細胞を、回転機上で種々の時間、種々の速度で、２～１０℃または室温でインキュベートし得る。
【０６４４】
刺激のためのＴ細胞も洗浄手順後凍結させ得る。理論に拘束されることを望まないが、凍結およびその後の解凍手順は、細胞集団における顆粒球およびある程度単球の除去により、より均一な産物を提供する。血漿および血小板を除去する洗浄手順後、細胞を凍結溶液に懸濁させ得る。多くの凍結溶液およびパラメータが当分野で知られ、この状況において有用であるが、ある方法は、２０％ＤＭＳＯおよび８％ヒト血清アルブミンを含むＰＢＳまたは１０％Dextran 40および５％デキストロース、２０％ヒト血清アルブミンおよび７.５％ＤＭＳＯまたは３１.２５％Plasmalyte-A、３１.２５％デキストロース５％、０.４５％ＮａＣｌ、１０％Dextran 40および５％デキストロース、２０％ヒト血清アルブミンおよび７.５％ＤＭＳＯを含む培養培地または例えば、HespanおよびPlasmaLyte Aを含む他の適当な細胞凍結培地の使用を含む地、次いで細胞を１°／分の速度で－８０℃まで凍結させ、液体窒素保存貯蔵タンクの気化層で保存する。制御凍結の他の方法ならびに即時に－２０℃または液体窒素での未制御凍結を使用し得る。
【０６４５】
ある態様において、凍結保存細胞を、ここに記載のとおり解凍および洗浄し、本発明の方法を使用する活性化前に１時間、室温で休息させる。

【０６４６】
本発明においてまた企図されるのは、ここに記載する増大細胞が必要であるときより前の時点での、対象からのサンプルまたはアフェレーシス産物の採取である。すなわち、増大させる細胞の起源を必要な任意の時点で採取し、Ｔ細胞などの所望の細胞を、ここに記載の免疫エフェクター細胞治療から利益を受ける任意の数の疾患または状態の免疫エフェクター細胞治療における後の使用のために単離および凍結し得る。ある態様において、血液サンプルまたはアフェレーシスは、一般に健常対象から採る。ある態様において、血液サンプルまたはアフェレーシは、全般的に健常であり、疾患を発症するリスクがあるが、まだ疾患を発症していない対象から採取し、目的の細胞を単離し、後の使用のために凍結する。ある態様において、Ｔ細胞は、増大され、凍結され、後の時点で使用され得る。ある態様において、サンプルを、ここに記載する特定の疾患の診断直後であって、如何なる処置も未だなされていない患者から採る。さらなる態様において、細胞を、ナタリズマブ、エファリズマブ、抗ウイルス剤、化学療法、放射線、シクロスポリン、アザチオプリン、メトトレキサート、ミコフェノレートおよびＦＫ５０６などの免疫抑制剤、抗体またはキャンパス、抗ＣＤ３抗体、シトキサン、フルダラビン、シクロスポリン、ＦＫ５０６、ラパマイシン、ミコフェノール酸、ステロイド、ＦＲ９０１２２８および照射などの他の免疫排除剤などの薬剤での処置を含むが、これらに限定されない、多くの関連処置モダリティを実施する前の対象からの血液サンプルまたはアフェレーシスから単離する。

【０６４７】
本発明のさらなる態様において、Ｔ細胞を、機能的Ｔ細胞を対象に残す処置後に直接患者から得る。これに関して、ある癌処置、特に免疫系を損傷させる薬物での処置後、患者が通常該処置から回復する期間の直後に得られるＴ細胞の品質が、エクスビボで増大する能力について最適または改善され得ることが観察されている。同様に、ここに記載する方法を使用するエクスビボ操作後、これらの細胞は、生着およびインビボ増大が増大する好ましい状態にあり得る。それ故に、この回復相の間に、Ｔ細胞、樹状細胞または造血系譜の他の細胞を含む血液細胞を採取することが、本発明の状況において企図される。さらに、ある態様において、動員(例えば、ＧＭ－ＣＳＦでの動員)およびコンディショニングレジメンを、特に、治療後の一定の時間枠の間、特定の細胞型再増殖、再循環、再生および／または増大を指示する、対象における条件を作るために使用し得る。細胞型の例は、Ｔ細胞、Ｂ細胞、樹状細胞および免疫系の他の細胞を含む。

【０６４８】
ある実施態様において、ＣＡＲ分子、例えば、ここに記載するＣＡＲ分子を発現する免疫エフェクター細胞は、ＬＳＤ１阻害剤を受けている対象から得る。ある実施態様において、ＣＡＲを発現するように改変される免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞の集団は、対象においてまたは対象から採取したＰＤ１陰性免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞のレベルまたはＰＤ１陰性免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞／ＰＤ１陽性免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞比が、少なくとも一過性に、増加するように、ＬＳＤ１阻害剤の十分な時間後または十分な投与後採取される。

【０６４９】
他の実施態様において、ＣＡＲを発現するように改変されているまたは改変される免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞の集団を、ＰＤ１陰性免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞の数の増加またはＰＤ１陰性免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞／ＰＤ１陽性免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞の比の増加をさせる量のＬＳＤ１阻害剤と接触させることにより、エクスビボで処置し得る。

【０６５０】
ある実施態様において、Ｔ細胞集団はジアグリセロールキナーゼ(ＤＧＫ)欠損である。ＤＧＫ欠損細胞は、ＤＧＫ　ＲＮＡまたはタンパク質を発現しないまたはＤＧＫ活性が低減もしくは阻害されている細胞を含む。ＤＧＫ欠損細胞は、例えば、ＤＧＫ発現を低減または阻止するＲＮＡ干渉剤、例えば、ｓｉＲＮＡ、ｓｈＲＮＡ、ｍｉＲＮＡを投与する、遺伝的試みにより産生され得る。あるいは、ＤＧＫ欠損細胞は、ここに記載するＤＧＫ阻

害剤での処置により産生され得る。

【０６５１】

ある実施態様において、Ｔ細胞集団はＩｋａｒｏｓ欠損である。Ｉｋａｒｏｓ欠損細胞は、Ｉｋａｒｏｓ　ＲＮＡまたはタンパク質を発現しないまたはＩｋａｒｏｓ活性が低減もしくは阻害されている細胞を含み、Ｉｋａｒｏｓ欠損細胞は、例えば、Ｉｋａｒｏｓ発現を低減または阻止するＲＮＡ干渉剤、例えば、ｓｉＲＮＡ、ｓｈＲＮＡ、ｍｉＲＮＡを投与する、遺伝的試みにより産生され得る。あるいは、Ｉｋａｒｏｓ欠損細胞は、Ｉｋａｒｏｓ阻害剤、例えば、レナリドマイドでの処置により産生され得る。

【０６５２】

ある実施態様において、Ｔ細胞集団はＤＧＫ欠損およびＩｋａｒｏｓ欠損であり、例えば、ＤＧＫおよびＩｋａｒｏｓを発現しないまたはＤＧＫおよびＩｋａｒｏｓ活性が低減もしくは阻害されている。このようなＤＧＫおよびＩｋａｒｏｓ欠損細胞は、ここに記載する方法の何れかにより産生され得る。

【０６５３】

ある実施態様において、ＮＫ細胞は、対象から得られる。他の実施態様において、ＮＫ細胞は、ＮＫ細胞株、例えば、ＮＫ－９２細胞株(Conkwest)である。

【０６５４】

さらなる発現剤

他の実施態様において、ここに記載するＣＡＲ発現免疫エフェクター細胞は、さらに他の薬剤、例えば、ＣＡＲ発現細胞の活性を増強できる薬剤を発現し得る。例えば、ある実施態様において、薬剤は、阻害分子を阻害する薬剤であり得る。阻害分子の例は、例えば、ここに記載する、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＣＴＬＡ－４、ＴＩＭ－３、ＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡＣＡＭ－３および／またはＣＥＡＣＡＭ－５)、ＬＡＧ－３、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４およびＴＧＦベータを含む。ある実施態様において、阻害分子を阻害する薬剤は、細胞、例えば、ここに記載する細胞内シグナル伝達ドメインに正のシグナルを提供する第二ポリペプチドと結合する第一ポリペプチド、例えば、阻害分子を含む。ある実施態様において、薬剤は、例えば、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＣＴＬＡ－４、ＴＩＭ－３、ＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡＣＡＭ－３および／またはＣＥＡＣＡＭ－５)、ＬＡＧ－３、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４またはＴＧＦベータまたはこれら何れかのフラグメントなどの阻害分子の第一ポリペプチドおよびここに記載する細胞内シグナル伝達ドメイン(例えば、共刺激ドメイン(例えば、例えば、ここに記載する４１ＢＢ、ＣＤ２７またはＣＤ２８)および／または一次シグナル伝達ドメイン(例えば、ここに記載するＣＤ３ゼータシグナル伝達ドメイン)を含む)である第二ポリペプチドを含む。ある実施態様において、薬剤は、ＰＤ－１またはそのフラグメントの第一ポリペプチドおよびここに記載する細胞内シグナル伝達ドメイン(例えば、ここに記載するＣＤ２８、ＣＤ２７、ＯＸ４０または４－ＩＢＢシグナル伝達ドメインおよび／またはここに記載するＣＤ３ゼータシグナル伝達ドメイン)の第二ポリペプチドを含む。

【０６５５】

ある実施態様において、ここに記載するＣＡＲ発現免疫エフェクター細胞はさらに第二ＣＡＲ、例えば、同じ標的(例えば、上記標的)に対するまたは異なる標的に対する、例えば、異なる抗原結合ドメインを含む第二ＣＡＲを含み得る。ある実施態様において、第二ＣＡＲは、第一ＣＡＲの標的と同じ癌細胞型に発現される標的に対する抗原結合ドメインを含む。ある実施態様において、ＣＡＲ発現免疫エフェクター細胞は、第一抗原を標的とし、共刺激シグナル伝達ドメインを有するが、一次シグナル伝達ドメインを有しない細胞内シグナル伝達ドメインを含む第一ＣＡＲおよび第二の、異なる抗原を標的とし、一次シグナル伝達ドメインを有するが、共刺激シグナル伝達ドメインを有しない細胞内シグナル伝達ドメインを含む第二ＣＡＲを含む。

【０６５６】

理論に拘束されることを望まないが、第一ＣＡＲへの共刺激シグナル伝達ドメイン、例

えば、４－１ＢＢ、ＣＤ２８、ＣＤ２７またはＯＸ－４０のおよび第二ＣＡＲへの一次シグナル伝達ドメイン、例えば、ＣＤ３ゼータの配置は、細胞に対するＣＡＲ活性を両標的が発現されたときに限定し得る。ある実施態様において、ＣＡＲ発現免疫エフェクター細胞は、例えば、上記標的を標的とする抗原結合ドメイン、膜貫通ドメインおよび共刺激ドメインを含む第一ＣＡＲおよび第一ＣＡＲにより標的とされる抗原以外の抗原(例えば、第一標的と同じ癌細胞型に発現される抗原)を標的とし、抗原結合ドメイン、膜貫通ドメインおよび一次シグナル伝達ドメインを含む第二ＣＡＲを含む。他の実施態様において、ＣＡＲ発現免疫エフェクター細胞は、例えば、上記標的を標的とし、膜貫通ドメインおよび一次シグナル伝達ドメインを含む第一ＣＡＲおよび第一ＣＡＲにより標的とされる抗原以外の抗原例えば、第一標的と同じ癌細胞型に発現される抗原)を標的とし、該抗原に対する抗原結合ドメイン、膜貫通ドメインおよび共刺激シグナル伝達ドメインを含む第二ＣＡＲを含む。

【０６５７】

ある実施態様において、ＣＡＲ発現免疫エフェクター細胞は、ここに記載するＣＡＲ、例えば、上記標的に対するＣＡＲおよび阻害性ＣＡＲを含む。ある実施態様において、阻害性ＣＡＲは、癌細胞に見られないが、正常細胞、例えば、標的も発現する正常細胞に見られる抗原に結合する抗原結合ドメインを含む。ある実施態様において、阻害性ＣＡＲは、阻害分子の抗原結合ドメイン、膜貫通ドメインおよび細胞内ドメインを含む。例えば、阻害性ＣＡＲの細胞内ドメインは、ＰＤ１、ＰＤ－Ｌ１、ＣＴＬＡ－４、ＴＩＭ－３、ＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡＣＡＭ－３および／またはＣＥＡＣＡＭ－５)、ＬＡＧ－３、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４またはＴＧＦベータの細胞内ドメインであり得る。

【０６５８】

ある実施態様において、免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)はここに記載する腫瘍抗原に結合する抗原結合ドメインを含む第一ＣＡＲおよびＰＤ１細胞外ドメインまたはそのフラグメントを含む第二ＣＡＲを含む。

【０６５９】

ある実施態様において、細胞はさらに、上記阻害分子を含む。

【０６６０】

ある実施態様において、細胞における第二ＣＡＲは阻害性ＣＡＲであり、ここで、該阻害性ＣＡＲは、抗原結合ドメイン、膜貫通ドメインおよび阻害分子の細胞内ドメインを含む。阻害分子は、ＰＤ１、ＰＤ－Ｌ１、ＣＴＬＡ－４、ＴＩＭ－３、ＬＡＧ－３、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４、ＴＧＦベータ、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡＣＡＭ－３およびＣＥＡＣＡＭ－５の１以上から選択され得る。ある実施態様において、第二ＣＡＲ分子は、ＰＤ１の細胞外ドメインまたはそのフラグメントを含む。

【０６６１】

ある実施態様において、細胞における第二ＣＡＲ分子は、さらに、一次シグナル伝達ドメインおよび／または細胞内シグナル伝達ドメインを含む細胞内シグナル伝達ドメインを含む。

【０６６２】

他の実施態様において、細胞における細胞内シグナル伝達ドメインは、ＣＤ３ゼータの機能的ドメインを含む一次シグナル伝達ドメインおよび４－１ＢＢの機能的ドメインを含む共刺激シグナル伝達ドメインを含む。

【０６６３】

ある実施態様において、細胞における第二ＣＡＲ分子は、配列番号２６のアミノ酸配列を含む。

【０６６４】

ある実施態様において、第一ＣＡＲの抗原結合ドメイン分子は、ｓｃＦｖを含み、第二ＣＡＲの抗原結合ドメイン分子はｓｃＦｖを含まない。例えば、第一ＣＡＲの抗原結合ド

メイン分子は、ｓｃＦｖを含み、第二ＣＡＲの抗原結合ドメイン分子は、ラクダ類ＶＨＨドメインを含む。

【０６６５】

スプリットＣＡＲ

ある実施態様において、ＣＡＲ発現細胞は、スプリットＣＡＲを使用する。スプリットＣＡＲの試みは、公報ＷＯ２０１４／０５５４４２号およびＷＯ２０１４／０５５６５７号により詳細に記載される。簡潔には、スプリットＣＡＲシステムは、第一抗原結合ドメインおよび共刺激ドメイン(例えば、４１ＢＢ)を有する第一ＣＡＲを発現する細胞を含み、該細胞は第二抗原結合ドメインおよび細胞内シグナル伝達ドメイン(例えば、ＣＤ３ゼータ)を有する第二ＣＡＲも発現する。細胞が第一抗原に遭遇したとき、共刺激ドメインが活性化され、細胞が増殖する。細胞が第二抗原に遭遇したとき、細胞内シグナル伝達ドメインが活性化され、殺細胞活性が開始される。それ故に、ＣＡＲ発現細胞は、両抗原存在下でのみ完全に活性化される。

【０６６６】

複数ＣＡＲ発現

ある態様において、ここに記載するＣＡＲ発現細胞は、さらに第二ＣＡＲ、例えば、同じ標的または異なる標的(例えば、ここに記載する癌関連抗原以外の標的またはここに記載する異なる癌関連抗原)に対する、例えば、異なる抗原結合ドメインである、第二ＣＡＲを含む。ある実施態様において、第二ＣＡＲは、癌関連抗原と同じ癌細胞型に発現される標的に対する抗原結合ドメインを含む。ある実施態様において、ＣＡＲ発現細胞は、第一抗原を標的とし、共刺激シグナル伝達ドメインを有するが、一次シグナル伝達ドメインを有しない細胞内シグナル伝達ドメインを含む第一ＣＡＲおよび第二の、異なる抗原を標的とし、一次シグナル伝達ドメインを有するが、共刺激シグナル伝達ドメインを有しない細胞内シグナル伝達ドメインを含む第二ＣＡＲを含む。理論に拘束されることを望まないが、第一ＣＡＲへの共刺激シグナル伝達ドメイン、例えば、４－１ＢＢ、ＣＤ２８、ＣＤ２７またはＯＸ－４０のおよび第二ＣＡＲへの一次シグナル伝達ドメイン、例えば、ＣＤ３ゼータの配置は、細胞に対するＣＡＲ活性を両標的が発現されたときに限定し得る。ある実施態様において、ＣＡＲ発現細胞は、ここに記載する標的抗原に結合する抗原結合ドメイン、膜貫通ドメインおよび共刺激ドメインを含む第一癌関連抗原ＣＡＲおよび異なる標的抗原(例えば、抗原第一標的抗原と同じ癌細胞型に発現される抗原)を標的とし、抗原結合ドメイン、膜貫通ドメインおよび一次シグナル伝達ドメインを含む第二ＣＡＲを含む。他の実施態様において、ＣＡＲ発現細胞は、ここに記載する標的抗原に結合する抗原結合ドメイン、膜貫通ドメインおよび一次シグナル伝達ドメインを含む第一ＣＡＲおよび第一標的抗原以外の抗原(例えば、第一標的と同じ癌細胞型に発現される抗原)を標的とし、該抗原に対する抗原結合ドメイン、膜貫通ドメインおよび共刺激シグナル伝達ドメインを含む第二ＣＡＲを含む。

【０６６７】

ある実施態様において、本発明は第一および第二ＣＡＲを含み、ここで、該第一ＣＡＲおよび該第二ＣＡＲの一方の抗原結合ドメインは、可変軽ドメインおよび可変重ドメインを含まない。ある実施態様において、該第一ＣＡＲおよび該第二ＣＡＲの一方の抗原結合ドメインはｓｃＦｖであり、他方はｓｃＦｖではない。ある実施態様において、該第一ＣＡＲおよび該第二ＣＡＲの一方の抗原結合ドメインは、単一ＶＨドメイン、例えば、ラクダ類、サメまたはヤツメウナギ単一ＶＨドメインまたはヒトもしくはマウス配列由来単一ＶＨドメインを含む。ある実施態様において、該第一ＣＡＲおよび該第二ＣＡＲの一方の抗原結合ドメインは、ナノボディを含む。ある実施態様において、該第一ＣＡＲおよび該第二ＣＡＲの一方の抗原結合ドメインは、ラクダ類ＶＨＨドメインを含む。

【０６６８】

同種細胞

ここに記載するある実施態様において、免疫エフェクター細胞は同種免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞またはＮＫ細胞であり得る。例えば、細胞は、同種Ｔ細胞、例えば

、機能的Ｔ細胞受容体(ＴＣＲ)および／またはヒト白血球抗原(ＨＬＡ)、例えば、ＨＬＡクラスＩおよび／またはＨＬＡクラスIIの発現を欠く同種Ｔ細胞であり得る。

【０６６９】

機能的ＴＣＲを欠くＴ細胞は、例えば、表面に何ら機能的ＴＣＲを発現しないように改変され、機能的ＴＣＲを含む１以上のサブユニットを発現しないように改変されまたは表面に極少量の機能的ＴＣＲを産生するように改変され得る。あるいは、Ｔ細胞は、例えば、ＴＣＲのサブユニットの１以上の変異または切断形態の発現により、実質的に障害されたＴＣＲを発現し得る。用語“実質的に障害されたＴＣＲ”は、このＴＣＲが宿主で有害免疫反応を誘発しないことを意味する。

【０６７０】

ここに記載するＴ細胞は、例えば、機能的ＨＬＡを表面に発現しないように改変され得る。例えば、ここに記載するＴ細胞を細胞表面発現ＨＬＡ、例えば、ＨＬＡクラス１および／またはＨＬＡクラスIIが下方制御されるように改変され得る。

【０６７１】

ある実施態様において、Ｔ細胞は、機能的ＴＣＲおよび機能的ＨＬＡ、例えば、ＨＬＡクラスＩおよび／またはＨＬＡクラスIIを欠いてよい。

【０６７２】

機能的ＴＣＲおよび／またはＨＬＡの発現を欠く修飾Ｔ細胞は、ＴＣＲまたはＨＬＡの１以上のサブユニットのノックアウトまたはノックダウンを含む、任意の適当な手段によって得ることができる。例えば、Ｔ細胞は、ｓｉＲＮＡ、ｓｈＲＮＡ、クラスター化して規則的な配置の短い回文配列リピート(ＣＲＩＳＰＲ)転写アクティベーター様エフェクターヌクレアーゼ(ＴＡＬＥＮ)または亜鉛フィンガーエンドヌクレアーゼ(ＺＦＮ)を含み得る。

【０６７３】

ある実施態様において、同種細胞は、例えば、任意のここに記載する方法により、阻害分子を発現しないまたは低レベルで発現する細胞であり得る。例えば、免疫エフェクター応答を開始するためにＣＡＲ発現細胞の能力を減少させ得る、阻害分子を発現しないまたは低レベルで発現する細胞であり得る。阻害分子の例は、ＰＤ１、ＰＤ－Ｌ１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＭ３、ＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡＣＡＭ－３および／またはＣＥＡＣＡＭ－５)、ＬＡＧ３、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４およびＴＧＦベータを含む。例えば、ＤＮＡ、ＲＮＡまたはタンパク質レベルでの阻害による阻害分子の阻害は、ＣＡＲ発現細胞性能を最適化させ得る。ある実施態様において、例えば、ここに記載する、阻害性核酸、例えば、阻害性核酸、例えば、ｄｓＲＮＡ、例えば、ｓｉＲＮＡまたはｓｈＲＮＡ、クラスター化して規則的な配置の短い回文配列リピート(ＣＲＩＳＰＲ)、転写アクティベーター様エフェクターヌクレアーゼ(ＴＡＬＥＮ)または亜鉛フィンガーエンドヌクレアーゼ(ＺＦＮ)が使用され得る。

【０６７４】

ＴＣＲまたはＨＬＡを阻害するためのｓｉＲＮＡおよびｓｈＲＮＡ

ある実施態様において、ＴＣＲ発現および／またはＨＬＡ発現を、Ｔ細胞におけるＴＣＲおよび／またはＨＬＡをコードする核酸を標的とするｓｉＲＮＡまたはｓｈＲＮＡにより阻害し得る。

【０６７５】

ＴＣＲまたはＨＬＡを阻害するＣＲＩＳＰＲ系

ここで使用する“ＴＣＲおよび／またはＨＬＡに対するＣＲＩＳＰＲ系”または“ＴＣＲおよび／またはＨＬＡを阻害するＣＲＩＳＰＲ”は、ＴＣＲおよび／またはＨＬＡまたはベーター－２ミクログロブリン(Ｂ２Ｍ)およびＲＮＡガイドエンドヌクレアーゼ(例えば、Ｃａｓ、例えば、Ｃａｓ９)の成分に対する遺伝子内の標的配列と相補性のターゲティングドメインを含む、１以上のガイドＲＮＡ分子を含む、ＣＲＩＳＰＲ系(例えば、ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ９系)をいう。

【０６７６】

ＴＣＲおよび／またはＨＬＡを阻害する人工ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ系は、当分野で知られる、例えば、米国公開２０１４００６８７９７号およびCong (2013) Science 339: 819-823に記載のテクノロジーを使用して、産生され得る。例えば、Tsai (2014) Nature Biotechnol., 32:6 569-576、米国特許８,８７１,４４５号；８,８６５,４０６号；８,７９５,９６５号；８,７７１,９４５号；および８,６９７,３５９号に記載のＴＣＲおよび／またはＨＬＡを阻害する当分野で知られる他の人工ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ系も、産生し得る。

【０６７７】

ＴＣＲおよび／またはＨＬＡを阻害するためのＴＡＬＥＮ

“ＨＬＡおよび／またはＴＣＲに対するＴＡＬＥＮゲノム編集系”または“ＨＬＡおよび／またはＴＣＲを阻害するＴＡＬＥＮ”は、ＨＬＡおよび／またはＴＣＲ遺伝子編集に使用され得る人工ヌクレアーゼである転写アクティベーター様エフェクターヌクレアーゼをいう。

【０６７８】

ＴＡＬＥＮは、ＴＡＬエフェクターＤＮＡ結合ドメインをＤＮＡ開裂ドメインに融合することにより、人工的に産生される。転写アクティベーター様効果(ＴＡＬＥ)は、ＨＬＡまたはＴＣＲ遺伝子の一部を含む、任意の所望のＤＮＡ配列に結合するよう改変され得る。改変ＴＡＬＥとＤＮＡ開裂ドメインを合わせることにより、ＨＬＡまたはＴＣＲ配列を含む、任意の所望のＤＮＡ配列に特異的な制限酵素が産生され得る。これらを、その後、細胞に導入できそこで、それらはゲノム編集に使用され得る。Boch (2011) Nature Biotech. 29: 135-6; and Boch et al. (2009) Science 326: 1509-12; Moscou et al. (2009) Science 326: 3501。

【０６７９】

ＨＬＡまたはＴＣＲにおける配列に特異的なＴＡＬＥＮを、モジュラー成分を使用する種々のスキームを含む、任意の当分野で知られる方法を使用して、構築し得る。Zhang et al. (2011) Nature Biotech. 29: 149-53; Geibler et al. (2011) PLoS ONE 6: e19509。

【０６８０】

ＨＬＡおよび／またはＴＣＲを阻害する亜鉛フィンガーヌクレアーゼ

“ＨＬＡおよび／またはＴＣＲに対するＺＦＮゲノム編集系”または“ＨＬＡおよび／またはＴＣＲを阻害するＺＦＮ”は、ＨＬＡおよび／またはＴＣＲ遺伝子の編集に使用できる人工ヌクレアーゼである亜鉛フィンガーヌクレアーゼをいう。

【０６８１】

ＨＬＡおよび／またはＴＣＲにおける配列に特異的なＺＦＮは、任意の当分野で知られる方法を使用して構築され得る。例えば、Provasi (2011) Nature Med. 18: 807-815; Torikai (2013) Blood 122: 1341-1349; Cathomen et al. (2008) Mol. Ther. 16: 1200-7; Guo et al. (2010) J. Mol. Biol. 400: 96；米国特許公開２０１１／０１５８９５７；および米国特許公開２０１２／００６０２３０参照。

【０６８２】

テロメラーゼ発現

何らかの特定の理論に拘束されることを望まないが、ある実施態様において、治療Ｔ細胞は、Ｔ細胞における短テロメアにより、患者で短期滞留性を有し、従って、テロメラーゼ遺伝子でのトランスフェクションは、Ｔ細胞のテロメアを延長し、患者におけるＴ細胞の滞留性を改善し得る。Carl June, “Adoptive T cell therapy for cancer in the clinic”, Journal of Clinical Investigation, 117:1466-1476 (2007)参照。それ故に、ある実施態様において、免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞は、テロメラーゼサブユニット、例えば、テロメラーゼの触媒サブユニット、例えば、ＴＥＲＴ、例えば、ｈＴＥＲＴを異所性に発現する。ある態様において、本発明は、細胞とテロメラーゼサブユニット、例えば、テロメラーゼの触媒サブユニット、例えば、ＴＥＲＴ、例えば、ｈＴＥＲＴをコードする核酸を接触させることを含む、ＣＡＲ発現細胞を産生する方法を提供する。細

胞は、ＣＡＲをコードする構築物と接触させる前、同時または後に該核酸と接触させ得る。

【０６８３】

増大および活性化

Ｔ細胞などの免疫エフェクター細胞は、例えば、各々引用により本明細書に全体を包含させる、米国特許６,３５２,６９４号、６,５３４,０５５号、６,９０５,６８０号、６,６９２,９６４号、５,８５８,３５８号、６,８８７,４６６号、６,９０５,６８１号、７,１４４,５７５号、７,０６７,３１８号、７,１７２,８６９号、７,２３２,５６６号、７,１７５,８４３号、５,８８３,２２３号、６,９０５,８７４号、６,７９７,５１４号、６,８６７,０４１号および米国出願公開２００６０１２１００５号に記載の方法を使用して、一般に活性化および増大させ得る。

【０６８４】

一般に、免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞の集団は、ＣＤ３／ＴＣＲ複合体関連シグナルを刺激する薬剤およびＴ細胞の表面の共刺激分子を刺激するリガンドが結合した表面と接触させることにより増大させ得る。特に、Ｔ細胞集団は、表面に固定された抗ＣＤ３抗体またはその抗原結合フラグメントまたは抗ＣＤ２抗体との接触によりまたはカルシウムイオノフォアと組み合わせたタンパク質キナーゼＣアクティベーター(例えば、ブリオスタチン)との接触によるなど、ここに記載するとおり刺激され得る。Ｔ細胞表面のアクセサリー分子の共刺激のために、アクセサリー分子に結合するリガンドが使用される。例えば、Ｔ細胞の集団を、Ｔ細胞増殖の刺激に適する条件下、抗ＣＤ３抗体および抗ＣＤ２８抗体と接触させ得る。ＣＤ４$^+$Ｔ細胞またはＣＤ８$^+$Ｔ細胞の増殖を刺激するために、抗ＣＤ３抗体および抗ＣＤ２８抗体が使用され得る。抗ＣＤ２８抗体の例は９.３、Ｂ－Ｔ３、ＸＲ－ＣＤ２８(Diaclone, Besancon, France)を含み、他の一般的方法と同様使用され得る(Berg et al., Transplant Proc. 30(8):3975-3977, 1998; Haanen et al., J. Exp. Med. 190(9):13191328, 1999; Garland et al., J. Immunol Meth. 227(1-2):53-63, 1999)。

【０６８５】

ある態様において、Ｔ細胞の一次刺激シグナルおよび共刺激シグナルは、種々のプロトコールにより提供され得る。例えば、各シグナルを提供する薬剤は、溶液にあっても表面に結合してもよい。表面に結合するとき、薬剤は同じ表面(すなわち、“ｃｉｓ”形態)または別の表面(すなわち、“ｔｒａｎｓ”形態)に結合し得る。あるいは、一方の薬剤が表面に結合し、他方の薬剤が溶液にあってよい。ある態様において、共刺激シグナルを提供する薬剤は細胞表面に結合し、一次活性化シグナルを提供する薬剤は溶液にあるか表面と結合する。ある態様において、両剤が溶液であり得る。ある態様において、薬剤は可溶性形態であり、そして、該薬剤と結合するＦｃ受容体または抗体または他の結合剤を発現する細胞などの表面に架橋され得る。これに関して、例えば、本発明におけるＴ細胞の活性化および増大における使用が企図される、人工抗原提示細胞(ａＡＰＣｓ)について米国特許出願公開２００４０１０１５１９号および２００６００３４８１０号参照。

【０６８６】

ある態様において、２剤は同一ビーズに、すなわち、“ｃｉｓ”または別々のビーズ、すなわち、“ｔｒａｎｓ”で固定化される。例として、一次活性化シグナルを提供する薬剤は抗ＣＤ３抗体またはその抗原結合フラグメントであり、共刺激シグナルを提供する薬剤は抗ＣＤ２８抗体またはその抗原結合フラグメントであり、両剤は同じビーズに等分子量で共固定化される。ある態様において、ＣＤ４$^+$Ｔ細胞増大およびＴ細胞増殖のためにビーズに結合した各抗体の１：１比を使用する。本発明のある態様において、ビーズに結合する抗ＣＤ３：ＣＤ２８抗体比を、１：１比を使用して観察される増大よりも増加したＴ細胞増大が観察されるように使用する。ある特定の態様において、１：１比を使用して観察される増大と比較して、約１～約３倍増加が観察される。ある態様において、ビーズに結合するＣＤ３：ＣＤ２８抗体比は、１００：１～１：１００の範囲およびその間の全ての整数値である。ある態様において、抗ＣＤ３抗体より多くの抗ＣＤ２８抗体を粒子に

結合させ、すなわち、ＣＤ３：ＣＤ２８比は１未満である。ある態様において、ビーズに結合する抗ＣＤ２８抗体対抗ＣＤ３抗体の比は、２：１より大きい。ある特定の態様において、ビーズに結合する抗体の１：１００　ＣＤ３：ＣＤ２８比を使用する。ある態様において、ビーズに結合する抗体の１：７５　ＣＤ３：ＣＤ２８比を使用する。さらなる態様において、ビーズに結合する抗体の１：５０　ＣＤ３：ＣＤ２８比を使用する。ある態様において、ビーズに結合する抗体の１：３０　ＣＤ３：ＣＤ２８比を使用する。ある好ましい態様において、ビーズに結合する抗体の１：１０　ＣＤ３：ＣＤ２８比を使用する。ある態様において、ビーズに結合する抗体の１：３　ＣＤ３：ＣＤ２８比を使用する。さらにある態様において、ビーズに結合する抗体の３：１　ＣＤ３：ＣＤ２８比を使用する。

【０６８７】

Ｔ細胞または他の標的細胞の刺激のために、１：５００～５００：１およびその間の任意の整数値の粒子対細胞比を使用し得る。当業者には容易に認識され得るとおり、粒子対細胞比は、標的細胞に対する粒子径に依存し得る。例えば、小型ビーズは少ない細胞しか結合できず、一方大型ビーズは多数結合できる。ある態様において細胞対粒子比は１：１００～１００：１の範囲およびその間の任意の整数値であり、さらなる態様において該比は１：９～９：１およびその間の任意の整数値を含み、またＴ細胞の刺激に使用され得る。Ｔ細胞刺激をもたらす抗ＣＤ３および抗ＣＤ２８結合粒子対Ｔ細胞比は上記のとおり変わり得るが、しかしながらある好ましい値は、１：１００、１：５０、１：４０、１：３０、１：２０、１：１０、１：９、１：８、１：７、１：６、１：５、１：４、１：３、１：２、１：１、２：１、３：１、４：１、５：１、６：１、７：１、８：１、９：１、１０：１および１５：１を含み、ある好ましい比は少なくとも１：１粒子対Ｔ細胞である。ある態様において、１：１またはそれ以下の粒子対細胞比を使用する。ある特定の態様において、好ましい粒子：細胞比は１：５である。さらなる態様において、粒子対細胞比は、刺激の日により変わり得る。例えば、ある態様において、粒子対細胞比は、１日目は１：１～１０：１であり、その後さらなる粒子を連日または隔日で細胞に最大１０日添加し,最終比１：１～１：１０である(添加日の細胞数に基づく)。ある特定の態様において、粒子対細胞比は、刺激１日目１：１であり、刺激３日目および５日目１：５に調節される。ある態様において、粒子を、１日目１：１および刺激３日目および５日目１：５の最終比となるよう、連日または隔日基準で添加する。ある態様において、粒子対細胞比粒子を、１日目２：１および刺激３日目および５日目１：１０の最終比となるよう、連日または隔日基準で添加する。ある態様において、粒子を、１日目１：１および刺激３日目および５日目１：１０最終比となるよう、連日または隔日基準で添加する。当業者は、多様な他の比が本発明における使用に適し得ることを認識する。特に、比は、粒子径ならびに細胞サイズおよびタイプにより変わる。ある態様において、使用のための最も典型的な比は、１日目約１：１、２：１および３：１である。

【０６８８】

ある実施態様において、Ｔ細胞を、薬剤被覆ビーズと合わせ、ビーズおよび細胞をその後分離し、続いて細胞を培養する。別の態様において、培養前に、薬剤被覆ビーズおよび細胞を分離せず、一緒に培養する。さらなる態様において、ビーズおよび細胞をまず磁力などの力の適用により濃縮し、細胞表面マーカーのライゲーションを増加させ、それにより細胞刺激を誘発する。

【０６８９】

例として、細胞表面タンパク質を、抗ＣＤ３および抗ＣＤ２８が結合する常磁性ビーズ(３ｘ２８ビーズ)をＴ細胞と接触させることにより、ライゲートさせ得る。ある態様において、細胞(例えば、10^4～10^9　Ｔ細胞)およびビーズ(例えば、DYNABEADS(登録商標)Ｍ－４５０　ＣＤ３／ＣＤ２８　Ｔ常磁性ビーズを１：１比)を、緩衝液、例えばＰＢＳ(カルシウムおよびマグネシウムなどの二価カチオン不含)中で合わせる。同様に、当業者はあらゆる細胞濃度を使用し得ることを容易に認識できる。例えば、標的細胞はサンプル中に稀であり、わずかサンプルの０.０１％しか含まれない可能性があるかまたはサン

プル全体(すなわち、１００％)が目的の標的細胞から構成され得る。従って、あらゆる細胞数が、本発明の設定内である。ある態様において、粒子および細胞が混合される容積を顕著に減らし(例えば細胞濃度を増加させ)、細胞および粒子の最大接触を確実にすることが望ましいことがある。例えば、ある態様において、約１００億細胞／ml、９０億／ml、８０億／ml、７０億／ml、６０億／ml、５０億／mlまたは２０億細胞／mlの濃度を使用する。ある態様において、１億細胞／ml超を使用する。さらなる態様において、１０００万、１５００万、２０００万、２５００万、３０００万、３５００万、４０００万、４５００万または５０００万細胞／mlの細胞濃度を使用する。さらにある態様において、７５００万、８０００万、８５００万、９０００万、９５００万または１億細胞／mlの細胞濃度を使用する。さらなる態様において、１億２５００万または１億５０００万細胞／ml濃度が使用され得る。高濃度の使用は、細胞収率、細胞活性化および細胞増大の増加をもたらし得る。さらに、高濃度の細胞の使用は、ＣＤ２８陰性Ｔ細胞などの目的の標的抗原を弱く発現し得る細胞の効率的捕捉を可能とする。このような細胞の集団は治療価値を有し、得ることが望まれ得る。ある態様において、例えば、高濃度の細胞の使用は、通常弱いＣＤ２８発現であるＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞の効率的選択を可能とする。

【０６９０】

ある実施態様において、ＣＡＲをコードする核酸、例えば、ここに記載するＣＡＲで形質導入された細胞は、例えば、ここに記載する方法により増大される。ある実施態様において、細胞は、数時間(例えば、約２時間、３時間、４時間、５時間、６時間、７時間、８時間、９時間、１０時間、１５時間、１８時間、２１時間)～約１４日(例えば、１日、２日、３日、４日、５日、６日、７日、８日、９日、１０日、１１日、１２日、１３日または１４日)の期間の培養により増大される。ある実施態様において、細胞は４～９日の期間増大される。ある実施態様において、細胞は８日以下、例えば、７日、６日または５日の期間増大される。ある実施態様において、細胞を５日培養し、得られた細胞は、同じ条件下で９日培養して増大した同じ細胞より強力である。効力は、例えば、種々のＴ細胞機能、例えば増殖、殺標的細胞、サイトカイン産生、活性化、遊走またはこれらの組み合わせにより定義され得る。ある実施態様において、細胞を５日培養し、同じ培養条件下、９日の培養により増大された同じ細胞と比較して、抗原刺激による細胞倍加の少なくとも１倍、２倍、３倍または４倍増加を示す。ある実施態様において、細胞を、５日の培養で増大させ、得られた細胞は、同じ培養条件下、９日の培養により増大された同じ細胞と比較して、高い炎症誘発性サイトカイン産生、例えば、ＩＦＮ－γおよび／またはＧＭ－ＣＳＦレベルを示す。ある実施態様において、５日増大させた細胞は、同じ培養条件下、９日の培養により増大された同じ細胞と比較して、炎症誘発性サイトカイン産生、例えば、ＩＦＮ－γおよび／またはＧＭ－ＣＳＦレベルのpg／mlでの少なくとも１倍、２倍、３倍、４倍、５倍、１０倍またはそれ以上の増加を示す。

【０６９１】

数サイクルの刺激も、Ｔ細胞の培養時間が６０日以上であり得るようにまた望まれ得る。Ｔ細胞培養に適する条件は適切な培地(例えば、最小必須培地またはＲＰＭＩ培地１６４０またはX-vivo 15(Lonza))を含み、これは血清(例えば、胎仔ウシまたはヒト血清)、インターロイキン－２(ＩＬ－２)、インスリン、ＩＦＮ－γ、ＩＬ－４、ＩＬ－７、ＧＭ－ＣＳＦ、ＩＬ－１０、ＩＬ－１２、ＩＬ－１５、ＴＧＦβおよびＴＮＦ－αまたは当業者に知られる細胞増殖のための任意の他の添加物を含む増殖および生存能に必要な因子を含み得る。他の細胞増殖のための添加物は、界面活性剤、plasmanateおよびＮ－アセチル－システインおよび２－メルカプトエタノールなどの還元剤を含むが、これらに限定されない。培地は、ＲＰＭＩ　１６４０、ＡＩＭ－Ｖ、ＤＭＥＭ、ＭＥＭ、α－ＭＥＭ、Ｆ－１２、Ｘ－Ｖｉｖｏ　１５およびＸ－Ｖｉｖｏ　２０、Ｏｐｔｉｍｉｚｅｒを含み、アミノ酸、ピルビン酸ナトリウムおよびビタミンが添加され、無血清または適切な量の血清(または血漿)または規定のホルモンセットおよび／またはＴ細胞増殖および増大に十分な量のサイトカインが添加されているものであり得る。抗生物質、例えば、ペニシリンおよびストレプトマイシンは実験培養にのみ含まれ、対象に注入される細胞の培養には含まれ

ない。標的細胞を、増殖を支持するのに必要な条件下、例えば、適切な温度(例えば、３７℃)および雰囲気(例えば、空気＋５％CO_2)に維持する。

【０６９２】

ある実施態様において、細胞を、１以上のインターロイキンを含む適切な培地(例えば、ここに記載する培地)で増大され、例えば、フローサイトメトリーなどのここに記載する方法により測定して、１４日にわたる増大期間で細胞の少なくとも２００倍(例えば、２００倍、２５０倍、３００倍、３５０倍)の増加をもたらす。ある実施態様において、細胞は、ＩＬ－１５および／またはＩＬ－７(例えば、ＩＬ－１５およびＩＬ－７)存在下増大される。

【０６９３】

ある実施態様において、ここに記載する方法、例えば、ＣＡＲ発現細胞製造方法は、例えば、抗ＣＤ２５抗体またはそのフラグメントまたはＣＤ２５結合リガンド、ＩＬ－２を使用して、細胞集団からＴ制御細胞、例えば、ＣＤ２５＋Ｔ細胞を除去することを含む。細胞集団からＴ制御細胞、例えば、ＣＤ２５＋Ｔ細胞を除去する方法はここに記載される。ある実施態様において、方法、例えば、製造方法は、さらに、細胞集団(例えば、ＣＤ２５＋Ｔ細胞などのＴ制御細胞が枯渇されている細胞集団；または抗ＣＤ２５抗体、そのフラグメントまたはＣＤ２５結合リガンドと先に接触されている細胞集団)とＩＬ－１５および／またはＩＬ－７を接触させることを含む。例えば、細胞集団(例えば、抗ＣＤ２５抗体、そのフラグメントまたはＣＤ２５結合リガンドと予め接触されているもの)を、ＩＬ－１５および／またはＩＬ－７の存在下増大させる。

【０６９４】

ある実施態様において、ここに記載するＣＡＲ発現細胞を、例えば、エクスビボで、ＣＡＲ発現細胞製造中、インターロイキン－１５(ＩＬ－１５)ポリペプチド、インターロイキン－１５受容体アルファ(ＩＬ－１５Ｒａ)ポリペプチドまたはＩＬ－１５ポリペプチドおよびＩＬ－１５Ｒａポリペプチド両方の組み合わせ、例えば、ｈｅｔＩＬ－１５を含む組成物と接触させる。ある実施態様において、ここに記載するＣＡＲ発現細胞を、例えば、エクスビボで、ＣＡＲ発現細胞製造中、ＩＬ－１５ポリペプチドを含む組成物と接触させる。ある実施態様において、ここに記載するＣＡＲ発現細胞を、例えば、エクスビボで、ＣＡＲ発現細胞製造中、ＩＬ－１５ポリペプチドおよびＩＬ－１５Ｒａポリペプチド両方の組み合わせを含む組成物と接触させる。ある実施態様において、ここに記載するＣＡＲ発現細胞を、例えば、エクスビボで、ＣＡＲ発現細胞製造中、ｈｅｔＩＬ－１５を含む組成物と接触させる。

【０６９５】

ある実施態様において、ここに記載するＣＡＲ発現細胞を、エクスビボ増大中、ｈｅｔＩＬ－１５を含む組成物と接触させる。ある実施態様において、ここに記載するＣＡＲ発現細胞を、エクスビボ増大中、ＩＬ－１５ポリペプチドを含む組成物と接触させる。ある実施態様において、ここに記載するＣＡＲ発現細胞を、エクスビボ増大中、ＩＬ－１５ポリペプチドおよびＩＬ－１５Ｒａポリペプチドの両方を含む組成物と接触させる。ある実施態様において、接触は、リンパ球亜集団、例えば、$CD8^+$Ｔ細胞の生存および増殖をもたらす。

【０６９６】

異なる長さの刺激に曝されているＴ細胞は、異なる特徴を示し得る。例えば、典型的血液またはアフェレーシス末梢血単核細胞産物は、細胞毒性またはサプレッサーＴ細胞集団(ＴＣ、ＣＤ８＋)より大きいヘルパーＴ細胞集団(ＴＨ、ＣＤ４＋)を有する。ＣＤ３およびＣＤ２８受容体での刺激によるＴ細胞のエクスビボ増大は、約８～９日目までは主にＴＨ細胞からなり、一方、約８～９日目後、増え続ける大きなＴＣ細胞の集団を含むＴ細胞の集団を生じる。従って、処置の目的によって、主にＴＨ細胞を含むＴ細胞集団の対象への注入は有利であり得る。同様に、ＴＣ細胞の抗原特異的サブセットが単離されているならば、かなりそのサブセットを増大することが有利であり得る。

【０６９７】

さらに、ＣＤ４およびＣＤ８マーカーに加えて、他の表現型マーカーが相当変わるが、大部分、該細胞増大過程の間に再現性がある。それ故に、このような再現性は、特定の目的のために活性化Ｔ細胞産物をあつらえる能力を可能とする。

【０６９８】

ここに記載するＣＡＲが構築されたら、種々のアッセイを、適切なインビトロおよび動物モデルにおける抗原刺激後Ｔ細胞を増大する、再刺激非存在下でＴ細胞増大を持続させる能力および抗癌活性などの、しかし、これらに限定されない分子の活性評価に使用し得る。本発明のＣＡＲの効果を評価するアッセイは、下にさらに詳述する。

【０６９９】

初代Ｔ細胞におけるＣＡＲ発現のウェスタンブロット解析を、単量体および二量体の存在の検出に使用し得る。例えば、Milone et al., Molecular Therapy 17(8): 1453-1464 (2009)参照。極めて簡潔には、ＣＡＲを発現するＴ細胞(ＣＤ４$^{+}$およびＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞の１：１混合物)を、インビトロで１０日を超えて増大させ、続いて溶解および還元条件下のＳＤＳ－ＰＡＧＥに付す。完全長ＴＣＲ－ζ細胞質ドメインおよび内因性ＴＣＲ－ζ鎖を含むＣＡＲを、ＴＣＲ－ζ鎖に対する抗体を使用してウェスタンブロッティングにより検出する。同じＴ細胞サブセットを、共有結合二量体形成の評価を可能とするため、非還元条件下のＳＤＳ－ＰＡＧＥ解析に使用する。

【０７００】

抗原刺激後のＣＡＲ$^{+}$Ｔ細胞のインビトロ増大は、フローサイトメトリーにより測定され得る。例えば、ＣＤ４$^{+}$およびＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞の混合物をαＣＤ３／αＣＤ２８　ａＡＰＣで刺激し、続いて、分析するプロモーター制御下、ＧＦＰを発現するレンチウイルスベクターで形質導入する。プロモーターの例は、ＣＭＶ　ＩＥ遺伝子、ＥＦ－１α、ユビキチンＣまたはホスホグリセロキナーゼ(ＰＧＫ)プロモーターを含む。ＧＦＰ蛍光を、ＣＤ４$^{+}$および／またはＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞サブセットで培養６日目にフローサイトメトリーにより評価する。例えば、Milone et al., Molecular Therapy 17(8): 1453-1464 (2009)参照。あるいは、ＣＤ４$^{+}$およびＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞の混合物を、αＣＤ３／αＣＤ２８被覆磁気ビーズで０日目に刺激し、ＣＡＲを発現するバイシストロニックレンチウイルスベクターを、２Ａリボソームスキッピング配列を使用するｅＧＦＰと共に使用して、１日目にＣＡＲで形質導入する。培養をここに記載する癌関連抗原$^{+}$Ｋ５６２細胞(Ｋ５６２発現ここに記載する癌関連抗原)、野生型Ｋ５６２細胞(Ｋ５６２野生型)または抗ＣＤ３および抗ＣＤ２８抗体存在下ｈＣＤ３２および４－１ＢＢＬを発現するＫ５６２細胞(Ｋ５６２－ＢＢＬ－３／２８)で再刺激し、続いて洗浄する。外因性ＩＬ－２を、１００IU／mlで隔日で培養物に添加する。ＧＦＰ$^{+}$Ｔ細胞を、ビーズベースの計数を使用して、フローサイトメトリーにより計数する。例えば、Milone et al., Molecular Therapy 17(8): 1453-1464 (2009)参照。

【０７０１】

再刺激非存在下の持続性ＣＡＲ$^{+}$Ｔ細胞増大も測定できる。例えば、Milone et al., Molecular Therapy 17(8): 1453-1464 (2009)参照。簡潔には、０日目のαＣＤ３／αＣＤ２８被覆磁気ビーズでの刺激および１日目の指示されたＣＡＲでの形質導入後、培養８日目に、平均Ｔ細胞体積(fl)を、Coulter Multisizer III粒子カウンター、Nexcelom Cellometer VisionまたはMillipore Scepterを使用して測定する。

【０７０２】

動物モデルもＣＡＲＴ活性測定に使用し得る。例えば、免疫欠損マウスにおける原発ヒトプレＢ　ＡＬＬを処置するための、ここに記載するヒト癌関連抗原特異的ＣＡＲ$^{+}$Ｔ細胞を使用する異種移植モデルが使用され得る。例えば、Milone et al., Molecular Therapy 17(8): 1453-1464 (2009)参照。要は、ＡＬＬ確立後、マウスを処置群について無作為化する。種々の数の癌関連抗原特異的ＣＡＲ改変Ｔ細胞を、Ｂ－ＡＬＬ担持ＮＯＤ－ＳＣＩＤ－γ^{-}／$^{-}$マウスに１：１比で共注射する。マウスからの脾臓ＤＮＡにおける癌関連抗原特異的ＣＡＲベクターのコピー数を、Ｔ細胞注射後種々の時点で評価する。動物を、毎週間隔で白血病について評価する。末梢血のここに記載する癌関連抗原$^{+}$Ｂ－ＡＬＬ芽

細胞の細胞数を、ここに記載する癌関連抗原－ζ　ＣＡＲ$^{+}$Ｔ細胞またはモック形質導入Ｔ細胞を注射したマウスにおいて測定する。群の生存曲線を、ログ・ランク検定を使用して評価する。さらに、ＮＯＤ－ＳＣＩＤ－γ^{-}／$^{-}$マウスにおけるＴ細胞注射４週後の絶対末梢血ＣＤ４$^{+}$およびＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞数も分析し得る。マウスに白血病細胞を注射し、３週後、ＥＧＦＰと結合したＣＡＲをコードするバイシストロニックレンチウイルスベクターによりＣＡＲを発現するように改変したＴ細胞を注射する。Ｔ細胞を、注射前にモック遺伝子導入細胞との混合により４５～５０％投入ＧＦＰ$^{+}$Ｔ細胞に正規化し、フローサイトメトリーにより確認する。動物を、１週間隔で白血病について評価する。ＣＡＲ$^{+}$Ｔ細胞群の生存曲線を、ログ・ランク検定を使用して評価する。

【０７０３】

用量依存性ＣＡＲ処置応答が評価され得る。例えば、Milone et al., Molecular Therapy 17(8): 1453-1464 (2009)参照。例えば、２１日目にＣＡＲ　Ｔ細胞を注射した、同数のモック形質導入Ｔ細胞または無Ｔ細胞注射したマウスの各群から白血病確立３５～７０日後に末梢血を得る。各群からのマウスを、末梢血のここに記載する癌関連抗原$^{+}$ＡＬＬ芽細胞数を決定するために無作為に採血し、その後３５日目および４９日目に屠殺する。残存動物を５７日目および７０日目に評価する。

【０７０４】

細胞増殖およびサイトカイン産生の評価は、先に、例えば、Milone et al., Molecular Therapy 17(8): 1453-1464 (2009)に記載されている。簡潔には、ＣＡＲ介在増殖の評価を、マイクロタイタープレートで、Ｔ細胞と、ここに記載する癌関連抗原(Ｋ１９)またはＣＤ３２およびＣＤ１３７(ＫＴ３２－ＢＢＬ)を発現するＫ５６２細胞を、最終Ｔ細胞：Ｋ５６２比２：１で混合洗浄することにより行う。Ｋ５６２細胞を、使用前にガンマ放射線で照射する。抗ＣＤ３(クローンＯＫＴ３)および抗ＣＤ２８(クローン９.３)モノクローナル抗体を、これらのシグナルがエクスビボで長期ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞増大を支持するため、刺激Ｔ細胞増殖の陽性対照として役立つように、ＫＴ３２－ＢＢＬ細胞と培養する。Ｔ細胞を、製造業者の指示のとおりCountBright^{TM}蛍光ビーズ(Invitrogen, Carlsbad, CA)およびフローサイトメトリーを使用した培養において計数する。ＣＡＲ$^{+}$Ｔ細胞を、ｅＧＦＰ－２Ａ結合ＣＡＲ発現レンチウイルスベクターで改変したＴ細胞を使用するＧＦＰ発現により同定する。ＧＦＰを発現しないＣＡＲ＋Ｔ細胞について、ＣＡＲ＋Ｔ細胞を、ビオチニル化組み換えしたここに記載する癌関連抗原タンパク質および二次アビジン－ＰＥコンジュゲートで検出する。Ｔ細胞のＣＤ４$^{+}$およびＣＤ８$^{+}$発現はまた特異的モノクローナル抗体(BD Biosciences)で同時に検出される。サイトカイン測定を、ヒトＴＨ１／ＴＨ２サイトカインサイトメトリービーズアレイキット(BD Biosciences, San Diego, CA)を製造業者の指示に従い使用して、再刺激２４時間後採取した上清で実施する。蛍光を、、製造業者の指示に従いmFACScaliburフローサイトメーターを使用して評価し、データを解析する。

【０７０５】

細胞毒性は、標準^{51}Ｃｒ－遊離アッセイにより評価され得る。例えば、Milone et al., Molecular Therapy 17(8): 1453-1464 (2009)参照。簡潔には、標的細胞(Ｋ５６２株および以前はプロＢ－ＡＬＬ細胞)に^{51}Ｃｒ($NaCrO_4$として、New England Nuclear, Boston, MA)を、３７℃で２時間、頻繁に撹拌しながら充填し、完全ＲＰＭＩで２回洗浄し、マイクロタイタープレートに播種する。エフェクターＴ細胞を、標的細胞と種々のエフェクター細胞：標的細胞(Ｅ：Ｔ)比で、完全ＲＰＭＩ中、ウェル中で混合する。培地のみ(自発的遊離、ＳＲ)またはｔｒｉｔｏｎ－Ｘ　１００界面活性剤の１％溶液(総遊離、ＴＲ)を含むさらなるウェルも調製する。３７℃で４時間インキュベーション後、各ぇるからの上清を採取する。次いで、遊離した^{51}Ｃｒをガンマ粒子カウンター(Packard Instrument Co., Waltham, MA)を使用して測定する。各条件を少なくとも３回実施し、溶解のパーセンテージを、式：％溶解＝(ＥＲ－ＳＲ)／(ＴＲ－ＳＲ)(式中、ＥＲは各実験条件で遊離した平均^{51}Ｃｒを表す)を使用して計算する。

【０７０６】

造影テクノロジーを、腫瘍担持動物モデルにおけるＣＡＲの特異的輸送および増殖の評価に使用し得る。このようなアッセイは、例えば、Barrett et al., Human Gene Therapy 22:1575-1586 (2011)に記載されている。簡潔には、ＮＯＤ／ＳＣＩＤ／γｃ$^{-}$／$^{-}$(ＮＳＧ)マウスに、Ｎａｌｍ－６細胞を、続いて７日後、ＣＡＲ構築物とエレクトロポレーション４時間後のＴ細胞をＩＶ注射する。Ｔ細胞は、ホタルルシフェラーゼを発現するようにレンチウイルス構築物で安定にトランスフェクトされ、マウスは生物発光について造影される。あるいは、Ｎａｌｍ－６異種移植モデルにおけるＣＡＲ$^{+}$Ｔ細胞の単回注射の治療有効性および特異性を、次のとおり測定できる。ＮＳＧマウスに、ホタルルシフェラーゼを安定に発現するように形質導入したＮａｌｍ－６を注射し、続いて、７日後本発明のＣＡＲを発現するよう改変した(例えば、本発明のＣＡＲをコードする核酸で形質導入した)Ｔ細胞を尾静脈注射する。動物を、注射後種々の時点で造影する。例えば、５日目(処置２日前)および８日目(ＣＡＲ$^{+}$ＰＢＬ後２４時間)の代表的マウスにおけるホタルルシフェラーゼ陽性白血病の光子密度ヒートマップを作成し得る。

【０７０７】

本明細書の実施例部分に記載するものならびに当分野で知られるものを含む他のアッセイも、ここに記載するＣＡＲの評価に使用し得る。

【０７０８】

処置／組み合わせ治療の方法

他の態様において、本発明は、治療として、本発明のＬＳＤ１阻害剤を、例えば、ここに記載する、例えば、ＣＡＲ分子を発現するように改変された、免疫エフェクター細胞の集団と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。一般に、このような投与は、ＣＡＲを発現する細胞(例えば、自己または同種宿主細胞)の投与およびＬＳＤ１阻害剤の別の投与の形態で行われる。あるいは、ＬＳＤ１阻害剤は、ＣＡＲ分子を発現するよう改変された細胞と同じ組成物で投与され得る。あるいは、ＣＡＲ分子を発現するよう改変された細胞はまたＬＳＤ１阻害剤を発現するよう改変され得る。ある実施態様において、対象は、ここに記載する障害を有し、例えば、対象は癌を有し、例えば、対象はここに記載する標的抗原を発現する癌を有する。ある実施態様において、対象はヒトである。

【０７０９】

ＬＳＤ１阻害剤およびここに記載するＣＡＲ発現細胞の投与を含むここに記載する方法は、他の既知薬剤および治療と組み合わせて使用してよい。

【０７１０】

ここで使用する“組み合わせた”投与は、２(またはそれ以上)の異なる処置が、対象の障害罹患経過中に対象に送達されることを意味し、例えば、２以上の処置が、対象が障害を有すると診断された後かつ障害が治癒もしくは解消されるかまたは処置が他の理由で中止される前に送達される。ある実施態様において、一方の処置の送達は、投与の重複期間があるように、第二剤の送達時にまだ行われていてよい。これは、ここでは、“同時”または“一緒の送達”と称することがある。他の実施態様において、一方の処置の送達は、他方の処置の開始前に終了する。何れかの場合のある実施態様において、処置は、組み合わせ投与のためにより効果的である。例えば、第二処置は、第二処置が第一処置非存在下に投与されたときに見られるよりも効果的である、例えば、少ない第二処置で同等な効果画見られるかまたは第二処置が症状をより大きな程度軽減しまたは同様の状況が第一処置で見られる。ある実施態様において、送達は、症状または障害と関連する他のパラメータの軽減が、一方の処置を他方の非存在下に送達したときに見られるように大きな程度であるようなものである。二処置の効果は、部分的相加、完全相加または相加より大きくてよい。送達は、送達した第一処置の効果が、第二処置送達時になお検出可能であるようなものであり得る。

【０７１１】

ここに記載するＣＡＲ発現細胞、ＬＳＤ１阻害剤および少なくとも１つの付加的治療剤を、同時に、同じまたは別々の組成物でまたは逐次的に投与し得る。３剤を任意の順番で投与し得る。例えば、逐次投与において、ＬＳＤ１阻害剤およびここに記載するＣＡＲ発

現細胞をまず投与してよく、さらなる薬剤を次に投与してよくまたは投与の順番は逆でよい。

【０７１２】

ＣＡＲ治療および／または他の治療剤、方法またはモダリティを、活動性障害の期間または寛解もしくは疾患があまり活動性でない期間の間に投与し得る。ＣＡＲ治療は、他の処置の前に、該処置と同時にまたは処置後にまたは障害の寛解の間に投与し得る。

【０７１３】

他の態様において、本発明は、対象に有効量のＣＡＲ分子を含む細胞、例えば、ここに記載するＣＡＲ分子を投与することを含む、ここに記載する癌関連抗原の発現と関連する疾患を有する対象の処置方法に関する。

【０７１４】

ある態様において、本発明は、ここに記載する癌関連抗原の発現と関連する疾患を処置する方法を提供する。方法は、ＬＳＤ１阻害剤の投与および例えば、ＣＡＲを発現するまたは発現できる細胞、例えば、Ｔ細胞の投与を含む。

【０７１５】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＸＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、Ｘはここに記載する腫瘍マーカー(または癌関連抗原；ここで使用する、用語ＸＣＡＲおよびＣＡＲＸは相互交換可能に使用し、例えば、ＣＡＲ１９またはＣＡＲＣＤ１９はＣＤ１９　ＣＡＲと同一である)であり、ここで、該癌細胞は、該Ｘ腫瘍マーカー(または癌関連抗原)を発現する。

【０７１６】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＣＤ１９ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＣＤ１９を発現する。ある実施態様において、処置する癌は、ＡＬＬ(急性リンパ芽球性白血病)、ＣＬＬ(慢性リンパ性白血病)、ＤＬＢＣＬ(汎発性大Ｂ細胞リンパ腫)、ＭＣＬ(マントル細胞リンパ腫またはＭＭ(多発性骨髄腫)である。

【０７１７】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＥＧＦＲｖＩＩＩＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＥＧＦＲｖＩＩＩを発現する。ある実施態様において、処置する癌は、神経膠芽腫である。

【０７１８】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびメソテリンＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、メソテリンを発現する。ある実施態様において、処置する癌は、中皮腫、膵臓癌または卵巣癌である。

【０７１９】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＣＤ１２３ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＣＤ１２３を発現する。ある実施態様において、処置する癌は、ＡＭＬである。

【０７２０】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＣＤ２２ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＣＤ２２を発現する。ある実施態様において、処置する癌は、Ｂ細胞悪性腫瘍である。

【０７２１】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＣＳ－１

ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＣＳ－１を発現する。ある実施態様において、処置する癌は、多発性骨髄腫である。

【０７２２】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＣＬＬ－１ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＣＬＬ－１を発現する。ある実施態様において、処置する癌は、ＡＭＬである。

【０７２３】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＣＤ３３ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＣＤ３３を発現する。ある実施態様において、処置する癌は、ＡＭＬである。

【０７２４】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＧＤ２ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＧＤ２を発現する。ある実施態様において、処置する癌は、神経芽腫である。

【０７２５】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＢＣＭＡＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＢＣＭＡを発現する。ある実施態様において、処置する癌は、多発性骨髄腫である。

【０７２６】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＴｎＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、Ｔｎ抗原を発現する。ある実施態様において、処置する癌は卵巣癌である。

【０７２７】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＰＳＭＡＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＰＳＭＡを発現する。ある実施態様において、処置する癌は、前立腺癌である。

【０７２８】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＲＯＲ１ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＲＯＲ１を発現する。ある実施態様において、処置する癌は、Ｂ細胞悪性腫瘍である。

【０７２９】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＦＬＴ３ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＦＬＴ３を発現する。ある実施態様において、処置する癌は、ＡＭＬである。

【０７３０】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＴＡＧ７２ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＴＡＧ７２を発現する。ある実施態様において、処置する癌は、消化器癌である。

【０７３１】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＣＤ３８

ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＣＤ３８を発現する。ある実施態様において、処置する癌は、多発性骨髄腫である。

【０７３２】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＣＤ４４ｖ６ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＣＤ４４ｖ６を発現する。ある実施態様において、処置する癌は、子宮頸癌、ＡＭＬまたはＭＭである。

【０７３３】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＣＥＡＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＣＥＡを発現する。ある実施態様において、処置する癌は、消化器癌または膵臓癌である。

【０７３４】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＥＰＣＡＭＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＥＰＣＡＭを発現する。ある実施態様において、処置する癌は、消化器癌である。

【０７３５】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＢ７Ｈ３ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、Ｂ７Ｈ３を発現する。

【０７３６】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＫＩＴＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＫＩＴを発現する。ある実施態様において、処置する癌は、消化器癌である。

【０７３７】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＩＬ－１３Ｒａ２ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＩＬ－１３Ｒａ２を発現する。ある実施態様において、処置する癌は、神経膠芽腫である。

【０７３８】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＣＤ３０ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＣＤ３０を発現する。ある実施態様において、処置する癌は、リンパ腫または白血病である。

【０７３９】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＧＤ３ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＧＤ３を発現する。ある実施態様において、処置する癌は、黒色腫である。

【０７４０】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＣＤ１７１ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＣＤ１７１を発現する。ある実施態様において、処置する癌は、神経芽腫、卵巣癌、黒色腫、乳癌、膵臓癌、結腸癌またはＮＳＣＬＣ(非小細胞性肺癌)である。

【０７４１】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＩＬ－１

１ＲａＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＩＬ－１１Ｒａを発現する。ある実施態様において、処置する癌は、骨肉腫である。

【０７４２】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＰＳＣＡＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＰＳＣＡを発現する。ある実施態様において、処置する癌は、前立腺癌である。

【０７４３】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＶＥＧＦＲ２ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＶＥＧＦＲ２を発現する。ある実施態様において、処置する癌は、固形腫瘍である。

【０７４４】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびａルイスＹＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ルイスＹを発現する。ある実施態様において、処置する癌は、卵巣癌またはＡＭＬである。

【０７４５】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＣＤ２４ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＣＤ２４を発現する。ある実施態様において、処置する癌は、膵臓癌である。

【０７４６】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＰＤＧＦＲ－ベータＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＰＤＧＦＲ－ベータを発現する。ある実施態様において、処置する癌は、乳癌、前立腺癌、ＧＩＳＴ(消化器間質腫瘍)、ＣＭＬ、ＤＦＳＰ(隆起性皮膚線維肉腫)または神経膠腫である。

【０７４７】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＳＳＥＡ－４ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＳＳＥＡ－４を発現する。ある実施態様において、処置する癌は、神経膠芽腫、乳癌、肺癌または幹細胞癌である。

【０７４８】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＣＤ２０ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＣＤ２０を発現する。ある実施態様において、処置する癌は、Ｂ細胞悪性腫瘍である。

【０７４９】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤および葉酸受容体アルファＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、葉酸受容体アルファを発現する。ある実施態様において、処置する癌は、卵巣癌、ＮＳＣＬＣ、子宮内膜癌、腎臓癌または他の固形腫瘍である。

【０７５０】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＥＲＢＢ２ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＥＲＢＢ２(Ｈｅｒ

２／ｎｅｕ)を発現する。ある実施態様において、処置する癌は、乳癌、胃癌、結腸直腸癌、肺癌または他の固形腫瘍である。

【０７５１】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＭＵＣ１ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＭＵＣ１を発現する。ある実施態様において、処置する癌は、乳癌、肺癌または他の固形腫瘍である。

【０７５２】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＥＧＦＲＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＥＧＦＲを発現する。ある実施態様において、処置する癌は、神経膠芽腫、ＳＣＬＣ(小細胞肺癌)、ＳＣＣＨＮ(頭頸部扁平上皮細胞癌)、ＮＳＣＬＣまたは他の固形腫瘍である。

【０７５３】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＮＣＡＭＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＮＣＡＭを発現する。ある実施態様において、処置する癌は、神経芽腫または他の固形腫瘍である。

【０７５４】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＣＡＩＸＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＣＡＩＸを発現する。ある実施態様において、処置する癌は、腎臓癌、ＣＲＣ、子宮頸癌または他の固形腫瘍である。

【０７５５】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＥｐｈＡ２ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＥｐｈＡ２を発現する。ある実施態様において、処置する癌は、ＧＢＭである。

【０７５６】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＧＤ３ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＧＤ３を発現する。ある実施態様において、処置する癌は、黒色腫である。

【０７５７】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびフコシルＧＭ１ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、フコシルＧＭを発現する。

【０７５８】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびｓＬｅＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ｓＬｅを発現する。ある実施態様において、処置する癌は、ＮＳＣＬＣまたはＡＭＬである。

【０７５９】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＧＭ３ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＧＭ３を発現する。

【０７６０】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＴＧＳ５

ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＴＧＳ５を発現する。

【０７６１】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＨＭＷＭＡＡＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＨＭＷＭＡＡを発現する。ある実施態様において、処置する癌は、黒色腫、神経膠芽腫または乳癌である。

【０７６２】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびｏ－アセチル－ＧＤ２ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ｏ－アセチル－ＧＤ２を発現する。ある実施態様において、処置する癌は、神経芽腫または黒色腫である。

【０７６３】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤および葉酸受容体ベータＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、葉酸受容体ベータを発現する。ある実施態様において、処置する癌は、ＡＭＬまたは骨髄腫である。

【０７６４】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＴＥＭ１／ＣＤ２４８ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＴＥＭ１／ＣＤ２４８を発現する。ある実施態様において、処置する癌は、固形腫瘍である。

【０７６５】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＴＥＭ７ＲＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＴＥＭ７Ｒを発現する。ある実施態様において、処置する癌は、固形腫瘍である。

【０７６６】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＣＬＤＮ６ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＣＬＤＮ６を発現する。ある実施態様において、処置する癌は、卵巣癌、肺癌または乳癌である。

【０７６７】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＴＳＨＲＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＴＳＨＲを発現する。ある実施態様において、処置する癌は、甲状腺癌または多発性骨髄腫である。

【０７６８】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＧＰＲＣ５ＤＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＧＰＲＣ５Ｄを発現する。ある実施態様において、処置する癌は、多発性骨髄腫である。

【０７６９】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＣＸＯＲＦ６１ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＣＸＯＲＦ６１を発現する。

【０７７０】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＣＤ９７ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＣＤ９７を発現する。ある実施態様において、処置する癌は、Ｂ細胞悪性腫瘍、胃癌、膵臓癌、食道癌、神経膠芽腫、乳癌または結腸直腸癌である。

【０７７１】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＣＤ１７９ａＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＣＤ１７９ａを発現する。ある実施態様において、処置する癌は、Ｂ細胞悪性腫瘍である。

【０７７２】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＡＬＫＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＡＬＫを発現する。ある実施態様において、処置する癌は、ＮＳＣＬＣ、ＡＬＣＬ(未分化大細胞リンパ腫)、ＩＭＴ(炎症性筋線維芽細胞腫瘍)または神経芽腫である。

【０７７３】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびポリシアル酸ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ポリシアル酸を発現する。ある実施態様において、処置する癌は、小細胞肺癌である。

【０７７４】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＰＬＡＣ１ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＰＬＡＣ１を発現する。ある実施態様において、処置する癌は、ＨＣＣ(肝細胞癌)である。

【０７７５】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＧｌｏｂｏＨＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＧｌｏｂｏＨを発現する。ある実施態様において、処置する癌は、卵巣癌、胃癌、前立腺癌、肺癌、乳癌または膵臓癌である。

【０７７６】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＮＹ－ＢＲ－１ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＮＹ－ＢＲ－１を発現する。ある実施態様において、処置する癌は、乳癌である。

【０７７７】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＵＰＫ２ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＵＰＫ２を発現する。ある実施態様において、処置する癌は、膀胱癌である。

【０７７８】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＨＡＶＣＲ１ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＨＡＶＣＲ１を発現する。ある実施態様において、処置する癌は、腎臓癌である。

【０７７９】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＡＤＲＢ３ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)

を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＡＤＲＢ３を発現する。ある実施態様において、処置する癌は、ユーイング肉腫である。

【０７８０】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＰＡＮＸ３ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＰＡＮＸ３を発現する。ある実施態様において、処置する癌は、骨肉腫である。

【０７８１】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＧＰＲ２０ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＧＰＲ２０を発現する。ある実施態様において、処置する癌は、ＧＩＳＴである。

【０７８２】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＬＹ６ＫＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＬＹ６Ｋを発現する。ある実施態様において、処置する癌は、乳癌、肺癌、卵巣癌または頸癌である。

【０７８３】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＯＲ５１Ｅ２ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＯＲ５１Ｅ２を発現する。ある実施態様において、処置する癌は、前立腺癌である。

【０７８４】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＴＡＲＰＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＴＡＲＰを発現する。ある実施態様において、処置する癌は、前立腺癌である。

【０７８５】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＷＴ１ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＷＴ１を発現する。

【０７８６】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＮＹ－ＥＳＯ－１ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＮＹ－ＥＳＯ－１を発現する。

【０７８７】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＬＡＧＥ－１ａ　ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＬＡＧＥ－１ａを発現する。

【０７８８】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＭＡＧＥ－Ａ１ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＭＡＧＥ－Ａ１を発現する。ある実施態様において、処置する癌は、黒色腫である。

【０７８９】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＭＡＧＥ　Ａ１ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＭＡＧＥ　Ａ

１を発現する。
【０７９０】
ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＥＴＶ６－ＡＭＬ　ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＥＴＶ６－ＡＭＬを発現する。
【０７９１】
ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤および精子タンパク質１７　ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、精子タンパク質１７を発現する。ある実施態様において、処置する癌は、卵巣癌、ＨＣＣまたはＮＳＣＬＣである。
【０７９２】
ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＸＡＧＥ１ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＸＡＧＥ１を発現する。ある実施態様において、処置する癌は、ユーイングまたはラブドイド癌(rhabdo cancer)である。
【０７９３】
ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＴｉｅ２　ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、Ｔｉｅ　２を発現する。ある実施態様において、処置する癌は、固形腫瘍である。
【０７９４】
ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＭＡＤ－ＣＴ－１ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＭＡＤ－ＣＴ－１を発現する。ある実施態様において、処置する癌は、前立腺癌または黒色腫である。
【０７９５】
ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＭＡＤ－ＣＴ－２ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＭＡＤ－ＣＴ－２を発現する。ある実施態様において、処置する癌は、前立腺癌、黒色腫である。
【０７９６】
ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＦｏｓ関連抗原１　ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、Ｆｏｓ関連抗原１を発現する。ある実施態様において、処置する癌は、神経膠腫、扁平上皮細胞癌または膵臓癌である。
【０７９７】
ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびｐ５３ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ｐ５３を発現する。
【０７９８】
ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびプロステイン　ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、プロステインを発現する。
【０７９９】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびサバイビンおよびテロメラーゼＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、サバイビンおよびテロメラーゼを発現する。

【０８００】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＰＣＴＡ－１／ガレクチン８　ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＰＣＴＡ－１／ガレクチン８を発現する。

【０８０１】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびメランＡ／ＭＡＲＴ１ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、メランＡ／ＭＡＲＴ１を発現する。

【０８０２】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＲａｓ変異体ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、Ｒａｓ変異体を発現する。

【０８０３】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびｐ５３変異体ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ｐ５３変異体を発現する。

【０８０４】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびｈＴＥＲＴ　ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ｈＴＥＲＴを発現する。

【０８０５】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤および肉腫転座切断点ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、肉腫転座切断点を発現する。ある実施態様において、処置する癌は、肉腫である。

【０８０６】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＭＬ－ＩＡＰ　ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＭＬ－ＩＡＰを発現する。ある実施態様において、処置する癌は、黒色腫である。

【０８０７】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＥＲＧＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＥＲＧ(ＴＭＰＲＳＳ２　ＥＴＳ融合遺伝子)を発現する。

【０８０８】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＮＡ１７ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＮＡ１７を発現する。ある実施態様において、処置する癌は、黒色腫である。

【０８０９】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＰＡＸ３ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＰＡＸ３を発現する。ある実施態様において、処置する癌は、肺胞横紋筋肉腫である。

【０８１０】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびアンドロゲン受容体ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、アンドロゲン受容体を発現する。ある実施態様において、処置する癌は、転移前立腺癌である。

【０８１１】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびサイクリンＢ１ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、サイクリンＢ１を発現する。

【０８１２】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＭＹＣＮＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＭＹＣＮを発現する。

【０８１３】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＲｈｏＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＲｈｏＣを発現する。

【０８１４】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＴＲＰ－２ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＴＲＰ－２を発現する。ある実施態様において、処置する癌は、黒色腫である。

【０８１５】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＣＹＰ１Ｂ１ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＣＹＰ１Ｂ１を発現する。ある実施態様において、処置する癌は、乳癌、結腸癌、肺癌、食道癌、皮膚癌、リンパ節癌、脳癌または精巣癌である。

【０８１６】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＢＯＲＩＳ　ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＢＯＲＩＳを発現する。ある実施態様において、処置する癌は、肺癌である。

【０８１７】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＳＡＲＴ３ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＳＡＲＴ３を発現する。

【０８１８】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＰＡＸ５ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＰＡＸ５を発現する。

【０８１９】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＯＹ－Ｔ

ＥＳ１ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＯＹ－ＴＥＳ１を発現する。

【０８２０】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＬＣＫＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＬＣＫを発現する。

【０８２１】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＡＫＡＰ－４ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＡＫＡＰ－４を発現する。

【０８２２】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＳＳＸ２ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＳＳＸ２を発現する。

【０８２３】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＲＡＧＥ－１ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＲＡＧＥ－１を発現する。ある実施態様において、処置する癌は、ＲＣＣ(腎臓細胞癌)または他の固形腫瘍である。

【０８２４】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびヒトテロメラーゼ逆転写酵素ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ヒトテロメラーゼ逆転写酵素を発現する。ある実施態様において、処置する癌は、固形腫瘍である。

【０８２５】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＲＵ１ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＲＵ１を発現する。

【０８２６】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＲＵ２ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＲＵ２を発現する。

【０８２７】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤および腸カルボキシルエステラーゼＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、腸カルボキシルエステラーゼを発現する。ある実施態様において、処置する癌は、甲状腺癌、ＲＣＣ、ＣＲＣ(結腸直腸癌)、乳癌または他の固形腫瘍である。

【０８２８】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびプロスターゼＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、プロスターゼを発現する。

【０８２９】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＰＡＰＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投

与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＰＡＰを発現する。
【０８３０】
ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＩＧＦ－Ｉ受容体ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＩＧＦ－Ｉ受容体を発現する。
【０８３１】
ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびｇｐ１００　ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ｇｐ１００を発現する。
【０８３２】
ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびｂｃｒ－ａｂｌ　ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ｂｃｒ－ａｂｌを発現する。
【０８３３】
ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびチロシナーゼＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、チロシナーゼを発現する。
【０８３４】
ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびフコシルＧＭ１ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、フコシルＧＭ１を発現する。
【０８３５】
ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびｍｕｔ　ｈｓｐ７０－２ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ｍｕｔ　ｈｓｐ７０－２を発現する。ある実施態様において、処置する癌は、黒色腫である。
【０８３６】
ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＣＤ７９ａ　ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＣＤ７９ａを発現する。
【０８３７】
ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＣＤ７９ｂ　ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＣＤ７９ｂを発現する。
【０８３８】
ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＣＤ７２　ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＣＤ７２を発現する。
【０８３９】
ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＬＡＩＲ１　ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＬＡＩＲ１を発

現する。
【０８４０】
ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＦＣＡＲＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＦＣＡＲを発現する。
【０８４１】
ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＬＩＬＲＡ２　ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＬＩＬＲＡ２を発現する。
【０８４２】
ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＣＤ３００ＬＦ　ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＣＤ３００ＬＦを発現する。
【０８４３】
ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＣＬＥＣ１２Ａ　ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＣＬＥＣ１２Ａを発現する。
【０８４４】
ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＢＳＴ２ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＢＳＴ２を発現する。
【０８４５】
ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＥＭＲ２ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＥＭＲ２を発現する。
【０８４６】
ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＬＹ７５ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＬＹ７５を発現する。
【０８４７】
ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＧＰＣ３ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＧＰＣ３を発現する。
【０８４８】
ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＦＣＲＬ５　ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＦＣＲＬ５を発現する。
【０８４９】
ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象にＬＳＤ１阻害剤およびＩＧＬＬ１　ＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、癌細胞は、ＩＧＬＬ１を発

現する。

【０８５０】

ある態様において、本発明は、癌性腫瘍の増殖が阻害されるように、対象をインビボでＬＳＤ１阻害剤およびＰＤ１　ＣＡＲを使用して処置することに関する。ＰＤ１　ＣＡＲは、癌性腫瘍の増殖阻害のために単独で使用し得る。あるいは、ＰＤ１　ＣＡＲを、他のＣＡＲ、免疫原性剤、標準癌処置または他の抗体と組み合わせて使用してよい。ある実施態様において、対象は、ＰＤ１　ＣＡＲおよびここに記載するＸＣＡＲで処置される。ある実施態様において、ＰＤ１　ＣＡＲを、他のＣＡＲ、例えば、ここに記載するＣＡＲおよびキナーゼ阻害剤、例えば、ここに記載するキナーゼ阻害剤と組み合わせて使用し得る。

【０８５１】

他の態様において、対象を処置する、例えば、対象における、過増殖性状態または障害(例えば、癌)、例えば、固形腫瘍、軟組織腫瘍、血液癌または転移病変を軽減または寛解させる方法が提供される。ある実施態様において、方法は、ＬＳＤ１阻害剤およびＣＡＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞の集団の投与を含む。

【０８５２】

さらに他の態様において、本発明は、対象に有効量のＣＡＲ分子を含む細胞、例えば、免疫エフェクター細胞(例えば、免疫エフェクター細胞の集団)を投与することを含む、腫瘍抗原(例えば、ここに記載する抗原)の発現と関連する疾患を有する対象を処置する方法に関し、ここで、ＣＡＲ分子は、抗原結合ドメイン、膜貫通ドメインおよび細胞内ドメインを含み、該細胞内ドメインは共刺激ドメインおよび／または一次シグナル伝達ドメインを含み、ここで、該抗原結合ドメインは、該疾患と関連する腫瘍抗原、例えばここに記載する腫瘍抗原に結合する。

【０８５３】

関連態様において、本発明は、腫瘍抗原の発現と関連する疾患を有する対象を処置する方法に関する。本方法は、対象に、有効量のＣＡＲ分子を含む細胞、例えば、免疫エフェクター細胞(例えば、免疫エフェクター細胞の集団)を、該免疫細胞の有効性を高める薬剤と組み合わせて(ＬＳＤ１阻害剤に加えて)投与することを含み、ここで：

免疫細胞の有効性を高める薬剤は、

(ｉ)タンパク質ホスファターゼ阻害剤；

(ii)キナーゼ阻害剤；

(iii)サイトカイン；

(iv)免疫阻害分子の阻害剤；または

(ｖ)T_{REG}細胞のレベルまたは活性を低減する薬剤

の１以上から選択される。

【０８５４】

他の態様において、本発明は、腫瘍抗原の発現と関連する疾患、例えば、ここに記載する障害を有する対象の処置に使用するための、ＣＡＲ分子(例えば、ここに記載するＣＡＲ分子)を含む免疫エフェクター細胞(例えば、免疫エフェクター細胞の集団)を含む組成物に関する。

【０８５５】

前記方法または使用の何れかのある実施態様において、腫瘍抗原、例えば、ここに記載する腫瘍抗原と関連する疾患は、骨髄異形成、骨髄異形成症候群または前白血病などの癌または悪性腫瘍または前癌状態などの増殖性疾患であるかまたはここに記載する腫瘍抗原の発現と関連する非癌関連徴候である。ある実施態様において、疾患は、ここに記載する癌、例えば、ここに記載する標的と関連するとしてここに記載する癌である。ある実施態様において、疾患は血液癌である。ある実施態様において、血液癌は白血病である。ある実施態様において、癌は、Ｂ細胞急性リンパ性白血病(“ＢＡＬＬ”)、Ｔ細胞急性リンパ性白血病(“ＴＡＬＬ”)、急性リンパ性白血病(ＡＬＬ)を含むが、これらに限定されない

１以上の急性白血病；慢性骨髄性白血病(ＣＭＬ)、慢性リンパ性白血病(ＣＬＬ)を含むが、これらに限定されない１以上の慢性白血病；Ｂ細胞前リンパ球性白血病、芽細胞性形質細胞様樹状細胞新生物、バーキットリンパ腫、汎発性大Ｂ細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、ヘアリー細胞白血病、小細胞または大細胞濾胞性リンパ腫、悪性リンパ増殖性状態、ＭＡＬＴリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、多発性骨髄腫、骨髄異形成および骨髄異形成症候群、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、形質芽細胞性リンパ腫、形質細胞様樹状細胞新生物、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症および骨髄血液細胞の無効な産生(または異形成)により纏められる血液学的状態の多様な集合である“前白血病”および非定型および／または非古典的癌、悪性腫瘍、前癌状態またはここに記載する腫瘍抗原を発現する増殖性疾患を含むが、これらに限定されない腫瘍抗原の発現と関連するここに記載する疾患を含むが、これらに限定されないさらなる血液癌または血液状態；および任意のこれらの組み合わせからなる群から選択される。他の実施態様において、ここに記載する腫瘍抗原と関連する疾患は、固形腫瘍である。

【０８５６】

ある実施態様において、方法または使用は、免疫エフェクター細胞の有効性を高める薬剤、例えば、ここに記載する薬剤と組み合わせて実施される。

【０８５７】

前記方法または使用の何れにおいても、腫瘍抗原の発現と関連する疾患は、増殖性疾患、前癌状態、癌および腫瘍抗原の発現と関連する非癌関連徴候からなる群から選択される。

【０８５８】

癌は、血液癌、例えば、慢性リンパ性白血病(ＣＬＬ)、急性白血病、急性リンパ性白血病(ＡＬＬ)、急性骨髄白血病(ＡＭＬ)、Ｂ細胞急性リンパ性白血病(Ｂ－ＡＬＬ)、Ｔ細胞急性リンパ性白血病(Ｔ－ＡＬＬ)、慢性骨髄性白血病(ＣＭＬ)、Ｂ細胞前リンパ球性白血病、芽細胞性形質細胞様樹状細胞新生物、バーキットリンパ腫、汎発性大Ｂ細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、ヘアリー細胞白血病、小細胞または大細胞濾胞性リンパ腫、悪性リンパ増殖性状態、ＭＡＬＴリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、多発性骨髄腫、骨髄異形成および骨髄異形成症候群、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、形質芽細胞性リンパ腫、形質細胞様樹状細胞新生物、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症または前白血病の１以上から選択される癌である。

【０８５９】

癌はまた結腸癌、直腸癌、腎臓細胞癌、肝臓癌、肺非小細胞癌、小腸癌、食道癌、黒色腫、骨癌、膵臓癌、皮膚癌、頭頸部癌、皮膚または眼内悪性黒色腫、子宮癌、卵巣癌、直腸癌、肛門領域癌、胃癌、精巣癌、子宮癌、卵管癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、膣癌、外陰癌、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、内分泌系癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎癌、軟組織肉腫、尿道癌、陰茎癌、小児固形腫瘍、膀胱癌、腎臓もしくは輸尿管癌、腎盂癌、中枢神経系(ＣＮＳ)新生物、原発ＣＮＳリンパ腫、腫瘍血管形成、脊髄軸腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、カポジ肉腫、類表皮癌、扁平上皮細胞癌、Ｔ細胞リンパ腫、環境誘発癌、該癌の組み合わせおよび該癌の転移病変から選択され得る。

【０８６０】

ここに記載する方法または使用のある実施態様において、ＣＡＲ分子を、免疫エフェクター細胞の有効性を高める薬剤(ＬＳＤ１阻害剤に加えて)、例えば、タンパク質ホスファターゼ阻害剤、キナーゼ阻害剤、サイトカイン、免疫阻害分子の阻害剤；またはT_{REG}細胞のレベルまたは活性を低減する薬剤の１以上と組み合わせて投与する。

【０８６１】

ここに記載する方法または使用のある実施態様において、タンパク質ホスファターゼ阻害剤はＳＨＰ－１阻害剤および／またはＳＨＰ－２阻害剤である。

【０８６２】

ここに記載する方法または使用の他の実施態様において、キナーゼ阻害剤はＣＤＫ４阻害剤、ＣＤＫ４／６阻害剤(例えば、パルボシクリブ)、ＢＴＫ阻害剤(例えば、イブルチ

ニブまたはＲＮ－４８６)、ｍＴＯＲ阻害剤(例えば、ラパマイシンまたはエベロリムス(ＲＡＤ００１))、ＭＮＫ阻害剤またはデュアルＰ１３Ｋ／ｍＴＯＲ阻害剤の１以上から選択される。ある実施態様において、ＢＴＫ阻害剤は、インターロイキン－２－誘導性キナーゼ(ＩＴＫ)のキナーゼ活性を低減または阻害しない。

【０８６３】

ここに記載する方法または使用の他の実施態様において、免疫阻害分子を阻害する薬剤は、阻害分子の発現を阻害する抗体または抗体フラグメント、阻害性核酸、クラスター化して規則的な配置の短い回文配列リピート(ＣＲＩＳＰＲ)、転写アクティベーター様エフェクターヌクレアーゼ(ＴＡＬＥＮ)または亜鉛フィンガーエンドヌクレアーゼ(ＺＦＮ)を含む。

【０８６４】

ここに記載する方法または使用の他の実施態様において、T_{REG}細胞のレベルまたは活性を低減する薬剤は、シクロホスファミド、抗ＧＩＴＲ抗体、ＣＤ２５枯渇またはこれらの組み合わせから選択される。

【０８６５】

ここに記載する方法または使用のある実施態様において、免疫阻害分子は、ＰＤ１、ＰＤ－Ｌ１、ＣＴＬＡ－４、ＴＩＭ－３、ＬＡＧ－３、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４、ＴＧＦベータ、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡＣＡＭ－３およびＣＥＡＣＡＭ－５からなる群から選択される。

【０８６６】

他の実施態様において、阻害分子を阻害する薬剤は、阻害分子またはそのフラグメントを含む第一ポリペプチドおよび細胞に正のシグナルを提供する第二ポリペプチドを含み、ここで、第一および第二ポリペプチドはＣＡＲ含有免疫細胞に発現され、ここで、(ｉ)第一ポリペプチドはＰＤ１、ＰＤ－Ｌ１、ＣＴＬＡ－４、ＴＩＭ－３、ＬＡＧ３、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４、ＴＧＦベータ、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡＣＡＭ－３およびＣＥＡＣＡＭ－５またはそのフラグメントを含み；および／または(ii)第二ポリペプチドは一次シグナル伝達ドメインおよび／または共刺激シグナル伝達ドメインを含む細胞内シグナル伝達ドメインを含む。ある実施態様において、一次シグナル伝達ドメインは、ＣＤ３ゼータの機能的ドメインを含む；および／または共刺激シグナル伝達ドメインは４１ＢＢ、ＣＤ２７およびＣＤ２８からなる群から選択されるタンパク質の機能的ドメインを含む。

【０８６７】

他の実施態様において、サイトカインは、ＩＬ－７、ＩＬ－１５またはＩＬ－２１またはこれらの組み合わせから選択される。

【０８６８】

他の実施態様において、ＣＡＲ分子を含む免疫エフェクター細胞および第二の、例えば、ここに開示する組み合わせ治療の何れか(例えば、免疫エフェクター細胞の有効性を高める薬剤)は、実質的に同時にまたは逐次的に投与される。

【０８６９】

他の実施態様において、ＣＡＲ分子を含む免疫細胞は、ＧＩＴＲを標的とするおよび／またはＧＩＴＲ機能を調節する分子と組み合わせて投与される。ある実施態様において、分子ターゲティングＧＩＴＲおよび／またはＧＩＴＲ機能調節は、ＣＡＲ発現細胞または細胞の集団の前またはアフェレーシスの前に投与される。

【０８７０】

ある実施態様において、リンパ球注入、例えば同種リンパ球注入を癌の処置に使用し、ここで、リンパ球注入は、少なくとも１つの本発明のＣＡＲ発現細胞を含む。ある実施態様において、自己リンパ球注入を癌の処置に使用し、ここで、自己リンパ球注入は、少なくとも１つのここに記載するＣＡＲ発現細胞を含む。

【０８７１】

ある実施態様において、細胞はＴ細胞であり、Ｔ細胞はジアグリセロールキナーゼ(Ｄ

ＧＫ)欠損である。ある実施態様において、細胞はＴ細胞であり、Ｔ細胞はＩｋａｒｏｓ欠損である。ある実施態様において、細胞はＴ細胞であり、Ｔ細胞はＤＧＫおよびＩｋａｒｏｓ両方欠損である。

【０８７２】

ある実施態様において、方法は、ここに記載する、ＣＡＲ分子を発現する細胞をＣＡＲ発現細胞の活性を増強できる薬剤と組み合わせて投与することを含み、ここで、薬剤はサイトカイン、例えば、ＩＬ－７、ＩＬ－１５、ＩＬ－１８、ＩＬ－２１またはこれらの組み合わせである。サイトカインは、ＣＡＲ発現細胞と組み合わせて、その投与と、例えば、同時にまたは直後に送達され得る。あるいは、サイトカインは、ＣＡＲ発現細胞投与後長時間後、例えば、ＣＡＲ発現細胞に対する対象の応答の評価後、送達され得る。ある実施態様において、サイトカインは、本発明の細胞または細胞の集団の投与と同時(例えば、同日に投与される)または投与直後(例えば、投与１日、２日、３日、４日、５日、６日または７日後)、対象に投与される。他の実施態様において、サイトカインは、本発明の細胞または細胞の集団の投与後長時間後(例えば、少なくとも２週、３週、４週、６週、８週、１０週またはそれ以上)またはＣＡＲ発現細胞に対する対象の応答の評価後、対象に投与される。

【０８７３】

他の実施態様において、ＣＡＲ発現細胞分子は、ＣＡＲ発現細胞分子の投与と関連する１以上の副作用を軽減する薬剤と組み合わせて投与される。ＣＡＲ発現細胞と関連する副作用は、サイトカイン遊離症候群(ＣＲＳ)または血球貪食性リンパ組織球症(ＨＬＨ)から選択され得る。

【０８７４】

上記方法または使用の何れかのある実施態様において、ＣＡＲ分子を発現する細胞は、腫瘍抗原の発現と関連する疾患を処置する薬剤、例えば、ここに開示する第二または第三治療の何れかと組み合わせて投与される。さらなる組み合わせ例は、次の１以上を含む。

【０８７５】

他の実施態様において、例えば、ここに記載する、ＣＡＲ分子を発現する細胞を、他の薬剤、例えば、ここに記載するキナーゼ阻害剤および／またはチェックポイント阻害剤と組み合わせて投与し得る。ある実施態様において、ＣＡＲ分子を発現する細胞は、さらに、他の薬剤、例えば、ＣＡＲ発現細胞の活性を増強できる薬剤を発現し得る。

【０８７６】

例えば、ある実施態様において、ＣＡＲ発現細胞の活性を増強する薬剤は、阻害分子を阻害する薬剤(例えば、免疫阻害剤分子)であり得る。阻害分子の例は、ＰＤ１、ＰＤ－Ｌ１、ＣＴＬＡ－４、ＴＩＭ－３、ＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡＣＡＭ－３および／またはＣＥＡＣＡＭ－５)、ＬＡＧ－３、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４およびＴＧＦベータを含む。

【０８７７】

ある実施態様において、阻害分子を阻害する薬剤は、ｄｓＲＮＡ、ｓｉＲＮＡまたはｓｈＲＮＡである阻害性核酸である。ある実施態様において、阻害性核酸は、ＣＡＲ分子の成分をコードする核酸と結合させる。例えば、阻害分子は、ＣＡＲ発現細胞に発現され得る。

【０８７８】

他の実施態様において、阻害分子を阻害する薬剤は、例えば、ここに記載する分子、例えば、細胞、例えば、ここに記載する細胞内シグナル伝達ドメインに正のシグナルを提供する第二ポリペプチドと結合する第一ポリペプチド、例えば、阻害分子を含む薬剤である。ある実施態様において、薬剤は、例えば、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＣＴＬＡ－４、ＴＩＭ－３、ＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡＣＡＭ－３および／またはＣＥＡＣＡＭ－５)、ＬＡＧ－３、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４またはＴＧＦベータまたはこれら何れかのフラグメント(例えば、これらの何れかの少なくとも細胞外ドメインの一部)などの阻害分子の第一ポリペプチドおよび

ここに記載する細胞内シグナル伝達ドメイン(例えば、共刺激ドメイン(例えば、例えば、ここに記載する４１ＢＢ、ＣＤ２７またはＣＤ２８)および／または一次シグナル伝達ドメイン(例えば、ここに記載するＣＤ３ゼータシグナル伝達ドメイン)を含む)である第二ポリペプチドを含む。ある実施態様において、薬剤は、ＰＤ１の第一ポリペプチドまたはそのフラグメント(例えば、ＰＤ１の細胞外ドメインの少なくとも一部)およびここに記載する細胞内シグナル伝達ドメイン(例えば、ここに記載するＣＤ２８シグナル伝達ドメインおよび／またはここに記載するＣＤ３ゼータシグナル伝達ドメイン)の第二ポリペプチドを含む。

【０８７９】

ある実施態様において、本発明のＣＡＲ発現免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞またはＮＫ細胞は、先の幹細胞移植、例えば、自己幹細胞移植を受けている対象に投与される。

【０８８０】

ある実施態様において、本発明のＣＡＲ発現免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞またはＮＫ細胞は、先にメルファランの投与を受けている対象に投与される。

【０８８１】

ある実施態様において、ＣＡＲ発現細胞分子、例えば、ここに記載するＣＡＲ分子を、ＣＡＲ発現細胞分子の有効性を高める薬剤、例えば、ここに記載する薬剤と組み合わせて投与する。

【０８８２】

ある実施態様において、ＣＡＲ発現細胞分子、例えば、ここに記載するＣＡＲ分子を、ＬＳＤ１阻害剤と組み合わせて投与する。理論に拘束されることを望まないが、ＬＳＤ１阻害剤での処置は、ＰＤ－１陽性Ｔ細胞減少またはＰＤ－１陰性細胞増加を伴うと考えられる。ＰＤ－１陰性Ｔ細胞ではなく、ＰＤ－１陽性Ｔ細胞が、ＰＤ－１リガンド、例えば、ＰＤ－Ｌ１またはＰＤ－Ｌ２を発現する細胞との結合により、消耗され得る。

【０８８３】

ある実施態様において、この試みを、対象におけるここに記載するＣＡＲ細胞の性能の最適化に使用し得る。理論に拘束されることを望まないが、ある実施態様において、内因性、非修飾免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞またはＮＫ細胞の性能が改善されると考えられる。理論に拘束されることを望まないが、ある実施態様において、標的抗原ＣＡＲ発現細胞の性能が改善されると考えられる。他の実施態様において、ＣＡＲを発現するように改変されているまたは改変される細胞、例えば、Ｔ細胞またはＮＫ細胞を、エクスビボで、ＰＤ１陰性免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞の数の増加またはＰＤ１陰性免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞／ＰＤ１陽性免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞の比の増加をさせる量のＬＳＤ１阻害剤と接触させることにより、処置し得る。

【０８８４】

ある実施態様において、ＬＳＤ１阻害剤の投与は、ここに記載するＣＡＲ発現細胞、例えば、Ｔ細胞またはＮＫ細胞投与前に開始される。ある実施態様において、ＣＡＲ細胞はＰＤ１陰性免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞のレベルまたはＮＫ細胞またはＰＤ１陰性免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞／ＰＤ１陽性免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞比が、少なくとも一過性に、増加されているように、ＬＳＤ１阻害剤の十分な時間または十分な投与後投与される。

【０８８５】

ある実施態様において、ＣＡＲを発現するように改変される細胞、例えば、Ｔ細胞またはＮＫ細胞は、対象においてまたは対象から採取したＰＤ１陰性免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞のレベルまたはＰＤ１陰性免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞／ＰＤ１陽性免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞比が、少なくとも一過性に、増加するように、ＬＳＤ１阻害剤の十分な時間後または十分な投与後、採取される。

【０８８６】

ある実施態様において、ＣＡＲ発現細胞分子、例えば、ここに記載するＣＡＲ分子を、

ＣＡＲ発現細胞分子の投与と関連する１以上の副作用を軽減する薬剤、例えば、ここに記載する薬剤と組み合わせて投与する。

【０８８７】

ある実施態様において、ＣＡＲ発現細胞分子、例えば、ここに記載するＣＡＲ分子を、ここに記載する癌関連抗原と関連する疾患を処置する薬剤、例えば、ここに記載する薬剤と組み合わせて投与する。

【０８８８】

ある実施態様において、例えば、ここに記載する、２以上のＣＡＲ分子を発現する細胞を、癌処置のために、それを必要とする対象に投与する。ある実施態様において、例えば、ここに記載する、ＣＡＲ発現細胞を含む細胞の集団を、癌処置のために、それを必要とする対象に投与する。

【０８８９】

ある実施態様において、ＣＡＲ発現細胞分子、例えば、ここに記載するＣＡＲ分子を、ここに記載する用量および／または投与スケジュールで投与する。

【０８９０】

ある実施態様において、ＣＡＲ分子を、例えば、インビトロ転写を使用して免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)に投入し、対象(例えば、ヒト)はＣＡＲ分子を含む細胞の初期投与およびＣＡＲ分子を含む細胞のその後の投与を受け、ここで、１以上のその後の投与は、先の投与後１５日以内、例えば、１４日、１３日、１２日、１１日、１０日、９日、８日、７日、６日、５日、４日、３日または２日以内に投与する。ある実施態様において、ＣＡＲ分子を含む細胞が週あたり１回を超えて対象(例えば、ヒト)に投与され、例えば、ＣＡＲ分子を含む細胞が週あたり２回、３回または４回投与される。ある実施態様において、対象(例えば、ヒト対象)は、週あたり１回を超えるＣＡＲ分子を含む細胞の投与を受け(例えば、週あたり２、３または４投与)、続いて、１週間ＣＡＲ分子を含む細胞の投与がなく、その後、ＣＡＲ分子を含む細胞の１以上のさらなる投与(例えば、週あたりＣＡＲ分子を含む細胞の１を超える投与)が対象に投与される。他の実施態様において、対象(例えば、ヒト対象)は、ＣＡＲ分子を含む細胞を１サイクルを超えて受け、各サイクル間の期間は、１０日、９日、８日、７日、６日、５日、４日または３日未満である。ある実施態様において、ＣＡＲ分子を含む細胞を、週あたり３回、隔日で投与し得る。ある実施態様において、ＣＡＲ分子を含む細胞は、少なくとも２週、３週、４週、５週、６週、７週、８週またはそれ以上投与される。

【０８９１】

ある実施態様において、ＣＡＲ発現細胞分子、例えば、ここに記載するＣＡＲ分子は、疾患、例えば、癌、例えば、ここに記載する癌の第一選択処置として投与される。他の実施態様において、ＣＡＲ発現細胞分子、例えば、ここに記載するＣＡＲ分子は、疾患、例えば、癌、例えば、ここに記載する癌の第二、第三、第四選択処置として投与される。

【０８９２】

ある実施態様において、ここに記載する細胞の集団が投与される。

【０８９３】

他の態様において、本発明は、医薬として使用するための、本発明のＣＡＲをコードする単離核酸分子、本発明のＣＡＲの単離ポリペプチド分子、本発明のＣＡＲを含むベクターおよび本発明のＣＡＲを含む細胞に関する。

【０８９４】

他の態様において、本発明は、ここに記載する癌関連抗原を発現する疾患の処置に使用するための、本発明のＣＡＲをコードする単離核酸分子、本発明のＣＡＲの単離ポリペプチド分子、本発明のＣＡＲを含むベクターおよび本発明のＣＡＲを含む細胞に関する。

【０８９５】

他の態様において、本発明は、ここに記載するサイトカイン、例えば、ＩＬ－７、ＩＬ－１５および／またはＩＬ－２１と組み合わせて医薬として使用するための、ここに記載するＣＡＲ発現細胞分子に関する。他の態様において、本発明は、ここに記載するＣＡＲ

発現細胞分子と組み合わせて医薬として使用するための、ここに記載するサイトカインに関する。

【０８９６】

他の態様において、本発明は、ここに記載するキナーゼ阻害剤および／またはチェックポイント阻害剤と組み合わせて医薬として使用するための、ここに記載するＣＡＲ発現細胞分子に関する。他の態様において、本発明は、ここに記載するＣＡＲ発現細胞分子と組み合わせて医薬として使用するための、ここに記載するキナーゼ阻害剤および／またはチェックポイント阻害剤に関する。

【０８９７】

他の態様において、本発明は、ＣＡＲにより標的化される腫瘍抗原を発現する疾患の処置において、ここに記載するサイトカイン、例えば、ＩＬ－７、ＩＬ－１５および／またはＩＬ－２１と組み合わせて使用するための、ここに記載するＣＡＲ発現細胞分子に関する。他の態様において、本発明は、ＣＡＲにより標的化される腫瘍抗原を発現する疾患の処置において、ここに記載するＣＡＲ発現細胞分子と組み合わせて使用するための、ここに記載するサイトカインに関する。

【０８９８】

他の態様において、本発明は、ＣＡＲにより標的化される腫瘍抗原を発現する疾患の処置において、ここに記載するキナーゼ阻害剤および／またはチェックポイント阻害剤と組み合わせて使用するための、ここに記載するＣＡＲ発現細胞分子に関する。他の態様において、本発明は、ＣＡＲにより標的化される腫瘍抗原を発現する疾患の処置において、ここに記載するＣＡＲ発現細胞分子と組み合わせて使用するための、ここに記載するキナーゼ阻害剤および／またはチェックポイント阻害剤に関する。

【０８９９】

他の態様において、本発明は、ＣＡＲ分子、例えば、ここに記載するＣＡＲ分子またはＣＡＲ分子、例えば、ここに記載するＣＡＲ分子をコードする核酸を含む細胞を投与することを含む、方法を提供する。ある実施態様において、対象はここに記載する障害を有し、例えば、対象は癌を有し、ここに記載する腫瘍支持抗原を発現する腫瘍支持細胞を有する。ある実施態様において、対象はヒトである。

【０９００】

他の態様において、本発明は、対象に有効量のＣＡＲ分子を含む細胞、例えば、ここに記載するＣＡＲ分子を投与することを含む、ここに記載する腫瘍支持抗原の発現と関連する疾患を有する対象を処置する方法に関する。

【０９０１】

さらに他の態様において、本発明は、対象に有効量のＣＡＲ分子を含む細胞、例えば、免疫エフェクター細胞(例えば、免疫エフェクター細胞の集団)を投与することを含む、腫瘍支持抗原の発現と関連する疾患を有する対象を処置する方法に関し、ここで、ＣＡＲ分子は、抗原結合ドメイン、膜貫通ドメインおよび細胞内ドメイン、該細胞内ドメインは共刺激ドメインおよび／または一次シグナル伝達ドメインを含み、ここで、該抗原結合ドメインは、疾患と関連する腫瘍支持抗原、例えばここに記載する腫瘍支持抗原に結合する。

【０９０２】

他の態様において、本発明は、腫瘍支持抗原の発現と関連する疾患、例えば、ここに記載する障害を有する対象の処置に使用するための、ＣＡＲ分子(例えば、ここに記載するＣＡＲ分子)を含む免疫エフェクター細胞(例えば、免疫エフェクター細胞の集団)を含む組成物に関する。

【０９０３】

前記方法または使用の何れにおいても、腫瘍支持抗原の発現と関連する疾患は、腫瘍支持抗原の発現と関連する増殖性疾患、前癌状態、癌および非癌関連徴候からなる群から選択される。ある実施態様において、ここに記載する腫瘍支持抗原と関連する疾患は、固形腫瘍である。

【０９０４】

ここに記載する方法または使用のある実施態様において、ＣＡＲ分子は、他の薬剤と組み合わせて投与される。ある実施態様において、薬剤は、キナーゼ阻害剤、例えば、ＣＤＫ４／６阻害剤、ＢＴＫ阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、ＭＮＫ阻害剤またはデュアルＰＩ３Ｋ／ｍＴＯＲ阻害剤およびこれらの組み合わせであり得る。ある実施態様において、キナーゼ阻害剤はＣＤＫ４阻害剤、例えば、ここに記載するＣＤＫ４阻害剤、例えば、ＣＤ４／６阻害剤、例えば、６－アセチル－８－シクロペンチル－５－メチル－２－(５－ピペラジン－１－イル－ピリジン－２－イルアミノ)－８Ｈ－ピリド[２,３－ｄ]ピリミジン－７－オン、ヒドロクロライド(パルボシクリブまたはＰＤ０３３２９９１とも称する)である。ある実施態様において、キナーゼ阻害剤はＢＴＫ阻害剤、例えば、ここに記載するＢＴＫ阻害剤、例えば、イブルチニブである。ある実施態様において、キナーゼ阻害剤はｍＴＯＲ阻害剤、例えば、ここに記載のｍＴＯＲ阻害剤、例えば、ラパマイシン、ラパマイシンアナログ、ＯＳＩ－０２７である。ｍＴＯＲ阻害剤は、例えば、ｍＴＯＲＣ１阻害剤および／またはｍＴＯＲＣ２阻害剤、例えば、ここに記載するｍＴＯＲＣ１阻害剤および／またはｍＴＯＲＣ２阻害剤であり得る。ある実施態様において、キナーゼ阻害剤はＭＮＫ阻害剤、例えば、ここに記載するＭＮＫ阻害剤、例えば、４－アミノ－５－(４－フルオロアニリノ)－ピラゾロ[３,４－ｄ]ピリミジンである。ＭＮＫ阻害剤は、例えば、ＭＮＫ１ａ、ＭＮＫ１ｂ、ＭＮＫ２ａおよび／またはＭＮＫ２ｂ阻害剤であり得る。デュアルＰＩ３Ｋ／ｍＴＯＲ阻害剤は、例えば、ＰＦ－０４６９５１０２であり得る。

【０９０５】

ここに記載する方法または使用のある実施態様において、キナーゼ阻害剤は、アロイシンＡ；フラボピリドールまたはＨＭＲ－１２７５、２－(２－クロロフェニル)－５,７－ジヒドロキシ－８－[(３Ｓ,４Ｒ)－３－ヒドロキシ－１－メチル－４－ピペリジニル]－４－クロメノン；クリゾチニブ(ＰＦ－０２３４１０６６；２－(２－クロロフェニル)－５,７－ジヒドロキシ－８－[(２Ｒ,３Ｓ)－２－(ヒドロキシメチル)－１－メチル－３－ピロリジニル]－４Ｈ－１－ベンゾピラン－４－オン、ヒドロクロライド(Ｐ２７６－００)；１－メチル－５－[[２－[５－(トリフルオロメチル)－１Ｈ－イミダゾール－２－イル]－４－ピリジニル]オキシ]－Ｎ－[４－(トリフルオロメチル)フェニル]－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－アミン(ＲＡＦ２６５)；インジスラム(Ｅ７０７０)；ロスコビチン(ＣＹＣ２０２)；パルボシクリブ(ＰＤ０３３２９９１)；ディナシクリブ(ＳＣＨ７２７９６５)；Ｎ－[５－[[(５－ｔｅｒｔ－ブチルオキサゾール－２－イル)メチル]チオ]チアゾール－２－イル]ピペリジン－４－カルボキサミド(ＢＭＳ　３８７０３２)；４－[[９－クロロ－７－(２,６－ジフルオロフェニル)－５Ｈ－ピリミド[５,４－ｄ][２]ベンズアゼピン－２－イル]アミノ]－安息香酸(ＭＬＮ８０５４)；５－[３－(４,６－ジフルオロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル)－１Ｈ－インダゾール－５－イル]－Ｎ－エチル－４－メチル－３－ピリジンメタンアミン(ＡＧ－０２４３２２)；４－(２,６－ジクロロベンゾイルアミノ)－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸Ｎ－(ピペリジン－４－イル)アミド(ＡＴ７５１９)；４－[２－メチル－１－(１－メチルエチル)－１Ｈ－イミダゾール－５－イル]－Ｎ－[４－(メチルスルホニル)フェニル]－２－ピリミジンアミン(ＡＺＤ５４３８)；およびＸＬ２８１(ＢＭＳ９０８６６２)からなる群から選択されるＣＤＫ４阻害剤である。

【０９０６】

ここに記載する方法または使用のある実施態様において、キナーゼ阻害剤はＣＤＫ４阻害剤、例えば、パルボシクリブ(ＰＤ０３３２９９１)であり、パルボシクリブを、約５０mg、６０mg、７０mg、７５mg、８０mg、９０mg、１００mg、１０５mg、１１０mg、１１５mg、１２０mg、１２５mg、１３０mg、１３５mg(例えば、７５mg、１００mgまたは１２５mg)の用量で、一定期間連日、例えば、２８日サイクルの１４～２１日目連日または２８日サイクルの７～１２日目連日投与する。ある実施態様において、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２またはそれ以上のサイクルのパルボシクリブが投与される。

【０９０７】

ここに記載する方法または使用のある実施態様において、キナーゼ阻害剤は、イブルチニブ(ＰＣＩ－３２７６５)；ＧＤＣ－０８３４；ＲＮ－４８６；ＣＧＩ－５６０；ＣＧＩ－１７６４；ＨＭ－７１２２４；ＣＣ－２９２；ＯＮＯ－４０５９；ＣＮＸ－７７４；およびＬＦＭ－Ａ１３から選択されるＢＴＫ阻害剤である。ある実施態様において、ＢＴＫ阻害剤は、インターロイキン－２－誘導性キナーゼ(ＩＴＫ)のキナーゼ活性を低減または阻害せず、ＧＤＣ－０８３４；ＲＮ－４８６；ＣＧＩ－５６０；ＣＧＩ－１７６４；ＨＭ－７１２２４；ＣＣ－２９２；ＯＮＯ－４０５９；ＣＮＸ－７７４；およびＬＦＭ－Ａ１３から選択される。

【０９０８】

ここに記載する方法または使用のある実施態様において、キナーゼ阻害剤はＢＴＫ阻害剤、例えば、イブルチニブ(ＰＣＩ－３２７６５)であり、イブルチニブは、約２５０mg、３００mg、３５０mg、４００mg、４２０mg、４４０mg、４６０mg、４８０mg、５００mg、５２０mg、５４０mg、５６０mg、５８０mg、６００mg(例えば、２５０mg、４２０mgまたは５６０mg)の用量で、一定期間連日、例えば、２１日サイクルまたは２８日サイクルで連日投与される。ある実施態様において、イブルチニブの１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２またはそれ以上のサイクルが投与される。

【０９０９】

ここに記載する方法または使用のある実施態様において、キナーゼ阻害剤は、ＩＴＫのキナーゼ活性を阻害しないＢＴＫ阻害剤、例えば、ＲＮ－４８６であり、ＲＮ－４８６は、約１００mg、１１０mg、１２０mg、１３０mg、１４０mg、１５０mg、１６０mg、１７０mg、１８０mg、１９０mg、２００mg、２１０mg、２２０mg、２３０mg、２４０mg、２５０mg(例えば、１５０mg、２００mgまたは２５０mg)の用量で、一定期間連日、例えば、２８日サイクルで連日投与される。ある実施態様において、１、２、３、４、５、６、７またはそれ以上のサイクルのＲＮ－４８６が投与される。

【０９１０】

ここに記載する方法または使用のある実施態様において、キナーゼ阻害剤は、テムシロリムス；リダフォロリムス(１Ｒ,２Ｒ,４Ｓ)－４－[(２Ｒ)－２－[(１Ｒ,９Ｓ,１２Ｓ,１５Ｒ,１６Ｅ,１８Ｒ,１９Ｒ,２１Ｒ,２３Ｓ,２４Ｅ,２６Ｅ,２８Ｚ,３０Ｓ,３２Ｓ,３５Ｒ)－１,１８－ジヒドロキシ－１９,３０－ジメトキシ－１５,１７,２１,２３、２９,３５－ヘキサメチル－２,３,１０,１４,２０－ペンタオキソ－１１,３６－ジオキサ－４－アザトリシクロ[３０.３.１.０^{4,9}]ヘキサトリアコンタ－１６,２４,２６,２８－テトラエン－１２－イル]プロピル]－２－メトキシシクロヘキシルジメチルホスフィネート、ＡＰ２３５７３およびＭＫ８６６９としても知られる；エベロリムス(ＲＡＤ００１)；ラパマイシン(ＡＹ２２９８９)；セマピモド；(５－{２,４－ビス[(３Ｓ)－３－メチルモルホリン－４－イル]ピリド[２,３－ｄ]ピリミジン－７－イル}－２－メトキシフェニル)メタノール(ＡＺＤ８０５５)；２－アミノ－８－[ｔｒａｎｓ－４－(２－ヒドロキシエトキシ)シクロヘキシル]－６－(６－メトキシ－３－ピリジニル)－４－メチル－ピリド[２,３－ｄ]ピリミジン－７(８Ｈ)－オン(ＰＦ０４６９１５０２)；およびＮ^{2}－[１,４－ジオキソ－４－[[４－(４－オキソ－８－フェニル－４Ｈ－１－ベンゾピラン－２－イル)モルホリニウム－４－イル]メトキシ]ブチル]－Ｌ－アルギニルグリシル－Ｌ－α－アスパルチルＬ－セリン－、分子内塩(ＳＦ１１２６)(配列番号１９３７)；およびＸＬ７６５から選択されるｍＴＯＲ阻害剤である。

【０９１１】

ここに記載する方法または使用のある実施態様において、キナーゼ阻害剤はｍＴＯＲ阻害剤、例えば、ラパマイシンであり、ラパマイシンは、約3mg、４mg、５mg、６mg、７mg、８mg、９mg、１０mg(例えば、６mg)の用量で一定期間連日、例えば、２１日サイクルまたは２８日サイクルで連日投与される。ある実施態様において、ラパマイシンの１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２またはそれ以上のサイクルが投与される。ある実施態様において、キナーゼ阻害剤はｍＴＯＲ阻害剤、例えば、エベロリムスであり、エベロリムスは、約２mg、２.５mg、３mg、４mg、５mg、６mg、７mg、８mg、９mg、

１０mg、１１mg、１２mg、１３mg、１４mg、１５mg(例えば、１０mg)の用量で一定期間連日、例えば、２８日サイクルで連日投与される。ある実施態様において、エベロリムスの１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２またはそれ以上のサイクルが投与される。

【０９１２】

ここに記載する方法または使用のある実施態様において、キナーゼ阻害剤はＣＧＰ０５２０８８；４－アミノ－３－(ｐ－フルオロフェニルアミノ)－ピラゾロ[３,４－ｄ]ピリミジン(ＣＧＰ５７３８０)；セルコスポラミド；ＥＴＣ－１７８０４４５－２；および４－アミノ－５－(４－フルオロアニリノ)－ピラゾロ[３,４－ｄ]ピリミジンから選択されるＭＮＫ阻害剤である。

【０９１３】

ここに記載する方法または使用のある実施態様において、キナーゼ阻害剤は、２－アミノ－８－[ｔｒａｎｓ－４－(２－ヒドロキシエトキシ)シクロヘキシル]－６－(６－メトキシ－３－ピリジニル)－４－メチル－ピリド[２,３－ｄ]ピリミジン－７(８Ｈ)－オン(ＰＦ－０４６９１５０２)；Ｎ－[４－[[４－(ジメチルアミノ)－１－ピペリジニル]カルボニル]フェニル]－Ｎ’－[４－(４,６－ジ－４－モルホリニル－１,３,５－トリアジン－２－イル)フェニル]尿素(ＰＦ－０５２１２３８４、ＰＫＩ－５８７)；２－メチル－２－{４－[３－メチル－２－オキソ－８－(キノリン－３－イル)－２,３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]キノリン－１－イル]フェニル}プロパンニトリル(ＢＥＺ－２３５)；アピトリシブ(ＧＤＣ－０９８０、ＲＧ７４２２)；２,４－ジフルオロ－Ｎ－{２－(メチルオキシ)－５－[４－(４－ピリダジニル)－６－キノリニル]－３－ピリジニル}ベンゼンスルホンアミド(ＧＳＫ２１２６４５８)；８－(６－メトキシピリジン－３－イル)－３－メチル－１－(４－(ピペラジン－１－イル)－３－(トリフルオロメチル)フェニル)－１Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]キノリン－２(３Ｈ)－オンマレイン酸(ＮＶＰ－ＢＧＴ２２６)；３[４－(４－モルホリニルピリド[３’,２’：４,５]フロ[３,２－ｄ]ピリミジン－２－イル]フェノール(ＰＩ－１０３)；５(９－イソプロピル－８－メチル－２－モルホリノ－９Ｈ－プリン－６－イル)ピリミジン－２－アミン(ＶＳ－５５８４、ＳＢ２３４３)；およびＮ－[２－[(３,５－ジメトキシフェニル)アミノ]キノキサリン－３－イル]－４－[(４－メチル－３－メトキシフェニル)カルボニル]アミノフェニルスルホンアミド(ＸＬ７６５)から選択されるデュアルホスファチジルイノシトール３－キナーゼ(ＰＩ３Ｋ)およびｍＴＯＲ阻害剤である。

【０９１４】

ここに記載する方法または使用のある実施態様において、ここに記載するＣＡＲ発現免疫エフェクター細胞を、タンパク質チロシンホスファターゼ阻害剤、例えば、ここに記載するタンパク質チロシンホスファターゼ阻害剤と組み合わせて対象に投与する。ある実施態様において、タンパク質チロシンホスファターゼ阻害剤はＳＨＰ－１阻害剤、例えば、スチボグルコン酸ナトリウムなどの、例えば、ここに記載するＳＨＰ－１阻害剤である。ある実施態様において、タンパク質チロシンホスファターゼ阻害剤はＳＨＰ－２阻害剤である。

【０９１５】

ここに記載する方法または使用のある実施態様において、ＣＡＲ分子を他の薬剤と組み合わせて投与し、該薬剤はサイトカインである。サイトカインは、例えば、ＩＬ－７、ＩＬ－１５、ＩＬ－２１またはこれらの組み合わせであり得る。他の実施態様において、ＣＡＲ分子をチェックポイント阻害剤、例えば、ここに記載するチェックポイント阻害剤と組み合わせて投与する。例えば、ある実施態様において、チェックポイント阻害剤は、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＣＴＬＡ－４、ＴＩＭ－３、ＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡＣＡＭ－３および／またはＣＥＡＣＡＭ－５)、ＬＡＧ－３、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４およびＴＧＦベータから選択される阻害分子を阻害する。

【０９１６】

ある態様において、本発明のＣＡＲは、ここに記載する腫瘍抗原を発現する正常細胞の根絶に使用でき、それにより細胞移植前の細胞コンディショニング治療としての用途が適用可能である。ある態様において、ここに記載する腫瘍抗原を発現する正常細胞は正常幹細胞であり、細胞移植は幹細胞移植である。

【０９１７】

治療適用

他の態様において、対象を処置する、例えば、対象における過増殖性状態または障害(例えば、癌)、例えば、固形腫瘍、軟組織腫瘍または転移病変を軽減または寛解する方法が提供される。ここで使用する用語“癌”は、全タイプの癌性増殖または発癌過程、病理組織学的タイプまたは侵襲性のステージとは無関係の転移組織または悪性転換細胞、組織または臓器を含むことを意図する。固形腫瘍の例は、肝臓、肺、乳、リンパ系、消化器(例えば、結腸)、泌尿生殖器管(例えば、腎臓、尿路上皮細胞)、前立腺および咽頭に影響するもののような、種々の臓器系の悪性腫瘍、例えば、肉腫、腺癌および癌、を含む。腺癌は、大部分の結腸癌、直腸癌、腎臓細胞癌、肝臓癌、肺非小細胞癌、小腸癌および食道癌などの悪性腫瘍を含む。ある実施態様において、癌は黒色腫、例えば、進行したステージの黒色腫である。前記癌の転移病変も、本発明の方法および組成物を使用して処置または予防され得る。処置され得る他の癌の例は、骨癌、膵臓癌、皮膚癌、頭頸部癌、皮膚または眼内悪性黒色腫、子宮癌、卵巣癌、直腸癌、肛門領域癌、胃癌、精巣癌、子宮癌、卵管癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、膣癌、外陰癌、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、食道癌、小腸癌、内分泌系癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎癌、軟組織肉腫、尿道癌、陰茎癌、急性骨髄白血病、慢性骨髄白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病を含む慢性または急性白血病、小児固形腫瘍、リンパ性リンパ腫、膀胱癌、腎臓もしくは輸尿管癌、腎盂癌、中枢神経系(ＣＮＳ)新生物、原発ＣＮＳリンパ腫、腫瘍血管形成、脊髄軸腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、カポジ肉腫、類表皮癌、扁平上皮細胞癌、Ｔ細胞リンパ腫、アスベストにより終発されるものを含む環境誘発癌および該癌の組み合わせを含む。転移癌、例えば、ＰＤ－Ｌ１を発現する転移癌(Iwai et al. (2005) Int. Immunol. 17:133-144)の処置は、ここに記載する抗体分子を使用して実施され得る。

【０９１８】

増殖が阻害され得る癌の例は、一般に免疫療法に応答する癌を含む。処置のための癌の非限定的例は、黒色腫(例えば、転移悪性黒色腫)、腎臓癌(例えば明細胞癌)、前立腺癌(例えばホルモン難治性前立腺腺癌)、乳癌、結腸癌および肺癌(例えば非小細胞性肺癌)を含む。さらに、難治性または再発性悪性腫瘍は、ここに使用する分子を使用して処置され得る。

【０９１９】

ある態様において、本発明は、哺乳動物免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)における発現のためにプロモーターに操作可能に結合したＣＡＲを含む、ベクターに関する。ある態様において、本発明は、ここに記載する癌関連抗原を発現する癌の処置において使用するための、本発明のＣＡＲを発現する組み換え免疫エフェクター細胞を提供する。ある態様において、本発明のＣＡＲ発現細胞は、ＣＡＲ発現細胞が癌細胞を標的とし、該癌の増殖が阻害されるように、腫瘍細胞と、その表面に発現される少なくとも１つの癌関連抗原を接触させ得る。

【０９２０】

ある態様において、本発明は、ＣＡＲＴが抗原に応答して活性化され、癌細胞を標的とするように、癌細胞と本発明のＣＡＲ発現細胞を接触させることを含む、癌の増殖を阻害する方法に関し、ここで、腫瘍の増殖が阻害される。

【０９２１】

ある態様において、本発明は、対象における癌を処置する方法に関する。方法は、対象における癌が処置されるように、対象に本発明のＣＡＲ発現細胞を投与することを含む。ある態様において、ここに記載する癌関連抗原の発現と関連する癌は、血液癌である。ある態様において、血液癌は白血病またはリンパ腫である。ある態様において、ここに記載

する癌関連抗原の発現と関連する癌は、例えば、Ｂ細胞急性リンパ性白血病(“ＢＡＬＬ”)、Ｔ細胞急性リンパ性白血病(“ＴＡＬＬ”)、急性リンパ性白血病(ＡＬＬ)を含むが、これらに限定されない、１以上の急性白血病；例えば、慢性骨髄性白血病(ＣＭＬ)、慢性リンパ系白血病(ＣＬＬ)を含むが、これらに限定されない１以上の慢性白血病を、例えば含むが、これらに限定されない、癌および悪性腫瘍を含む。さらなるここに記載する癌関連抗原の発現と関連する癌または血液状態は、例えば、Ｂ細胞前リンパ球性白血病、芽細胞性形質細胞様樹状細胞新生物、バーキットリンパ腫、汎発性大Ｂ細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、ヘアリー細胞白血病、小細胞または大細胞濾胞性リンパ腫、悪性リンパ増殖性状態、ＭＡＬＴリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、多発性骨髄腫、骨髄異形成および骨髄異形成症候群、非ホジキンリンパ腫、形質芽細胞性リンパ腫、形質細胞様樹状細胞新生物、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症および骨髄血液細胞の無効な産生(または異形成)により纏められる血液学的状態の多様な集合である“前白血病”などを含むが、これらに限定されない。さらにここに記載する癌関連抗原発現と関連する疾患は、例えば、非定型および／または非古典的癌、悪性腫瘍、前癌状態または増殖性ここに記載する癌関連抗原の発現と関連する疾患を含むが、これらに限定されない。

【０９２２】

ある実施態様において、本発明のＣＡＲ発現細胞で処置され得る癌は、多発性骨髄腫である。一般に、骨髄腫細胞は、フローサイトメトリーにより、ここに記載する癌関連抗原発現について陰性であると考えられる。それ故に、ある実施態様において、例えば、ここに記載する、ＣＤ１９　ＣＡＲを、骨髄腫細胞を標的とするために使用し得る。ある実施態様において、本発明のＣＡＲ治療を、１以上のさらなる治療、例えば、レナリドマイド処置と組み合わせて使用し得る。

【０９２３】

本発明は、免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)が、キメラ抗原受容体(ＣＡＲ)を発現するよう遺伝子修飾され、ＣＡＲ発現Ｔ細胞またはＮＫ細胞が、それを必要とするレシピエントに注入される、細胞性治療のタイプを含む。注入細胞は、レシピエントにおける腫瘍細胞を致死させることができる。抗体治療剤と異なり、ＣＡＲ修飾免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)は、インビボで複製でき、持続腫瘍制御に至り得る長期滞留性をもたらす。種々の態様において、患者に投与された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)またはその子孫は、患者にＴ細胞またはＮＫ細胞投与後、患者で少なくとも４ヶ月、５ヶ月、６ヶ月、７ヶ月、８ヶ月、９ヶ月、１０ヶ月、１１ヶ月、１２ヶ月、１３ヶ月、１４ヶ月、１５ヶ月、１６ヶ月、１７ヶ月、１８ヶ月、１９ヶ月、２０ヶ月、２１ヶ月、２２ヶ月、２３ヶ月、２年、３年、４年または５年存続する。

【０９２４】

本発明はまた、免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)が、例えば、インビトロ転写ＲＮＡにより、キメラ抗原受容体(ＣＡＲ)を一過性に発現するように修飾され、ＣＡＲ　Ｔ細胞またはＮＫ細胞が、それを必要とするレシピエントに注入される、細胞性治療のタイプを含む。注入細胞は、レシピエントにおける腫瘍細胞を致死させることができる。それ故に、種々の態様において、患者に投与された免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)は、患者へのＴ細胞またはＮＫ細胞の投与後、１ヶ月、例えば、３週、２週、１週未満存続する。

【０９２５】

何らかの特定の理論に拘束されることを望まないが、ＣＡＲ修飾免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)により誘発された抗腫瘍免疫応答は、能動的または受動的免疫応答であり得るかあるいは直接対間接免疫応答によるものであり得る。ある態様において、ＣＡＲ形質導入免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)は、ここに記載する癌関連抗原を発現するヒト癌細胞に応答して特異的炎症誘発性サイトカイン分泌および強力な細胞溶解活性を示し、ここに記載する可溶性癌関連抗原阻害に抵抗し、バイスタンダー細胞死に介在し、確立されたヒト腫瘍の退縮に介在する。例えば、ここに記載する癌

関連抗原発現腫瘍の不均一場内の無抗原腫瘍細胞は、先に隣接抗原陽性癌細胞に対して反応していたここに記載する癌関連抗原再指向免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)による破壊に間接的に感受性となり得る。

【０９２６】

ある態様において、本発明の完全ヒトＣＡＲ修飾免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)は、哺乳動物におけるエクスビボ免疫化および／またはインビボ治療のためのワクチンのタイプであり得る。ある態様において、哺乳動物はヒトである。

【０９２７】

エクスビボ免疫化について、次の少なくとも１つが、哺乳動物への細胞の投与前に、インビトロで起こる。ｉ)細胞の増大、ii)ＣＡＲをコードする核酸の細胞への導入またはiii)細胞の凍結保存。

【０９２８】

エクスビボ方法は当分野で周知であり、下により詳細に記載する。簡潔には、細胞を哺乳動物(例えば、ヒト)から単離し、ここに開示するＣＡＲを発現するベクターで遺伝子修飾(すなわち、インビトロで遺伝子導入またはトランスフェクト)する。ＣＡＲ修飾細胞を、治療的利益を提供するために、哺乳動物レシピエントに投与され得る。哺乳動物レシピエントはヒトであってよく、ＣＡＲ修飾細胞はレシピエントに対して自己であり得る。あるいは、細胞は、レシピエントに対して同種、同系または異種であり得る。

【０９２９】

造血幹および前駆細胞のエクスビボ増大の方法は、引用により本明細書に包含させる米国特許５,１９９,９４２号に開示され、本発明の細胞に適用され得る。他の適当な方法は、当分野で知られ、それ故に、本発明は、細胞のエクスビボ増大の何らかの特定の方法に限定されない。簡潔には、免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)のエクスビボ培養および増大は、(１)哺乳動物からの末梢血採取または骨髄外植片からのＣＤ３４＋造血幹および前駆細胞採取；および(２)このような細胞のエクスビボでの増大を含む。米国特許５,１９９,９４２号に記載の細胞増殖因子に加えて、ｆｌｔ３－Ｌ、ＩＬ－１、ＩＬ－３およびｃ－キットリガンドなどの他の因子が、細胞の培養および増大のために死油され得る。

【０９３０】

エクスビボ免疫化における細胞ベースのワクチンの使用に加えて、本発明はまた患者における抗原に対する免疫応答を誘発するための、インビボ免疫化のための組成物および方法も提供する。

【０９３１】

一般に、ここに記載する細胞活性化および増大を、免疫不全である個体において起こる疾患の処置および予防に使用し得る。特に、本発明のＣＡＲ修飾免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)は、ここに記載する癌関連抗原の発現と関連する疾患、障害および状態の処置に使用し得る。ある態様において、本発明の細胞を、ここに記載する癌関連抗原の発現と関連する疾患、障害および状態を発症するリスクのある患者の処置に使用する。それ故に、本発明は、処置を必要とする対象に治療有効量の本発明のＣＡＲ修飾免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与することを含む、ここに記載する癌関連抗原の発現と関連する疾患、障害および状態を処置または予防する方法を提供する。

【０９３２】

ある態様において、本発明のＣＡＲ発現細胞を、癌または悪性腫瘍などの増殖性疾患または骨髄異形成、骨髄異形成症候群または前白血病などの前癌状態の処置に使用し得る。さらにここに記載する癌関連抗原発現と関連する疾患は、例えば、ここに記載する癌関連抗原を発現する非定型および／または非古典的癌、悪性腫瘍、前癌状態または増殖性疾患を含むが、これらに限定されない。ここに記載する癌関連抗原の発現と関連する非癌関連徴候は、例えば、自己免疫性疾患(例えば、狼瘡)、炎症性障害(アレルギーおよび喘息)および移植を含むが、これらに限定されない。

【０９３３】
本発明のＣＡＲ修飾免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)は、単独でまたは希釈剤および／またはＩＬ－２また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て医薬組成物として投与し得る。
【０９３４】
血液癌
血液癌状態は、血液、骨髄およびリンパ系に影響する白血病、リンパ腫および悪性リンパ増殖性状態などのタイプの癌である。
【０９３５】
白血病は急性白血病および慢性白血病として分類され得る。急性白血病は、さらに急性骨髄性白血病(ＡＭＬ)および急性リンパ性白血病(ＡＬＬ)として分類され得る。慢性白血病は、慢性骨髄性白血病(ＣＭＬ)および慢性リンパ系白血病(ＣＬＬ)を含む。他の関連状態は、骨髄血液細胞の無益な産生(または異形成)およびＡＭＬへの形質転換のリスクにより纏められる血液学的状態の多様な集合である骨髄異形成症候群(ＭＤＳ、以前は“前白血病”として既知)を含む。
【０９３６】
リンパ腫は、リンパ球から発症する血液細胞腫瘍である。リンパ腫の例は、非ホジキンリンパ腫およびホジキンリンパ腫を含む。
【０９３７】
本発明はまたここに記載する癌関連抗原発現細胞集団の増殖を阻害するまたは低減する方法も提供し、該方法は、ここに記載する癌関連抗原発現細胞を含む細胞の集団と、ここに記載する癌関連抗原発現細胞に結合する本発明のＣＡＲ発現Ｔ細胞またはＮＫ細胞を接触させることを含む。特定の態様において、本発明は、ここに記載する癌関連抗原を発現する癌細胞の集団の増殖を阻害するまたは低減する方法を提供し、方法は、ここに記載する癌関連抗原発現癌細胞集団と、ここに記載する癌関連抗原発現細胞に結合する本発明のＣＡＲ発現Ｔ細胞またはＮＫ細胞を接触させることを含む。ある態様において、本発明は、ここに記載する癌関連抗原を発現する癌細胞の集団の増殖を阻害するまたは低減する方法を提供し、方法は、ここに記載する癌関連抗原発現癌細胞集団と、ここに記載する癌関連抗原発現細胞に結合する本発明のＣＡＲ発現Ｔ細胞またはＮＫ細胞を接触させることを含む。ある態様において、本発明のＣＡＲ発現Ｔ細胞またはＮＫ細胞は、陰性対象と比較して、骨髄白血病またはここに記載する癌関連抗原発現細胞と関連する他の癌の対象または動物モデルにおいて、細胞および／または癌細胞の含量、量またはパーセンテージを少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６５％、少なくとも７５％、少なくとも８５％、少なくとも９５％または少なくとも９９％減少させる。ある態様において、対象はヒトである。
【０９３８】
本発明はまたここに記載する癌関連抗原発現と関連する疾患細胞(例えば、ここに記載する癌関連抗原を発現する血液癌または非定型癌)を予防、処置および／または管理する方法を提供し、該方法は、処置を必要とする対象に、ここに記載する癌関連抗原発現細胞に結合する本発明のＣＡＲ　Ｔ細胞またはＮＫ細胞を投与することを含む。ある態様において、対象はヒトである。ここに記載する癌関連抗原発現細胞と関連する障害の非限定的例は、自己免疫性障害(例えば狼瘡)、炎症性障害(例えばアレルギーおよび喘息)および癌(例えばここに記載する癌関連抗原を発現する血液癌または非定型癌)を含む。
【０９３９】
本発明はまたここに記載する癌関連抗原発現と関連する疾患細胞を予防、処置および／または管理する方法も提供し、該方法は、処置を必要とする対象に、ここに記載する癌関連抗原発現細胞に結合する本発明のＣＡＲ　Ｔ細胞またはＮＫ細胞を投与することを含む。ある態様において、対象はヒトである。
【０９４０】
本発明は、ここに記載する癌関連抗原発現細胞と関連する癌の再発を予防する方法を提

供し、該方法は、処置を必要とする対象に、ここに記載する癌関連抗原発現細胞に結合する本発明のＣＡＲ　Ｔ細胞またはＮＫ細胞を投与することを含む。ある態様において、方法は、処置を必要とする対象に、有効量のここに記載する癌関連抗原発現細胞に結合するここに記載するＣＡＲ発現Ｔ細胞またはＮＫ細胞を、有効量の他の治療と組み合わせて投与することを含む。

【０９４１】

医薬組成物および処置：ＬＳＤ１阻害剤およびＣＡＲ発現細胞の組み合わせ

本発明の医薬組成物は、ここに記載する、ＣＡＲ発現細胞、例えば、複数のＣＡＲ発現細胞を、１以上の薬学的にまたは生理学的に許容される担体、希釈剤または添加物と組み合わせて含み得る。医薬組成物は、さらに１以上、例えば、１つのＬＳＤ１阻害剤を含み得る。このような組成物は、中性緩衝化食塩水、リン酸緩衝化食塩水などの緩衝液；グルコース、マンノース、スクロースまたはデキストラン、マンニトールなどの炭水化物；タンパク質；グリシンなどのポリペプチドまたはアミノ酸；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)；および防腐剤を含み得る。本発明の組成物は、ある態様で静脈内投与用に製剤される。

【０９４２】

本発明の医薬組成物を、処置(または予防)する疾患に適する方法で投与し得る。投与の量および頻度は患者状態ならびに患者疾患のタイプおよび重症度などの因子により決定するが、適切な投与量は、治験により決定され得る。

【０９４３】

ある実施態様において、医薬組成物は、例えば、エンドトキシン、マイコプラズマ、複製コンピテントレンチウイルス(ＲＣＬ)、ｐ２４、ＶＳＶ－Ｇ核酸、ＨＩＶ　ｇａｇ、残存抗ＣＤ３／抗ＣＤ２８被覆ビーズ、マウス抗体、貯蔵ヒト血清、ウシ血清アルブミン、ウシ血清、培養培地成分、ベクターパッケージング細胞またはプラスミド成分、細菌および真菌からなる群から選択される、汚染物が実質的にない、例えば、検出可能レベルでない。ある実施態様において、細菌は、アルガリゲネス・フェカリス、カンジダ・アルビカンス、エシェリキア・コリ、ヘモフィルス・インフルエンザエ、ナイセリア・メニンギティディス(N. meningitidis)、シュードモナス・エルジノーサ、スタフィロコッカス・アウレウス(S. aureus)、ストレプトコッカス・ニューモニエおよびストレプトコッカス・ピオゲネス(S. pyogenes)Ａ群からなる群から選択される少なくとも一つである。

【０９４４】

“免疫学的有効量”、“抗腫瘍有効量”、“腫瘍阻害有効量”または“治療量”が示されるとき、本発明の組成物の投与すべき厳密な量は、患者(対象)の年齢、体重、腫瘍サイズ、感染または転移の程度および状態の個々の差異を考慮して、医師により決定され得る。一般に、ここに記載する免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を含む医薬組成物は、10^4～10^9細胞／kg体重、ある場合10^5～10^6細胞／kg体重の投与量で投与できると言うことができ、これらの範囲内の全整数値を含む。Ｔ細胞組成物は、これらの投与量で複数回投与してもよい。細胞を、免疫療法で一般に知られる点滴技法を使用して投与できる(例えば、Rosenberg et al., New Eng. J. of Med. 319:1676, 1988参照)。

【０９４５】

ある態様において、対象に活性化免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を投与し、続いて、血液を再採血し(またはアフェレーシスを実施し)、本発明によりそこからの免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を活性化し、これらの活性化および増大免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を患者に再注入することが望ましいことがある。この手順を、数週毎に複数回実施し得る。ある態様において、免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)は、１０cc～４００ccの採血血液から活性化させ得る。ある態様において、免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を、２０cc、３０cc、４０cc、５０cc、６０cc、７０cc、８０cc、９０ccまたは１００ccの採血血液から活性化させる。

【０９４６】
対象組成物の投与は、エアロゾル吸入、注射、摂取、点滴、インプラントまたは移植を含む、任意の慣用の方式により実施され得る。ここに記載する組成物は、患者に経動脈、皮下、皮内、腫瘍内、結節内、髄内、筋肉内、静脈内(ｉ．ｖ．)または腹腔内注射により投与され得る。ある態様において、本発明のＴ細胞組成物は、皮内または皮下注射により患者に投与される。ある態様において、本発明のＴ細胞組成物は、ｉ．ｖ．注射により投与される。免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)の組成物は、腫瘍、リンパ節または感染部位に直接注射され得る。
【０９４７】
特定の例示的態様において、対象を白血球除去に付し、ここで、白血球を採取し、エクスビボで富化または枯渇して、目的の細胞、例えば、Ｔ細胞を選択および／または単離する。これらのＴ細胞単離物を、１以上の本発明のＣＡＲ構築物が導入され、それにより、本発明のＣＡＲ　Ｔ細胞が産生されるように、当分野で知られる方法により増大し、処置し得る。これを必要とする対象は、その後、高用量化学療法と続く末梢血幹細胞移植の標準処置に付され得る。ある態様において、移植の後または同時に、対象は、増大した本発明のＣＡＲ　Ｔ細胞の注入を受ける。付加的態様において、増大細胞を手術の前または後に投与する。
【０９４８】
患者に投与すべき上記処置の投与量は、処置する状態および処置のレシピエントの正確な特性により変わる。ヒト投与のための投与量のスケーリングは、当分野で認められる実務により決定され得る。キャンパスの用量は、例えば、一般に成人患者で１～約１００mg範囲であり、通常１～３０日の期間連日投与される。好ましい一日用量は１日あたり１～１０mgであるが、ある場合、最大１日４０mgまでの高用量を使用し得る(米国特許６,１２０,７６６号に記載)。
【０９４９】
ある実施態様において、ＣＡＲを、例えば、インビトロ転写を使用して免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)に投入し、対象(例えば、ヒト)は、本発明のＣＡＲ免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)の最初の投与および本発明のＣＡＲ免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)の１以上のその後の投与を受け、ここで、１以上のその後の投与は、先の投与後１５日以内、例えば、１４日、１３日、１２日、１１日、１０日、９日、８日、７日、６日、５日、４日、３日または２日以内に投与する。ある実施態様において、本発明のＣＡＲ免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)の１を超える投与を、週あたり対象(例えば、ヒト)に投与し、例えば、本発明のＣＡＲ免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)の２、３または４投与が週あたり投与される。ある実施態様において、対象(例えば、ヒト対象)は、週あたりＣＡＲ免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)の１を超える投与(例えば、週あたり２、３または４投与)(ここではサイクルとも称する)を受け、続いて、１週ＣＡＲ免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)投与がなく、その後ＣＡＲ免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)の１以上のさらなる投与(例えば、ＣＡＲ免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)の週あたり１を超える投与)が対象に投与される。他の実施態様において、対象(例えば、ヒト対象)は、ＣＡＲ免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を１を超えるサイクル受け、各サイクル間の期間は、１０日、９日、８日、７日、６日、５日、４日または３日未満である。ある実施態様において、ＣＡＲ免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を、週あたり３回、隔日で投与し得る。ある実施態様において、本発明のＣＡＲ免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)を、少なくとも２週、３週、４週、５週、６週、７週、８週またはそれ以上投与する。
【０９５０】
ある態様において、本発明のＣＡＲ発現細胞は、レンチウイルスなどのレンチウイルスウイルスベクターを使用して産生される。この方法で産生された細胞、例えば、ＣＡＲＴは、安定なＣＡＲ発現を有する。

【０９５１】
ある態様において、ＣＡＲ発現細胞、例えば、ＣＡＲＴは、ガンマレトロウイルスベクター、例えば、ここに記載するガンマレトロウイルスベクターなどのウイルスベクターを使用して産生される。これらのベクターを使用するＣＡＲＴ産生は、安定なＣＡＲ発現を有し得る。
【０９５２】
ある態様において、ＣＡＲＴは、形質導入後４日、５日、６日、７日、８日、９日、１０日、１１日、１２日、１３日、１４日、１５日、ＣＡＲベクターを一過性に発現する。ＣＡＲの一過性発現は、ＲＮＡ　ＣＡＲベクター送達により行われ得る。ある態様において、ＣＡＲ　ＲＮＡは、エレクトロポレーションによりＴ細胞に形質導入される。
【０９５３】
一過性に発現されるＣＡＲ免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)(特にマウスｓｃＦｖ担持ＣＡＲＴで)で処置される患者で生じる可能性のある問題は、複数処置後のアナフィラキシーである。
【０９５４】
この理論に拘束されることなく、このようなアナフィラキシー応答は、液性抗ＣＡＲ応答、すなわち、抗ＩｇＥアイソタイプを有する抗ＣＡＲ抗体を発症する患者が原因であると考えられる。患者の抗体産生細胞は、ＩｇＧアイソタイプ(アナフィラキシーの原因ではない)からＩｇＥアイソタイプに、抗原暴露の１０～１４日中断があったときクラススイッチを受けると考えられる。
【０９５５】
患者が一過性ＣＡＲ治療(例えばＲＮＡ形質導入により産生されるもの)の間に抗ＣＡＲ抗体応答を生ずる高いリスクにあるならば、ＣＡＲＴ　点滴中断は、１０～１４日を超えて継続してはならない。
【０９５６】
ＣＡＲ発現細胞を製造する方法
他の態様において、本発明は、細胞、例えば、ここに記載するＴ細胞またはＮＫ細胞にＣＡＲ分子、例えば、ここに記載するＣＡＲ分子をコードする核酸を含むベクター；またはＣＡＲ分子、例えば、ここに記載するＣＡＲをコードする核酸を導入(例えば、形質導入)することを含む、細胞(例えば、免疫エフェクター細胞またはその集団)を製造する方法に関する。
【０９５７】
本方法における細胞は、免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞またはＮＫ細胞またはこれらの組み合わせ)である。ある実施態様において、本方法における細胞は、ジアグリセロールキナーゼ(ＤＧＫ)および／またはＩｋａｒｏｓ欠損である。
【０９５８】
ある実施態様において、ＣＡＲ分子をコードする核酸分子の導入は、ＣＡＲ分子をコードする核酸分子を含むベクターの形質導入またはＣＡＲ分子をコードする核酸分子のトランスフェクトを含み、ここで、核酸分子はインビトロ転写ＲＮＡである。
【０９５９】
ある実施態様において、方法は、さらに、
免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞またはＮＫ細胞)の集団を提供し；そして
集団からＴ制御細胞を除去し、それによりＴ制御枯渇細胞の集団を提供する
ことを含み、ここで、手順ａ)およびｂ)を、ＣＡＲ分子をコードする核酸を集団に導入する前に実施する。
【０９６０】
方法のある実施態様において、Ｔ制御細胞はＣＤ２５＋Ｔ細胞を含み、抗ＣＤ２５抗体またはそのフラグメントを使用して細胞集団から除去される。抗ＣＤ２５抗体またはそのフラグメントは、基質、例えば、ビーズにコンジュゲートされ得る。
【０９６１】

他の実施態様において、手順(ｂ)により提供されたＴ制御枯渇細胞の集団は、３０％、２５％、２０％、１５％、１０％、５％、４％、３％、２％、１％未満のＣＤ２５＋細胞を含む。

【０９６２】

さらに他の実施態様において、方法は、さらに、ＣＡＲ分子をコードする核酸の集団への導入前に、Ｔ制御枯渇および腫瘍抗原枯渇細胞の集団を提供するために、ＣＤ２５を含まない腫瘍抗原を発現する細胞を集団から除去することを含む。腫瘍抗原は、ＣＤ１９、ＣＤ３０、ＣＤ３８、ＣＤ１２３、ＣＤ２０、ＣＤ１４またはＣＤ１１ｂまたはこれらの組み合わせから選択され得る。

【０９６３】

他の実施態様において、方法は、さらに、ＣＡＲ分子をコードする核酸の集団への導入前に、Ｔ制御枯渇および阻害分子枯渇細胞の集団を提供するために、チェックポイント阻害剤を発現する細胞を集団から除去することを含む。チェックポイント阻害剤は、ＰＤ－１、ＬＡＧ－３、ＴＩＭ３、Ｂ７－Ｈ１、ＣＤ１６０、Ｐ１Ｈ、２Ｂ４、ＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡＣＡＭ－３および／またはＣＥＡＣＡＭ－５)、ＴＩＧＩＴ、ＣＴＬＡ－４、ＢＴＬＡおよびＬＡＩＲ１から選択され得る。

【０９６４】

ここに開示されるさらなる実施態様は、免疫エフェクター細胞の集団の提供を包含する。提供される免疫エフェクター細胞の集団は、ＣＤ３、ＣＤ２８、ＣＤ４、ＣＤ８、ＣＤ４５ＲＡおよび／またはＣＤ４５ＲＯの１以上の発現に基づき、選択され得る。ある実施態様において、提供される免疫エフェクター細胞の集団は、ＣＤ３＋および／またはＣＤ２８＋である。

【０９６５】

方法のある実施態様において、方法は、さらに、ＣＡＲ分子をコードする核酸分子が導入された後の細胞の集団の増大を含む。

【０９６６】

ある実施態様において、細胞の集団は、８日以下の期間増大される。

【０９６７】

ある実施態様において、細胞の集団は、５日の培養で増大され、得られた細胞は、同じ条件下で９日培養して増大した同じ細胞より強力である。

【０９６８】

他の実施態様において、細胞の集団は、５日の培養で増大され、、同じ培養条件下、９日の培養により増大された同じ細胞と比較して、抗原刺激による細胞倍加の少なくとも１倍、２倍、３倍または４倍増加を示す。

【０９６９】

さらに他の実施態様において、細胞の集団は、５日の培養で増大され、得られた細胞は、同じ培養条件下、９日の培養により増大された同じ細胞と比較して、高い炎症誘発性ＩＦＮ－γおよび／またはＧＭ－ＣＳＦレベルを示す。

【０９７０】

他の実施態様において、細胞の集団は、ＣＤ３／ＴＣＲ複合体関連シグナルを刺激する薬剤および／または細胞表面の共刺激分子を刺激するリガンドの存在下、細胞の培養により増大させる。薬剤は、抗ＣＤ３抗体またはそのフラグメントおよび／または抗ＣＤ２８抗体またはそのフラグメントとコンジュゲートしたビーズであり得る。

【０９７１】

他の実施態様において、細胞の集団は、フローサイトメトリーにより測定して、１４日増大期間にわたり、細胞の少なくとも２００倍、２５０倍、３００倍または３５０倍増加をもたらす、１以上のインターロイキンを含む適切な培地で増大される。

【０９７２】

他の実施態様において、細胞の集団は、ＩＬ－１５および／またはＩＬ－７存在下、増大される。

【０９７３】
ある実施態様において、方法は、さらに適切な増大期間後、細胞の集団を凍結保存することを含む。
【０９７４】
さらに他の実施態様において、ここに開示する製造方法は、さらに、免疫エフェクター細胞の集団とテロメラーゼサブユニット、例えば、ｈＴＥＲＴをコードする核酸を接触させることを含む。テロメラーゼサブユニットをコードする核酸はＤＮＡであり得る。
【０９７５】
本発明はまた、外因性ＲＮＡを一過性に発現する、ＲＮＡ改変細胞、例えば、ここに記載する細胞、例えば、免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)の集団を産生する方法も提供する。方法は、インビトロ転写ＲＮＡまたは合成ＲＮＡを細胞に導入することを含み、ここで、ＲＮＡは、ここに記載するＣＡＲ分子をコードする核酸を含む。
【０９７６】
他の態様において、本発明は、対象に有効量のＣＡＲ分子を含む細胞、例えば、ここに記載するＣＡＲ分子発現細胞を投与することを含む、対象における抗腫瘍免疫を提供する方法に関する。ある実施態様において、細胞は自己Ｔ細胞またはＮＫ細胞である。ある実施態様において、細胞は同種Ｔ細胞またはＮＫ細胞である。ある実施態様において、対象はヒトである。
【０９７７】
ある態様において、本発明は、例えば、ここに記載するＣＡＲ分子をコードする核酸分子を含むベクターでトランスフェクトまたは形質導入される自己細胞の集団を含む。ある実施態様において、ベクターはレトロウイルスベクターである。ある実施態様において、ベクターは、本明細書の他の場所に記載する自己不活性化レンチウイルスベクターである。ある実施態様において、ベクターは、細胞、例えば、Ｔ細胞またはＮＫ細胞に送達(例えば、トランスフェクトまたは電気穿孔により)され、ここで、ベクターは、ここに記載する本発明のＣＡＲをコードする核酸分子を含み、これはｍＲＮＡ分子として転写され、本発明のＣＡＲがＲＮＡ分子から翻訳され、細胞の表面に発現される。
【０９７８】
他の態様において、本発明は、ＣＡＲ発現細胞の集団、例えば、ＣＡＲ発現免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞またはＮＫ細胞)を提供する。ある実施態様において、ＣＡＲ発現細胞の集団は、種々のＣＡＲを発現する細胞の混合物を含む。例えば、ある実施態様において、ＣＡＲ発現免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞またはＮＫ細胞)の集団は、ここに記載する第一腫瘍抗原に結合する抗原結合ドメインを有する第一ＣＡＲ発現細胞およびここに記載する第二腫瘍抗原に結合する抗原結合ドメインを有する第二ＣＡＲ発現細胞を含み得る。他の例として、ＣＡＲ発現細胞の集団は、ここに記載する腫瘍抗原に結合する抗原結合ドメインを含む第一ＣＡＲ発現細胞およびここに記載する腫瘍抗原以外の標的に対する抗原結合ドメインを含む第二ＣＡＲ発現細胞を含み得る。ある実施態様において、ＣＡＲ発現細胞の集団は、例えば、一次細胞内シグナル伝達ドメインを含む第一ＣＡＲ発現細胞および二次シグナル伝達ドメイン、例えば、共刺激シグナル伝達ドメインを含む第二ＣＡＲ発現細胞を含む。
【０９７９】
他の態様において、本発明は、集団内の少なくとも１細胞がここに記載する腫瘍抗原に結合する抗原結合ドメインを有するＣＡＲを発現し、第二細胞が他の薬剤、例えば、ＣＡＲ発現細胞の活性を増強できる薬剤を発現する、細胞の集団を提供する。例えば、ある実施態様において、薬剤は、阻害分子を阻害する薬剤であり得る。阻害分子の例は、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＣＴＬＡ－４、ＴＩＭ－３、ＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡＣＡＭ－３および／またはＣＥＡＣＡＭ－５)、ＬＡＧ－３、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４およびＴＧＦベータを含む。ある実施態様において、阻害分子を阻害する薬剤は、例えば、ここに記載する分子、例えば、細胞、例えば、ここに記載する細胞内シグナル伝達ドメインに正のシグナルを提供する第二

ポリペプチドと結合する第一ポリペプチド、例えば、阻害分子を含む薬剤である。ある実施態様において、薬剤は、例えば、ＰＤ－１、ＬＡＧ－３、ＣＴＬＡ－４、ＣＤ１６０、ＢＴＬＡ、ＬＡＩＲ１、ＴＩＭ－３、ＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡＣＡＭ－３および／またはＣＥＡＣＡＭ－５)、２Ｂ４およびＴＩＧＩＴまたはこれら何れかのフラグメントおよびここに記載する細胞内シグナル伝達ドメイン(例えば、共刺激ドメイン(例えば、例えば、ここに記載する４１ＢＢ、ＣＤ２７またはＣＤ２８)などの阻害分子の第一ポリペプチドおよび／または一次シグナル伝達ドメイン(例えば、ここに記載するＣＤ３ゼータシグナル伝達ドメイン)を含む)である第二ポリペプチドを含む。ある実施態様において、薬剤は、ＰＤ－１またはそのフラグメントの第一ポリペプチドおよびここに記載する細胞内シグナル伝達ドメイン(例えば、ここに記載するＣＤ２８、ＣＤ２７、ＯＸ４０または４－１ＢＢシグナル伝達ドメインおよび／またはここに記載するＣＤ３ゼータシグナル伝達ドメイン)の第二ポリペプチドを含む。

【０９８０】

ある実施態様において、例えば、ここに記載する、本発明のＣＡＲ分子をコードする核酸分子は、ｍＲＮＡ分子として発現される。ある実施態様において、遺伝子修飾された本発明のＣＡＲ発現細胞、例えば、免疫エフェクター細胞(例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞)は、所望のＣＡＲをコードするＲＮＡ分子(例えば、ベクター配列無し)を細胞にトランスフェクトまたは電気穿孔することにより産生され得る。ある実施態様において、本発明のＣＡＲ分子は、組み換え細胞に取り込まれ、表面に発現されたら、ＲＮＡ分子から翻訳される。

【０９８１】

トランスフェクションに使用するためのｍＲＮＡを産生する方法は、一般に５０～２０００塩基長(配列番号３２)の、３’および５’非翻訳配列(“ＵＴＲ”)(例えば、ここに記載する３’および／または５’ＵＴＲ)、５’キャップ(例えば、ここに記載する５’キャップ)および／または配列内リボソーム進入部位(ＩＲＥＳ)(例えば、ここに記載するＩＲＥＳ)、発現する核酸およびポリＡテイルを含む構築物を産生するように、特別に設計されたプライマーを用いる鋳型のインビトロ転写(IVT)と、続くポリＡ付加を含む。このように産生されたＲＮＡは、異なる種の細胞を効率的にトランスフェクトし得る。ある実施態様において、鋳型はＣＡＲの配列を含む。ある実施態様において、ＲＮＡ　ＣＡＲベクターは、エレクトロポレーションにより細胞、例えば、Ｔ細胞またはＮＫ細胞に形質導入される。

【０９８２】

【表１２８】
表１８：ＣＡＲの種々の成分の配列（ａａ　－アミノ酸、ｎａ　－対応するタンパク質をコードする核酸）

配列番号	明細	配列
1	EF-1 ﾌﾟﾛﾓｰﾀｰ	CGTGAGGCTCCGGTGCCCGTCAGTGGGCAGAGCGCACATCGCCCAC AGTCCCCGAGAAGTTGGGGGGAGGGGTCGGCAATTGAACCGGTGC CTAGAGAAGGTGGCGCGGGGTAAACTGGGAAAGTGATGTCGTGTA CTGGCTCCGCCTTTTTCCCGAGGGTGGGGGAGAACCGTATATAAGT GCAGTAGTCGCCGTGAACGTTCTTTTTCGCAACGGGTTTGCCGCCAG AACACAGGTAAGTGCCGTGTGTGGTTCCCGCGGGCCTGGCCTCTTTA CGGGTTATGGCCCTTGCGTGCCTTGAATTACTTCCACCTGGCTGCAG TACGTGATTCTTGATCCCGAGCTTCGGGTTGGAAGTGGGTGGGAGA GTTCGAGGCCTTGCGCTTAAGGAGCCCCTTCGCCTCGTGCTTGAGTT GAGGCCTGGCCTGGGCGCTGGGGCCGCCGCGTGCGAATCTGGTGG CACCTTCGCGCCTGTCTCGCTGCTTTCGATAAGTCTCTAGCCATTTAA AATTTTTGATGACCTGCTGCGACGCTTTTTTTCTGGCAAGATAGTCTT GTAAATGCGGGCCAAGATCTGCACACTGGTATTTCGGTTTTTGGGGC CGCGGGCGGCGACGGGGCCCGTGCGTCCCAGCGCACATGTTCGGC GAGGCGGGGCCTGCGAGCGCGGCCACCGAGAATCGGACGGGGGTA GTCTCAAGCTGGCCGGCCTGCTCTGGTGCCTGGCCTCGCGCCGCCGT GTATCGCCCCGCCCTGGGCGGCAAGGCTGGCCCGGTCGGCACCAGT TGCGTGAGCGGAAAGATGGCCGCTTCCCGGCCCTGCTGCAGGGAGC TCAAAATGGAGGACGCGGCGCTCGGGAGAGCGGGCGGGTGAGTCA CCCACACAAAGGAAAAGGGCCTTTCCGTCCTCAGCCGTCGCTTCATG TGACTCCACGGAGTACCGGGCGCCGTCCAGGCACCTCGATTAGTTCT CGAGCTTTTGGAGTACGTCGTCTTTAGGTTGGGGGGAGGGGTTTTAT GCGATGGAGTTTCCCCACACTGAGTGGGTGGAGACTGAAGTTAGGC CAGCTTGGCACTTGATGTAATTCTCCTTGGAATTTGCCCTTTTTGAGT TTGGATCTTGGTTCATTCTCAAGCCTCAGACAGTGGTTCAAAGTTTTT TTCTTCCATTTCAGGTGTCGTGA
2	ﾘｰﾀﾞｰ(aa)	MALPVTALLLPLALLLHAARP
3	ﾘｰﾀﾞｰ(na)	ATGGCCCTGCCTGTGACAGCCCTGCTGCTGCCTCTGGCTCTGCTGCT GCATGCCGCTAGACCC
1938	ﾘｰﾀﾞｰ(na)	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTC CACGCCGCTCGGCCC
4	CD 8 ﾋﾝｼﾞ(aa)	TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD
5	CD8 ﾋﾝｼﾞ(na)	ACCACGACGCCAGCGCCGCGACCACCAACACCGGCGCCCACCATCG CGTCGCAGCCCCTGTCCCTGCGCCCAGAGGCGTGCCGGCCAGCGGC GGGGGGCGCAGTGCACACGAGGGGGCTGGACTTCGCCTGTGAT
6	Ig4 ﾋﾝｼﾞ(aa)	ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQ EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGKM
7	Ig4 ﾋﾝｼﾞ(na)	GAGAGCAAGTACGGCCCTCCCTGCCCCCCTTGCCCTGCCCCCGAGTT CCTGGGCGGACCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCCCAAGCCCAAGGACA CCCTGATGATCAGCCGGACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGA CGTGTCCCAGGAGGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGAC

【表１２９】

		GGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCCGGGAGGAGCAG TTCAATAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCA GGACTGGCTGAACGGCAAGGAATACAAGTGTAAGGTGTCCAACAAG GGCCTGCCCAGCAGCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCC AGCCTCGGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCCAAGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCT ACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCG AGAACAACTACAAGACCACCCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCAG CTTCTTCCTGTACAGCCGGCTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAG GAGGGCAACGTCTTTAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACA ACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGGCAAGATG
8	IgD ﾋﾝｼﾞ(aa)	RWPESPKAQASSVPTAQPQAEGSLAKATTAPATTRNTGRGGEEKKKEK EKEEQEERETKTPECPSHTQPLGVYLLTPAVQDLWLRDKATFTCFVVGS DLKDAHLTWEVAGKVPTGGVEEGLLERHSNGSQSQHSRLTLPRSLWN AGTSVTCTLNHPSLPPQRLMALREPAAQAPVKLSLNLLASSDPPEAASW LLCEVSGFSPPNILLMWLEDQREVNTSGFAPARPPPQPGSTTFWAWSV LRVPAPPSPQPATYTCVVSHEDSRTLLNASRSLEVSYVTDH
9	IgD ﾋﾝｼﾞ(na)	AGGTGGCCCGAAAGTCCCAAGGCCCAGGCATCTAGTGTTCCTACTGC ACAGCCCCAGGCAGAAGGCAGCCTAGCCAAAGCTACTACTGCACCT GCCACTACGCGCAATACTGGCCGTGGCGGGGAGGAGAAGAAAAAG GAGAAAGAGAAAGAAGAACAGGAAGAGAGGGAGACCAAGACCCCT GAATGTCCATCCCATACCCAGCCGCTGGGCGTCTATCTCTTGACTCCC GCAGTACAGGACTTGTGGCTTAGAGATAAGGCCACCTTTACATGTTT CGTCGTGGGCTCTGACCTGAAGGATGCCCATTTGACTTGGGAGGTT GCCGGAAAGGTACCCACAGGGGGGGTTGAGGAAGGGTTGCTGGAG CGCCATTCCAATGGCTCTCAGAGCCAGCACTCAAGACTCACCCTTCC GAGATCCCTGTGGAACGCCGGGACCTCTGTCACATGTACTCTAAATC ATCCTAGCCTGCCCCCACAGCGTCTGATGGCCCTTAGAGAGCCAGCC GCCCAGGCACCAGTTAAGCTTAGCCTGAATCTGCTCGCCAGTAGTGA TCCCCCAGAGGCCGCCAGCTGGCTCTTATGCGAAGTGTCCGGCTTTA GCCCGCCCAACATCTTGCTCATGTGGCTGGAGGACCAGCGAGAAGT GAACACCAGCGGCTTCGCTCCAGCCCGGCCCCCACCCCAGCCGGGTT CTACCACATTCTGGGCCTGGAGTGTCTTAAGGGTCCCAGCACCACCT AGCCCCCAGCCAGCCACATACACCTGTGTTGTGTCCCATGAAGATAG CAGGACCCTGCTAAATGCTTCTAGGAGTCTGGAGGTTTCCTACGTGA CTGACCATT
10	GS ﾋﾝｼﾞ/ﾘﾝｶｰ(aa)	GGGGSGGGGS
11	GS ﾋﾝｼﾞ/ﾘﾝｶｰ(na)	GGTGGCGGAGGTTCTGGAGGTGGAGGTTCC
12	CD8 TM (aa)	IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC
13	CD8 TM (na)	ATCTACATCTGGGCGCCCTTGGCCGGGACTTGTGGGGTCCTTCTCCT GTCACTGGTTATCACCCTTTACTGC
1939	CD8 TM (na)	ATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTT TCACTCGTGATCACTCTTTACTGT
14	4-1BB 細胞内ﾄﾞﾒｲﾝ(aa)	KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL
15	4-1BB 細胞内ﾄﾞﾒｲﾝ(na)	AAACGGGGCAGAAAGAAACTCCTGTATATATTCAAACAACCATTTAT GAGACCAGTACAAACTACTCAAGAGGAAGATGGCTGTAGCTGCCGA

【０９８３】

【表１３０】

		TTTCCAGAAGAAGAAGAAGGAGGATGTGAACTG
1940	4-1BB 細胞内ﾄﾞﾒｲﾝ(na)	AAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCAT GAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGG TTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTG
16	CD27 (aa)	QRRKYRSNKGESPVEPAEPCRYSCPREEEGSTIPIQEDYRKPEPACSP
17	CD27 (na)	AGGAGTAAGAGGAGCAGGCTCCTGCACAGTGACTACATGAACATGA CTCCCCGCCGCCCCGGGCCCACCCGCAAGCATTACCAGCCCTATGCC CCACCACGCGACTTCGCAGCCTATCGCTCC
18	CD3 ｾﾞｰﾀ (aa)	RVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGG KPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLS TATKDTYDALHMQALPPR
19	CD3 ｾﾞｰﾀ (na)	AGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGCGTACAAGCAG GGCCAGAACCAGCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGG AGTACGATGTTTTGGACAAGAGACGTGGCCGGGACCCTGAGATGGG GGGAAAGCCGAGAAGGAAGAACCCTCAGGAAGGCCTGTACAATGA ACTGCAGAAAGATAAGATGGCGGAGGCCTACAGTGAGATTGGGAT GAAAGGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTACCA GGGTCTCAGTACAGCCACCAAGGACACCTACGACGCCCTTCACATGC AGGCCCTGCCCCCTCGC
1941	CD3 ｾﾞｰﾀ (na)	CGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGG GGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGA GTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGG CGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGA GCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATG AAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAG GGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCA GGCCCTGCCGCCTCGG
20	CD3 ｾﾞｰﾀ (aa)	RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGG KPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLS TATKDTYDALHMQALPPR
21	CD3 ｾﾞｰﾀ (na)	AGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGCGTACCAGCAG GGCCAG AACCAGCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACG ATGTTT TGGACAAGAGACGTGGCCGGGACCCTGAGATGGGGGGAAAGCCGA GAAGGA AGAACCCTCAGGAAGGCCTGTACAATGAACTGCAGAAAGATAAGAT GGCGG AGGCCTACAGTGAGATTGGGATGAAAGGCGAGCGCCGGAGGGGCA AGGGGC ACGATGGCCTTTACCAGGGTCTCAGTACAGCCACCAAGGACACCTAC GACGC CCTTCACATGCAGGCCCTGCCCCCTCGC
22	ﾘﾝｶｰ	GGGGS
23	ﾘﾝｶｰ	GGTGGCGGAGGTTCTGGAGGTGGAGGTTCC
24	PD-1 細胞外ﾄﾞﾒｲﾝ(aa)	Pgwfldspdrpwnpptfspallvvtegdnatftcsfsntsesfvlnwyrmspsnqtdkl aafpedrsqpgqdcrfrvtqlpngrdfhmsvvrarrndsgtylcgaislapkaqikeslra elrvterraevptahpspsprpagqfqtlv
25	PD-1 細胞外	Cccggatggtttctggactctccggatcgcccgtggaatcccccaaccttctcaccggcact

【表１３１】

	ﾄﾞﾒｲﾝ(na)	cttggttgtgactgagggcgataatgcgaccttcacgtgctcgttctccaacacctccgaat cattcgtgctgaactggtaccgcatgagcccgtcaaaccagaccgacaagctcgccgcgtt tccggaagatcggtcgcaaccgggacaggattgtcggttccgcgtgactcaactgccgaat ggcagagacttccacatgagcgtggtccgcgctaggcgaaacgactccgggacctacctg tgcggagccatctcgctggcgcctaaggcccaaatcaaagagagcttgagggccgaactg agagtgaccgagcgcagagctgaggtgccaactgcacatccatccccatcgcctcggcct gcggggcagtttcagaccctggtc
26	ｼｸﾞﾅﾙを伴う PD-1 CAR (aa)	Malpvtalllplalllhaarppgwfldspdrpwnpptfspallvvtegdnatftcsfsntse sfvlnwyrmspsnqtdklaafpedrsqpgqdcrfrvtqlpngrdfhmsvvrarrndsgt ylcgaislapkaqikeslraelrvterraevptahpspsprpagqfqtlvtttpaprpptpa ptiasqplslrpeacrpaaggavhtrgldfacdiyiwaplagtcgvlllslvitlyckrgrkklly ifkqpfmrpvqttqeedgcscrfpeeeeggcelrvkfsrsadapaykqgqnqlynelnl grreeydvldkrrgrdpemggkprrknpqeglynelqkdkmaeayseigmkgerrrg kghdglyqglstatkdtydalhmqalppr
27	PD-1 CAR (na)	Atggccctccctgtcactgccctgcttctccccctcgcactcctgctccacgccgctagacca cccggatggtttctggactctccggatcgcccgtggaatcccccaaccttctcaccggcact cttggttgtgactgagggcgataatgcgaccttcacgtgctcgttctccaacacctccgaat cattcgtgctgaactggtaccgcatgagcccgtcaaaccagaccgacaagctcgccgcgtt tccggaagatcggtcgcaaccgggacaggattgtcggttccgcgtgactcaactgccgaat ggcagagacttccacatgagcgtggtccgcgctaggcgaaacgactccgggacctacctg tgcggagccatctcgctggcgcctaaggcccaaatcaaagagagcttgagggccgaactg agagtgaccgagcgcagagctgaggtgccaactgcacatccatccccatcgcctcggcct gcggggcagtttcagaccctggtcacgaccactccggcgccgcgcccaccgactccggcc ccaactatcgcgagccagcccctgtcgctgaggccggaagcatgccgccctgccgccgga ggtgctgtgcatacccggggattggacttcgcatgcgacatctacatttgggctcctctcgc cggaacttgtggcgtgctccttctgtccctggtcatcaccctgtactgcaagcggggtcgga aaaagcttctgtacattttcaagcagcccttcatgaggcccgtgcaaaccacccaggagga ggacggttgctcctgccggttccccgaagaggaagaaggaggttgcgagctgcgcgtgaa gttctcccggagcgccgacgccccgcctataagcagggccagaaccagctgtacaacga actgaacctgggacggcgggaagagtacgatgtgctggacaagcggcgcggccgggacc ccgaaatgggcgggaagcctagaagaaagaaccctcaggaaggcctgtataacgagctg cagaaggacaagatggccgaggcctactccgaaattgggatgaagggagagcggcgga ggggaaaggggcacgacggcctgtaccaaggactgtccaccgccaccaaggacacatac gatgccctgcacatgcaggcccttcccctcgc
28	ﾘﾝｶｰ	(Gly-Gly-Gly-Ser)n, ここで、n = 1-10
29	ﾘﾝｶｰ	(Gly4 Ser)4
30	ﾘﾝｶｰ	(Gly4 Ser)3
31	ﾘﾝｶｰ	(Gly3Ser)
39	PD1 CAR (aa)	Pgwfldspdrpwnpptfspallvvtegdnatftcsfsntsesfvlnwyrmspsnqtdkl aafpedrsqpgqdcrfrvtqlpngrdfhmsvvrarrndsgtylcgaislapkaqikeslra elrvterraevptahpspsprpagqfqtlvtttpaprpptpaptiasqplslrpeacrpaa ggavhtrgldfacdiyiwaplagtcgvlllslvitlyckrgrkkllyifkqpfmrpvqttqeed gcscrfpeeeeggcelrvkfsrsadapaykqgqnqlynelnlgrreeydvldkrrgrdpe mggkprrknpqeglynelqkdkmaeayseigmkgerrrgkghdglyqglstatkdty dalhmqalppr

【実施例】

【０９８４】

実施例１

ナイーブＴ細胞、例えば、Ｔ$_{SCM}$細胞、増殖および増大に重要な遺伝子の同定。バーコードｓｈＲＮＡライブラリーで形質導入したＴ細胞の次世代配列決定を、ｓｈＲＮＡで阻害したとき、ナイーブＴ細胞、例えば、ｍＴ$_{SCM}$細胞の増大を促進した遺伝子の発見

のために実施した。標的として、ＬＳＤ１は、阻害したとき、よりナイーブＴ細胞表現型をもたらす遺伝子として出現した。Ｔ細胞、例えば、ＣＡＲ　Ｔ細胞、表現型および／または機能に対するＬＳＤ１阻害の効果を、さらに、下記のとおり試験した。

【０９８５】

ＦＬ－ＬＳＤ１　ＬＣ－ＭＳアッセイ

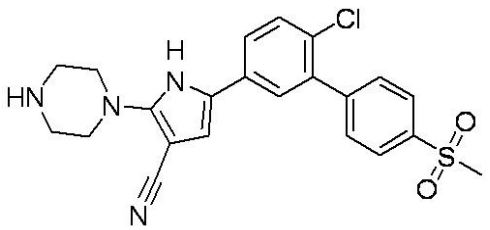
本発明の代表的化合物を、計１２濃度を得るために、ＤＭＳＯで連続的かつ別々に３倍希釈した次いで、各濃度の試験化合物(各１００nL)を、３８４ウェルPerkin Elmer ProxiPlate 384プラスプレートに、０.８nM、完全長ＬＳＤ１のMosquito^{TM}溶液(５μL)により移し、０.５μM　ＦＡＤの反応緩衝液(４０mM　Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ、０.０１％Ｔｒｉｔｏｎ－Ｘ１００、１０mM　ＫＣｌ,１mM　ＤＴＴ)をウェルに添加し、試験化合物と３０分間インキュベートした。反応緩衝液中の１μMペプチド基質Ｈ３Ｋ４ｍｅ１(ヒストンＨ３[１－２１]－ビオチン)の５μL溶液をそれぞれに添加し、反応を開始させた。反応溶液中の最終成分は、０.４nM　ＦＬ－ＬＳＤ１、０.２５μM　ＦＡＤおよび０.５μM　Ｈ３Ｋ４ｍｅ１ペプチドと、種々の濃度の化合物を含む。陽性対照は、試験化合物非存在下の酵素、０.２５μM　ＦＡＤおよび０.５μM　基質からなり、陰性対照は０.５μM　基質のみからなった。各反応物を室温で６０分インキュベートし、３μLクエンチ溶液(２.５％ＴＦＡと３２０nM　ｄ４－ＳＡＨ)添加により、停止させた。反応混合物を１分、２０００rpmで遠心分離(Eppendorf centrifuge 5810, Rotor A-4-62)し、Prominence UFLC(Shimadzu)に連結したTurbulon Spray (Applied Biosystem)を伴うAPI 4000三連四重極マススペクトルで読んだ。Ｈ３Ｋ４ｍｅ１基質からＨ３Ｋ４ｍｅ０生成物への変換比を、これらペプチドのイオン化効率が同じと仮定して、Ｈ３Ｋ４ｍｅ０ペプチドのピーク面積を、これら２ペプチドの総ピーク面積で除することにより計算した。次いで、データをプログラムHeliosを使用して、用量応答式にフィットさせ、試験化合物のＩＣ$_{50}$値を得た。この方法で決定したＩＣ$_{50}$値を表３に示す。

【０９８６】

実施例２

５－(６－クロロ－４’－(メチルスルホニル)ビフェニル－３－イル)－２－(ピペラジン－１－イル)－１Ｈ－ピロール－３－カルボニトリル(１)の製造：

【化２】

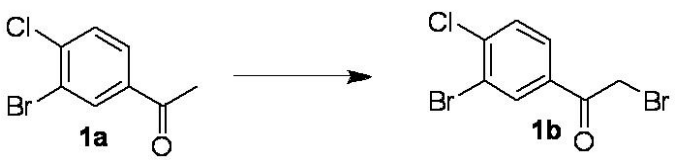


(1)

【０９８７】

中間体２－ブロモ－１－(３－ブロモ－４－クロロフェニル)エタノン(１ｂ)の製造：

【化３】



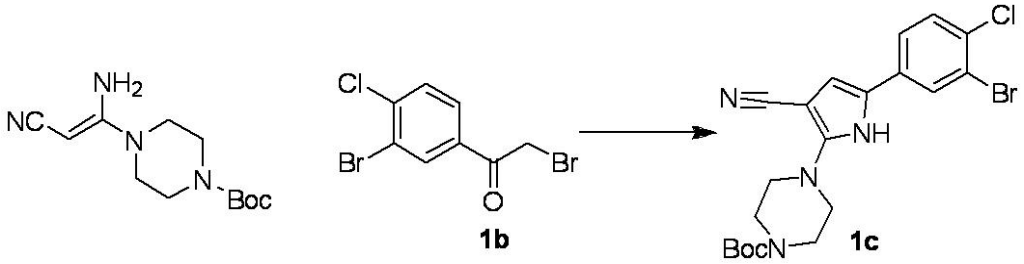
１－(３－ブロモ－４－クロロフェニル)エタノン(０.４ｇ、１.７１３mmol)(１ａ)のＥｔＯＡｃ(１０mL)およびＣＨＣｌ$_3$(１０.００ml)の混合物中の溶液に、臭化銅(II)(０.６８９ｇ、３.０８mmol)を添加した。反応混合物を加熱還流し、３時間撹拌した。ｒｔに冷却後、混合物に１０mLのＮＨ$_4$Ｃｌ(水性)を添加し、ＥｔＯＡｃ(２０mL×２)で抽出した。合わせた有機相を塩水(２０mL)で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$(無水)で乾燥させ、濾過し、

減圧下濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(ＥＡ／ＰＥ＝０：１００～３：１００)で精製して、表題化合物(０．２３ｇ、５０％)を得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.39 (s, 2H), 7.52 - 7.65 (m, 1H), 7.79 - 7.96 (m, 1H), 8.14 - 8.37 (m, 1H)

【０９８８】

中間体ｔｅｒｔ－ブチル４－(５－(３－ブロモ－４－クロロフェニル)－３－シアノ－１Ｈ－ピロール－２－イル)ピペラジン－１－カルボキシレート(１ｃ)の製造：

【化４】

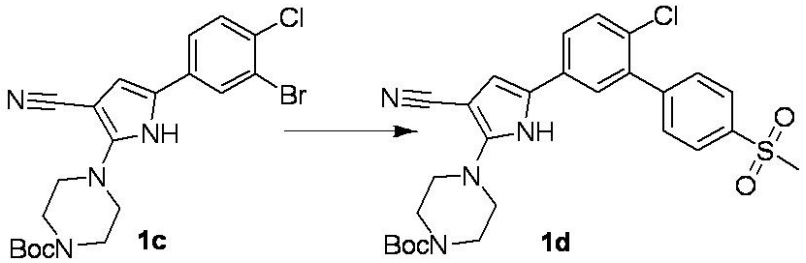


(Ｅ)－ｔｅｒｔ－ブチル４－(１－アミノ－２－シアノビニル)ピペラジン－１－カルボキシレート(２４２mg、０．９６０mmol)の無水ＥｔＯＨ(６ml)溶液に、２－ブロモ－１－(３－ブロモ－４－クロロフェニル)エタノン(３００mg、０．９６０mmol)(１ｂ)および炭酸水素ナトリウム(３２３mg、３．８４mmol)を添加した。反応混合物を加熱還流し、３時間撹拌した。ｒｔに冷却後、混合物を１０mLのＮＨ$_4$Ｃｌ(水性)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(２０mL×２)で抽出した。合わせた有機相を塩水(３０mL)で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$(無水)で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(ＥＡ／ＰＥ＝０：１００～２０：８０)で精製して、表題化合物(１８０mg、３６％)を得た。LC-MS: $[M+H]^+$=467.0

【０９８９】

中間体ｔｅｒｔ－ブチル４－(５－(６－クロロ－４’－(メチルスルホニル)ビフェニル－３－イル)－３－シアノ－１Ｈ－ピロール－２－イル)ピペラジン－１－カルボキシレート(１ｄ)の製造：

【化５】

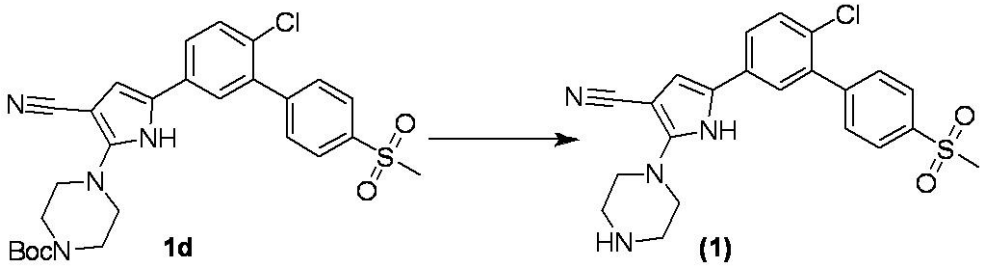


ｔｅｒｔ－ブチル４－(５－(３－ブロモ－４－クロロフェニル)－３－シアノ－１Ｈ－ピロール－２－イル)ピペラジン－１－カルボキシレート(５０mg、０．１０７mmol)(１ｃ)のＨ$_2$Ｏ(０．０５０ml)およびｎ－プロパノール(０．５ml)の混合物中の溶液に、４－(メチルスルホニル)フェニルボロン酸(４２．９mg、０．２１５mmol)、ＰｄＣｌ$_2$(ＰＰｈ$_3$)(７．５６mg、１０．７３μmol)、Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$(２８．４mg、０．２６８mmol)を添加した。反応混合物を、１００℃で１時間、Ｎ$_2$下、マイクロ波で加熱した。ｒｔに冷却後、混合物を５mLのＮＨ$_4$Ｃｌ(水性)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(１０mL×２)で抽出した。合わせた有機相を塩水(１０mL)で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$(無水)で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(ＥＡ／ＰＥ＝０：１００～３５：６５)で精製して、表題化合物(４０mg、６２％)を得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.47 (s, 9 H), 3.08 (s, 3H), 3.33 (br s., 4 H), 3.53 (t, J=4.89 Hz, 4H), 6.26 - 6.67 (m, 1H), 7.38 - 7.53(m, 3H), 7.66 (d, J=8.28 Hz, 2H), 7.92 (d, J=8.28 Hz, 2H), 8.87 - 9.05 (m, 1H)

【０９９０】

５－(６－クロロ－４’－(メチルスルホニル)ビフェニル－３－イル)－２－(ピペラジン－１－イル)－１Ｈ－ピロール－３－カルボニトリル(１)の製造：

【化６】



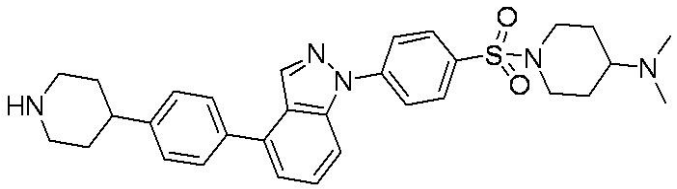
ｔｅｒｔ－ブチル４－(５－(６－クロロ－４’－(メチルスルホニル)ビフェニル－３－イル)－３－シアノ－１Ｈ－ピロール－２－イル)ピペラジン－１－カルボキシレート(１ｄ)(３０mg、０．０５５mmol)およびＨＣｌのＥｔＯＡｃ(２ml、２．０００mmol)中の混合物を、２５℃で１時間撹拌した。沈殿を濾過し、ＥｔＯＡｃで洗浄して、所望の生成物(２５mg、９７％)を得た。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 3.20 (s, 3H), 3.39-3.42 (m, 4H), 3.64 - 3.66 (m, 4H), 6.67 (s, 1H), 7.53 (d, J=8.68 Hz, 1H), 7.60-7.63 (m, 2H), 7.74-7.76 (m, 2H), 8.06 (d, J=8.20 Hz, 2H). LC-MS: $[M+H]^+$=441.1

【０９９１】

実施例３

Ｎ,Ｎ－ジメチル－１－((４－(４－(４－(ピペリジン－４－イル)フェニル)－１Ｈ－インダゾール－１－イル)フェニル)スルホニル)ピペリジン－４－アミン(２)の製造：

【化７】

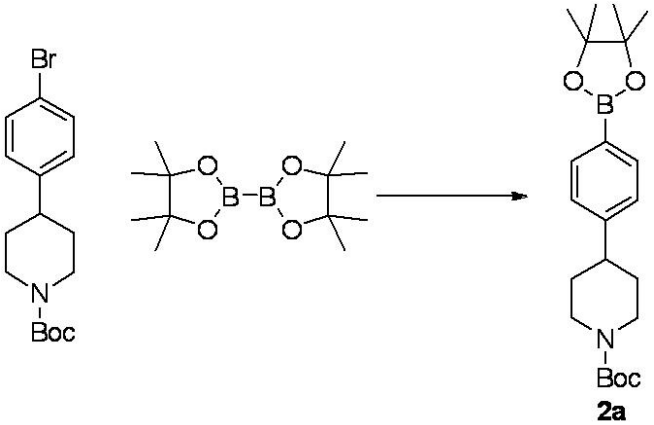


(2)

【０９９２】

中間体ｔｅｒｔ－ブチル４－(４－(４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン－２－イル)フェニル)ピペリジン－１－カルボキシレート(２ａ)の製造：

【化８】



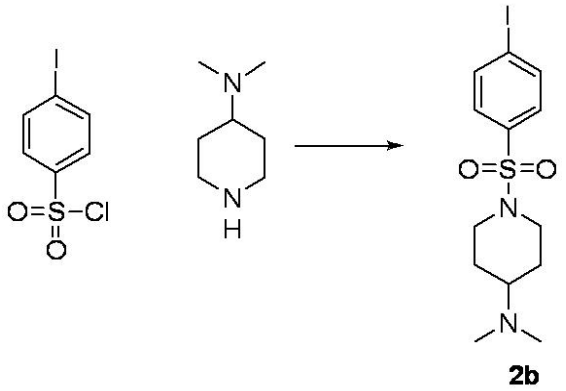
ｔｅｒｔ－ブチル４－(４－ブロモフェニル)ピペリジン－１－カルボキシレート(５１０mg、１．４９９mmol)、４,４,４’,４’,５,５,５’,５’－オクタメチル－２,２’－ビ(１,３,２－ジオキサボロラン)(７６１mg、３mmol)およびＫＯＡｃ(４４１mg、４．５mmol

)のＤＭＥ(２０ml)中の混合物をN_2で脱気し、$PdCl_2$(ｄｐｐｆ)－CH_2Cl_2(１２２mg、０.１５mmol)を添加した。得られた混合物を再びN_2で脱気し、８０℃で一夜加熱した。ｒｔに冷却後、混合物に１０mLのNH_4Cl(水性)を添加し、ＥｔＯＡｃ(２０mL×２)で抽出した。合わせた有機相を塩水(２０mL)で洗浄し、Na_2SO_4(無水)で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(ＥＡ／ヘキサン＝０：１００－１：５)で精製して、表題化合物(５００mg、８６％)を得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.27 (s, 9H), 1.34 (s, 12H), 1.57 - 1.72 (m, 2H), 1.82 (br d, J=13.05 Hz, 2H), 2.66 (br s, 1 H), 2.80 (br t, J=12.05 Hz, 2H), 4.25 (br d, J=12.80 Hz, 2H), 7.11 - 7.42 (m, 2H), 7.77 (d, J=8.03 Hz, 2H). LC-MS: $[M+H-100]^+$=288.2

【０９９３】

中間体１－((４－ヨードフェニル)スルホニル)－Ｎ,Ｎ－ジメチルピペリジン－４－アミン(２ｂ)の製造：

【化９】



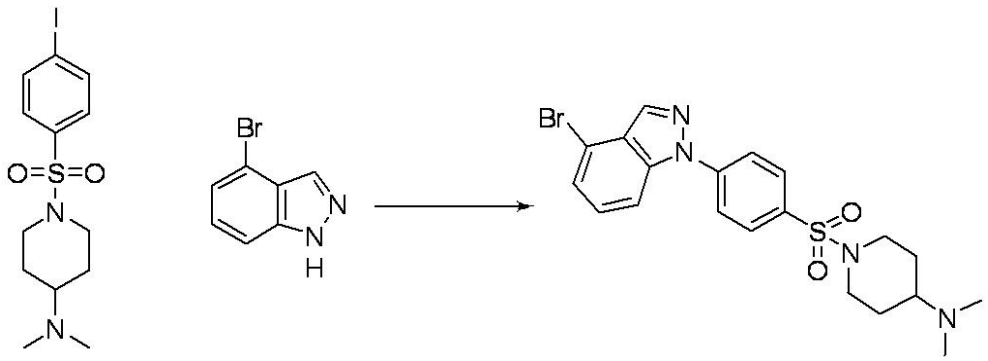
2b

４－ヨードベンゼン－１－スルホニルクロライド(２ｇ、６.６１mol)およびＮ,Ｎ－ジメチルピペリジン－４－アミン(０.８４８ｇ、６.６１mmol)のＤＣＭ(２０ml)溶液に、ＴＥＡ(１.１１５ml、７.９３mmol)を添加した。混合物を、ｒｔで３時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、反応が完了したことを示した。混合物を濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(ＭｅＯＨ：ＤＣＭ＝０：１００～１０：１００)で精製して、表題化合物(２.８５ｇ、９８％)を白色固体として得た。^{1}H-NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ ppm 1.38 - 1.61 (m, 2H), 1.86 (br d, J=11.80 Hz, 2H), 2.19 - 2.56 (m, 6H), 3.01 (br d, J=6.53 Hz, 3H), 3.61 (br d, J=11.80 Hz, 2H), 7.49 (d, J=8.53 Hz, 2H), 8.02 (s, 2H). LC-MS: $[M+H]^+$=394.9

【０９９４】

中間体１－((４－(４－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－１－イル)フェニル)スルホニル)－Ｎ,Ｎ－ジメチルピペリジン－４－アミン(２ｃ)の製造：

【化１０】



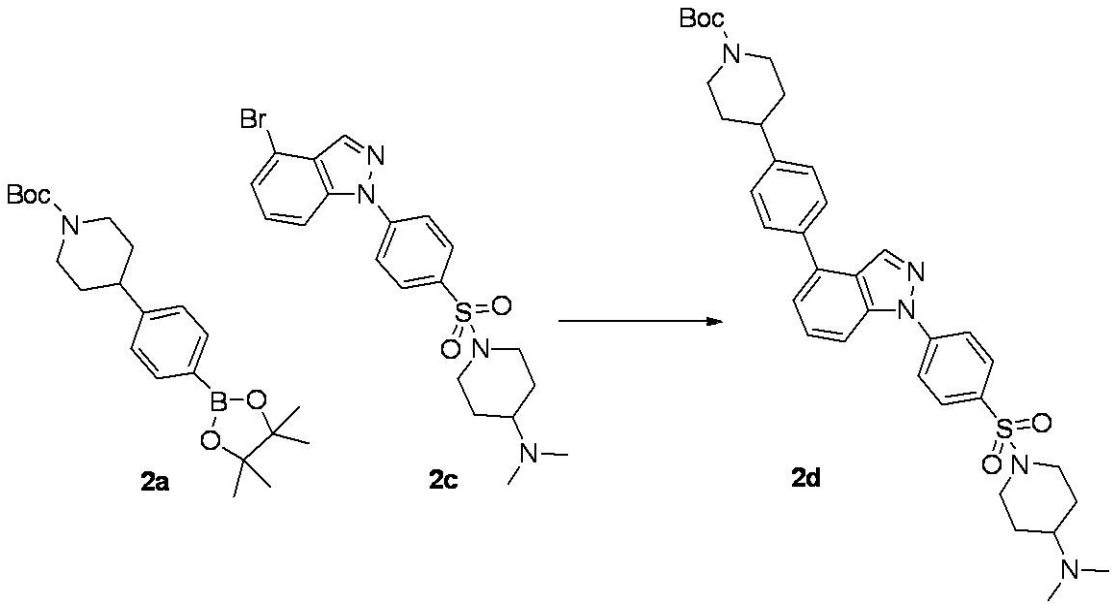
2b **2c**

１－((４－ヨードフェニル)スルホニル)－Ｎ,Ｎ－ジメチルピペリジン－４－アミン(２ｂ)(５５０mg、１.２５５mmol)、４－ブロモ－１Ｈ－インダゾール(２９７mg、１.５０７mmol)およびK_2CO_3(５２１mg、３.７７mmol)のＤＭＳＯ(１０ml)中の混合物をN_2で脱気し、Ｌ－プロリン(１１６mg、１.００４mmol)およびＣｕＩ(９６mg、０.５０２mmol)を添加した。得られた混合物を再びN_2で脱気し、１０５℃で１８時間加熱した。ｒｔに冷却後、混合物に１０mLのNH_4Cl(水性)を添加し、ＥｔＯＡｃ(２０mL×２)で抽出した。合わせた有機相を塩水(２０mL)で洗浄し、Na_2SO_4(無水)で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製して、表題化合物(１７０mg、２９.２％)を白色固体として得た。LC-MS:$[M+H]^+$=463.0; $[M+H+2]^+$=465.0

【０９９５】

中間体ｔｅｒｔ－ブチル４－(４－(１－(４－((４－(ジメチルアミノ)ピペリジン－１－イル)スルホニル)フェニル)－１Ｈ－インダゾール－４－イル)フェニル)ピペリジン－１－カルボキシレート(２ｄ)の製造：

【化１１】

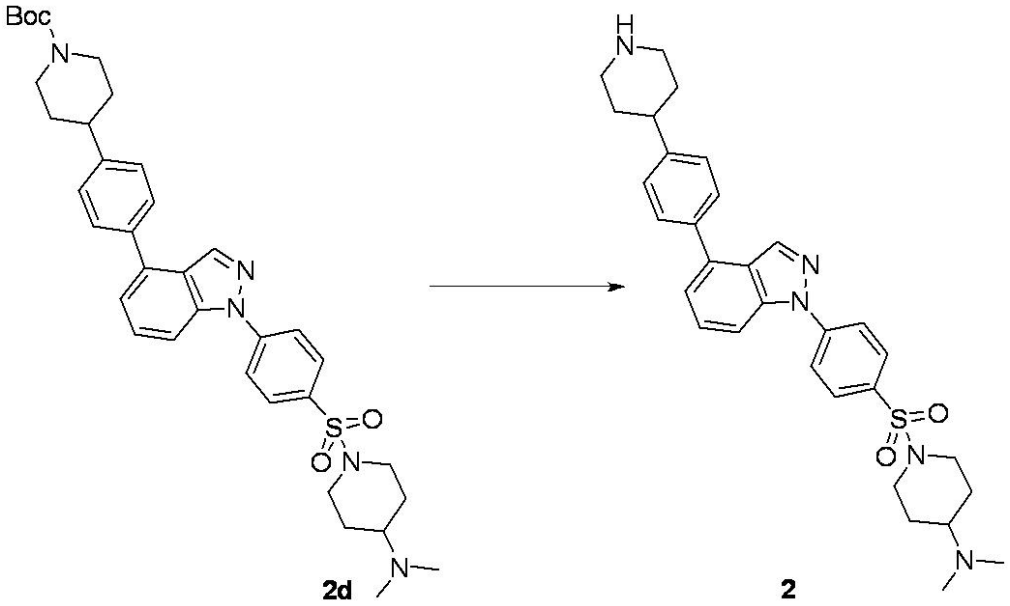


ジオキサン(８mL)およびH_2O(１.６mL)の混合物中のｔｅｒｔ－ブチル４－(４－(４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン－２－イル)フェニル)ピペリジン－１－カルボキシレート(２ａ)(２５１mg、０.６４７mmol)、１－((４－(４－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－１－イル)フェニル)スルホニル)－Ｎ,Ｎ－ジメチルピペリジン－４－アミン(２ｃ)(２００mg、０.４３２mmol)およびK_2CO_3(１７９mg、１.２９５mmol)の混合物に、$PdCl_2$(ｄｐｐｆ).CH_2Cl_2付加物(３５.２mg、０.０４３mmol)を、N_2雰囲気下添加した、反応混合物を、マイクロ波下、１００℃で３０分加熱した。ｒｔに冷却後、混合物に１０mLのNH_4Cl(水性)を添加し、ＥｔＯＡｃ(２０mL×２)で抽出した。合わせた有機相を塩水(２０mL)で洗浄し、Na_2SO_4(無水)で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製して、表題化合物(１２０mg、４３.２％)を白色固体として得た。LC-MS:[M+H]+=644.3

【０９９６】

Ｎ,Ｎ－ジメチル－１－((４－(４－(４－(ピペリジン－４－イル)フェニル)－１Ｈ－インダゾール－１－イル)フェニル)スルホニル)ピペリジン－４－アミン(２)の製造：

【化１２】



ｔｅｒｔ－ブチル４－(４－(１－(４－((４－(ジメチルアミノ)ピペリジン－１－イル)スルホニル)フェニル)－１Ｈ－インダゾール－４－イル)フェニル)ピペリジン－１－カルボキシレート(２ｄ)(４９０mg、０.７６１mmol)のＤＣＭ(２０mL)溶液に、ＥｔＯＡｃ中１Ｍ　ＨＣｌ(１０mL)を添加した。混合物を、４０℃で３時間撹拌した。混合物を濃縮し、減圧乾燥して、表題化合物(４８６mg、９６％)を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 1.67 - 1.78 (m, 2H), 1.87 - 2.15 (m, 6H), 2.37 (t, J=11.42 Hz, 2H), 2.66 (d, J=4.52 Hz, 6H), 2.89 - 3.11 (m, 3H), 3.19 (br s., 1H), 3.40 (d, J=12.55 Hz, 2H), 3.85 (d, J=11.54 Hz, 2H), 7.44 (d, J=7.78 Hz, 2H), 7.66 (t, J=7.91 Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.03 Hz, 2 H), 7.92 - 8.04 (m, 3H), 8.13 (d, J=8.53 Hz, 2H), 8.56 (s, 1H) 8.73 - 8.89 (m, 1H) 10.52 (br s, 1H). LC-MS:$[M+H]^{+}$=544.2

【０９９７】

実施例４　－　ＬＳＤ１阻害剤の検討

ＣＡＲ１９レンチウイルス構築物の産生

実施例で評価したＣＡＲ１９構築物において使用したｓｃＦｖは、抗ＣＤ１９　ｓｃＦｖ配列に基づき、個々に合成した(ＷＯ２０１２／０７９０００号に記載のとおり)。ｓｃＦｖを、軽鎖－重鎖方向でＶＬおよびＶＨドメインを結合する可動性リンカーと共に、４－１ＢＢ分子およびＣＤ３ゼータ分子と共にＣＤ８ヒンジ領域を含むベクター骨格にクローン化した。

【０９９８】

細胞株および細胞形質導入

ヒトＴ細胞を、ＣＡＲ１９プラスミドＤＮＡでトランスフェクトした２９３Ｔ細胞からのレンチウイルス上清でのスピノキュレーションにより形質導入した。

【０９９９】

癌細胞

ＮＡＬＭ６およびＫ５６２細胞株をＡＴＣＣから得て、供給業者が推奨する培地で維持した。Ｔ細胞殺滅アッセイのための生物発光モデルを産生するために、全細胞をルシフェラーゼレンチウイルス構築物で形質導入し、抗生物質選択下に維持した。

【１０００】

フローサイトメトリー

細胞をインビトロ培養から単離し、ＭＡＣＳ＋０.５％ＢＳＡ緩衝液で１回洗浄し、ビオチニル化タンパク質Ｌと続く蛍光色素コンジュゲートストレプトアビジン試薬とのインキュベーションまたは当該標的抗原を認識する抗体を使用して染色した。全ての解析において、目的の集団を、前方対側方散乱特徴、続く一重項ゲーティングに基づきゲーティン

グし、生存細胞をゲーティングした。フローサイトメトリーを、４レーザーFortessa(Becton-Dickinson)で実施した。

【１００１】

化合物処置

全例で、化合物を、化合物溶解度によって水(H_2O)またはＤＭＳＯに再懸濁させた。全例で化合物を、Ｔ細胞培養全体に添加し、Ｔ細胞をアッセイ前に徹底的に洗浄した。使用した化合物および濃度は、５ng／mL　ＩＬ－７および５ng／mL　ＩＬ－１５(組み換えタンパク質；Peprotech)、５μＭ　ＴＷＳ１１９(ＧＳＫ３ｂｉまたはＧＳＫ３β－ｉとも称する)(ＧＳＫ３－ベータ阻害剤；CAS Number 601514-19-6； Cayman)、１μＭ　Ａｋｔ　Ｉ／IIｉ(ＡＫＴｉまたはＡｋｔＩ／II　ｉｎｈとも称する)(Ａｋｔ阻害剤ＶIII、アイソザイム選択的、Ａｋｔｉ－１／２；EMD Millipore)、１００nM　ＬＳＤ１ｉ－ＧＳＫ(ＧＳＫ－ＬＳＤ１阻害剤、CAS Number 1431368-48-7、Sigma)、２００nM　ＬＳＤ１ｉ－ＥＭＤ(ＬＳＤ１阻害剤IV、ＲＮ－１、ＨＣｌ；EMD Millipore)、１００nM化合物Ａ(ＬＳＤ１阻害剤；Novartis)、１００nM化合物Ｂ(ＬＳＤ１阻害剤；Novartis)または１００nM化合物Ｃ(ＬＳＤ１阻害剤；Novartis)である。図において、“対照”は、さらなる化合物を添加していない媒体をいう。ＩＬ７／ＩＬ１５、ＴＷＳ１１９およびＡｋｔ　Ｉ／Iiiは、T_{SCM}　Ｔ細胞を増大させることが知られる、公開された化合物である(IL7/IL15: Xu et al, Blood. 2014; 123(24):3750-9; AKTi: Crompton et al., Cancer Res. 2015; 75(2):296-305, and van der Waart et al, Blood, 2014;124(23):3490-500; TWS119: Gattoni et al., Nature Medicine, 2011;17(10):1290-129)。

【１００２】

細胞死アッセイ

Ｔ細胞致死は、ルシフェラーゼを安定に発現するＣＡＲ１９発現ＮＡＬＭ６細胞株に対してであった。非遺伝子導入細胞(ＵＴＤ)および非ターゲティングアイソタイプ対照ｓｃＦｖ　ＣＡＲＴ(ＩｓｏＣＡＲ)を、非特異的背景細胞死レベルの決定のために使用した。ＣＡＲ１９の細胞溶解性活性を、エフェクター：標的細胞比１０：１のタイトレーションとして、Ｔ細胞の２倍下方希釈として測定し、そこで、エフェクターを総Ｔ細胞として定義し、ＣＡＲ担持Ｔ細胞のパーセンテージを、ＵＴＤ　Ｔ細胞に対して正規化した。アッセイを、適切な多数のＴ細胞と、一定数の標的細胞の混合により開始した。２０時間後ルシフェラーゼシグナルを、EnVision装置でBright-Glo™ルシフェラーゼアッセイを使用して測定した。ルシフェラーゼ活性喪失は、特異的細胞死を示す。

【１００３】

サイトカイン分泌

Ｔ細胞致死は、ルシフェラーゼを安定に発現するＣＡＲ１９発現ＮＡＬＭ６細胞株に対してであった。非遺伝子導入細胞(ＵＴＤ)および非ターゲティングアイソタイプ対照ｓｃＦｖ　ＣＡＲＴ(ＩｓｏＣＡＲ)を、非特異的背景サイトカインレベルの決定のために使用した。エフェクターおよび標的細胞を、１０％ＦＢＳ含有ＲＰＭＩで、３：１比で１８時間インキュベートした。上清を、製造業者(Invitrogen)の指示に従い、３－プレックスアレイで分析した。

【１００４】

増殖アッセイ

ＣＡＲ１９　Ｔ細胞を、標的細胞の抗原への暴露に応答して増殖する能力について、試験した。標的細胞は、ＮＡＬＭ６、ＲａｊｉおよびＫ５６２４細胞を含んだ。非形質導入Ｔ細胞(ＵＴＤ)および非ターゲティングアイソタイプ対照ｓｃＦｖ　ＣＡＲＴ(ＩｓｏＣＡＲ)を、背景Ｔ細胞効果についての非特異的対照として使用した。アッセイの日(０日目)、標的細胞を計数し、５０mlチューブ中、３ｅ６細胞／mlで、６mLのＴ細胞培地に移した。標的細胞を、氷上、１０,０００radで照射した。照射後、標的細胞を、氷上、Ｔ細胞培地で２回洗浄し、計数し、５ｅ５細胞／mlでＴ細胞培地に再懸濁した。

【１００５】

凍結形質導入Ｔ細胞を解凍し、ＲＴで、１０mL　完全Ｔ細胞培地で洗浄し、３００ｇで

１０分回転させ、３mLの完全Ｔ細胞培地に穏やかに再懸濁させた。次いで、Ｔ細胞をCellometerで計数し、２．５ｅ６／mLで、１０mLの培地に再懸濁させた。９６ウェルＵ底プレートにおいて、２５,０００照射標的細胞および２５,０００形質導入ＣＡＲ　Ｔ細胞(１：１比)を、２個のウェルで合わせた。別のウェルに、７５,０００抗ＣＤ３／ＣＤ２８ビーズを、培地１００μl対２５,０００形質導入Ｔ細胞で添加して、陽性対照として１：３細胞対ビーズ比を作製し、他のウェルで、１００μlの培地を２５,０００形質導入Ｔ細胞単独に添加して、培地のみ対照とした。細胞を、４日、３７℃、５％CO_2でインキュベートした。

【１００６】

４日目、細胞を採取し、デュプリケートをピペッティングにより合わせ、タンパク質Ｌを使用するＣＤ３およびＣＡＲのＦＡＣＳ用染色のために、Ｕ底プレートの同じウェルに移した。染色後、細胞を１２０μl　ＭＡＣＳ＋０.５％ＢＳＡ緩衝液に再懸濁させ、２０μl／ウェルcountbrightビーズを各ウェルに添加した。増殖を、２５００ビーズを数えるのに使用した時間において検出されたＦＡＣＳ陽性細胞数として測定した。

【１００７】

結果

ｓｈＲＮＡによるＬＳＤ１の阻害は、T_{SCM}細胞の増大を促進する

Ｔ細胞を陰性選択により単離し、１０日間、抗ＣＤ３／ＣＤ２８ビーズと３：１比で増大させた。１日目、Ｔ細胞を、蛍光タンパク質ｍＣｈｅｒｒｙを共発現したＬＳＤ１　ｓｈＲＮＡターゲティング配列を含むレンチウイルス発現ベクターで形質導入した。増大後、ｍＣｈｅｒｒｙ＋Ｔ細胞のＴ細胞表現型を、フローサイトメトリーにより評価した。ＬＳＤ１阻害は、スクランブルｓｈＲＮＡ配列の対照と比較して、$CD8^+$(図１)および$CD4^+$(図２)Ｔ細胞におけるナイーブ(Ｔｎ)および幹様記憶細胞(T_{SCM})細胞のパーセンテージを有意に増大させた。

【１００８】

結果を、$CD8^+$Ｔ細胞について図１に示す。$CD8^+$Ｔ細胞を普通に増大させたとき、得られたＴ細胞の約１０％がT_{SCM}表現型(ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＤ６２Ｌ＋ＣＣＲ７＋ＣＤ２７＋ＣＤ９５＋)について陽性となる。対象的に、$CD8^+$１細胞をＬＳＤ１　１Ａ、１Ｂまたは２に対するｓｈＲＮＡ分子をコードするＤＮＡでトランスフェクトしたとき、得られたＴ細胞集団は、T_{SCM}(例えば、ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＤ６２Ｌ＋ＣＣＲ７＋ＣＤ２７＋ＣＤ９５＋)に富み、細胞の約５０％がT_{SCM}(例えば、ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＤ６２Ｌ＋ＣＣＲ７＋ＣＤ２７＋ＣＤ９５＋)表現型を有した。

【１００９】

結果を$CD4^+$Ｔ細胞について図２に示す。$CD4^+$Ｔ細胞を普通に増大させたとき、得られたＴ細胞の２％未満がT_{SCM}表現型(ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＤ６２Ｌ＋ＣＣＲ７＋ＣＤ２７＋ＣＤ９５＋)に陽性である。対象的に、$CD4^+$１細胞をＬＳＤ１　１Ａ、１Ｂまたは２に対するｓｈＲＮＡ分子をコードするＤＮＡでトランスフェクトしたとき、得られたＴ細胞集団は、T_{SCM}(例えば、ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＤ６２Ｌ＋ＣＣＲ７＋ＣＤ２７＋ＣＤ９５＋)に富み、ｓｈＲＮＡ　１Ｂの場合、Ｔ細胞の最大２０％がT_{SCM}(例えば、ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＤ６２Ｌ＋ＣＣＲ７＋ＣＤ２７＋ＣＤ９５＋)表現型を有した。

【１０１０】

【表１３２】

表４

名称	配列番号	ｓｈＲＮＡをコードする配列
ｽｸﾗﾝﾌﾞﾙ1	123	GCCGGCAGCTAGCGACGCCATCTCGAGATGGCGTCGC TAGCTGCCGGCTTTTTTGA
ｽｸﾗﾝﾌﾞﾙ2	124	CCTAAGGTTAAGTCGCCCTCGCTCGAGCGAGGGCGAC TTAACCTTAGGTTTTTTGA
LSD1 1A	125	CGGTTGCTAGAAGCTACATCTGTTAATATTCATAGCAG ATGTAGCTTCTAGCAACCGTTTTTTGA
LSD1 1B	126	CGGTTGCTAGAAGTTACATTTGTTAATATTCATAGCAG ATGTAGCTTCTAGCAACCGTTTTTTGA
LSD1 2	127	CAGAAGGCCTAGACATTAAACCTCGAGGTTTAATGTCT AGGCCTTCTGTTTTTTGA
LSD1 3A	128	GCCACATTTCGCAAAGGAAACGTTAATATTCATAGCGT TTCCTTTGCGAAATGTGGCTTTTTTGA
LSD1 3B	129	GCCACATTTCGTAAAGGAAATGTTAATATTCATAGCGT TTCCTTTGCGAAATGTGGCTTTTTTGA
LSD1 4	130	CGGACAAGCTGTTCCTAAAGACTCGAGTCTTTAGGAAC AGCTTGTCCGTTTTTTGA
LSD1 6A	131	CGAGTTGCCACATTTCGCAAAGTTAATATTCATAGCTT TGCGAAATGTGGCAACTCGTTTTTTGA

【１０１１】

小分子によるＬＳＤ１の阻害は、T_{SCM}細胞の増大を促進する

記載した化合物が、ある表現型のＴ細胞を産生する能力を評価した。ナイーブヒトＴ細胞を陰性選択により単離し、記載した化合物存在下、１０日間、抗ＣＤ３／ＣＤ２８ビーズと３：１比で増大させた。化合物を２日毎に更新した。増大後、Ｔ細胞表現型をＦＡＣＳ染色により決定した。ＬＳＤ１阻害は、対照に対しておよび当分野でT_{SCM}増殖に影響を与えると考えられている他の分子に対して、Ｔｓｃｍ細胞のパーセンテージを有意に増加させ、$CD4^{+}$(図３Ａ)および$CD8^{+}$(図３Ｂ)Ｔ細胞におけるT_{EM}細胞の割合を制限する。

【１０１２】

小分子によるＬＳＤ１の阻害は、T_{SCM}対T_{EM}　Ｔ細胞の上方比を促進する

記載する化合物が、ある表現型のＴ細胞を産生する能力を評価した。ナイーブヒトＴ細胞を陰性選択により単離し、記載する化合物存在下、１０日間、抗ＣＤ３／ＣＤ２８ビーズと３：１比で増大させた。化合物を２日毎に更新した。増大後、Ｔ細胞表現型をＦＡＣＳ染色により決定した。ＬＳＤ１阻害は、対照に対しておよび当分野でT_{SCM}増殖に影響を与えると考えられている他の分子に対して、$CD4^{+}$(図４Ａ)および$CD8^{+}$(図４Ｂ)Ｔ細胞における優れたＴ機能性と一致して、T_{SCM}対T_{EM}比を促進する。

【１０１３】

ＬＳＤ１阻害存在下のＴ細胞増大

記載する化合物の存在下、Ｔ細胞が増大する能力を評価した。ナイーブヒトＴ細胞を陰性選択により単離し、記載する化合物の存在下、１０日間、抗ＣＤ３／ＣＤ２８ビーズと３：１比で増大させた。化合物を２日毎に更新した。増大後、Ｔ細胞数を計数し、１日目に対する増大倍率を評価した。ＬＳＤ１阻害は、対照に対しておよび当分野でT_{SCM}増殖に影響を与えると考えられている他の分子に対して、Ｔ細胞増大を有意に損なわなかっ

た(図５)。
【１０１４】
Ｔ細胞におけるチェックポイント受容体の発現
理論に拘束されないが、複数チェックポイント受容体の共発現は、Ｔ細胞機能不全と関連すると考えられている。記載する化合物が、Ｔ細胞におけるチェックポイント受容体の発現を減少させる能力を評価した。ナイーブヒトＴ細胞を陰性選択により単離し、記載する化合物の存在下、１０日間、抗ＣＤ３／ＣＤ２８ビーズと３：１比で増大させた。化合物を２日毎に更新した。増大後、Ｔ細胞表現型をＦＡＣＳ染色により決定した。ＬＳＤ１阻害は、対照と比較して、Ｔ細胞におけるＰＤ１、Ｔｉｍ３およびＬＡＧ３の共発現を減少させる(図６)。
【１０１５】
ＬＳＤ１阻害はＣＡＲＴ１９細胞発現に対して効果がない
総ヒトＴ細胞を陰性選択により単離し、記載する化合物の存在下、１０日間、抗ＣＤ３／ＣＤ２８ビーズと３：１比で増大させた。化合物を２日毎に更新した。増大後、ＣＡＲ１９発現を、タンパク質ＬでのＦＡＣＳ染色により決定した。ＬＳＤ１阻害は、ＣＡＲ１９発現に効果がない(図７)。
【１０１６】
ＬＳＤ１阻害は、ＣＤ８$^+$およびＣＤ４$^+$Ｔ細胞割合に効果がない
総ヒトＴ細胞を陰性選択により単離し、記載する化合物の存在下、１０日間、抗ＣＤ３／ＣＤ２８ビーズと３：１比で増大させた。化合物を２日毎に更新した。増大後、ＣＤ４$^+$およびＣＤ８$^+$Ｔ細胞のパーセンテージを、フローサイトメトリーにより評価決定した。ＬＳＤ１阻害は、非形質導入対照(ＵＴＤ)またはＣＡＲ１９形質導入Ｔ細胞のＣＤ４$^+$およびＣＤ８$^+$Ｔ細胞のパーセンテージに効果がない(図８)。
【１０１７】
ＬＳＤ１阻害はＣＡＲＴ１９細胞増大に効果がない
総ヒトＴ細胞を陰性選択により単離し、記載する化合物の存在下、１０日間、抗ＣＤ３／ＣＤ２８ビーズと３：１比で増大させた。化合物を２日毎に更新した。増大後、Ｔ細胞数を計数し、１日目に対する増大倍率を評価した。ＣＡＲ１９　Ｔ細胞は、エクスビボでＬＳＤ１阻害剤の存在下増大でき、ＬＳＤ１阻害が非形質導入対照(ＵＴＤ)またはＣＡＲ１９形質導入Ｔ細胞においてＴ細胞増大を有意に損なわないことを示す(図９)。
【１０１８】
ＬＳＤ１阻害はＣＡＲＴ１９からのサイトカイン産生を増大する
Ｔ細胞を陰性選択により単離し、記載する化合物の存在下または処置非存在下(対照)、１０日間、抗ＣＤ３／ＣＤ２８ビーズと３：１比で増大させた。Ｔ細胞を、１日目に抗ＣＤ１９　ｓｃＦｖで形質導入した。化合物を、１０日目まで２日毎に更新し、機能的アッセイ前に洗い流し、次いでＴ細胞を凍結させた。Ｔ細胞を解凍し、ＮＡＬＭ６細胞と２０時間インキュベートした。上清を採取し、サイトカインビーズアレイにより解析した。ＬＳＤ１阻害は、ＣＡＲ１９　Ｔ細胞からのサイトカイン産生を有意に増大させる(図１０)。
【１０１９】
ＬＳＤ１阻害はＣＡＲＴ１９細胞の増殖を増大する
Ｔ細胞を陰性選択により単離し、記載する化合物の存在下または処置非存在下(対照)、１０日間、抗ＣＤ３／ＣＤ２８ビーズと３：１比で増大させた。Ｔ細胞を、１日目に抗ＣＤ１９　ｓｃＦｖで形質導入した。化合物を、１０日目まで２日毎に更新し、機能的アッセイ前に洗い流し、次いでＴ細胞を凍結させた。Ｔ細胞を次いで解凍し、ＣＤ１９＋腫瘍細胞株ＮＡＬＭ６およびＲａｊｉ、ならびにＣＤ１９－腫瘍細胞株Ｋ５６２と混合した。腫瘍細胞を照射し、Ｔ細胞および腫瘍細胞を、１：１比で混合した。インキュベーション後４日目、Ｔ細胞をタンパク質Ｌを使用してＣＡＲについて染色し、ＣＡＲ＋Ｔ細胞数を、countbrightビーズを使用するＦＡＣＳにより決定した。増殖を、２５００ビーズを数えるのに使用した時間において検出されたＦＡＣＳ陽性細胞数として測定した。データを

無標的対照(Ｋ５６２)の倍率として表した。ＬＳＤ１阻害は、ＣＤ１９＋腫瘍標的に対するＣＡＲ１９　Ｔ細胞の増殖能を増大する(図１１)。

【１０２０】

ＣＡＲＴ１９細胞の殺滅能に対するＬＳＤ１阻害の効果

Ｔ細胞を陰性選択により単離し、記載する化合物の存在下または処置非存在下(対照)、１０日間、抗ＣＤ３／ＣＤ２８ビーズと３：１比で増大させた。Ｔ細胞を、１日目に抗ＣＤ１９　ｓｃＦｖで形質導入した。化合物を、１０日目まで２日毎に更新し、機能的アッセイ前に洗い流し、次いでＴ細胞を凍結させた。Ｔ細胞を解凍し、記載するルシフェラーゼ処理細胞株標的と２０時間インキュベートした。細胞死パーセントを、残存ルシフェラーゼ活性の解析により決定した。これらのデータは、ＬＳＤ１阻害が低Ｅ：Ｔ比でＣＡＲ１９　Ｔ細胞の致死能を増大できるが、高Ｅ：Ｔ比では致死能に顕著な影響を与えないことを示す(図１２)。

【１０２１】

ＬＳＤ１の阻害は、インビボでＣＡＲＴ１９細胞有効性を促進増強する

Ｔ細胞を陰性選択により単離し、記載する化合物の存在下、１０日間、抗ＣＤ３／ＣＤ２８ビーズと３：１比で増大させたまたは処置非存在下(対照)を有しない。Ｔ細胞を、１日目に抗ＣＤ１９　ｓｃＦｖで形質導入した。化合物を、１０日目まで２日毎に更新し、機能的アッセイ前に洗い流し、次いでＴ細胞を凍結させた。Ｔ細胞を解凍し、確立されたルシフェラーゼ処理ＮＡＬＭ６腫瘍を担持するマウスに注射した。記載する用量は、注射した総ＣＡＲ＋細胞数を表す。これらのデータは、インビトロ増大中のＬＳＤ１の阻害は、インビボでＣＡＲ１９　Ｔ細胞の抗腫瘍エフェクター機能を有意に増大し得ることを示す(図１３)。

【１０２２】

複数ＬＳＤ１阻害剤はT_{SCM}細胞の増大を促進する

Ｔ細胞を陰性選択により単離し、記載する化合物の存在下または処置非存在下(対照)、１０日間、抗ＣＤ３／ＣＤ２８ビーズと３：１比で増大させた。化合物を２日毎に更新した。増大後、Ｔ細胞表現型をフローサイトメトリーにより決定した。複数阻害剤でのＬＳＤ１阻害は、対照と比較して、$CD4^+$(図１４Ａ)および$CD8^+$(図１４Ｂ)Ｔ細胞におけるT_{SCM}細胞のパーセンテージを有意に増大できる。

【１０２３】

Ｔ細胞におけるチェックポイント受容体発現

Ｔ細胞を陰性選択により単離し、記載する化合物の存在下または処置非存在下(対照)、１０日間、抗ＣＤ３／ＣＤ２８ビーズと３：１比で増大させた。化合物を２日毎に更新した。増大後、Ｔ細胞チェックポイント受容体発現をフローサイトメトリーにより決定した。複数ＬＳＤ１阻害剤は、対照と比較して、$CD4^+$(図１５Ａ)および$CD8^+$(図１５Ｂ)Ｔ細胞のＰＤ１、Ｔｉｍ３およびＬＡＧ３の共発現を有意に減少させ得る。

【１０２４】

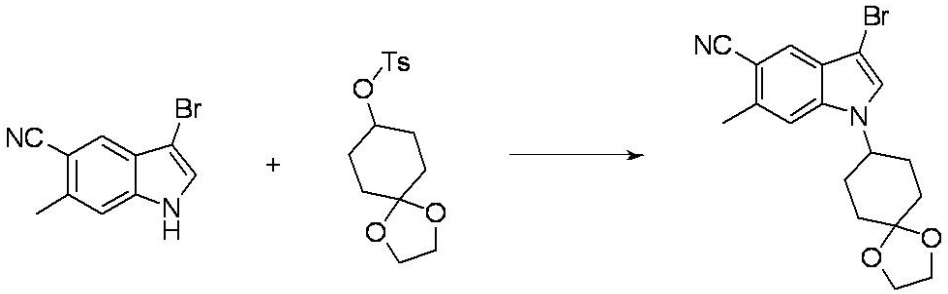
実施例５

化合物９３(“実施例９３”)；ここでは“ＮＶＳ化合物１”とも称する

Ｔｒａｎｓ－３－(３－アミノ－２－メチルフェニル)－１－(４－ヒドロキシシクロヘキシル)－６－メチル－１Ｈ－インドール－５－カルボニトリル

中間体９３.１：３－ブロモ－６－メチル－１－(１,４－ジオキサスピロ[４.５]デカン－８－イル)－１Ｈ－インドール－５－カルボニトリル

【化１３】



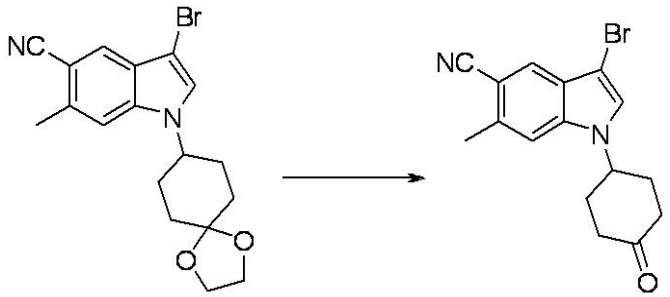
4 74.1 93.1

化合物７４.１(９６０mg、３.０７mmol)、化合物４(４１５mg、１.７７mmol)およびCs_2CO_3(１.７３ｇ、５.３１mmol)のＤＭＦ(１０mL)中の混合物を１００℃で一夜加熱した。次いで、水で希釈し、ＥＡで３回抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得て、それをフラッシュカラムシリカゲルクロマトグラフィー(溶離剤：ＰＥ／ＥＡ、ＥＡ％＝１０～２０％)で精製して、表題化合物(７２６mg)を８０％純度で白色固体として得た。^{1}H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.84(s, 1H), 7.29(s, 1H), 7.26(s, 1H), 4.35 - 4.20(m, 1H), 4.00(s, 4H), 2.66(s, 3H), 2.06(dd, 4H), 1.93(d, 2H), 1.84 - 1.76(m, 2H). LC-MS:$[M+H]^+$=375.29, 377.24

【１０２５】

中間体９３.２：３－ブロモ－６－メチル－１－(４－オキソシクロヘキシル)－１Ｈ－インドール－５－カルボニトリル

【化１４】



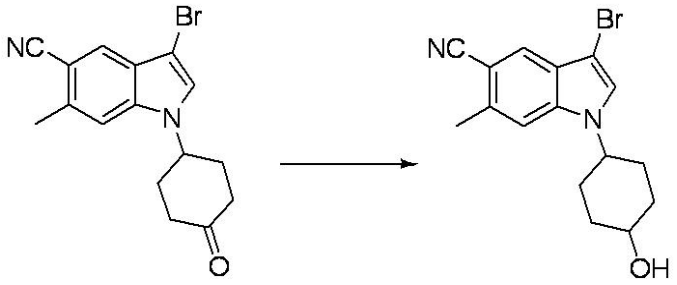
93.1 93.2

ＡｃＯＨ(７.５mL)およびH_2O(１.５mL)の共溶媒中の化合物９３.１(４８０mg、１.２８mmol)の混合物を、６０℃で３.５時間加熱した。ｒｔに冷却後、１０mLの水を添加した。大量の固体が沈殿し、それを濾過し、水で洗浄して、表題化合物(３５７mg、８４％)を白色固体として得た。^{1}H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.87(s, 1H), 7.30(s, 1H), 7.24(s, 1H), 4.73(m, 1H), 2.67(s, 3H), 2.65 - 2.60(m, 4H), 2.46 - 2.39(m, 2H), 2.20(dd, 2H). LC-MS:$[M+H]^+$=331.2

【１０２６】

中間体９３.３：３－ブロモ－１－(４－ヒドロキシシクロヘキシル)－６－メチル－１Ｈ－インドール－５－カルボニトリル

【化１５】

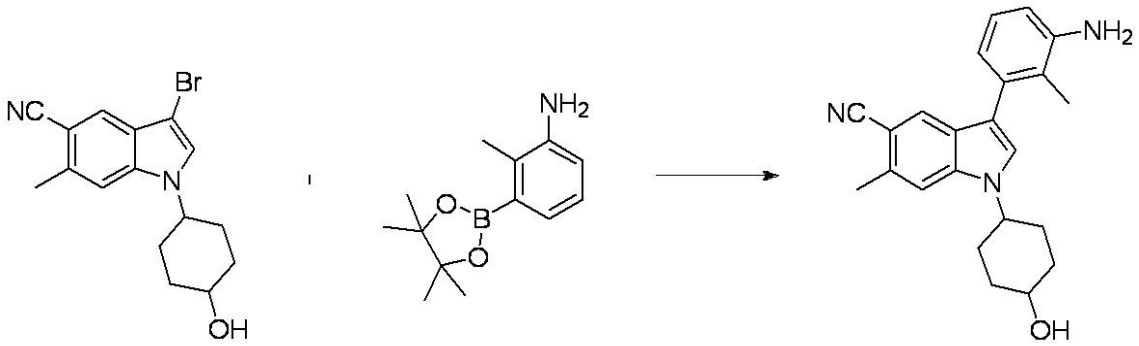


93.2 93.3

ｒｔで、メタノール(１０mL)中の化合物９３.２(３４０mg、１.０３mmol)の混合物に、ＮａＢＨ$_4$(１５６mg、４.１mmol)を数回に分けて添加した。混合物は徐々に透明に変わり、ｒｔで１時間撹拌した。溶媒を減圧下除去し、残差をＥＡに溶解し、塩水で２回洗浄した。有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物(３４５mg)を白色固体として得た。^{1}H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.85(s, 1H), 7.23(s, 2H), 4.22(m, 1H), 3.78(m, 1H), 2.66(s, 3H), 2.16(t, 4H), 1.80(d, 2H), 1.64(s, 2H). LC-MS:$[M+H]^+$=333.2, 335.3

【１０２７】

【化１６】



93.3 実施例93

ｉ－ＰｒＯＨ／Ｈ$_2$Ｏ(６mL、１０：１)の共溶媒中の化合物９３.３(２００mg、０.６mmol)および２－メチル－３－(４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン－２－イル)アニリン(１６８mg、０.７２mmol)の混合物に、２Ｎ　Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$水溶液(１.８mL、３.６mmol)およびＰｄ(ＰＰｈ$_3$)$_2$Ｃｌ$_2$(４２mg、０.０６mmol)を添加した。混合物を、マイクロ波リアクターにより、Ｎ$_2$雰囲気下、１００℃で３０分撹拌した。反応混合物を水で希釈し、ＥＡで３回抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮し、カラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＰＥ：ＥＡ＝１０：１～２：１)で精製して、粗生成物を得て、これは、Ｐｈ$_3$Ｐ＝Ｏを含んだ。分取ＨＰＬＣ(０.１％ＴＦＡ／ＡＣＮ／Ｈ$_2$Ｏ)および凍結乾燥により精製して、表題化合物(７３.２mg、３４％)を桃色固体として得た。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.76(s, 1H), 7.69(d, 1H), 7.64(s, 1H), 7.21(t, 1H), 7.07(d, 2H), 4.47(d, 2H), 3.84(s, 1H), 3.58(t, 2H), 2.59(s, 3H), 2.13(d, 3H), 1.94(t, 6H), 1.53 - 1.44(m, 2H). LC-MS:$[M+H]^+$=360.3

【１０２８】

実施例６

Ｔ細胞に対するチェックポイントタンパク質発現のＬＳＤ１阻害の効果を試験するために、ヒトＴ細胞を陰性選択により単離し、記載する化合物存在下、７日間、抗ＣＤ３／ＣＤ２８ビーズと３：１比で増大させた。化合物を２日毎に更新した。７日増大後、細胞をＣＤ４、ＣＤ８、ＰＤ１、Ｌａｇ３およびＴｉｍ３に対する抗体で染色し、フローサイトメトリーにより解析した。解析は、各タンパク質個々の発現(図１６、左パネル)またはＰ

ＰＤ１とＬａｇ３(ＰＤ１＋Ｌａｇ３＋)またはＰＤ１、Ｌａｇ３およびＴｉｍ３(ＰＤ１＋Ｌａｇ３＋Ｔｉｍ３＋)の同時発現(図１６、右パネル)の評価を含んだ。理論に拘束されないが、チェックポイントマーカーの発現および特に、複数チェックポイントマーカーの共発現は、より消尽され、かつより少ない多機能Ｔ細胞の指標と考えられる。データは、ＬＳＤ１阻害剤が、対照と比較して、Ｔ細胞におけるＴｉｍ３単独の発現またはＰＤ１とＬａｇ３の共発現またはＰＤ１、Ｔｉｍ３およびＬＡＧ３の共発現を低減できることを示す(図１６、左および右パネル)。

【１０２９】

次に、ＣＤ４$^{+}$またはＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞集団でのチェックポイントマーカー発現ならびにＴｓｃｍ　Ｔ細胞の分画を、ＬＳＤ１阻害剤存在下または非存在下のＴ細胞培養に応答して評価した。簡潔には、Ｔ細胞を陰性選択により単離し、記載する化合物の存在下、１０日間、記載する用量でまたは処置非存在下(対照)、抗ＣＤ３／ＣＤ２８ビーズと３：１比で増大させた。化合物を、ビーズ添加日に添加し、２日毎に更新した。増大後、T_{SCM}細胞のパーセンテージを、ＣＤ４、ＣＤ８、ＣＤ４５ＲＡ、ＣＤ６２Ｌ、ＣＣＲ７、ＣＤ２７およびＣＤ９５に対する抗体を使用するフローサイトメトリーにより、ＣＤ４$^{+}$およびＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞サブセットで決定した。これらのデータは、ＬＳＤ１阻害(複数分子群からの多様なＬＳＤ１阻害剤の何れか一つによる)は、対照と比較して、ＣＤ４$^{+}$(図１７、左パネル)およびＣＤ８$^{+}$(図１７、右パネル)Ｔ細胞におけるT_{SCM}細胞のパーセンテージを有意に増強できることを示す。同様に、増大後、Ｔ細胞チェックポイント受容体発現を、ＣＤ４、ＣＤ８、Ｔｉｍ３、Ｌａｇ３およびＰＤ１に対する抗体を使用するフローサイトメトリーにより、ＣＤ４$^{+}$およびＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞サブセットで決定した。これらのデータは、ＬＳＤ１阻害(複数分子群からの多様なＬＳＤ１阻害剤の何れか一つによる)が、対照と比較して、ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞(図１８、左パネル)およびＣＤ８$^{+}$(図１８、右パネル)Ｔ細胞におけるＰＤ１、Ｔｉｍ３およびＬａｇ３の共発現を有意に減少できることを示す。

【１０３０】

上記明細書は、当業者が本発明を実施することを可能とするのに十分であると考える。本発明は、固定された構築物の範囲に限定されない。というのは、本発明の固定された実施態様は発明のある側面のみの説明を意図しており、機能的に等しいすべての構築物はこの発明の範囲内にあるからである。ここでのものの固定は、ここに含まれる明細書の記載が、その最良の態様を含む、本発明の何らかの態様の実施を可能とするのに不適であることだけでなく、特許請求の範囲の限定として解釈されることも認めるものと解釈されてはならない。実際、ここに示し、かつ記載するものに加えた本発明の種々の修飾が、上の記載から当業者に明らかであり、添付する特許請求の範囲の範囲内に入る。

【１０３１】

特定の課題または状況に対する本発明の教示の適用は、ここに含まれる教示に鑑み、当業者の能力の範囲内であると理解される。

本明細書における各々のかつすべての引用文献の開示は、引用により本明細書に明示的に包含させる。

【１０３２】

実施例７　－　ＬＳＤ１阻害剤の検討

ＢＣＭＡ－ＣＡＲレンチウイルス構築物産生

実施例で評価したＢＣＭＡ構築物において使用したｓｃＦｖは、ＢＣＭＡ－１０(１３９１０９)の抗ＢＣＭＡ　ｓｃＦｖ配列に基づき、個々に合成した(ＷＯ２０１６／０１４５６５号に記載のとおり)。ｓｃＦｖを、軽鎖－重鎖方向でＶＬおよびＶＨドメインを結合する可動性リンカーと共に、４－１ＢＢ分子およびＣＤ３ゼータ分子と共にＣＤ８ヒンジ領域を含むベクター骨格にクローン化した。

【１０３３】

細胞株および細胞形質導入

ヒトＴ細胞を、ＢＣＡＭ－ＣＡＲプラスミドＤＮＡでトランスフェクトした２９３Ｔ細

胞からのレンチウイルス上清でのスピノキュレーションにより形質導入した。

【１０３４】

癌細胞

ＫＭＳ１１、ＮＨＩＣＩ９２９およびＮＡＬＭ６細胞株をＡＴＣＣから得て、供給業者の推奨に示す培地で維持した。Ｔ細胞致死検出用の生物発光モデルを産生するために、サイトカインアッセイおよびインビボ有効性研究、全細胞をルシフェラーゼレンチウイルス構築物で形質導入し、抗生物質選択下に維持した。

【１０３５】

フローサイトメトリー

細胞をインビトロ培養から単離し、ＭＡＣＳ＋０．５％ＢＳＡ緩衝液で１回洗浄し、ビオチニル化タンパク質Ｌと続く蛍光色素コンジュゲートストレプトアビジン試薬とのインキュベーションまたは当該標的抗原を認識する抗体を使用して染色した。全ての解析において、目的の集団を、前方対側方散乱特徴、続く一重項ゲーティングに基づきゲーティングし、生存細胞をゲーティングした。フローサイトメトリーを、５レーザーFortessa(Becton-Dickinson)で実施した。データをR script(Novartis Internal program)およびflowjo softwareを使用して解析した。使用した抗体は、下の表５に挙げる(ＣＤ１９　ＣＡＲ検出について、抗イディオタイプＣＤ１９抗体が含まれ、ＢＣＭＡ－ＣＡＲ検出について、タンパク質Ｌ、続いてストレプトアビジン－ＰＥ染色が含まれる)。

【表１３３】

表５．染色に使用した抗体

識別パネル(パネル2)				10ﾌﾟﾚｰﾄについて(ul)				
Vendor/Cat#		uL/ｻﾝﾌﾟﾙ	uL/ 100 ｻﾝﾌﾟﾙ	FMO1B	FMO2B	FMO3B	FMO4B	FMO5B
Biolegend/423102	BV510	生存能		-CD27	-CD28	-CD45RA	-CD62L	-CCR7
Biolegend/344822	AF700	CD3	0.5	50	5	5	5	5	5
Biolegend/344624	PerCP	CD4	1	100	10	10	10	10	10
BD/560179	APCH7	CD8	0.5	50	5	5	5	5	5
Biolegend/302824	BV421	**CD27**	0.7	70		7	7	7	7
BD/562296	PE-CF594	**CD28**	0.7	70	7		7	7	7
Biolegend/304210	APC	**CD45RA**	0.7	70	7	7		7	7
Biolegend/304822	PE-Cy7	**CD62L**	0.7	70	7	7	7		7
Biolegend/353216	FITC	**CCR7**	1	100	10	10	10	10	
Jackson Immunoresearch/016-110-084	PE	ｽﾄﾚﾌﾟﾄｱﾋﾞｼﾞﾝ	0.2	20	2	2	2	2	2
		合計	6	600	53	53	53	53	53
		FACS緩衝液	34	3400	347	347	347	347	347
		最終容積/ｳｪﾙ	40	4000	400	400	400	400	400

【１０３６】

データを、R script(Novartis社内プログラム)を使用して解析し、flowjo softwareにより検証した。次のパラメータを試験した：

１．ＣＤ８／ＣＤ４比を計算した；

２．ＣＤ３＋Ｔ細胞の％Ｔｓｃｍ、Ｔｅｍ、Ｔｃｍ；

３．ＣＤ３＋Ｔ細胞のＴｓｃｍ／ＴｅｍおよびＴｓｃｍ／Ｔｃｍの比を計算した；

４．ＣＤ８$^+$またはＣＤ４$^+$Ｔ細胞の％Ｔｓｃｍ、Ｔｅｍ、Ｔｃｍを計算した；

５．ＣＤ８$^+$またはＣＤ４$^+$Ｔ細胞のＴｓｃｍ／ＴｅｍおよびＴｓｃｍ／Ｔｃｍの比を計算した；および／または

６．ＣＡＲ＋－Ｔ細胞の場合、ＣＤ１９－ＣＡＲ＋ＴおよびＢＣＭＡ－１０－ＣＡＲ＋Ｔ細胞のＴｓｃｍ、Ｔｅｍ、Ｔｃｍのパーセンテージを評価した。

【１０３７】

Ｔｓｃｍ集団を、ある総生存ＣＤ３＋またはサブセットＣＤ４$^+$またはＣＤ８$^+$Ｔ細胞集団において、二重ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＣＲ７＋または三重ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＣＲ７＋ＣＤ６２Ｌ＋として評価した。ある総生存ＣＤ３＋またはサブセットＣＤ４$^+$またはＣＤ８$^+$Ｔ細胞集団において、Ｔｅｍを二重ＣＤ４５ＲＡ－ＣＣＲ７－としておよびＴｃｍをＣＤ４５ＲＡ－ＣＣＲ７＋として提示した(図１９および図２５は、ゲーティング戦略を説明する)。

【１０３８】

化合物処置

全例で、ＬＳＤ阻害剤化合物を、化合物溶解度によって水(H_2O)またはＤＭＳＯに再

懸濁させた。全例で化合物を、エクスビボＴ細胞培養全体に添加し、Ｔ細胞をアッセイ前に徹底的に洗浄した。使用した化合物および濃度は、１pM、１０pM、１００pM、１nM、１０nM、１００nM　ＬＳＤ１ｉ－ＧＳＫ(ＧＳＫ－ＬＳＤ１阻害剤、CAS Number 1431368-48-7、Sigmａ)；１pM、１０pM、１００pM、１nM、１.１nM、３.３nM、１０nM、１００nM　ＮＶＳ化合物９３(ＬＳＤ１阻害剤；Novartis)または１００nM化合物Ｂ(ＬＳＤ１阻害剤；Novartis)または１００nM化合物Ａであった。図において、“対照”は、ＬＳＤ阻害剤化合物を添加していない媒体をいう。汎ＣＤ３＋Ｔ細胞増大実験について、化合物処置を、活性化４時間または２４時間後に開始し、ＣＡＲＴ細胞産生について、化合物処置をウイルス形質導入４８時間後に開始し、全処置を、全条件において培養期間をとおして継続させた。

【１０３９】

サイトカイン分泌

Ｔ細胞殺滅は、ルシフェラーゼを安定に発現するＣＡＲ１９発現ＮＡＬＭ６細胞株またはＢＣＭＡ発現ＫＭＳ１１またはＮＨＩＣＩ９２９細胞株に対してであった。非遺伝子導入細胞(ＵＴＤ)および非ターゲティングアイソタイプ対照ｓｃＦｖ　ＣＡＲＴ(ＩｓｏＣＡＲ)を、非特異的背景サイトカインレベルの決定のために使用した。エフェクターおよび標的細胞を、１.２５：１比で、１０％ＦＢＳ含有ＲＰＭＩ中、１８時間インキュベートした。上清を、製造業者(Invitrogen)の指示に従い、３－プレックスアレイで分析した。

【１０４０】

増殖アッセイ

ＣＡＲ１９　ＴまたはＢＣＭＡ＿ＣＡＲ　Ｔ細胞を、標的細胞の抗原への暴露に応答して増殖する能力について、試験した。標的細胞は、ＮＡＬＭ６、ＫＭＳ１１およびＮＨＩＣＩ９２９細胞を含んだ。非形質導入Ｔ細胞(ＵＴＤ)および非ターゲティングアイソタイプ対照ｓｃＦｖ　ＣＡＲＴ(ＩｓｏＣＡＲ)を、背景Ｔ細胞効果についての非特異的対照として使用した。アッセイの日(０日目)、標的細胞を計数し、５０mlチューブ中、３ｅ６細胞／mlで、６mLのＴ細胞培地に移した。標的細胞を、氷上、１０,０００radで照射した。照射後、標的細胞を、氷上、Ｔ細胞培地で２回洗浄し、計数し、５ｅ５細胞／mlでＴ細胞培地に再懸濁した。

【１０４１】

凍結形質導入Ｔ細胞を解凍し、ＲＴで、１０mL　完全Ｔ細胞培地で洗浄し、３００ｇで１０分回転させ、３mLの完全Ｔ細胞培地に穏やかに再懸濁させた。次いで、Ｔ細胞をCellometerで計数し、２.５ｅ６／mLで、１０mLの培地に再懸濁させた。９６ウェルＵ底プレートにおいて、２５,０００照射標的細胞および２５,０００形質導入ＣＡＲ　Ｔ細胞(１：１比)を、２個のウェルで合わせた。別のウェルに、７５,０００抗ＣＤ３／ＣＤ２８ビーズを、培地１００μl対２５,０００形質導入Ｔ細胞で添加して、陽性対照として１：３細胞対ビーズ比を作製し、他のウェルで、１００μlの培地を２５,０００形質導入Ｔ細胞単独に添加して、培地のみ対照とした。ある場合、３０,０００細胞を、標的およびＣＡＲＴ細胞両方に対して試験した。細胞を、４日、３７℃、５％CO_2でインキュベートした。

【１０４２】

４日目、細胞を採取し、デュプリケートをピペッティングにより合わせ、タンパク質Ｌを使用するＣＤ３およびＣＡＲのＦＡＣＳ用染色のために、Ｕ底プレートの同じウェルに移した。染色後、細胞を１２０μl　ＭＡＣＳ＋０.５％ＢＳＡ緩衝液に再懸濁させ、２０μl／ウェルcountbrightビーズを各ウェルに添加した。増殖を、２５００ビーズを数えるのに使用した時間において検出されたＦＡＣＳ陽性細胞数として測定した。

【１０４３】

ＬＳＤ１ｉ条件付けＢＣＭＡ－ＣＡＲＴ細胞のインビボ有効性研究

ＬＳＤ１阻害剤存在下または非存在下エクスビボで増大させたＢＣＭＡ－ＣＡＲＴ細胞を、確立されたルシフェラーゼ処理ＫＭＳ１１腫瘍を担持する免疫無防備状態ＮＳＧマウ

ス(１ｅ６細胞／マウス)を使用して、インビボで腫瘍を排除する能力について試験しており、腫瘍負荷を、マウスへのルシフェリン注射による酵素基質(ルシフェラーゼ－ルシフェリン)反応から産生される生物発光強度シグナルにより測定する。

【１０４４】

結果

ＬＳＤ１阻害剤は、用量応答形式でＴｓｃｍを増大し、Ｔｅｍを減少させる。

Ｔ細胞表現型に対するＬＳＤ１阻害剤の用量応答を試験するために、２健常対象からのヒト汎ＣＤ３＋Ｔ細胞を陰性選択により単離し、活性化４時間後から開始する、１００nMからその後の１pMまでの連続１０倍希釈までの異なる濃度の化合物９３またはＬＳＤ１ｉ－ＧＳＫ存在下、１０日間、抗ＣＤ３／ＣＤ２８ビーズと３：１比で増大させた。同時に、他の３つのＬＳＤ１阻害剤化合物Ａおよび化合物Ｂも、１００nMで、活性化２４時間後開始して、ある細胞におけるＴｓｃｍ細胞を持続する能力について、試験した。化合物を、培地を交換する２～３日毎に更新した。１０日の増大後、Ｔ細胞を採取し、脱ビーズ処理し、その表現型を、細胞死細胞集団を排除するために生存／非生存色素を加えて、ＣＤ３、ＣＤ４、ＣＤ８、ＣＤ４５ＲＡ、ＣＣＲ７、ＣＤ６２Ｌ、ＣＤ２７およびＣＤ２８に対する抗体を使用するフローサイトメトリーにより解析した。データは、次のことを示す。

１．化合物９３およびＬＳＤ１ｉ－ＧＳＫの両方が、１０日間増大中、ＬＳＤ１ｉ用量漸増に応答して、総細胞の総増大を変化させることなく、ＣＤ８がＬＳＤ１阻害剤の投与量を増やすとＣＤ４より増大することを意味するＣＤ８／ＣＤ４比を有意に増加できる(図２０Ａ)。

２．化合物９３およびＬＳＤ１ｉ－ＧＳＫの両方が、用量応答形式でＣＤ３＋Ｔｓｃｍ増加／持続、Ｔｅｍ減少でき、１nM～１００nMで観察され、１０nMおよび１００nMは、類似レベルの誘導を示したが、Ｔｃｍは同じままである。Ｔｓｃｍ　ＣＤ３＋Ｔ細胞誘発についての化合物９３およびＬＳＤ１ｉ－ＧＳＫのＥＣ$_{50}$は、それぞれ２．５９nMおよび１．０８５nMである(図２３Ａおよび図２３Ｂ)。

３．対応して、ＣＤ３＋Ｔ細胞のＴｓｃｍ／Ｔｅｍ比は、用量増加に応答して増加するが、Ｔｓｃｍ／Ｔｃｍは全用量で未変化のままである(図２０Ｂ)。

４．化合物９３およびＬＳＤ１ｉ－ＧＳＫの両方は、用量応答形式で、ＣＤ８$^{+}$ＴｓｃｍおよびＣＤ４$^{+}$Ｔｓｃｍ増加／持続、Ｔｅｍ減少でき、１nM～１００nMで観察され、１０nMおよび１００nMは、類似レベルの誘導を示したが、Ｔｃｍは未変化のままである。これらの結果から観察された、Ｔｓｃｍ集団の大部分はＣＤ８　Ｔ細胞由来であり、一方ＣＤ４$^{+}$Ｔｓｃｍは、１００nMで約５％であり(これはまた対照と比較しで増加し、正の用量応答を示す)(図２１および２２)。Ｔｓｃｍ　ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞誘発についての化合物９３およびＬＳＤ１ｉ－ＧＳＫのＥＣ$_{50}$は、それぞれ３．２５nMおよび１．０８nMである(図２３Ｄおよび図２３Ｃ)。

５．対応して、ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞のＴｓｃｍ／Ｔｅｍ比は、用量増加に応答して有意に増加するが、ＣＤ４$^{+}$集団ではほとんど見られず、さらに、Ｔｓｃｍ／Ｔｃｍ比は、対照と比較して大部分未変化のままである(図２１および図２２)。

６．１００nMでの化合物Ａおよび化合物Ｂも、総ＣＤ３＋およびＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞のサブセットおよびはるかに程度は低いが、ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞の、Ｔｓｃｍの持続およびＴｅｍの減少が可能であり、図２４に示すとおり、化合物９３と同等である。

【１０４５】

ＬＳＤ１阻害は、用量依存性方式で、ＣＡＲＴ生成物におけるＴｓｃｍを増大し、Ｔｅｍを減少させる。

ＣＡＲＴ細胞表現型におけるＬＳＤ１阻害剤の用量応答を試験するために、１健常対象からのヒト汎ＣＤ３＋Ｔ細胞を陰性選択により単離し、ウイルス形質導入４８時間後から開始する、１００nM、１０nM、３．３nMおよび１．１nM濃度の化合物９３存在下、１０日間、抗ＣＤ３／ＣＤ２８ビーズと３：１比で増大させた。種々の濃度の化合物９３、培地を補充する２～３日毎に充填した。１０日の増大後、ＣＡＲＴ生成物を採取し、脱ビーズ処

理し、その表現型を、ＳＡ－ＰＥ染色と致死細胞集団を排除するために生存／非生存色素後、ＣＤ３、ＣＤ４、ＣＤ８、ＣＤ４５ＲＡ、ＣＣＲ７、ＣＤ６２Ｌ、ＣＤ２７、ＣＤ２８、抗ＣＤ１９イディオタイプまたはタンパク質Ｌに対する抗体を使用するフローサイトメトリーにより解析した。データは、次に列記することを示す。

・種々の試験用量での化合物９３によるＬＳＤ１阻害は、全最終ＣＡＲＴ生成物(ＵＴＤ、ＣＤ１９ＣＡＲＴおよびＢＣＭＡ－ＣＡＲＴ)において総Ｔ細胞パーセンテージを変化させない(図２６Ａ)。

・種々の試験用量での化合物９３は、ＣＤ１９－ＣＡＲまたはＢＣＭＡ－ＣＡＲ発現に著しい影響はない(図２６Ｂ)。

・種々の試験用量での化合物９３は、ＣＤ８$^{+}$ＣＡＲおよびＣＤ４$^{+}$ＣＡＲ　Ｔ細胞割合に影響しない(図２６Ｃ)。

・化合物９３によるＬＳＤ１阻害は、最終ＣＤ１９－ＣＡＲＴおよびＢＣＭＡ－ＣＡＲＴ細胞集団(これはＣＡＲ－およびＣＡＲ＋集団を含む)において、用量依存的に、ＣＤ８$^{+}$Ｔｓｃｍを増大し、ＣＤ８$^{+}$Ｔｅｍを減少し、Ｔｓｃｍ／Ｔｅｍ比を増加するが、全試験用量でＴｃｍ(二重ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＣＲ７＋または三重ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＣＲ７＋ＣＤ６２Ｌ＋)パーセンテージを変化させない(図２７)。

・化合物９３によるＬＳＤ１阻害は、用量依存的に、ＣＤ１９ＣＡＲ＋ＣＤ８　Ｔｓｃｍを持続させ、ＣＡＲ＋Ｔｅｍを減少するが、ＢＣＭＡ－ＣＡＲ＋ＣＤ８$^{+}$Ｔｓｃｍのみを増加させ、全試験用量でＣＡＲ＋ＣＤ８$^{+}$Ｔｃｍパーセンテージは同等に維持される(図２８)。

【１０４６】

化合物９３によるＬＳＤ１阻害は、ＣＤ１９－ＣＡＲおよびＢＣＭＡ－ＣＡＲＴからのサイトカイン産生を増大する

ＣＤ１９－ＣＡＲＴおよびＢＣＭＡ－ＣＡＲＴ細胞を、ＮＡＬＭ６(ＣＤ１９＋であるが、ＢＣＭＡ－)、ＫＭＳ１１およびＮＨＩＣＩ９２９(何れもＣＤ１９－ＢＣＭＡ＋)細胞株と２０時間、比１.２５～１でインキュベートした。上清を採取し、サイトカインビーズアレイにより解析した。１００nMでの化合物９３によるＬＳＤ１阻害は、その特に異的標的応答して、ＣＤ１９　ＣＡＲＴおよびＢＣＭＡ－ＣＡＲＴ細胞からのサイトカイン産生を顕著に増大させる(図２９)。

【１０４７】

化合物９３によるＬＳＤ１阻害は、ＣＤ１９－ＣＡＲＴおよびＢＣＭＡ－ＣＡＲＴ細胞の増殖を増大させる

照射腫瘍株を、４日インキュベーション後Ｔ細胞と１：１比で混合し、Ｔ細胞をタンパク質Ｌを使用してＣＡＲについて染色し、ＣＡＲ＋Ｔ細胞数を、countbrightビーズを使用するＦＡＣＳにより決定した。増殖を、２５００ビーズを数えるのに使用した時間において検出されたＦＡＣＳ陽性細胞数として測定した。１００nMでの化合物９３によるＬＳＤ１阻害は、総ＣＡＲ＋ＣＤ３、ＣＤ８またはＣＤ４　Ｔ細胞として測定した図３０～３２に示すとおり、それぞれＣＤ１９＋またはＢＣＭＡ＋標的細胞に対するＣＤ１９－ＣＡＲＴおよびＢＣＭＡ－ＣＡＲＴ細胞の増殖能を増強する。

【１０４８】

ＬＳＤ１の阻害は、インビボでＢＣＭＡ－ＣＡＲＴ細胞有効性を増強する

エクスビボＬＳＤ１ｉ処置に付したまたは付していない非形質導入Ｔ細胞およびＢＣＭＡ－ＣＡＲＴ細胞を、確立されたルシフェラーゼ処理ＫＭＳ１１腫瘍を担持するマウスに１回注射した。１６万７千の総ＣＡＲ＋細胞を含む計６２５万Ｔ細胞が注射された。興味深いことに、ＬＳＤ１の阻害がＣＡＲ陰性Ｔ細胞の抗腫瘍活性を増加させることを、我々は発見した。理論に拘束されないが、この活性は、おそらく、ＬＳＤ１阻害の結果としてのＴｓｃｍ細胞分画増加によるものであり、これは、サイトカイン産生および増殖能が増加した細胞の集団をもたらす。同様に、ＬＳＤ１の阻害は、インビボでＢＣＭＡ－ＣＡＲＴ細胞の有効性を増強する。これらのデータは、化合物９３処置非形質導入Ｔ細胞単独が、経時的に緩徐退縮モードで抗腫瘍活性を示すことを示す。同様に、この化合物はまた通

常のＢＣＭＡ－ＣＡＲＴと比較して、急性相でＢＣＭＡ　ＣＡＲＴ細胞の抗原特異的抗腫瘍機能を有意に増強できるが、両方のＣＡＲＴ細胞(一方は化合物９３を伴い、もう一方は伴わない)は、腫瘍増殖排除に持続性の効果を有する(図３３)。

【１０４９】

本出願は、配列表と共に出願されている。配列表と本明細書における配列の何れかに不一致がある場合、本明細書の配列が正しい配列と見なされる。

【１０５０】

引用による取り込み

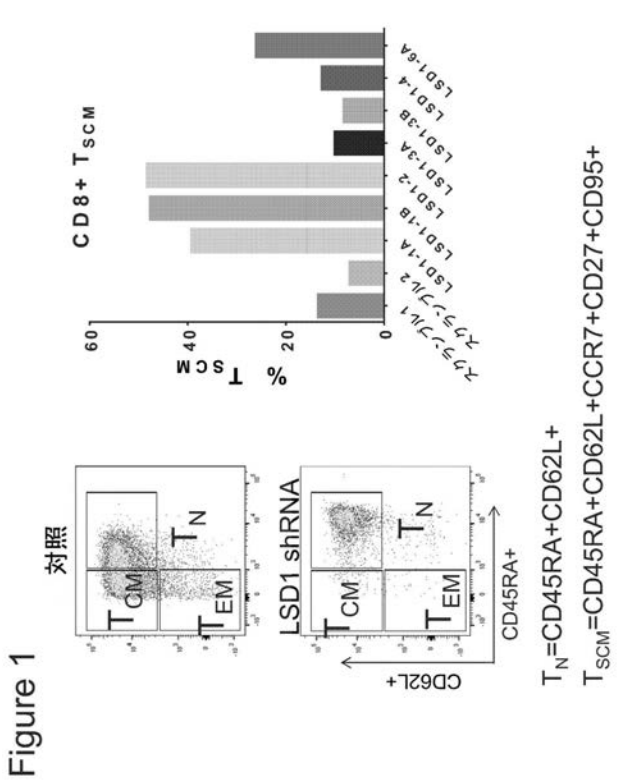
ここに記載する全ての刊行物、特許および特許出願は、各個々の刊行物、特許および特許出願が具体的にかつ個々に引用により本明細書に包含されると示されるのと同程度、その全体を引用により本明細書に包含させる。矛盾の場合、本出願が、この中のあらゆる定義を含み、支配する。

【１０５１】

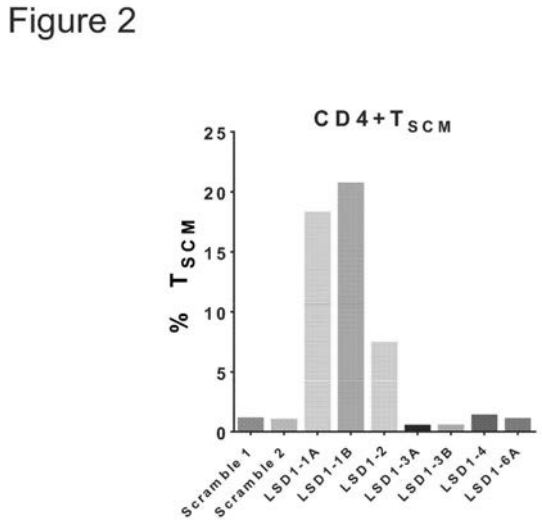
均等物

当業者は、日常的なものを超えない実験を使用して、ここに記載する具体的な本発明の実施態様の多くの均等物を認識し、または確認できる。本発明は特定の態様を引用して開示されているが、本発明の他の態様およびバリエーションが、本発明の精神および範囲から逸脱することなく当業者により考案され得ることは明らかである。添付の特許請求の範囲は、全てのこのような態様および均等なバリエーションを含むと解釈されることが意図される。

【図１】

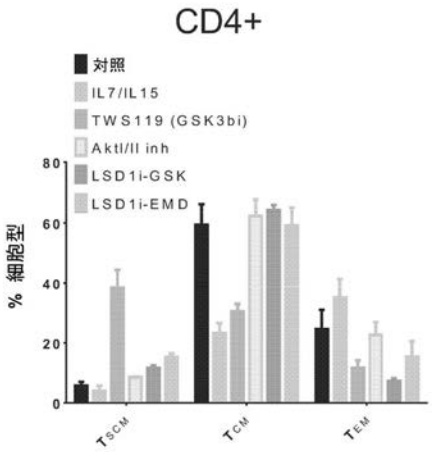


【図２】



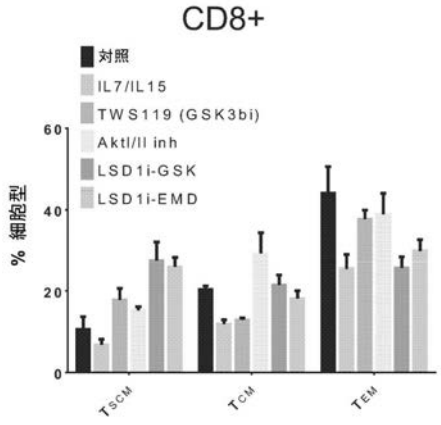
【図３Ａ】

Figure 3A



【図３Ｂ】

Figure 3B



【図４Ａ】

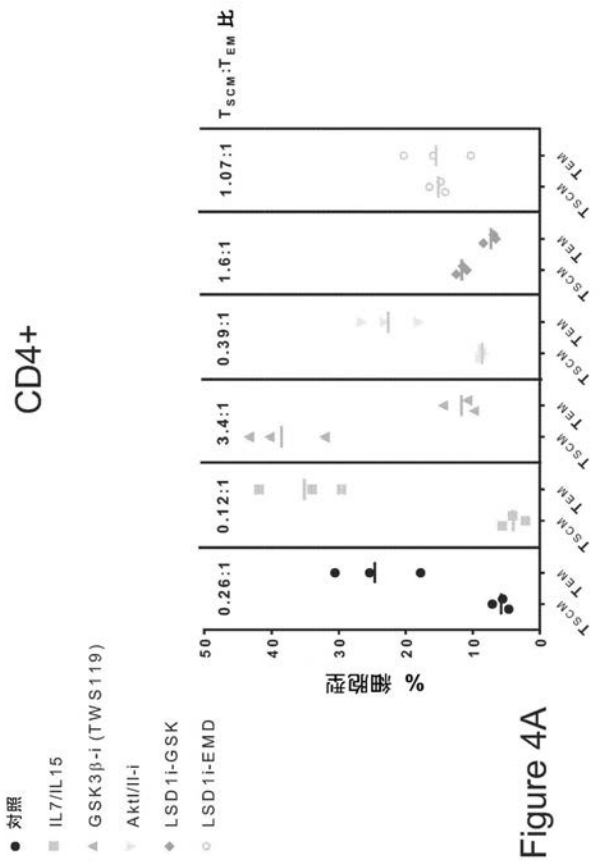


Figure 4A

【図４Ｂ】

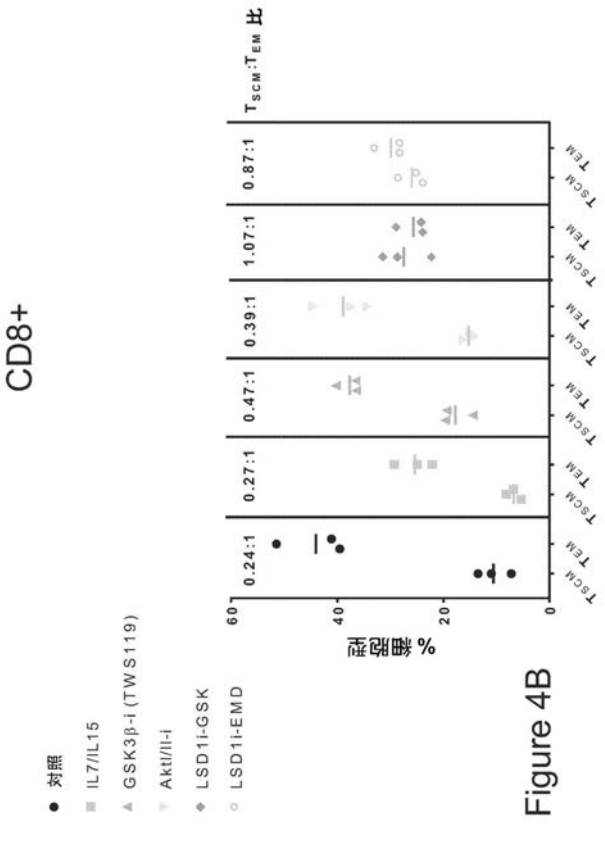


Figure 4B

【図５】

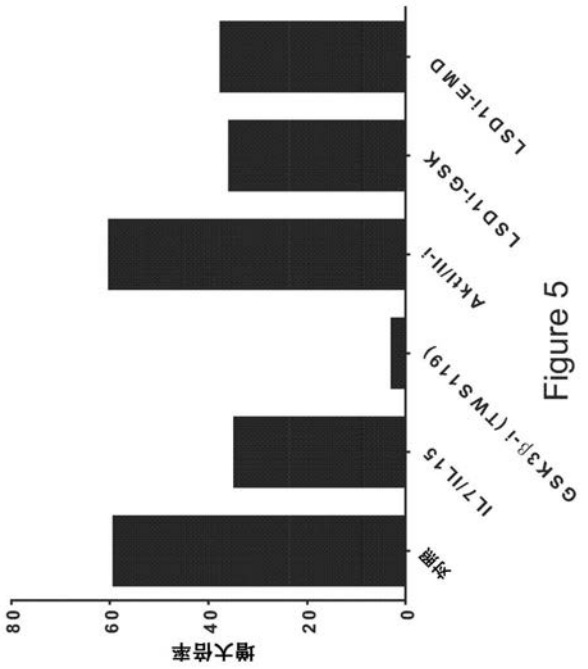


Figure 5

【図６】

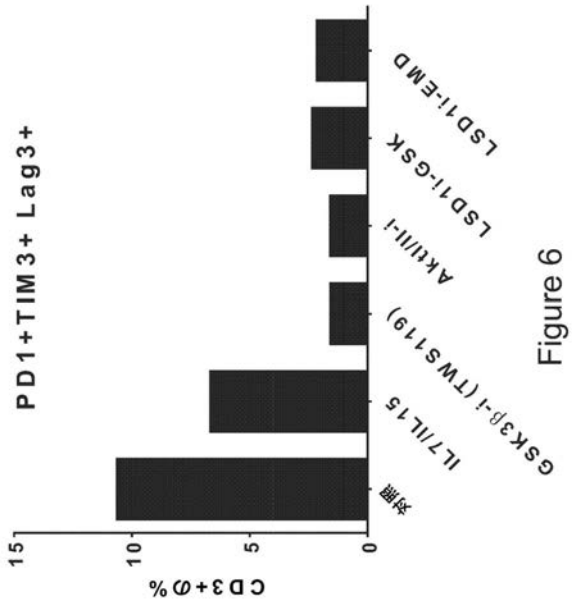


Figure 6

【図７】

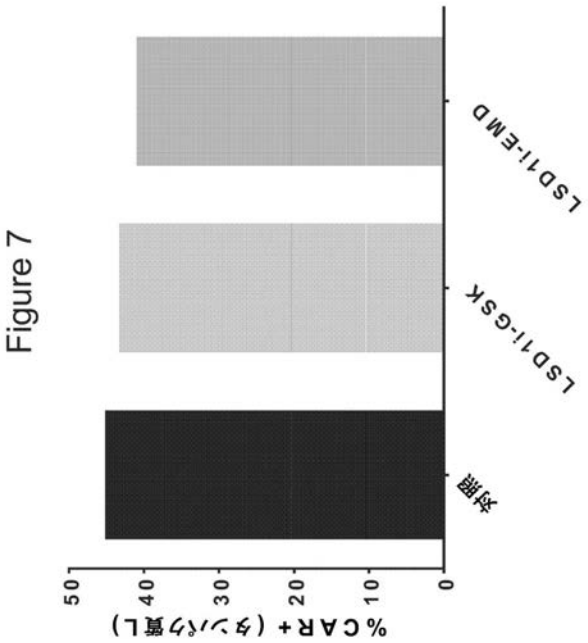


Figure 7

【図８】

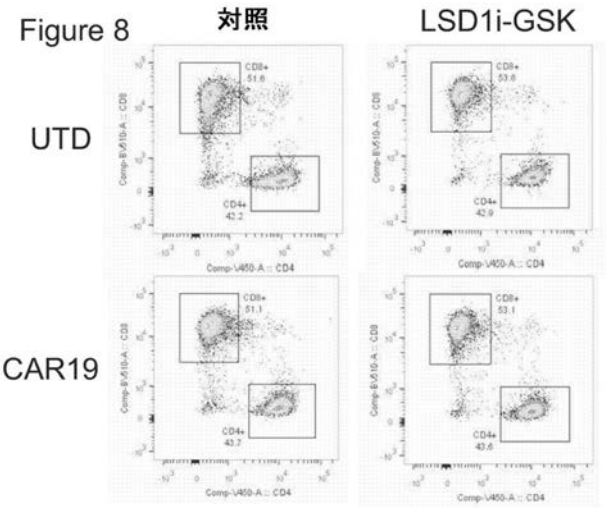
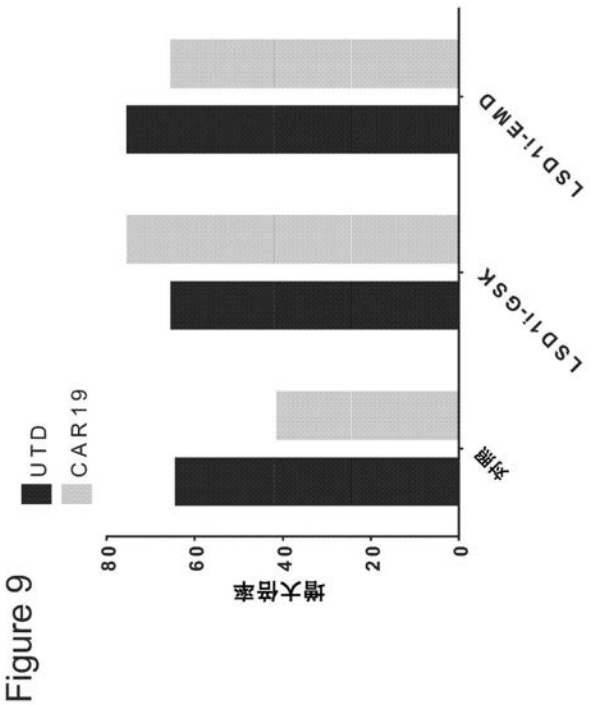
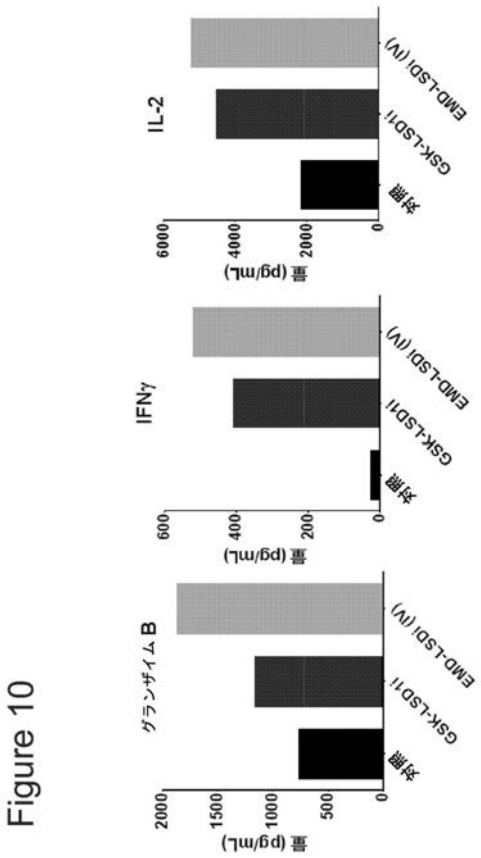


Figure 8

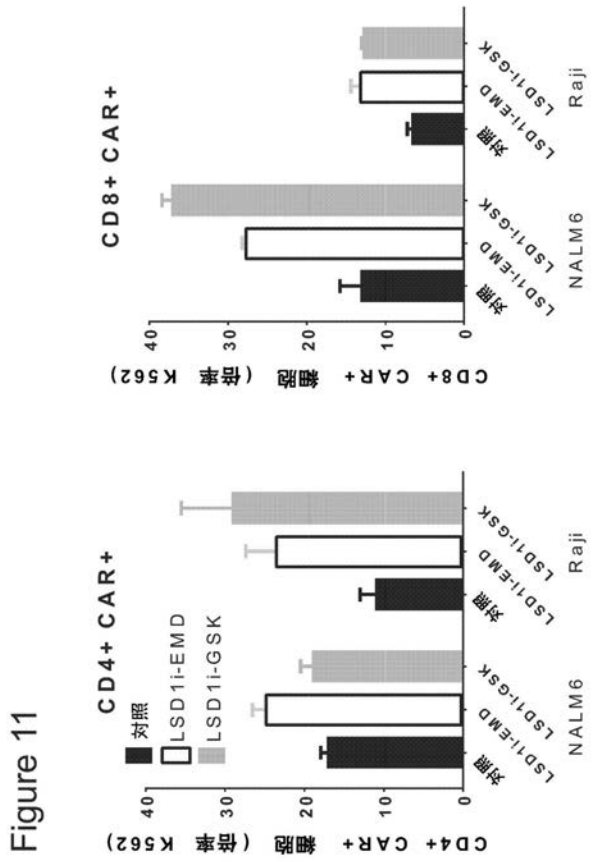
【図９】



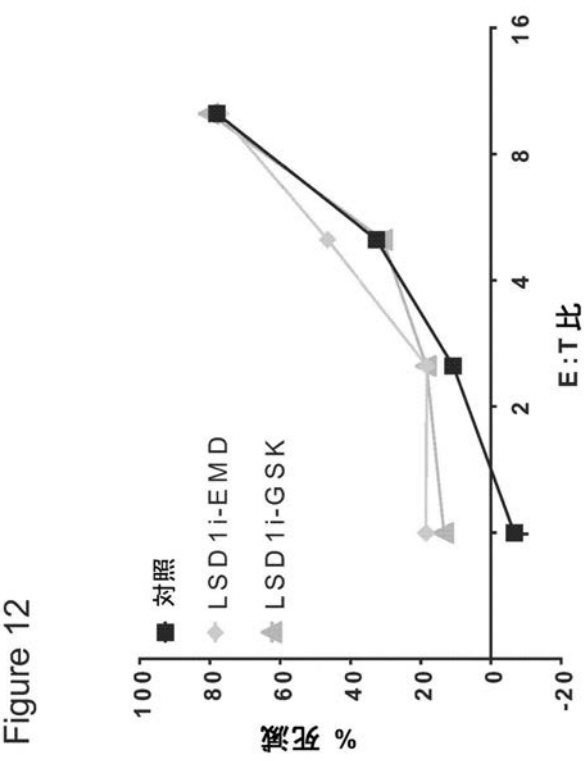
【図１０】



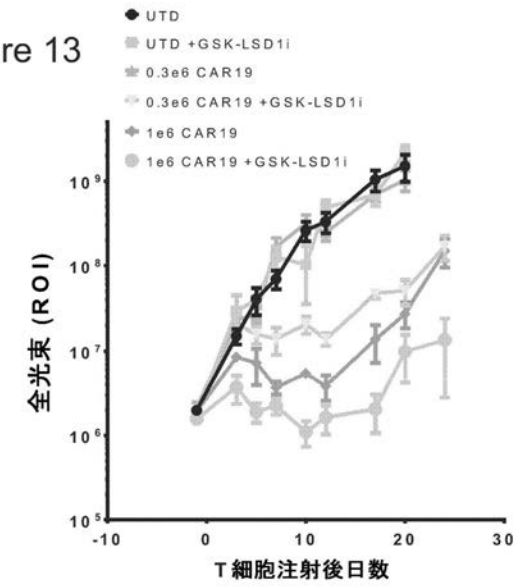
【図１１】



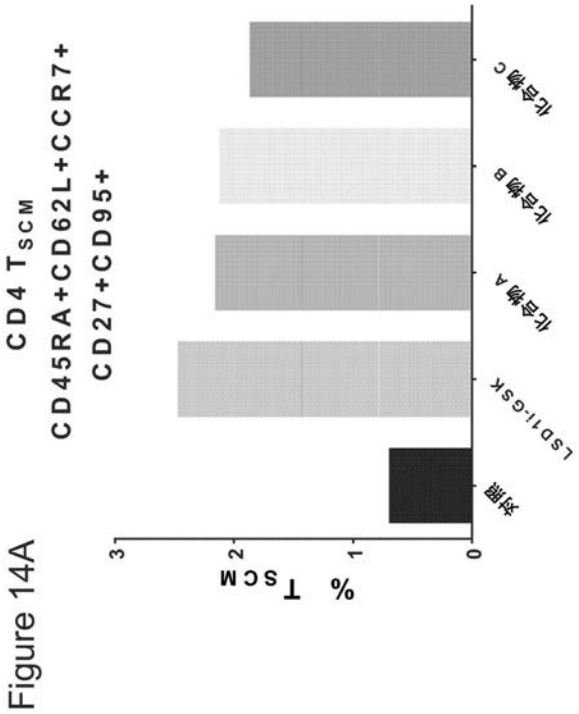
【図１２】



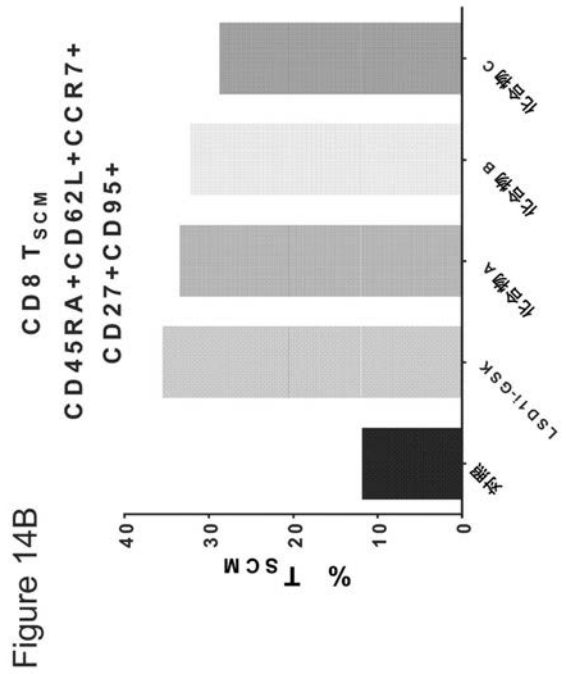
【図１３】



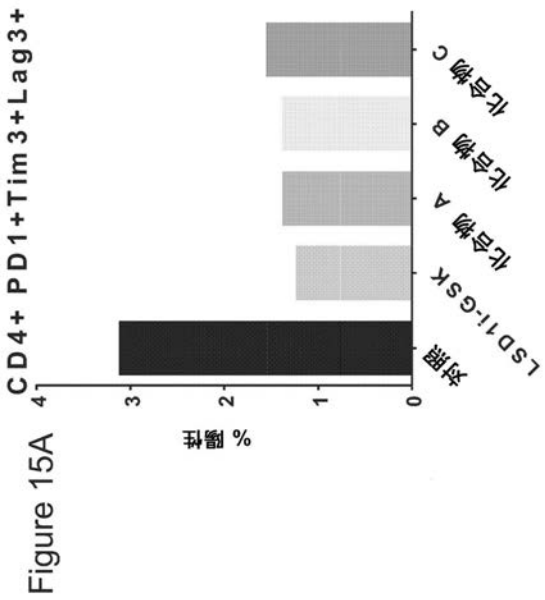
【図１４Ａ】



【図１４Ｂ】



【図１５Ａ】



【図１５Ｂ】

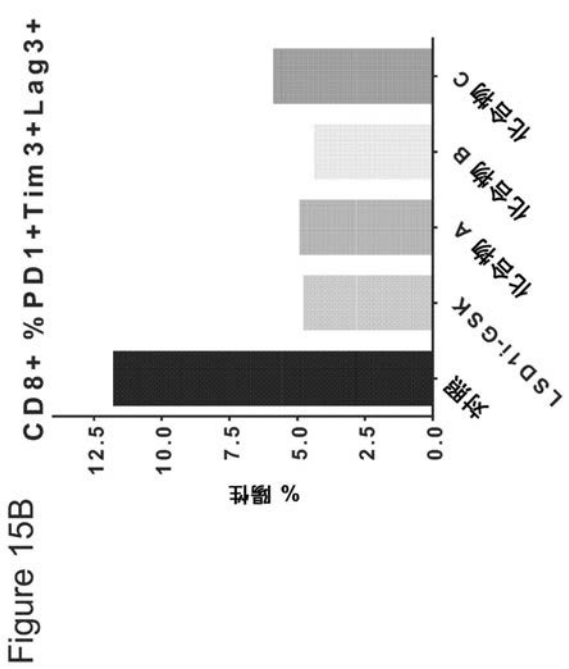


Figure 15B

【図１６】

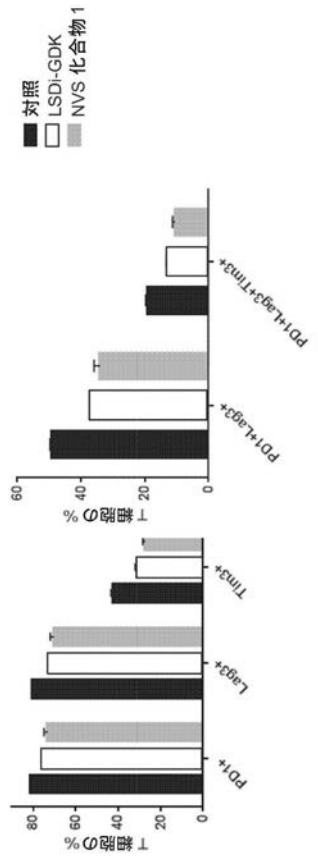


Figure 16

【図１７】

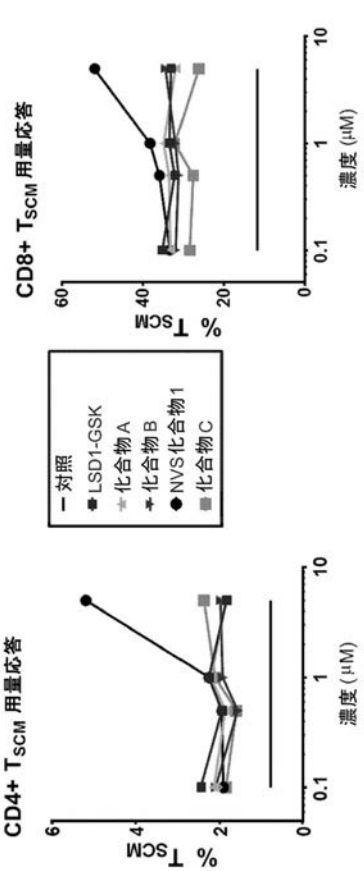


Figure 17

【図１８】

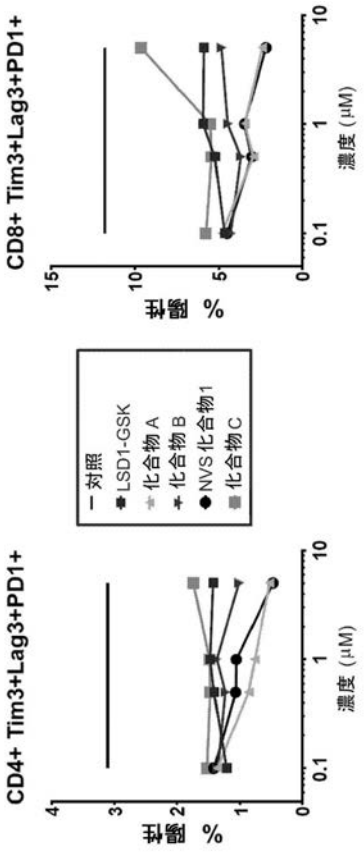
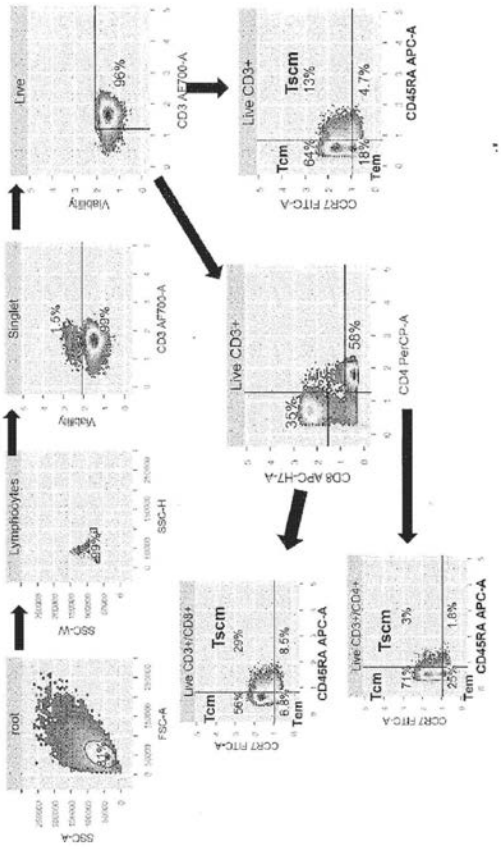


Figure 18

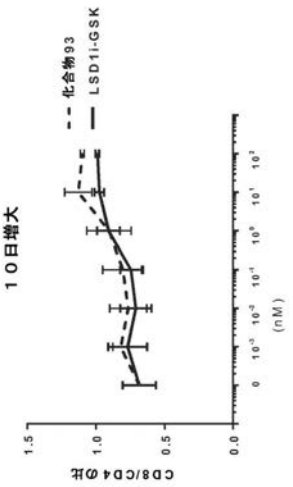
【図１９】

Figure 19



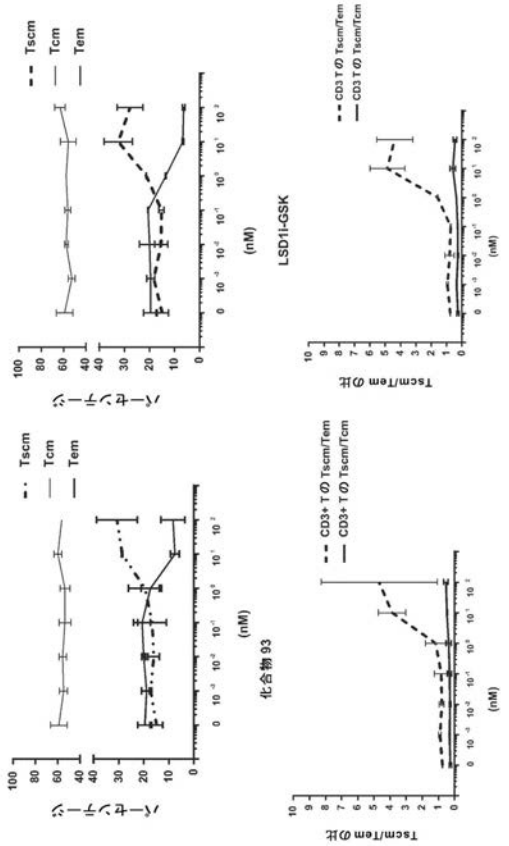
【図２０Ａ】

Figure 20A



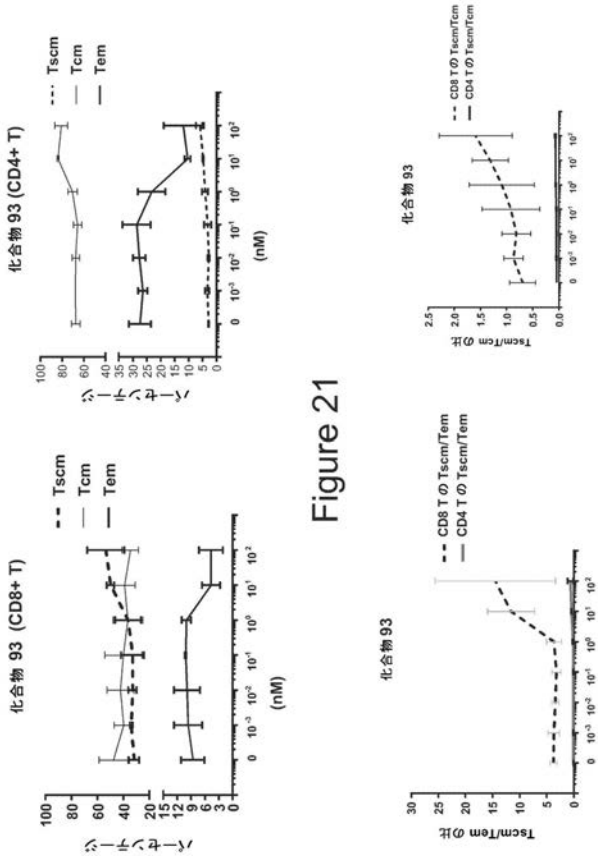
【図２０Ｂ】

Figure 20B



【図２１】

Figure 21



【図２２】

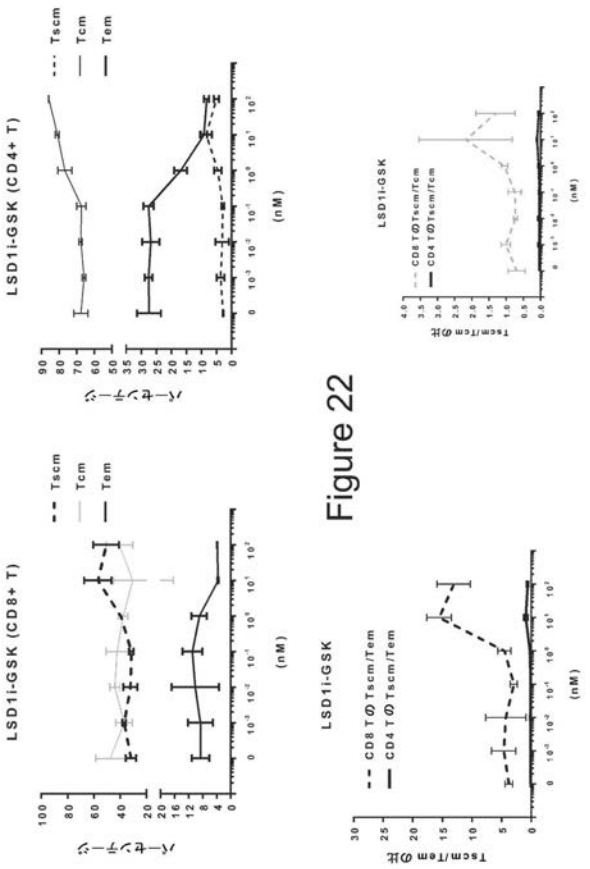


Figure 22

【図２３】

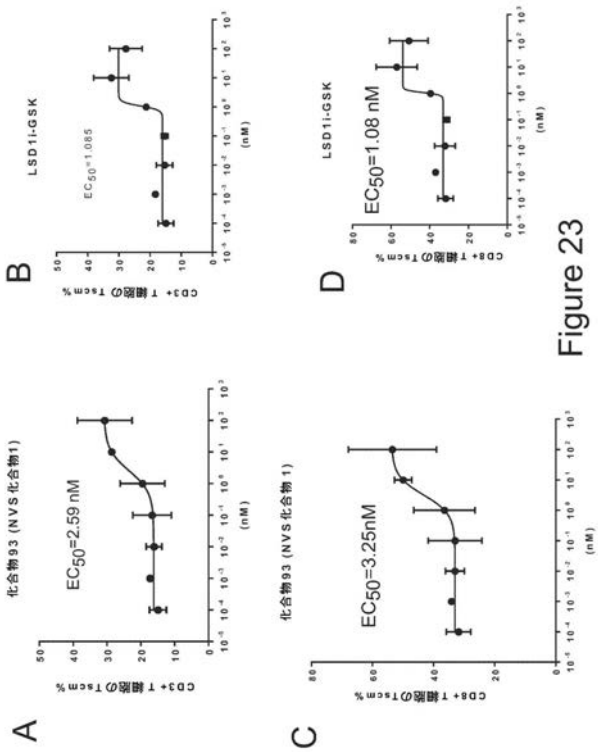


Figure 23

【図２４】

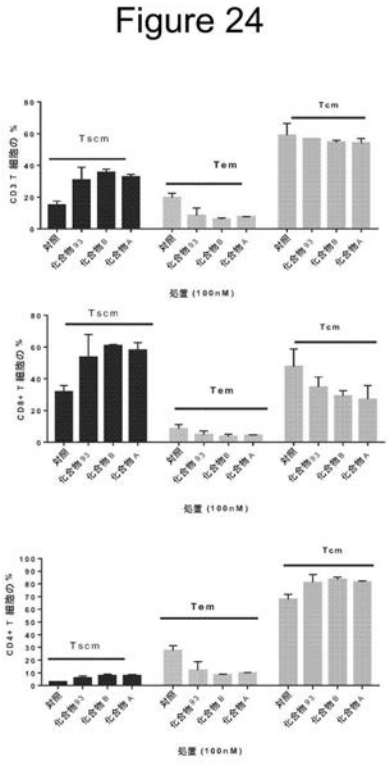


Figure 24

【図２５】

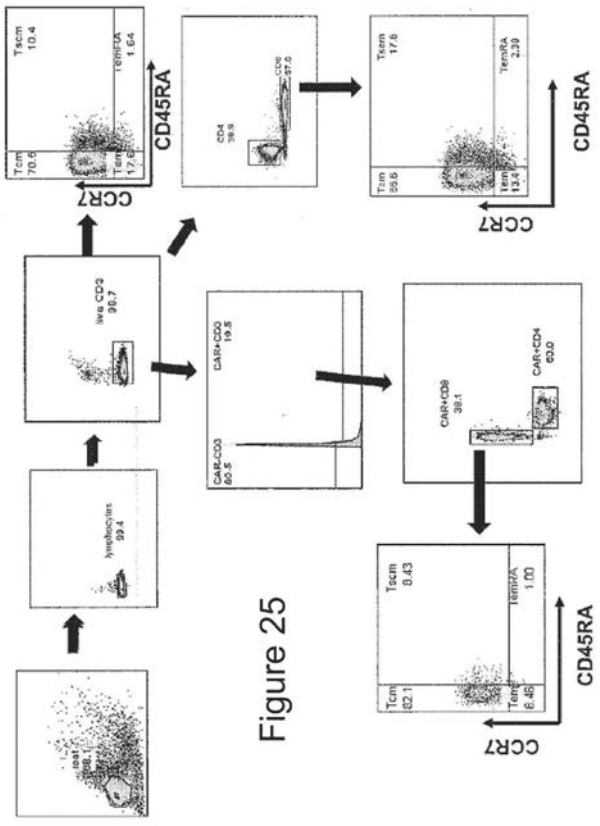
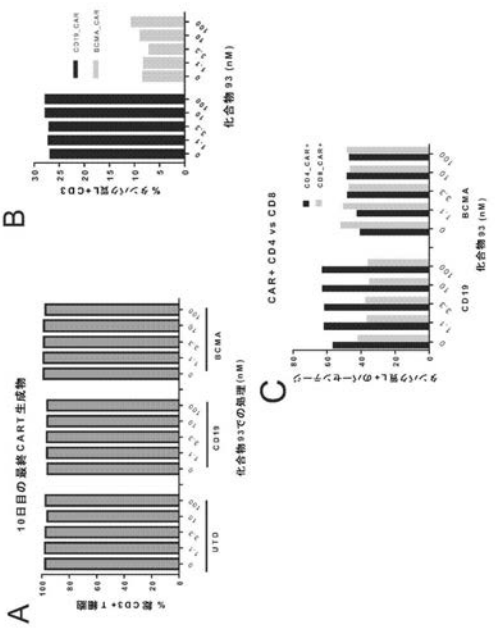
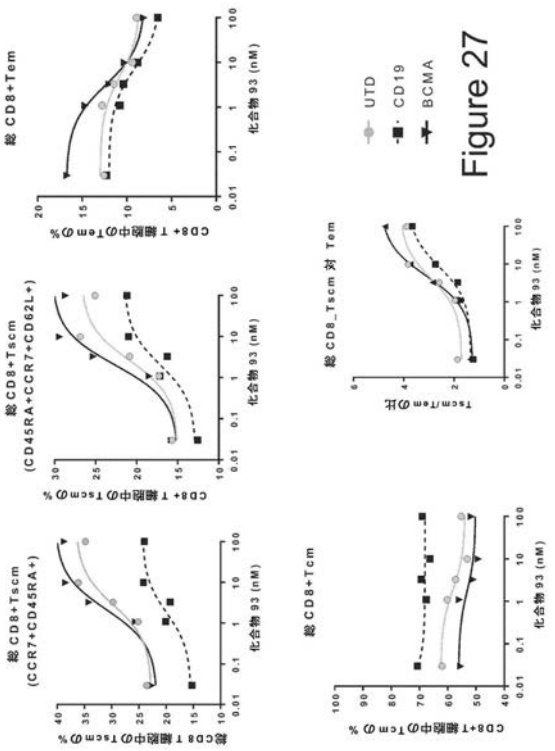


Figure 25

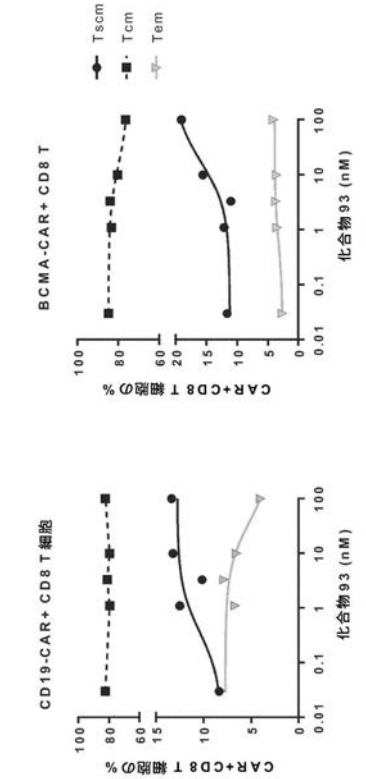
【図２６】



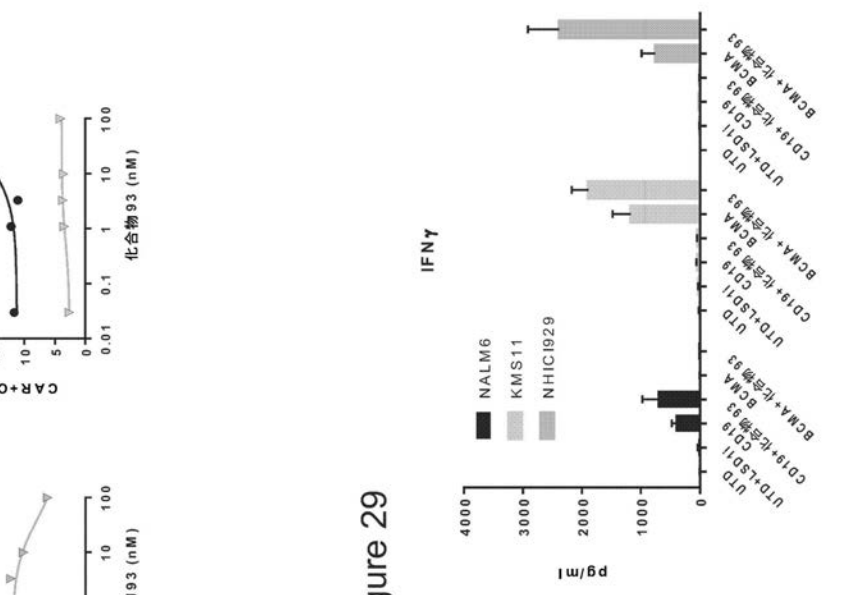
【図２７】



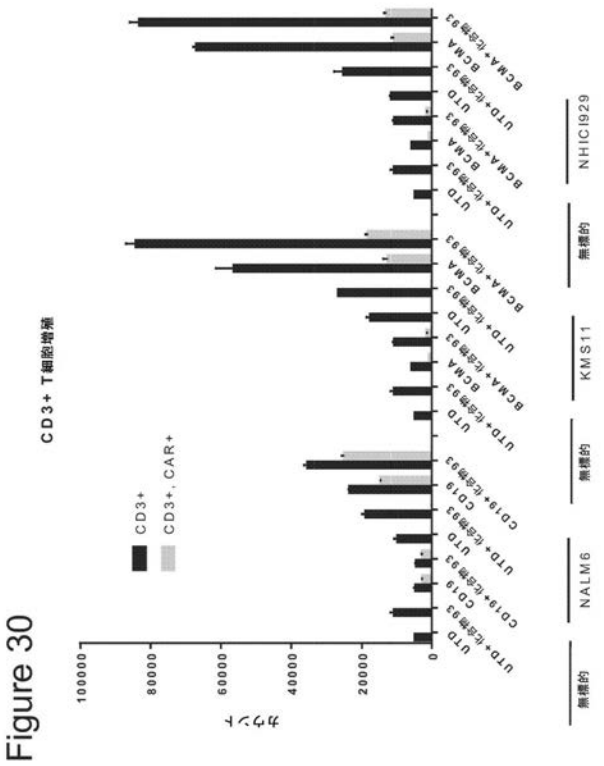
【図２８】



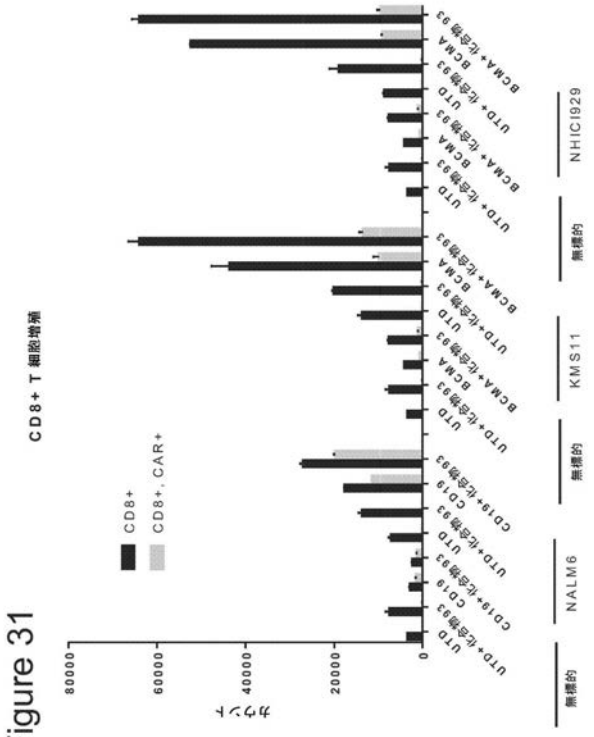
【図２９】



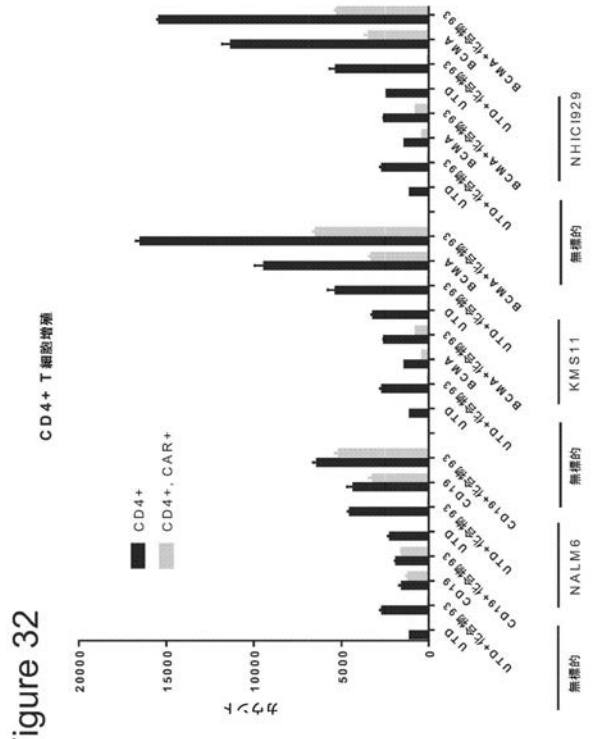
【図３０】



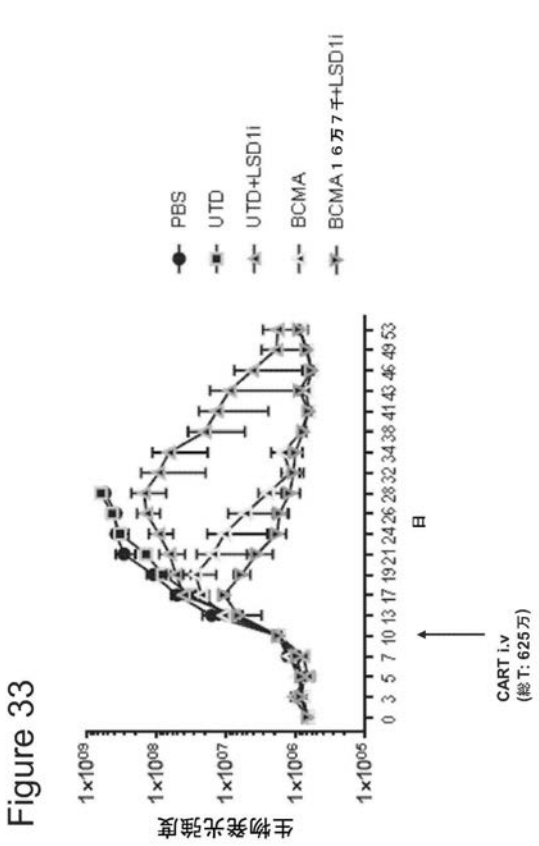
【図３１】



【図３２】



【図３３】



【配列表】
2019500394000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2016/113612

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C12N 5/0783(2010.01)i; C12N 15/113(2010.01)i; C07D 295/00(2006.01)i

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)

C12N; C07D

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)

CNABS, CPRSABS, CNTXT, CSCD, CJFD, SIPONPL, DWPI, SIPOABS, CATXT, USTXT, EPTXT, WOTXT, KRTXT, JPTXT, CPEA, CNKI, ISI WEB OF KNOWLEDGE, PUBMED:leukomonokyte, pbmc, lymphocyte, momocyte, t cell?, immune, effector, cell?, KDM1A, lsd1, demethylase, inhibitor, sirna, shrna, knock, silence, inhibit+, pd-1, CD45, naive, cytokine?, car, chimeric antigen receptor? Genbank, EMBL, DDBJ: sequence search on SEQ ID NOs: 41 and 42

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2015307617 A1 (GENENTECH INC) 29 October 2015 (2015-10-29) see claims 72, 188 and 198	19-53 (all partially) and 11-15
A	WO 2015153514 A1 (GENENTECH INC ET AL.) 08 October 2015 (2015-10-08) see the whole document	19-53 (all partially) and 11-15
X	Y Li, et al. "Dynamic interaction between TAL1 oncoprotein and LSD1 regulates TAL1 function in hematopoiesis and leukemogenesis" *Oncogene,* Vol. 31, No. 48, 06 February 2012 (2012-02-06), ISSN: 0950-9232, pp.5007-5018, see page 5016, right column, paragraph 4	19-22, 36-42, 44-53 (all partially), 11, 14, and 15
X	Shin-Tang Su, et al. "Involvement of Histone Demethylase LSD1 in Blimp-1-Mediated Gene Repression during Plasma Cell Differentiation" *MOLECULAR AND CELLULAR BIOLOGY,* Vol. 29, No. 6, 31 March 2009 (2009-03-31), ISSN: 0270-7306, pp.1421-1431, see pages 1422, 1424 and 1428	22,36-42,44-53(all partially), 11, 14 and 15

☑ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ 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
17 March 2017	**06 April 2017**
Name and mailing address of the ISA/CN **STATE INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE OF THE P.R.CHINA** **6, Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing 100088** **China** Facsimile No. **(86-10)62019451**	Authorized officer **PAN,Junyu** Telephone No. **(86-10)62089155**

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2016/113612

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Jinfang Zhu, et al. "Down-regulation of Gfi-1 expression by TGF-β is important for differentiation of Th17 and CD103 + inducible regulatory T cells" *The Journal of Experimental medicine,* Vol. 206, No. 2, 02 February 2009 (2009-02-02), ISSN: 0022-1007, pp.329-341, see page 330, left column, paragraph 4, page 337, left column	19-53 (all partially) and 11-15
A	Helai P. Mohammad, et al. "A DNA Hypomethylation Signature Predicts Antitumor Activity of LSD1 Inhibitors in SCLC" *Cancer Cell,* Vol. 28, No. 1, 13 July 2015 (2015-07-13), ISSN: 1535-6108, pages 57-69, see the whole document	19-53(all partially) and 11-15
A	Hakimi MA, et al. "Genbank accession:NM_001009999.2" *Genbank database,* 15 March 2015 (2015-03-15), see the sequence and the related information	19-53(all partially) and 11-15
A	Hakimi MA, et al. "Genbank accession:NM_015013.3" *Genbank database,* 25 September 2015 (2015-09-25), see the sequence and the related information	19-53(all partially) and 11-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2016/113612

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 filed or furnished:

   a. (means)
   - ☐ on paper
   - ☑ in electronic form

   b. (time)
   - ☑ in the international application as filed
   - ☐ together with the international application in electronic form
   - ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search

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 in 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/CN2016/113612

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.: **19-53,67(all partially),1-10,54-63,66,73**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

[1] the subject matter of claims 19-53, 67(all partially),1-10,54-63,66 and 73 relates to a treatment method of the human or animal body, therefore does not meet the criteria set out in Rule 39.1(iv).

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:

[1] Group 1: claims 19-53 (all partially) and 11-15 related to a method of making a population of immune effector cells and a population of immune effector cells obtained;

[2] Group 2: claims 19-53 (all partially) and 16-18 related to a population of immune effector cells engineered to express a chimeric antigen receptor (CAR);

[3] Group 3: claims 64-65，67(partially) related to a compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

[4] Group 4: claims 68-72 related to a composition for use in ex vivo manufacturing a population of immune effector cells;

[5] Group 5: claim 74 related to an LSD1 inhibitor, for use in the manufacture of an immune effector cell;

[6] Group 6: claim 75 related to a method of manufacturing an immune effector cells.

[7] The technical feature shared among Groups 1-6 is an LSD1 inhibitor or reducing the expression and/or function of LSD1. D1(Ying Li et al., Dynamic interaction between TAL1 oncoprotein and LSD1 regulates TAL1 function in hematopoiesis and leukemogenesis, Oncogene, vol.31, no.48, pp.5007-5018, 06 Feb.2012(06.02.2012), see page 5016， right column， paragraph 4) discloses reducing the expression of LSD1 by LSD1 siRNAs. Therefore, said technical feature can not be construed as a special technical feature, resulting in that the 6 groups of the invention lack common or corresponding special technical features, and do not linked by a single general inventive concept. Hence, the 6 groups of the invention do not meet the requirements of unity of invention as defined in PCT Rule 13.1.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2016/113612

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first 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 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.: **claims 19-53 (all partially) and 11-15 related to a method of making a population of immune effector cells and a population of immune effector cells obtained.**

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2016/113612

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
US	2015307617	A1	29 October 2015	EP	3126386	A1	08 February 2017
				AU	2015241038	A1	13 October 2016
				KR	20160146747	A	21 December 2016
				CA	2943834	A1	08 October 2015
				US	2017015755	A1	19 January 2017
				WO	2015153514	A8	10 November 2016
				CN	106132439	A	16 November 2016
				SG	11201608106P	A	28 October 2016
				WO	2015153514	A1	08 October 2015
WO	2015153514	A1	08 October 2015	EP	3126386	A1	08 February 2017
				AU	2015241038	A1	13 October 2016
				KR	20160146747	A	21 December 2016
				CA	2943834	A1	08 October 2015
				US	2017015755	A1	19 January 2017
				WO	2015153514	A8	10 November 2016
				CN	106132439	A	16 November 2016
				SG	11201608106P	A	28 October 2016
				US	2015307617	A1	29 October 2015

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2009)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI			テーマコード（参考）
A61K	*35/76*	*(2015.01)*	A61K	35/76		4C084
A61K	*35/763*	*(2015.01)*	A61K	35/763		4C086
A61P	*43/00*	*(2006.01)*	A61P	43/00	121	4C087
A61K	*38/02*	*(2006.01)*	A61P	43/00	111	4H045
A61K	*48/00*	*(2006.01)*	A61K	38/02		
A61K	*31/495*	*(2006.01)*	A61K	48/00		
A61K	*31/4439*	*(2006.01)*	A61K	31/495		
A61K	*31/454*	*(2006.01)*	A61K	31/4439		
A61K	*31/4045*	*(2006.01)*	A61K	31/454		
A61K	*47/68*	*(2017.01)*	A61K	31/4045		
A61K	*31/7088*	*(2006.01)*	A61K	47/68		
C07D	*207/34*	*(2006.01)*	A61K	31/7088		
C07D	*401/14*	*(2006.01)*	C07D	207/34	CSP	
C12N	*15/12*	*(2006.01)*	C07D	401/14		
C12N	*5/0783*	*(2010.01)*	C12N	15/12		
C12N	*5/10*	*(2006.01)*	C12N	5/0783		
C12N	*15/85*	*(2006.01)*	C12N	5/10		
C12N	*15/867*	*(2006.01)*	C12N	15/85	Z	
C12N	*15/861*	*(2006.01)*	C12N	15/867	Z	
C12N	*15/864*	*(2006.01)*	C12N	15/861	Z	
C12N	*15/869*	*(2006.01)*	C12N	15/864	100Z	
C12N	*15/113*	*(2010.01)*	C12N	15/869	Z	
C12N	*15/09*	*(2006.01)*	C12N	15/113	130Z	
C12N	*15/53*	*(2006.01)*	C12N	15/09	100	
C12N	*15/55*	*(2006.01)*	C12N	15/09	110	
C12N	*15/90*	*(2006.01)*	C12N	15/53		
C12N	*15/62*	*(2006.01)*	C12N	15/55		
C12N	*15/13*	*(2006.01)*	C12N	15/90	Z	
C12N	*9/02*	*(2006.01)*	C12N	15/62	ZNAZ	
C12N	*9/99*	*(2006.01)*	C12N	15/13		
C07K	*16/28*	*(2006.01)*	C12N	9/02		
			C12N	9/99		
			C07K	16/28		

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

(72)発明者 グレゴリー・モッツ
アメリカ合衆国０２１７０マサチューセッツ州クインシー、グリーン・ストリート８３番
(72)発明者 コンスタンティノス・ジョン・マヴラキアス
アメリカ合衆国０２１３９マサチューセッツ州ケンブリッジ、マサチューセッツ・アベニュー２５０番、ノバルティス・インスティテューツ・フォー・バイオメディカル・リサーチ・インコーポレ

イテッド内
(72)発明者 リウ・ジンビャオ
中華人民共和国２０１２０３シャンハイ、プドン・ニュー・エリア、チャンジアン・ハイ－テク・パーク、ハレイ・ロード、レイン８９８、ナンバー８ビルディング、チャイナ・ノバルティス・インスティテューツ・フォー・バイオメディカル・リサーチ
(72)発明者 リウ・レイ
中華人民共和国２０１２０３シャンハイ、ジンケ・ロード・ナンバー３７２８、ビルディング２
(72)発明者 ジェン・チエンガン
中華人民共和国２０１３１８シャンハイ、ジョウカン・ロード、レイン１１８、ナンジャオ・ガーデン、ルーム１１－３０２
(72)発明者 シュン・グオリアン
中華人民共和国２０１２０３シャンハイ、ジンケ・ロード・ナンバー４２１８、シーエヌアイビーアール内
(72)発明者 シャオ・チータオ
中華人民共和国２０１２０３シャンハイ、ジンケ・ロード・ナンバー４２１８、シーエヌアイビーアール内

Ｆターム(参考) 4B050 CC02 CC04 DD11 GG02 GG06 LL01 LL03 LL10
4B065 AA94X AA94Y AB01 AC12 AC14 AC20 BA02 BB13 BB18 BB19
BC12 CA24 CA44
4C063 AA03 BB08 CC22 DD10 EE01
4C069 AC07 BB08 BB12 BC24 BD09
4C076 AA95 CC27 EE41 FF70 GG50
4C084 AA02 AA13 AA19 BA44 CA62 NA05 ZB261 ZB262 ZB271 ZB272
ZC202 ZC752
4C086 AA01 AA02 BC14 BC17 BC37 BC50 EA16 GA07 GA08 GA12
MA02 MA04 NA05 NA14 ZB26 ZB27 ZC20 ZC75
4C087 AA01 AA02 AA03 BB37 BB65 BC83 CA12 NA14 ZB26 ZB27
4H045 AA11 BA50 BA51 BA54 CA40 DA76 EA22