

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 1 部門第 1 区分

【発行日】令和 2 年 2 月 13 日 (2020.2.13)

【公表番号】特表 2019-506843 (P2019-506843A)

【公表日】平成 31 年 3 月 14 日 (2019.3.14)

【年通号数】公開・登録公報 2019-010

【出願番号】特願 2018-531211 (P2018-531211)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/85 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P 31/12 (2006.01)

A 6 1 K 35/17 (2015.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/20 (2006.01)

A 6 1 P 31/22 (2006.01)

A 6 1 P 31/14 (2006.01)

A 6 1 P 31/20 (2006.01)

A 6 1 P 31/18 (2006.01)

C 4 0 B 40/02 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

C 1 2 Q 1/6883 (2018.01)

G 0 1 N 33/50 (2006.01)

G 0 1 N 33/15 (2006.01)

A 6 1 K 47/68 (2017.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 47/60 (2017.01)

C 1 2 N 5/0783 (2010.01)

C 1 2 N 15/12 (2006.01)

C 1 2 N 15/13 (2006.01)

C 1 2 N 15/62 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/85 Z N A Z

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 17/00

A 6 1 P 13/12

A 6 1 P 31/12

A 6 1 K 35/17 Z

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 38/20

A 6 1 P 31/22

A 6 1 P 31/14

A 6 1 P	31/20	
A 6 1 P	31/18	
C 4 0 B	40/02	
C 1 2 N	5/10	
C 1 2 Q	1/6883	Z
G 0 1 N	33/50	Z
G 0 1 N	33/15	Z
A 6 1 K	47/68	
A 6 1 K	39/395	L
A 6 1 K	39/395	T
A 6 1 K	39/395	S
A 6 1 K	47/60	
C 1 2 N	5/0783	
C 1 2 N	15/12	
C 1 2 N	15/13	
C 1 2 N	15/62	Z

【手続補正書】

【提出日】令和1年12月26日(2019.12.26)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

C D 8 + T細胞療法を受け入れ可能な疾患を有する被験体の治療方法に用いるための医薬組成物であって、

前記医薬組成物は遺伝子改変C D 8 + T細胞を含み、

前記方法は、

遺伝子改変C D 8 + T細胞を前記被験体に投与すること

を含み、

前記T細胞が、前記被験体の前記疾患の抗原に特異的である疾患抗原特異的T C RのV / V ペアのV T C Rポリペプチド及びV T C Rポリペプチドを含む組換えT C Rを発現するように遺伝子改変されており；

前記投与が、前記被験体の前記疾患を治療するのに有効である、医薬組成物。

【請求項2】

前記方法が、前記V T C Rポリペプチドの相補性決定領域(C D R)及び前記V T C Rポリペプチドの相補性決定領域(C D R)の前記アミノ酸配列を同定することを含む、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

前記方法が、前記V T C Rポリペプチド及び前記V T C Rポリペプチドの前記アミノ酸配列を同定することを含む、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項4】

前記遺伝子改変T細胞の前記V T C Rポリペプチド及び前記V T C Rポリペプチドが、同一または異なる発現構築物の別々の発現カセットにコードされる、請求項1～3のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項5】

前記遺伝子改変T細胞の前記V T C Rポリペプチドが、前記構築物にコードされ、そのC末端で定常T C Rポリペプチドに作動可能に連結する、請求項1～4のいずれか一

項に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記遺伝子改変 T 細胞の前記 V T C R ポリペプチドが、前記構築物にコードされ、その C 末端で 定常 T C R ポリペプチドに作動可能に連結する、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記遺伝子改変 T 細胞の前記 V T C R ポリペプチド及び前記 V T C R ポリペプチドが、前記 V T C R ポリペプチド及び前記 V T C R ポリペプチドを含む一本鎖 T C R (s c T v) をコードする核酸を含む構築物にコードされる、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記 s c T v が、N - 末端から C - 末端方向に、前記 V T C R ポリペプチド、リンカー、及び前記 V T C R ポリペプチドを含む、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記 C D 8 + T 細胞療法を受け入れ可能な疾患ががんであり、
前記遺伝子改変 C D 8 + T 細胞の前記疾患抗原特異的 T C R ががんの抗原に特異的である、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記がんが固形腫瘍である、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

前記腫瘍が、子宮、子宮頸部、乳房、前立腺、精巣、胃腸管、腎臓、腎細胞、膀胱、骨、骨髓、皮膚、頭頸部、肝臓、胆嚢、心臓、肺、膵臓、唾液腺、副腎、甲状腺、脳、神経節、中枢神経系 (C N S) 及び末梢神経系 (P N S)、または造血系、脾臓、もしくは胸腺の癌から選択されるがんの腫瘍である、請求項 9 または 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

前記がんが、食道、咽頭、胃、小腸、大腸、結腸、または直腸の癌である、請求項 9 または 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

前記がんが、メラノーマ、結腸直腸癌、または腎臓癌である、請求項 9 または 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

前記 C D 8 + T 細胞療法を受け入れ可能な疾患がウイルス感染であり、
前記遺伝子改変 C D 8 + T 細胞の前記疾患抗原特異的 T C R が前記ウイルスの抗原に特異的である、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

前記ウイルスが、ヘパドナウイルス、フラビウイルス、レトロウイルス、ヘルペスウイルスである、請求項 14 に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

前記ウイルスが、B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス、サイトメガロウイルス (C M V) またはヒト免疫不全ウイルス (H I V) である、請求項 14 に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

前記方法が、さらなる治療剤を投与することを含む、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

前記治療剤が I L - 10 である、請求項 17 に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

前記 C D 8 + T 細胞療法を受け入れ可能な疾患ががんであり、
前記治療剤が化学療法剤である、請求項 17 または 18 に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

前記 C D 8 + T 細胞療法を受け入れ可能な疾患がウイルス感染であり、

前記治療剤が抗ウイルス剤である、請求項 17 または 18 に記載の 医薬組成物。

【請求項 21】

前記投与が、複数の遺伝子改変 CD8 + T 細胞を投与することを含み、

前記複数の前記遺伝子改変 CD8 + T 細胞が、異なる疾患抗原特異的 TCR を有する遺伝子改変 CD8 + T 細胞を含む、請求項 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の 医薬組成物。

【請求項 22】

前記遺伝子改変 CD8 + T 細胞が、前記被験体に対して自己由来である、請求項 1 ~ 21 のいずれか一項に記載の 医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0363

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0363】

本明細書中に引用するすべての刊行物、特許出願、受託番号、及び他の参考文献は、あたかも個々の刊行物または特許出願を具体的かつ個別に参照として援用することを示すように、参照として本明細書に援用する。

本発明は以下の態様を含む。

< 1 >

疾患抗原特異的 T 細胞の TCR の可変 (V) T 細胞受容体 (TCR) ポリペプチド及び / または可変 (V) TCR ポリペプチドの同定方法であって、

IL - 10 剤療法を受け入れ可能な疾患を有する被験体に IL - 10 剤を投与すること

;

前記被験体から採取した 1 つ以上の CD8 + T 細胞を含有する試料由来の核酸配列を配列決定すること ; 及び

前記 V TCR ポリペプチドをコードする前記核酸及び / または前記 V TCR ポリペプチドをコードする前記核酸の存在量を、IL - 10 剤療法に先立って、または IL 10 剤療法中のより早い時点で、IL - 10 剤療法を受け入れ可能な前記疾患を有する 1 人以上の患者から採取した参照試料中の前記 V TCR ポリペプチドをコードする前記核酸及び / または V TCR ポリペプチドをコードする核酸の存在量と比較すること

を含み ;

前記配列決定が、核酸可変 (V) TCR ポリペプチドをコードする核酸及び / または可変 (V) TCR ポリペプチドをコードする核酸を配列決定することを含み

前記参照試料中よりも多量に前記試料中に存在する前記 V 及び / または V TCR ポリペプチドが、疾患抗原特異的 CD8 + T 細胞に特異的な V / V TCR ポリペプチド対を表す、同定方法。

< 2 >

前記被験体が、IL - 10 剤療法に対して、少なくとも安定または少なくとも部分奏効を示す、< 1 > に記載の方法。

< 3 >

前記被験体が、IL - 10 剤療法に対する少なくとも部分奏効を示す、< 2 > に記載の方法。

< 4 >

前記試料を、PD1 +、CD8 + T 細胞について富化する、< 1 > ~ < 3 > のいずれかに記載の方法。

< 5 >

前記 PD1 +、CD8 + T 細胞が、少なくとも PD1 + mid のレベルで細胞表面 PD1 を発現する、< 4 > に記載の方法。

< 6 >

前記 P D 1 + , C D 8 + T 細胞が、少なくとも P D 1 + h i g h のレベルで細胞表面 P D 1 を発現する、< 4 > に記載の方法。

< 7 >

前記試料を、C D 4 5 R O + , C D 8 + T 細胞について富化する、< 1 > ~ < 6 > のいずれかに記載の方法。

< 8 >

前記試料を、I F N + C D 8 + T 細胞について富化する、< 1 > ~ < 7 > のいずれかに記載の方法。

< 9 >

前記 C D 8 + T 細胞を C D 3 アゴニストと接触させて I F N 発現を刺激することを含む、< 8 > に記載の方法。

< 1 0 >

前記 C D 3 アゴニストが抗 C D 3 抗体である、< 9 > に記載の方法。

< 1 1 >

前記試料を、P D 1 + 、I F N + 、C D 4 5 R O + 、グランザイム B + 、及び / またはパーフォリン + である C D 8 + T 細胞について富化する、< 1 > ~ < 3 > のいずれかに記載の方法。

< 1 2 >

前記 1 人以上の患者に前記被験体が含まれる、< 1 > ~ < 1 1 > のいずれかに記載の方法。

< 1 3 >

前記被験体が腫瘍を有し、

前記 C D 8 + T 細胞が腫瘍抗原に特異的である、< 1 > ~ < 1 2 > のいずれかに記載の方法。

< 1 4 >

前記被験体が腫瘍を有し、

前記 C D 8 + T 細胞が腫瘍浸潤性リンパ球である、< 1 > ~ < 1 2 > のいずれかに記載の方法。

< 1 5 >

前記腫瘍が固形腫瘍である、< 1 3 > または < 1 4 > に記載の方法。

< 1 6 >

前記腫瘍が、子宮、子宮頸部、乳房、前立腺、精巣、胃腸管、腎臓、腎細胞、膀胱、骨、骨髓、皮膚、頭頸部、肝臓、胆嚢、心臓、肺、脾臓、唾液腺、副腎、甲状腺、脳、神経節、中枢神経系 (C N S) 及び末梢神経系 (P N S) の癌、または造血系、脾臓、もしくは胸腺の癌から選択されるがんの腫瘍である、< 1 3 > または < 1 4 > に記載の方法。

< 1 7 >

前記腫瘍が、食道、咽頭、胃、小腸、大腸、結腸、または直腸の癌の腫瘍である、< 1 3 > または < 1 4 > に記載の方法。

< 1 8 >

前記腫瘍が、メラノーマ、結腸直腸癌、または腎臓癌である、< 1 3 > または < 1 4 > に記載の方法。

< 1 9 >

前記被験体が、ウイルス感染を有し、

前記 C D 8 + T 細胞が感染ウイルスの抗原に特異的である、< 1 > ~ < 1 2 > のいずれかに記載の方法。

< 2 0 >

前記ウイルスが、ヘパドナウイルス、フラビウイルス、レトロウイルス、ヘルペスウイルスである、< 1 9 > に記載の方法。

< 2 1 >

前記ウイルスが、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、サイトメガロウイルス（CMV）またはヒト免疫不全ウイルス（HIV）である、＜20＞に記載の方法。

＜22＞

前記IL-10剤がヒトIL-10である、＜1＞～＜21＞のいずれかに記載の方法。

＜23＞

前記IL-10剤がペグ化IL-10（PEG-IL-10）である、＜1＞～＜22＞のいずれかに記載の方法。

＜24＞

前記PEG-IL-10が、IL-10の少なくとも1つのモノマーのN末端アミノ酸残基に共有結合した少なくとも1つのPEG分子を含む、＜23＞に記載の方法。

＜25＞

前記PEG-IL-10が、モノペグ化IL-10及びジペグ化IL-10の混合物を含む、＜23＞に記載の方法。

＜26＞

前記PEG-IL-10の前記PEG成分が、5kDa～30kDaの分子量を有する、＜23＞～＜25＞のいずれかに記載の方法。

＜27＞

前記IL-10剤を、被験体に皮下投与する、＜1＞～＜26＞のいずれかに記載の方法。

＜28＞

前記被験体がヒト被験体である、＜1＞～＜27＞のいずれかに記載の方法。

＜29＞

前記V TCRポリペプチドをコードする核酸及び/または前記V TCRポリペプチドをコードする核酸を配列決定すること；及び

前記V TCRポリペプチド及び/または前記V TCRポリペプチドの少なくとも前記相補性決定領域（CDR）の前記アミノ酸配列を決定すること；

前記V TCRポリペプチドのアミノ酸配列及び/または前記V TCRポリペプチドのアミノ酸配列の存在量を、IL-10剤療法に先立って、またはIL-10剤療法中のより早い時点で、IL-10剤療法を受け入れ可能な前記疾患を有する1人以上の患者から採取した参照試料中の前記V TCRポリペプチドのアミノ酸配列及び/または前記V TCRポリペプチドのアミノ酸配列と比較すること

を含む、＜1＞～＜28＞のいずれかに記載の方法。

＜30＞

＜1＞～＜29＞のいずれかに記載の方法に従って単離したCD8+T細胞上に発現するTCRの抗原特異性を、前記V 及び/またはV TCRポリペプチドのアミノ酸配列を前記参照試料中のV 及び /またはV TCRポリペプチドのアミノ酸配列と比較することによって評価することを含む、＜1＞～＜29＞のいずれかに記載の方法。

＜31＞

疾患抗原特異的T細胞のTCRの可変（V）T細胞受容体（TCR）ポリペプチド及び可変（V）TCRポリペプチドをコードするベクターの生成方法であって、

IL-10剤療法を受け入れ可能な疾患に対してIL-10剤療法を投与した被験体から採取した1つ以上のCD8+T細胞を含む試料由来の核酸を配列決定すること；及び

疾患抗原特異的CD8+T細胞のTCRのV 及びV TCRポリペプチド対をコードする核酸を1つ以上の構築物にクローニングして、疾患抗原特異的TCRのV 及びV TCRポリペプチドの一方または両方をコードするベクターを作製すること

を含み、

前記CD8+T細胞が、可変（V）TCRポリペプチド及び可変（V）TCRポリペプチドをコードする核酸を有する疾患抗原特異的T細胞受容体（TCR）を発現し

、

IL - 10 剤に先立って、または IL 10 剤治療中のより早い時点で、前記 IL - 10 剤療法を受け入れ可能な疾患を有する 1 人以上の患者から採取した参照試料よりも豊富に存在する V 及び / または V TCR ポリペプチドが、疾患抗原特異的 CD 8 + T 細胞の前記 V / V TCR ポリペプチド対を表す、方法。

< 3 2 >

前記ベクターが、前記 V 及び V TCR ポリペプチド対の促進された発現の、CD 8 + T 細胞への安定な形質移入に適している、< 3 1 > に記載の方法。

< 3 3 >

前記被験体が、IL - 10 剤治療に対して、少なくとも安定または少なくとも部分奏効を示す、< 3 1 > または < 3 2 > に記載の方法。

< 3 4 >

前記被験体が、IL - 10 薬剤療法に対して少なくとも部分奏効を示す、< 3 3 > に記載の方法。

< 3 5 >

前記試料を、PD 1 + , CD 8 + T 細胞について富化する、< 3 1 > ~ < 3 4 > のいずれかに記載の方法。

< 3 6 >

前記 PD 1 + , CD 8 + T 細胞が、少なくとも PD 1 + m i d のレベルで細胞表面 PD 1 を発現する、< 3 5 > に記載の方法。

< 3 7 >

前記 PD 1 + , CD 8 + T 細胞が、少なくとも PD 1 + h i g h のレベルで細胞表面 PD 1 を発現する、< 3 5 > に記載の方法。

< 3 8 >

前記試料を、CD 4 5 R O + , CD 8 + T 細胞について富化する、< 3 1 > ~ < 3 7 > のいずれかに記載の方法。

< 3 9 >

前記試料を、IFN + CD 8 + T 細胞について富化する、< 3 1 > ~ < 3 8 > のいずれかに記載の方法。

< 4 0 >

前記 CD 8 + T 細胞を CD 3 アゴニストと接触させて IFN 発現を刺激することを含む、< 3 9 > に記載の方法。

< 4 1 >

前記 CD 3 アゴニストが抗 CD 3 抗体である、< 4 0 > に記載の方法。

< 4 2 >

前記試料を、PD 1 + 、IFN + 、CD 4 5 R O + 、グランザイム B + 、及び / またはパーフォリン + である CD 8 + T 細胞について富化する、< 3 1 > ~ < 3 4 > のいずれかに記載の方法。

< 4 3 >

前記 1 人以上の患者に、前記被験体が含まれる、< 3 1 > ~ < 4 2 > のいずれかに記載の方法。

< 4 4 >

前記被験体が腫瘍を有し、

前記 CD 8 + T 細胞が腫瘍抗原に特異的である、< 3 1 > ~ < 4 3 > のいずれかに記載の方法。

< 4 5 >

前記被験体が腫瘍を有し、

前記 CD 8 + T 細胞が腫瘍浸潤性リンパ球である、< 3 1 > ~ < 4 3 > のいずれかに記載の方法。

< 4 6 >

前記腫瘍が固形腫瘍である、< 4 4 > または < 4 5 > に記載の方法。

< 4 7 >

前記腫瘍が、子宮、子宮頸部、乳房、前立腺、精巣、胃腸管、腎臓、腎細胞、膀胱、骨、骨髓、皮膚、頭頸部、肝臓、胆嚢、心臓、肺、膵臓、唾液腺、副腎、甲状腺、脳、神経節、中枢神経系（CNS）及び末梢神経系（PNS）、または造血系、脾臓、もしくは胸腺の癌から選択されるがんの腫瘍である、< 4 4 > または < 4 5 > に記載の方法。

< 4 8 >

前記腫瘍が、食道、咽頭、胃、小腸、大腸、結腸、または直腸の癌の腫瘍である、< 4 4 > または < 4 5 > に記載の方法。

< 4 9 >

前記腫瘍が、メラノーマ、結腸直腸癌、または腎臓癌である、< 4 4 > または < 4 5 > に記載の方法。

< 5 0 >

前記被験体がウイルス感染を有し、

前記 P D 1 + , C D 8 + T 細胞が、前記感染性ウイルスの抗原に特異的である、< 3 1 > ~ < 4 3 > のいずれかに記載の方法。

< 5 1 >

前記ウイルスが、ヘパドナウイルス、フラビウイルス、レトロウイルス、ヘルペスウイルスである、< 5 0 > に記載の方法。

< 5 2 >

前記ウイルスが、B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス、サイトメガロウイルス（CMV）またはヒト免疫不全ウイルス（HIV）である、< 5 1 > に記載の方法。

< 5 3 >

前記 I L - 1 0 剤がヒト I L - 1 0 である、< 3 1 > ~ < 5 2 > のいずれかに記載の方法。

< 5 4 >

前記 I L - 1 0 剤がペグ化 I L - 1 0 である、< 3 1 > ~ < 5 2 > のいずれかに記載の方法。

< 5 5 >

前記 P E G - I L - 1 0 が、I L - 1 0 の少なくとも 1 つのモノマーの N 末端アミノ酸残基に共有結合した少なくとも 1 つの P E G 分子を含む、< 5 4 > に記載の方法。

< 5 6 >

前記 P E G - I L - 1 0 が、モノペグ化 I L - 1 0 及びジペグ化 I L - 1 0 の混合物を含む、< 5 4 > に記載の方法。

< 5 7 >

前記 P E G - I L - 1 0 の前記 P E G 成分が、5 k D a ~ 3 0 k D a の分子量を有する、< 5 4 > ~ < 5 6 > のいずれかに記載の方法。

< 5 8 >

前記 I L - 1 0 剤を、前記被験体に皮下投与する、< 3 1 > ~ < 5 7 > のいずれかに記載の方法。

< 5 9 >

前記被験体がヒト被験体である、< 3 1 > ~ < 5 8 > のいずれかに記載の方法。

< 6 0 >

前記 C D 8 + T 細胞の T C R の複数の V / V T C R ペアの前記 V 及び V T C R ポリペプチドをコードする複数の核酸を複数のベクターにクローニングし、前記 C D 8 + T 細胞の前記疾患抗原特異的 T C R の V 及び V T C R ポリペプチド対をコードする構築物のライブラリーを作製する、< 3 1 > ~ < 5 9 > のいずれかに記載の方法。

< 6 1 >

前記 V T C R ポリペプチド及び前記 V T C R ポリペプチドを、同一ベクター中にクローニングする、< 3 1 > ~ < 5 9 > のいずれかに記載の方法。

< 6 2 >

前記 V T C R ポリペプチド及び前記 V T C R ポリペプチドをベクターにクローニングし、それによって全長 T C R ポリペプチドをコードする核酸及び全長 T C R ポリペプチドをコードする核酸を提供する、＜ 6 1 ＞に記載の方法。

＜ 6 3 ＞

前記 V T C R ポリペプチド及び前記 V T C R ポリペプチドをベクターにクローニングし、それによって一本鎖 T 細胞受容体 (s c T v) をコードする核酸を提供する、＜ 6 1 ＞に記載の方法。

＜ 6 4 ＞

前記 s c T v が、N 末端から C 末端方向に、前記 V T C R ポリペプチド、リンカー、及び前記 V T C R ポリペプチドを含む、＜ 6 3 ＞に記載の方法。

＜ 6 5 ＞

前記ベクターが発現ベクターである、＜ 3 1 ＞～＜ 6 4 ＞のいずれかに記載の方法。

＜ 6 6 ＞

＜ 6 0 ＞に記載の方法によって作製する核酸ベクターのライブラリー。

＜ 6 7 ＞

遺伝子改変 T 細胞の生成方法であって、

＜ 3 1 ＞～＜ 5 9 ＞のいずれかに記載の方法によって得られた構築物を C D 8 + T 細胞内に導入して、疾患抗原特異的 T C R の前記 V 及び V T C R ポリペプチド対を発現する遺伝子改変 T 細胞を産生することを含む、生成方法。

＜ 6 8 ＞

前記 V T C R ポリペプチド及び前記 V T C R ポリペプチドが、同一または異なる発現構築物上の別個の発現カセットにコードされる、＜ 6 7 ＞に記載の方法。

＜ 6 9 ＞

前記構築物によりコードされる前記 V T C R ポリペプチドが、その C 末端で、定常 T C R ポリペプチドに作動可能に連結する、＜ 6 7 ＞または＜ 6 8 ＞に記載の方法。

＜ 7 0 ＞

前記構築物によりコードされる前記 V T C R ポリペプチドが、その C 末端で、定常 T C R ポリペプチドに作動可能に連結する、＜ 6 7 ＞または＜ 6 8 ＞に記載の方法。

＜ 7 1 ＞

前記構築物が、V T C R ポリペプチド及び V T C R ポリペプチドを含む一本鎖 T C R (s c T v) をコードする核酸を含む、＜ 6 7 ＞に記載の方法。

＜ 7 2 ＞

前記 s c T v が、N 末端から C 末端方向に、前記 V T C R ポリペプチド、リンカー、及び前記 V T C R ポリペプチドを含む、＜ 7 1 ＞に記載の方法。

＜ 7 3 ＞

＜ 6 7 ＞～＜ 7 2 ＞のいずれかに記載の方法によって産生する遺伝子改変 C D 8 + T 細胞の集団。

＜ 7 4 ＞

C D 8 + T 細胞療法を受け入れ可能な疾患を有する被験体の治療方法であって、
遺伝子改変 C D 8 + T 細胞を前記被験体に投与すること
を含み、

前記 T 細胞が、前記被験体の前記疾患の抗原に特異的である疾患抗原特異的 T C R の V / V ペアの V T C R ポリペプチド及び V T C R ポリペプチドを含む組換え T C R を発現するように遺伝子改変されており；

前記投与が、前記被験体の前記疾患を治療するのに有効である、治療方法。

＜ 7 5 ＞

前記 V T C R ポリペプチドの前記 C D R 及び前記 V T C R ポリペプチドの前記 C D R の前記アミノ酸配列を、＜ 1 ＞～＜ 2 6 ＞のいずれかに記載の方法に従って同定する、
＜ 7 4 ＞に記載の方法。

＜ 7 6 ＞

前記 V T C R ポリペプチド及び前記 V T C R ポリペプチドの前記アミノ酸配列を、
＜ 2 5 の方法に従って同定する、＜ 7 4 ＞に記載の方法。

＜ 7 7 ＞

前記遺伝子改変 T 細胞の前記 V T C R ポリペプチド及び前記 V T C R ポリペプチド
が、同一または異なる発現構築物の別々の発現カセットにコードされる、＜ 7 4 ＞～＜ 7
6 ＞のいずれかに記載の方法。

＜ 7 8 ＞

前記遺伝子改変 T 細胞の前記 V T C R ポリペプチドが、前記構築物にコードされ、そ
の C 末端で定常 T C R ポリペプチドに作動可能に連結する、＜ 7 4 ＞～＜ 7 7 ＞のい
ずれかに記載の方法。

＜ 7 9 ＞

前記遺伝子改変 T 細胞の前記 V T C R ポリペプチドが、前記構築物にコードされ、そ
の C 末端で定常 T C R ポリペプチドに作動可能に連結する、＜ 7 4 ＞～＜ 7 8 ＞のい
ずれかに記載の方法。

＜ 8 0 ＞

前記遺伝子改変 T 細胞の前記 V T C R ポリペプチド及び前記 V T C R ポリペプチド
が、前記 V T C R ポリペプチド及び前記 V T C R ポリペプチドを含む一本鎖 T C R (s c T v) をコードする核酸を含む構築物にコードされる、＜ 7 4 ＞～＜ 7 6 ＞のい
ずれかに記載の方法。

＜ 8 1 ＞

前記 s c T v が、N - 末端から C - 末端方向に、前記 V T C R ポリペプチド、リンカ
ー、及び前記 V T C R ポリペプチドを含む、＜ 8 0 ＞に記載の方法。

＜ 8 2 ＞

前記 C D 8 + T 細胞療法を受け入れ可能な疾患ががんであり、

前記遺伝子改変 C D 8 + T 細胞の前記疾患抗原特異的 T C R ががんの抗原に特異的であ
る、＜ 7 4 ＞～＜ 8 1 ＞のいずれかに記載の方法。

＜ 8 3 ＞

前記がんが固形腫瘍である、＜ 8 2 ＞に記載の方法。

＜ 8 4 ＞

前記腫瘍が、子宮、子宮頸部、乳房、前立腺、精巣、胃腸管、腎臓、腎細胞、膀胱、骨
、骨髓、皮膚、頭頸部、肝臓、胆嚢、心臓、肺、膵臓、唾液腺、副腎、甲状腺、脳、神経
節、中枢神経系 (C N S) 及び末梢神経系 (P N S) 、または造血系、脾臓、もしくは胸
腺の癌から選択されるがんの腫瘍である、＜ 8 2 ＞または＜ 8 3 ＞に記載の方法。

＜ 8 5 ＞

前記がんが、食道、咽頭、胃、小腸、大腸、結腸、または直腸の癌である、＜ 8 2 ＞ま
たは＜ 8 3 ＞に記載の方法。

＜ 8 6 ＞

前記がんが、メラノーマ、結腸直腸癌、または腎臓癌である、＜ 8 2 ＞または＜ 8 3 ＞
に記載の方法。

＜ 8 7 ＞

前記 C D 8 + T 細胞療法を受け入れ可能な疾患がウイルス感染であり、

前記遺伝子改変 C D 8 + T 細胞の前記疾患抗原特異的 T C R が前記ウイルスの抗原に特
異的である、＜ 7 4 ＞～＜ 8 1 ＞のいずれかに記載の方法。

＜ 8 8 ＞

前記ウイルスが、ヘパドナウイルス、フラビウイルス、レトロウイルス、ヘルペスウイ
ルスである、＜ 8 7 ＞に記載の方法。

＜ 8 9 ＞

前記ウイルスが、B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス、サイトメガロウイルス (C M
V) またはヒト免疫不全ウイルス (H I V) である、＜ 8 7 ＞に記載の方法。

＜ 9 0 ＞

さらなる治療剤を投与することを含む、＜ 7 4 ＞ ～ ＜ 8 9 ＞ のいずれかに記載の方法。

＜ 9 1 ＞

前記治療剤が I L - 1 0 剤である、＜ 9 0 ＞ に記載の方法。

＜ 9 2 ＞

前記 C D 8 + T 細胞療法を受け入れ可能な疾患ががんであり、

前記治療剤が化学療法剤である、＜ 9 0 ＞ または ＜ 9 1 ＞ に記載の方法。

＜ 9 3 ＞

前記 C D 8 + T 細胞療法を受け入れ可能な疾患がウイルス感染であり、

前記治療剤が抗ウイルス剤である、＜ 9 0 ＞ または ＜ 9 1 ＞ に記載の方法。

＜ 9 4 ＞

前記投与が、複数の遺伝子改変 C D 8 + T 細胞を投与することを含み、

前記複数の前記遺伝子改変 C D 8 + T 細胞が、異なる疾患抗原特異的 T C R を有する遺伝子改変 C D 8 + T 細胞を含む、＜ 7 4 ＞ ～ ＜ 9 3 ＞ のいずれかに記載の方法。

＜ 9 5 ＞

前記遺伝子改変 C D 8 + T 細胞が、前記被験体に対して自己由来である、＜ 7 4 ＞ ～ ＜ 9 4 ＞ のいずれかに記載の方法。