

【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5年1月31日(2023.1.31)

【国際公開番号】WO2020/154275

【公表番号】特表2022-523024(P2022-523024A)

【公表日】令和4年4月21日(2022.4.21)

【年通号数】公開公報(特許)2022-072

【出願番号】特願2021-542206(P2021-542206)

【国際特許分類】

10

C 1 2 N 15/12(2006.01)

C 0 7 K 14/725(2006.01)

C 1 2 N 15/63(2006.01)

C 1 2 N 15/867(2006.01)

C 1 2 N 1/15(2006.01)

C 1 2 N 1/19(2006.01)

C 1 2 N 1/21(2006.01)

C 1 2 N 5/10(2006.01)

C 1 2 N 5/0783(2010.01)

C 1 2 P 21/02(2006.01)

20

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 P 37/04(2006.01)

A 6 1 K 39/395(2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/12

C 0 7 K 14/725 Z N A

C 1 2 N 15/63 Z

C 1 2 N 15/867 Z

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

30

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 5/10

C 1 2 N 5/0783

C 1 2 P 21/02 C

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 37/04

A 6 1 K 39/395 E

A 6 1 K 39/395 T

【手続補正書】

40

【提出日】令和5年1月20日(2023.1.20)

【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】

単離又は精製されたT細胞受容体(TCR)であって、前記TCRが、12位のグリシンがアルギニンで置換されている変異型ヒトRASアミノ酸配列に対して抗原特異性を有

50

し、

前記変異型ヒトR A Sアミノ酸配列が、変異型ヒトK i r s t e nラット肉腫ウイルスがん遺伝子ホモログ ( K R A S )、変異型ヒトH a r v e yラット肉腫ウイルスがん遺伝子ホモログ ( H R A S )、又は変異型ヒト神経芽細胞腫ラット肉腫ウイルスがん遺伝子ホモログ ( N R A S ) のアミノ酸配列であり、

1 2 位が、それぞれ、野生型ヒトK R A S、野生型ヒトH R A S、又は野生型ヒトN R A S のタンパク質を参照することによって定義されるT C R。

【請求項 2】

前記変異型ヒトR A Sアミノ酸配列が、配列番号 3 9 である、請求項 1 に記載のT C R。

10

【請求項 3】

配列番号 4 0 の野生型ヒトR A Sアミノ酸配列に対して抗原特異性を有しない、請求項 1 又は 2 に記載のT C R。

【請求項 4】

前記変異型ヒトR A Sアミノ酸配列が、ヒト白血球抗原 ( H L A ) クラス I I 分子によって提示される、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載のT C R。

【請求項 5】

前記H L A クラス I I 分子が、H L A - D R ヘテロ二量体又はH L A - D Q ヘテロ二量体である、請求項 4 に記載のT C R。

【請求項 6】

前記H L A クラス I I 分子が、H L A - D R B 5 : H L A - D R A ヘテロ二量体又はH L A - D Q A 1 : H L A - D Q B 1 ヘテロ二量体である、請求項 4 に記載のT C R。

20

【請求項 7】

前記H L A クラス I I 分子が、H L A - D R B 5 \* 0 1 : H L A - D R A \* 0 1 : 0 1 ヘテロ二量体又はH L A - D Q A 1 \* 0 5 : 0 5 : H L A - D Q B 1 \* 0 3 : 0 1 ヘテロ二量体である、請求項 4 に記載のT C R。

【請求項 8】

- ( a ) 配列番号 1 ~ 3 の全て、
- ( b ) 配列番号 4 ~ 6 の全て、
- ( c ) 配列番号 7 ~ 9 の全て、
- ( d ) 配列番号 1 0 ~ 1 2 の全て、
- ( e ) 配列番号 1 ~ 6 の全て、又は
- ( f ) 配列番号 7 ~ 1 2 の全て

30

のアミノ酸配列を含む、T C R。

【請求項 9】

- ( i ) 配列番号 1 3 のアミノ酸配列と少なくとも 9 5 % 同一のアミノ酸配列、
- ( i i ) 配列番号 1 4 のアミノ酸配列と少なくとも 9 5 % 同一のアミノ酸配列、
- ( i i i ) 配列番号 1 5 のアミノ酸配列と少なくとも 9 5 % 同一のアミノ酸配列、
- ( i v ) 配列番号 1 6 のアミノ酸配列と少なくとも 9 5 % 同一のアミノ酸配列、
- ( v ) 配列番号 1 3 のアミノ酸配列と少なくとも 9 5 % 同一のアミノ酸配列及び配列番号 1 4 のアミノ酸配列と少なくとも 9 5 % 同一のアミノ酸配列の両方、
- ( v i ) 配列番号 1 5 のアミノ酸配列と少なくとも 9 5 % 同一のアミノ酸配列及び配列番号 1 6 のアミノ酸配列と少なくとも 9 5 % 同一のアミノ酸配列の両方、
- ( v i i ) 配列番号 4 1 のアミノ酸配列と少なくとも 9 5 % 同一のアミノ酸配列、
- ( v i i i ) 配列番号 4 2 のアミノ酸配列と少なくとも 9 5 % 同一のアミノ酸配列、
- ( i x ) 配列番号 4 3 のアミノ酸配列と少なくとも 9 5 % 同一のアミノ酸配列、
- ( x ) 配列番号 4 4 のアミノ酸配列と少なくとも 9 5 % 同一のアミノ酸配列、
- ( x i ) 配列番号 4 1 のアミノ酸配列と少なくとも 9 5 % 同一のアミノ酸配列及び配列番号 4 2 のアミノ酸配列と少なくとも 9 5 % 同一のアミノ酸配列の両方、又は
- ( x i i ) 配列番号 4 3 のアミノ酸配列と少なくとも 9 5 % 同一のアミノ酸配列及び配

50

列番号 44 のアミノ酸配列と少なくとも 95% 同一のアミノ酸配列の両方を含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の TCR。

【請求項 10】

(a)

(i) 配列番号 26 の 48 位の X が、Thr 若しくは Cys であり；

(ii) 配列番号 26 の 112 位の X が、Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met、若しくは Trp であり；

(iii) 配列番号 26 の 114 位の X が、Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、若しくは Trp であり；かつ

(iv) 配列番号 26 の 115 位の X が、Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met、若しくは Trp である、配列番号 26 のアミノ酸配列と少なくとも 95% 同一のアミノ酸配列を含む 鎖定常領域； 10

(b) 配列番号 27 の 57 位の X が、Ser 若しくは Cys である、配列番号 27 のアミノ酸配列と少なくとも 95% 同一のアミノ酸配列を含む 鎖定常領域；又は

(c) (a) 及び (b) の両方

を更に含む、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の TCR。

【請求項 11】

(a)

(i) 配列番号 30 の 180 位の X が、Thr 若しくは Cys であり；

(ii) 配列番号 30 の 244 位の X が、Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met、若しくは Trp であり； 20

(iii) 配列番号 30 の 246 位の X が、Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、若しくは Trp であり；かつ

(iv) 配列番号 30 の 247 位の X が、Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met、若しくは Trp である、配列番号 30 のアミノ酸配列と少なくとも 95% 同一のアミノ酸配列を含む 鎖；

(b) 配列番号 31 の 198 位の X が、Ser 若しくは Cys である、配列番号 31 のアミノ酸配列と少なくとも 95% 同一のアミノ酸配列を含む 鎖；

(c)

(i) 配列番号 32 の 188 位の X が、Thr 若しくは Cys であり； 30

(ii) 配列番号 32 の 252 位の X が、Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met、若しくは Trp であり；

(iii) 配列番号 32 の 254 位の X が、Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、若しくは Trp であり；かつ

(iv) 配列番号 32 の 255 位の X が、Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met、若しくは Trp である、配列番号 32 のアミノ酸配列と少なくとも 95% 同一のアミノ酸配列を含む 鎖；

(d) 配列番号 33 の 191 位の X が、Ser 若しくは Cys である、配列番号 33 のアミノ酸配列と少なくとも 95% 同一のアミノ酸配列を含む 鎖；

(e) (a) 及び (b) の両方； 40

(f) (c) 及び (d) の両方；

(g)

(i) 配列番号 45 の 161 位の X が、Thr 若しくは Cys であり；

(ii) 配列番号 45 の 225 位の X が、Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met、若しくは Trp であり；

(iii) 配列番号 45 の 227 位の X が、Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、若しくは Trp であり；かつ

(iv) 配列番号 45 の 228 位の X が、Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met、若しくは Trp である、配列番号 45 のアミノ酸配列と少なくとも 95% 同一のアミノ酸配列を含む 鎖； 50

(h) 配列番号46の178位のXが、Ser若しくはCysである、配列番号46のアミノ酸配列と少なくとも95%同一のアミノ酸配列を含む鎖；

(i)

(i) 配列番号47の168位のXが、Thr若しくはCysであり；

(ii) 配列番号47の232位のXが、Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met、若しくはTrpであり；

(iii) 配列番号47の234位のXが、Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、若しくはTrpであり；かつ

(iv) 配列番号47の235位のXが、Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met、若しくはTrpである、配列番号47のアミノ酸配列と少なくとも95%同一のアミノ酸配列を含む鎖； 10

(j) 配列番号48の171位のXが、Ser若しくはCysである、配列番号48のアミノ酸配列と少なくとも95%同一のアミノ酸配列を含む鎖；

(k) (g)及び(h)の両方；又は

(l) (i)及び(j)の両方

を含む、請求項1～10のいずれか一項に記載の単離又は精製されたTCR。

【請求項12】

請求項1～11のいずれか一項に記載のTCRの機能的部分を含む、単離又は精製されたポリペプチドであって、前記機能的部分が、

(a) 配列番号1～3の全て、 20

(b) 配列番号4～6の全て、

(c) 配列番号7～9の全て、

(d) 配列番号10～12の全て、

(e) 配列番号1～6の全て、又は

(f) 配列番号7～12の全て

のアミノ酸配列を含む、ポリペプチド。

【請求項13】

前記機能的部分が、

(i) 配列番号13のアミノ酸配列と少なくとも95%同一のアミノ酸配列、

(ii) 配列番号14のアミノ酸配列と少なくとも95%同一のアミノ酸配列、 30

(iii) 配列番号15のアミノ酸配列と少なくとも95%同一のアミノ酸配列、

(iv) 配列番号16のアミノ酸配列と少なくとも95%同一のアミノ酸配列、

(v) 配列番号13のアミノ酸配列と少なくとも95%同一のアミノ酸配列及び配列番号14のアミノ酸配列と少なくとも95%同一のアミノ酸配列の両方、

(vi) 配列番号15及び16の両方、

(vii) 配列番号41のアミノ酸配列と少なくとも95%同一のアミノ酸配列、

(viii) 配列番号42のアミノ酸配列と少なくとも95%同一のアミノ酸配列、

(ix) 配列番号43のアミノ酸配列と少なくとも95%同一のアミノ酸配列、

(x) 配列番号44のアミノ酸配列と少なくとも95%同一のアミノ酸配列、

(xi) 配列番号41のアミノ酸配列と少なくとも95%同一のアミノ酸配列及び配列番号42のアミノ酸配列と少なくとも95%同一のアミノ酸配列の両方、又は 40

(xii) 配列番号43のアミノ酸配列と少なくとも95%同一のアミノ酸配列及び配列番号44のアミノ酸配列と少なくとも95%同一のアミノ酸配列の両方

を含む、請求項12に記載の単離又は精製されたポリペプチド。

【請求項14】

(a)

(i) 配列番号26の48位のXが、Thr若しくはCysであり；

(ii) 配列番号26の112位のXが、Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met、若しくはTrpであり；

(iii) 配列番号26の114位のXが、Met、Ala、Val、Leu、Ile 50

e、Pro、Phe、若しくはTrpであり；かつ

(iv) 配列番号26の115位のXが、Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met、若しくはTrpである、配列番号26のアミノ酸配列と少なくとも95%同一のアミノ酸配列；

(b) 配列番号27の57位のXが、Ser若しくはCysである、配列番号27のアミノ酸配列と少なくとも95%同一のアミノ酸配列；又は

(c) (a)及び(b)の両方

を更に含む、請求項12又は13に記載の単離又は精製されたポリペプチド。

【請求項15】

(a)

(i) 配列番号30の180位のXが、Thr若しくはCysであり；

(ii) 配列番号30の244位のXが、Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met、若しくはTrpであり；

(iii) 配列番号30の246位のXが、Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、若しくはTrpであり；かつ

(iv) 配列番号30の247位のXが、Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met、若しくはTrpである、配列番号30のアミノ酸配列と少なくとも95%同一のアミノ酸配列；

(b) 配列番号31の198位のXが、Ser若しくはCysである、配列番号31のアミノ酸配列と少なくとも95%同一のアミノ酸配列；

(c)

(i) 配列番号32の188位のXが、Thr若しくはCysであり；

(ii) 配列番号32の252位のXが、Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met、若しくはTrpであり；

(iii) 配列番号32の254位のXが、Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、若しくはTrpであり；かつ

(iv) 配列番号32の255位のXが、Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met、若しくはTrpである、配列番号32のアミノ酸配列と少なくとも95%同一のアミノ酸配列；

(d) 配列番号33の191位のXが、Ser若しくはCysである、配列番号33のアミノ酸配列と少なくとも95%同一のアミノ酸配列；

(e) (a)及び(b)の両方；

(f) (c)及び(d)の両方；

(g)

(i) 配列番号45の161位のXが、Thr若しくはCysであり；

(ii) 配列番号45の225位のXが、Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met、若しくはTrpであり；

(iii) 配列番号45の227位のXが、Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、若しくはTrpであり；かつ

(iv) 配列番号45の228位のXが、Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met、若しくはTrpである、配列番号45のアミノ酸配列と少なくとも95%同一のアミノ酸配列；

(h) 配列番号46の178位のXが、Ser若しくはCysである、配列番号46のアミノ酸配列と少なくとも95%同一のアミノ酸配列；

(i)

(i) 配列番号47の168位のXが、Thr若しくはCysであり；

(ii) 配列番号47の232位のXが、Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met、若しくはTrpであり；

(iii) 配列番号47の234位のXが、Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、若しくはTrpであり；かつ

10

20

30

40

50

( i v ) 配列番号 47 の 235 位の X が、G l y、A l a、V a l、L e u、I l e、P r o、P h e、M e t、若しくは T r p である、配列番号 47 のアミノ酸配列と少なくとも 95 % 同一のアミノ酸配列；

( j ) 配列番号 48 の 171 位の X が、S e r 若しくは C y s である、配列番号 48 のアミノ酸配列と少なくとも 95 % 同一のアミノ酸配列；

( k ) ( g ) 及び ( h ) の両方；又は

( l ) ( i ) 及び ( j ) の両方

を含む、請求項 12 ~ 14 のいずれか一項に記載の単離又は精製されたポリペプチド。

【請求項 16】

請求項 12 ~ 15 のいずれか一項に記載のポリペプチドのうちの少なくとも 1 つを含む、  
単離又は精製されたタンパク質。 10

【請求項 17】

( a ) 配列番号 1 ~ 3 のアミノ酸配列を含む第 1 のポリペプチド鎖及び配列番号 4 ~ 6 のアミノ酸配列を含む第 2 のポリペプチド鎖；又は

( b ) 配列番号 7 ~ 9 のアミノ酸配列を含む第 1 のポリペプチド鎖及び配列番号 10 ~ 12 のアミノ酸配列を含む第 2 のポリペプチド鎖

を含む、請求項 16 に記載の単離又は精製されたタンパク質。

【請求項 18】

( i ) 配列番号 13 のアミノ酸配列と少なくとも 95 % 同一のアミノ酸配列を含む第 1 のポリペプチド鎖及び配列番号 14 のアミノ酸配列と少なくとも 95 % 同一のアミノ酸配列を含む第 2 のポリペプチド鎖； 20

( i i ) 配列番号 15 のアミノ酸配列と少なくとも 95 % 同一のアミノ酸配列を含む第 1 のポリペプチド鎖及び配列番号 16 のアミノ酸配列と少なくとも 95 % 同一のアミノ酸配列を含む第 2 のポリペプチド鎖。

( i i i ) 配列番号 41 のアミノ酸配列と少なくとも 95 % 同一のアミノ酸配列を含む第 1 のポリペプチド鎖及び配列番号 42 のアミノ酸配列と少なくとも 95 % 同一のアミノ酸配列を含む第 2 のポリペプチド鎖；又は

( i v ) 配列番号 43 のアミノ酸配列と少なくとも 95 % 同一のアミノ酸配列を含む第 1 のポリペプチド鎖及び配列番号 44 のアミノ酸配列と少なくとも 95 % 同一のアミノ酸配列を含む第 2 のポリペプチド鎖 30

を含む、請求項 16 又は 17 に記載の単離又は精製されたタンパク質。

【請求項 19】

( a )

( i ) 配列番号 26 の 48 位の X が、T h r 若しくは C y s であり；

( i i ) 配列番号 26 の 112 位の X が、S e r、A l a、V a l、L e u、I l e、P r o、P h e、M e t、若しくは T r p であり；

( i i i ) 配列番号 26 の 114 位の X が、M e t、A l a、V a l、L e u、I l e、P r o、P h e、若しくは T r p であり；かつ

( i v ) 配列番号 26 の 115 位の X が、G l y、A l a、V a l、L e u、I l e、P r o、P h e、M e t、若しくは T r p である、配列番号 26 のアミノ酸配列と少なくとも 95 % 同一のアミノ酸配列を含む第 1 のポリペプチド鎖； 40

( b ) 配列番号 27 の 57 位の X が、S e r 若しくは C y s である、配列番号 27 のアミノ酸配列と少なくとも 95 % 同一のアミノ酸配列を含む第 2 のポリペプチド鎖；又は

( c ) ( a ) 及び ( b ) の両方

を更に含む、請求項 16 ~ 18 のいずれか一項に記載の単離又は精製されたタンパク質。

【請求項 20】

( a )

( i ) 配列番号 30 の 180 位の X が、T h r 若しくは C y s であり；

( i i ) 配列番号 30 の 244 位の X が、S e r、A l a、V a l、L e u、I l e、P r o、P h e、M e t、若しくは T r p であり； 50

- ( i i i ) 配列番号 30 の 246 位の X が、Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、若しくは Trp であり；かつ
- ( i v ) 配列番号 30 の 247 位の X が、Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met、若しくは Trp である、配列番号 30 のアミノ酸配列と少なくとも 95% 同一のアミノ酸配列を含む第 1 のポリペプチド鎖；
- ( b ) 配列番号 31 の 198 位の X が、Ser 若しくは Cys である、配列番号 31 のアミノ酸配列と少なくとも 95% 同一のアミノ酸配列を含む第 2 のポリペプチド鎖；
- ( c )
- ( i ) 配列番号 32 の 188 位の X が、Thr 若しくは Cys であり；
- ( i i ) 配列番号 32 の 252 位の X が、Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met、若しくは Trp であり；
- ( i i i ) 配列番号 32 の 254 位の X が、Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、若しくは Trp であり；かつ
- ( i v ) 配列番号 32 の 255 位の X が、Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met、若しくは Trp である、配列番号 32 のアミノ酸配列と少なくとも 95% 同一のアミノ酸配列を含む第 1 のポリペプチド鎖；
- ( d ) 配列番号 33 の 191 位の X が、Ser 若しくは Cys である、配列番号 33 のアミノ酸配列と少なくとも 95% 同一のアミノ酸配列を含む第 2 のポリペプチド鎖；
- ( e ) ( a ) 及び ( b ) の両方；
- ( f ) ( c ) 及び ( d ) の両方；
- ( g )
- ( i ) 配列番号 45 の 161 位の X が、Thr 若しくは Cys であり；
- ( i i ) 配列番号 45 の 225 位の X が、Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met、若しくは Trp であり；
- ( i i i ) 配列番号 45 の 227 位の X が、Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、若しくは Trp であり；かつ
- ( i v ) 配列番号 45 の 228 位の X が、Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met、若しくは Trp である、配列番号 45 のアミノ酸配列と少なくとも 95% 同一のアミノ酸配列を含む第 1 のポリペプチド鎖；
- ( h ) 配列番号 46 の 178 位の X が、Ser 若しくは Cys である、配列番号 46 のアミノ酸配列と少なくとも 95% 同一のアミノ酸配列を含む第 2 のポリペプチド鎖；
- ( i )
- ( i ) 配列番号 47 の 168 位の X が、Thr 若しくは Cys であり；
- ( i i ) 配列番号 47 の 232 位の X が、Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met、若しくは Trp であり；
- ( i i i ) 配列番号 47 の 234 位の X が、Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、若しくは Trp であり；かつ
- ( i v ) 配列番号 47 の 235 位の X が、Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met、若しくは Trp である、配列番号 47 のアミノ酸配列と少なくとも 95% 同一のアミノ酸配列を含む第 1 のポリペプチド鎖；
- ( j ) 配列番号 48 の 171 位の X が、Ser 若しくは Cys である、配列番号 48 のアミノ酸配列と少なくとも 95% 同一のアミノ酸配列を含む第 2 のポリペプチド鎖；
- ( k ) ( g ) 及び ( h ) の両方；又は
- ( l ) ( i ) 及び ( j ) の両方
- を含む、請求項 16 ~ 19 のいずれか一項に記載の単離又は精製されたタンパク質。

【請求項 21】

請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の TCR、請求項 12 ~ 15 のいずれか一項に記載のポリペプチド、又は請求項 16 ~ 20 のいずれか一項に記載のタンパク質をコードしているヌクレオチド配列を含む、単離又は精製された核酸。

【請求項 22】

5' 3' 方向に第 1 の核酸配列及び第 2 のヌクレオチド配列を含む、単離又は精製された核酸であって、前記第 1 及び第 2 のヌクレオチド配列が、それぞれ、配列番号 1 3 及び 1 4 ; 1 4 及び 1 3 ; 1 5 及び 1 6 ; 1 6 及び 1 5 ; 3 0 及び 3 1 ; 3 1 及び 3 0 ; 3 2 及び 3 3 ; 3 3 及び 3 2 ; 3 4 及び 3 5 ; 3 5 及び 3 4 ; 3 6 及び 3 7 ; 3 7 及び 3 6 ; 4 1 及び 4 2 ; 4 2 及び 4 1 ; 4 3 及び 4 4 ; 4 4 及び 4 3 ; 4 5 及び 4 6 ; 4 6 及び 4 5 ; 4 7 及び 4 8 ; 4 8 及び 4 7 ; 4 9 及び 5 0 ; 5 0 及び 4 9 ; 5 1 及び 5 2 ; 又は 5 2 及び 5 1 のアミノ酸配列と少なくとも 9 5 % 同一のアミノ酸配列をコードしている核酸。

【請求項 2 3】

第 1 及び第 2 のヌクレオチド配列の間に介在する第 3 のヌクレオチド配列を更に含み、前記第 3 のヌクレオチド配列が、切断可能なリンカーペプチドをコードしている、請求項 2 2 に記載の単離又は精製された核酸。

10

【請求項 2 4】

前記切断可能なリンカーペプチドが、配列番号 3 8 のアミノ酸配列を含む、請求項 2 3 に記載の単離又は精製された核酸。

【請求項 2 5】

請求項 2 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の核酸を含む、組み換え発現ベクター。

【請求項 2 6】

トランスポゾン又はレンチウイルスベクターである、請求項 2 5 に記載の組換え発現ベクター。

20

【請求項 2 7】

請求項 2 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の核酸又は請求項 2 5 若しくは 2 6 に記載のベクターによってコードされている、単離又は精製された T C R、ポリペプチド、又はタンパク質。

【請求項 2 8】

請求項 2 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の核酸又は請求項 2 5 若しくは 2 6 に記載のベクターが細胞内で発現した結果得られる、単離又は精製された T C R、ポリペプチド、又はタンパク質。

【請求項 2 9】

配列番号 3 9 のペプチドに対して抗原特異性を有する T C R を発現する宿主細胞を生成する方法であって、請求項 2 5 又は 2 6 に記載のベクターの細胞への導入を可能にする条件下で前記細胞を前記ベクターと接触させることを含む方法。

30

【請求項 3 0】

請求項 2 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の核酸又は請求項 2 5 若しくは 2 6 に記載の組換え発現ベクターを含む、単離又は精製された宿主細胞。

【請求項 3 1】

ヒトリンパ球である、請求項 3 0 記載の宿主細胞。

【請求項 3 2】

T 細胞、ナチュラルキラー T ( N K T ) 細胞、インバリアントナチュラルキラー T ( i N K T ) 細胞、及びナチュラルキラー ( N K ) 細胞からなる群から選択される、請求項 3 0 又は 3 1 に記載の宿主細胞。

40

【請求項 3 3】

請求項 3 0 ~ 3 2 のいずれか一項に記載の宿主細胞を含む、単離又は精製された細胞の集団。

【請求項 3 4】

請求項 1 ~ 1 1、2 7、若しくは 2 8 のいずれか一項に記載の T C R、請求項 1 2 ~ 1 5、2 7、若しくは 2 8 のいずれか一項に記載のポリペプチド、又は請求項 1 6 ~ 2 0、2 7、若しくは 2 8 のいずれか一項に記載のタンパク質を生成する方法であって、前記 T C R、ポリペプチド、又はタンパク質が生成されるように、請求項 3 0 ~ 3 2 のいずれか一項に記載の宿主細胞又は請求項 3 3 に記載の宿主細胞の集団を培養することを含む方法

50

。

## 【請求項 35】

(a) 請求項 1 ~ 11、27、若しくは 28 のいずれか一項に記載の TCR、請求項 12 ~ 15、27、若しくは 28 のいずれか一項に記載のポリペプチド、又は請求項 16 ~ 20、27、若しくは 28 のいずれか一項に記載のタンパク質、請求項 21 ~ 24 のいずれか一項に記載の核酸、請求項 25 若しくは 26 に記載の組み換え発現ベクター、請求項 30 ~ 32 のいずれか一項に記載の宿主細胞、又は請求項 33 に記載の細胞の集団と、(b) 薬学的に許容し得る担体と、を含む医薬組成物。

## 【請求項 36】

哺乳類におけるがんの存在を検出する方法であって、

10

(a) 前記がんの細胞を含むサンプルを、請求項 1 ~ 11、27、若しくは 28 のいずれか一項に記載の TCR、請求項 12 ~ 15、27、若しくは 28 のいずれか一項に記載のポリペプチド、又は請求項 16 ~ 20、27、若しくは 28 のいずれか一項に記載のタンパク質、請求項 21 ~ 24 のいずれか一項に記載の核酸、請求項 25 若しくは 26 に記載の組み換え発現ベクター、請求項 30 ~ 32 のいずれか一項に記載の宿主細胞、請求項 33 に記載の細胞の集団、又は請求項 35 に記載の医薬組成物と接触させ、それによって、複合体を形成させることと；

(b) 前記複合体を検出することと、  
を含み、

前記複合体の検出が、前記哺乳類におけるがんの存在を示す方法。

20

## 【請求項 37】

請求項 1 ~ 11、27、若しくは 28 のいずれか一項に記載の TCR、請求項 12 ~ 15、27、若しくは 28 のいずれか一項に記載のポリペプチド、又は請求項 16 ~ 20、27、若しくは 28 のいずれか一項に記載のタンパク質、請求項 21 ~ 24 のいずれか一項に記載の核酸、請求項 25 若しくは 26 に記載の組み換え発現ベクター、請求項 30 ~ 32 のいずれか一項に記載の宿主細胞、請求項 33 に記載の細胞の集団、又は請求項 35 に記載の医薬組成物を含む、哺乳類におけるがんに対する免疫応答の誘導剤。

## 【請求項 38】

請求項 1 ~ 11、27、若しくは 28 のいずれか一項に記載の TCR、請求項 12 ~ 15、27、若しくは 28 のいずれか一項に記載のポリペプチド、又は請求項 16 ~ 20、27、若しくは 28 のいずれか一項に記載のタンパク質、請求項 21 ~ 24 のいずれか一項に記載の核酸、請求項 25 若しくは 26 に記載の組み換え発現ベクター、請求項 30 ~ 32 のいずれか一項に記載の宿主細胞、請求項 33 に記載の細胞の集団、又は請求項 35 に記載の医薬組成物を含む、哺乳類におけるがんの治療又は予防剤。

30

## 【請求項 39】

請求項 36 に記載の方法、又は請求項 37 若しくは 38 に記載の剤であって、前記がんが、12 位のグリシンがアルギニンで置換されている変異型ヒト RAS アミノ酸配列を発現し、

前記変異型ヒト RAS アミノ酸配列が、変異型ヒト Kirsten ラット肉腫ウイルスがん遺伝子ホモログ (KRAS)、変異型ヒト Harvey ラット肉腫ウイルスがん遺伝子ホモログ (HRAS)、又は変異型ヒト神経芽細胞腫ラット肉腫ウイルスがん遺伝子ホモログ (NRAS) のアミノ酸配列であり、

40

12 位が、それぞれ、野生型ヒト KRAS、野生型ヒト HRAS、又は野生型ヒト NRAS のタンパク質を参照することによって定義される、請求項 36 に記載の方法、又は請求項 37 若しくは 38 に記載の剤。

## 【請求項 40】

前記変異型ヒト RAS アミノ酸配列が、変異型ヒト Kirsten ラット肉腫ウイルスがん遺伝子ホモログ (KRAS) アミノ酸配列である、請求項 39 に記載の方法、又は剤

。

## 【請求項 41】

50

前記変異型ヒト R A S アミノ酸配列が、変異型ヒト神経芽細胞腫ラット肉腫ウイルスがん遺伝子ホモログ ( N R A S ) アミノ酸配列である、請求項 3 9 に記載の方法、又は剤。

【請求項 4 2】

前記変異型ヒト R A S アミノ酸配列が、変異型ヒト H a r v e y ラット肉腫ウイルスがん遺伝子ホモログ ( H R A S ) アミノ酸配列である、請求項 3 9 に記載の方法、又は剤。

【請求項 4 3】

前記がんが、膵臓、結腸直腸、肺、子宮内膜、卵巣、又は前立腺のがんである、請求項 3 6 及び 3 9 ~ 4 2 のいずれか一項に記載の方法、又は請求項 3 7 ~ 4 2 のいずれか一項に記載の剤。

10

20

30

40

50