

(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2020-503883

(P2020-503883A)

(43) 公表日 令和2年2月6日 (2020. 2. 6)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 N 15/12 (2006.01)	C 1 2 N 15/12	4 B 0 6 5
C 1 2 N 15/63 (2006.01)	C 1 2 N 15/63	4 C 0 7 6
C 1 2 N 15/861 (2006.01)	C 1 2 N 15/861	4 C 0 8 4
C 1 2 N 15/867 (2006.01)	C 1 2 N 15/867	4 C 0 8 5
C 1 2 N 15/866 (2006.01)	C 1 2 N 15/866	4 C 0 8 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 179 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2019-538347 (P2019-538347)
 (86) (22) 出願日 平成30年1月12日 (2018. 1. 12)
 (85) 翻訳文提出日 令和1年7月30日 (2019. 7. 30)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2018/013624
 (87) 国際公開番号 W02018/132739
 (87) 国際公開日 平成30年7月19日 (2018. 7. 19)
 (31) 優先権主張番号 62/446, 084
 (32) 優先日 平成29年1月13日 (2017. 1. 13)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(71) 出願人 515124598
 アジェナス インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02
 421, レキシントン, フォーブス
 ロード 3
 (74) 代理人 100108453
 弁理士 村山 靖彦
 (74) 代理人 100110364
 弁理士 実広 信哉
 (74) 代理人 100133400
 弁理士 阿部 達彦
 (72) 発明者 マルク・ファン・デイク
 オランダ・3735カーヘー・ボス・エン
 ・ダイン・トルハイスラーン・8アー

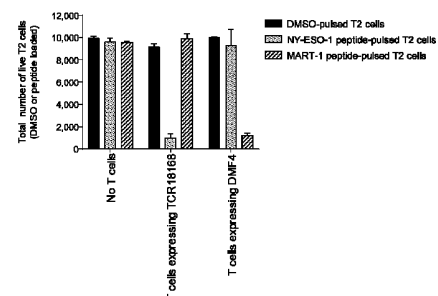
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 NY-ESO-1 に結合する T 細胞受容体およびその使用方法

(57) 【要約】

T C R (例えば、NY - E S O - 1 に結合する T C R)、これらの T C R を含む細胞および薬学的組成物、これらの T C R をコードする核酸、これらの T C R を作製するための発現ベクターおよび宿主細胞、ならびにこれらの T C R を使用して対象を治療する方法が提供される。

Fig. 4C



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

配列番号 1 または 2 に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに結合する単離された T 細胞受容体 (TCR) であって、前記 TCR が、相補性決定領域 CDR3 を含む 鎖可変領域 (V) を含み、前記 CDR3 が、配列番号 61、62、63、64、または 65 に記載のアミノ酸配列を含む、単離された T 細胞受容体。

【請求項 2】

前記 CDR3 が、配列番号 64 または 65 に記載のアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載の単離された TCR。

【請求項 3】

前記 CDR3 が、配列番号 7 および 39 ~ 60 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 1 または 2 に記載の単離された TCR。

【請求項 4】

前記 CDR3 が、配列番号 7、39、40、43、45、47、49、および 54 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の単離された TCR。

【請求項 5】

前記 V が、それぞれ配列番号 5 および 6 に記載のアミノ酸配列を含む CDR1 および CDR2 を含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の単離された TCR。

【請求項 6】

前記 V が、それぞれ配列番号 5、6、および 7 ; 5、6、および 39 ; 5、6、および 40 ; 5、6、および 41 ; 5、6、および 42 ; 5、6、および 43 ; 5、6、および 44 ; 5、6、および 45 ; 5、6、および 46 ; 5、6、および 47 ; 5、6、および 48 ; 5、6、および 49 ; 5、6、および 50 ; 5、6、および 51 ; 5、6、および 52 ; 5、6、および 53 ; 5、6、および 54 ; 5、6、および 55 ; 5、6、および 56 ; 5、6、および 57 ; 5、6、および 58 ; 5、6、および 59 ; または 5、6、および 60 に記載のアミノ酸配列を含む CDR1、CDR2、および CDR3 を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の単離された TCR。

【請求項 7】

前記 V が、配列番号 87 ~ 91 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の単離された TCR。

【請求項 8】

前記 V が、配列番号 3 および 66 ~ 86 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の単離された TCR。

【請求項 9】

前記 V が、配列番号 3、66、69、71、73、75、および 80 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の単離された TCR。

【請求項 10】

配列番号 13、93 ~ 96、105 ~ 118、120 ~ 123、125 ~ 128、および 408 ~ 415 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む 鎖を含む、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の単離された TCR。

【請求項 11】

配列番号 13、105、110、115、120、125、408、および 412 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む 鎖を含む、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の単離された TCR。

【請求項 12】

前記 TCR が、CDR3 を含む 鎖可変領域 (V) を含み、前記 CDR3 が、配列番号 10 に記載のアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の単離された TCR。

10

20

30

40

50

【請求項 13】

前記 V が、それぞれ配列番号 8 および 9 に記載のアミノ酸配列を含む CDR1 および CDR2 を含む、請求項 12 に記載の単離された TCR。

【請求項 14】

前記 V が、配列番号 4 に記載のアミノ酸配列を含む、請求項 12 または 13 に記載の単離された TCR。

【請求項 15】

配列番号 14、25、および 97 ~ 104 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む鎖を含む、請求項 12 ~ 14 のいずれか一項に記載の単離された TCR。

【請求項 16】

配列番号 1 または 2 に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに結合する単離された T 細胞受容体 (TCR) であって、前記 TCR が、相補性決定領域 CDR3 を含む鎖可変領域 (V) を含み、前記 CDR3 が、配列番号 10 に記載のアミノ酸配列を含む、単離された T 細胞受容体。

【請求項 17】

前記 V が、それぞれ配列番号 8 および 9 に記載のアミノ酸配列を含む CDR1 および CDR2 を含む、請求項 16 に記載の単離された TCR。

【請求項 18】

前記 V が、配列番号 4 に記載のアミノ酸配列を含む、請求項 16 または 17 に記載の単離された TCR。

【請求項 19】

配列番号 14、25、および 97 ~ 104 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む鎖を含む、請求項 16 ~ 18 のいずれか一項に記載の単離された TCR。

【請求項 20】

配列番号 1 または 2 に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに結合する単離された T 細胞受容体 (TCR) であって、前記 TCR が、配列番号 18 に記載のアミノ酸配列に対して少なくとも 75%、80%、85%、90%、95%、99%、または 100% 同一であるアミノ酸配列を含む鎖可変領域 (V) を含む、単離された T 細胞受容体。

【請求項 21】

前記 V が、配列番号 18 に記載のアミノ酸配列を含む、請求項 20 に記載の単離された TCR。

【請求項 22】

前記 TCR が、配列番号 19 に記載のアミノ酸配列に対して少なくとも 75%、80%、85%、90%、95%、99%、または 100% 同一であるアミノ酸配列を含む鎖可変領域 (V) を含む、請求項 20 または 21 に記載の単離された TCR。

【請求項 23】

前記 V が、配列番号 19 に記載のアミノ酸配列を含む、請求項 22 に記載の単離された TCR。

【請求項 24】

配列番号 1 または 2 に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに結合する単離された T 細胞受容体 (TCR) であって、前記 TCR が、配列番号 19 に記載のアミノ酸配列に対して少なくとも 75%、80%、85%、90%、95%、99%、または 100% 同一であるアミノ酸配列を含む鎖可変領域 (V) を含む、単離された T 細胞受容体。

【請求項 25】

前記 V が、配列番号 19 に記載のアミノ酸配列を含む、請求項 24 に記載の単離された TCR。

【請求項 26】

前記 TCR が、CDR1、CDR2、および CDR3 を含む鎖可変領域 (V) と、CDR1、CDR2、および CDR3 を含む鎖可変領域 (V) と、を含み、前記 CDR1、CDR2、CDR3、CDR1、CDR2、および CDR

10

20

30

40

50

3 が、それぞれ配列番号 5、6、7、8、9、および 10；5、6、39、8、9、および 10；5、6、40、8、9、および 10；5、6、41、8、9、および 10；5、6、42、8、9、および 10；5、6、43、8、9、および 10；5、6、44、8、9、および 10；5、6、45、8、9、および 10；5、6、46、8、9、および 10；5、6、47、8、9、および 10；5、6、48、8、9、および 10；5、6、49、8、9、および 10；5、6、50、8、9、および 10；5、6、51、8、9、および 10；5、6、52、8、9、および 10；5、6、53、8、9、および 10；5、6、54、8、9、および 10；5、6、55、8、9、および 10；5、6、56、8、9、および 10；5、6、57、8、9、および 10；5、6、58、8、9、および 10；5、6、59、8、9、および 10；または 5、6、60、8、9、および 10 に記載のアミノ酸配列を含む、請求項 1～25 のいずれか一項に記載の単離された TCR。

【請求項 27】

相補性決定領域 CDR1、CDR2、および CDR3 を含む 鎖可変領域 (V) と、CDR1、CDR2、および CDR3 を含む 鎖可変領域 (V) と、を含む、単離された TCR であって、前記 CDR1、CDR2、CDR3、CDR1、CDR2、および CDR3 が、それぞれ配列番号 5、6、7、8、9、および 10；5、6、39、8、9、および 10；5、6、40、8、9、および 10；5、6、41、8、9、および 10；5、6、42、8、9、および 10；5、6、43、8、9、および 10；5、6、44、8、9、および 10；5、6、45、8、9、および 10；5、6、46、8、9、および 10；5、6、47、8、9、および 10；5、6、48、8、9、および 10；5、6、49、8、9、および 10；5、6、50、8、9、および 10；5、6、51、8、9、および 10；5、6、52、8、9、および 10；5、6、53、8、9、および 10；5、6、54、8、9、および 10；5、6、55、8、9、および 10；5、6、56、8、9、および 10；5、6、57、8、9、および 10；5、6、58、8、9、および 10；5、6、59、8、9、および 10；または 5、6、60、8、9、および 10 に記載のアミノ酸配列を含む、単離された TCR。

【請求項 28】

前記 V および V が、それぞれ配列番号 3 および 4、66 および 4、67 および 4、68 および 4、69 および 4、70 および 4、71 および 4、72 および 4、73 および 4、74 および 4、75 および 4、76 および 4、77 および 4、78 および 4、79 および 4、80 および 4、81 および 4、82 および 4、83 および 4、84 および 4、85 および 4、または 86 および 4 に記載のアミノ酸配列を含む、請求項 27 に記載の単離された TCR。

【請求項 29】

前記 TCR が、配列番号 15、26、または 92 に記載のアミノ酸配列を含む 鎖定常領域を含む 鎖を含む、請求項 1～9 および 12～28 のいずれか一項に記載の単離された TCR。

【請求項 30】

前記 TCR が、配列番号 16 または 17 に記載のアミノ酸配列を含む 鎖定常領域を含む 鎖を含む、請求項 1～14、16～18、および 20～29 のいずれか一項に記載の単離された TCR。

【請求項 31】

鎖および 鎖を含む単離された TCR であって、前記 鎖が、配列番号 13、93～96、105～118、120～123、125～128、および 408～415 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み、前記 鎖が、配列番号 14、25、および 97～104 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、単離された TCR。

【請求項 32】

前記 鎖が、配列番号 13、105、110、115、120、125、408、および 412 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み、前記 鎖が、配列番号 14、2

5、および 97～104 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 31 に記載の単離された TCR。

【請求項 33】

前記鎖および前記鎖が、それぞれ配列番号 13 および 14；13 および 25；13 および 97；13 および 98；13 および 99；13 および 100；13 および 101；13 および 102；13 および 103；13 および 104；93 および 14；93 および 25；93 および 97；93 および 98；93 および 99；93 および 100；93 および 101；93 および 102；93 および 103；93 および 104；94 および 14；94 および 25；94 および 97；94 および 98；94 および 99；94 および 100；94 および 101；94 および 102；94 および 103；94 および 104；95 および 14；95 および 25；95 および 97；95 および 98；95 および 99；95 および 100；95 および 101；95 および 102；95 および 103；95 および 104；96 および 14；96 および 25；96 および 97；96 および 98；96 および 99；96 および 100；96 および 101；96 および 102；96 および 103；96 および 104；105 および 14；105 および 25；105 および 97；105 および 98；105 および 99；105 および 100；105 および 101；105 および 102；105 および 103；105 および 104；106 および 14；106 および 25；106 および 97；106 および 98；106 および 99；106 および 100；106 および 101；106 および 102；106 および 103；106 および 104；107 および 14；107 および 25；107 および 97；107 および 98；107 および 99；107 および 100；107 および 101；107 および 102；107 および 103；107 および 104；108 および 14；108 および 25；108 および 97；108 および 98；108 および 99；108 および 100；108 および 101；108 および 102；108 および 103；108 および 104；109 および 14；109 および 25；109 および 97；109 および 98；109 および 99；109 および 100；109 および 101；109 および 102；109 および 103；109 および 104；110 および 14；110 および 25；110 および 97；110 および 98；110 および 99；110 および 100；110 および 101；110 および 102；110 および 103；110 および 104；111 および 14；111 および 25；111 および 97；111 および 98；111 および 99；111 および 100；111 および 101；111 および 102；111 および 103；111 および 104；112 および 14；112 および 25；112 および 97；112 および 98；112 および 99；112 および 100；112 および 101；112 および 102；112 および 103；112 および 104；113 および 14；113 および 25；113 および 97；113 および 98；113 および 99；113 および 100；113 および 101；113 および 102；113 および 103；113 および 104；114 および 14；114 および 25；114 および 97；114 および 98；114 および 99；114 および 100；114 および 101；114 および 102；114 および 103；114 および 104；115 および 14；115 および 25；115 および 97；115 および 98；115 および 99；115 および 100；115 および 101；115 および 102；115 および 103；115 および 104；116 および 14；116 および 25；116 および 97；116 および 98；116 および 99；116 および 100；116 および 101；116 および 102；116 および 103；116 および 104；117 および 14；117 および 25；117 および 97；117 および 98；117 および 99；117 および 100；117 および 101；117 および 102；117 および 103；117 および 104；118 および 14；118 および 25；118 および 97；118 および 98；118 および 99；118 および 100；118 および 101；118 および 102；118 および 103；118 および 104；120 および 14；120 および 25；120 および 97；120 および 98；120 および 99；120 および 100；120 および 101；120 および 102；120 および 103；120 および 104；121 および 14

; 1 2 1 および 2 5 ; 1 2 1 および 9 7 ; 1 2 1 および 9 8 ; 1 2 1 および 9 9 ; 1 2 1
 および 1 0 0 ; 1 2 1 および 1 0 1 ; 1 2 1 および 1 0 2 ; 1 2 1 および 1 0 3 ; 1 2 1
 および 1 0 4 ; 1 2 2 および 1 4 ; 1 2 2 および 2 5 ; 1 2 2 および 9 7 ; 1 2 2 および
 9 8 ; 1 2 2 および 9 9 ; 1 2 2 および 1 0 0 ; 1 2 2 および 1 0 1 ; 1 2 2 および 1 0
 2 ; 1 2 2 および 1 0 3 ; 1 2 2 および 1 0 4 ; 1 2 3 および 1 4 ; 1 2 3 および 2 5 ;
 1 2 3 および 9 7 ; 1 2 3 および 9 8 ; 1 2 3 および 9 9 ; 1 2 3 および 1 0 0 ; 1 2 3
 および 1 0 1 ; 1 2 3 および 1 0 2 ; 1 2 3 および 1 0 3 ; 1 2 3 および 1 0 4 ; 1 2 5
 および 1 4 ; 1 2 5 および 2 5 ; 1 2 5 および 9 7 ; 1 2 5 および 9 8 ; 1 2 5 および 9
 9 ; 1 2 5 および 1 0 0 ; 1 2 5 および 1 0 1 ; 1 2 5 および 1 0 2 ; 1 2 5 および 1 0
 3 ; 1 2 5 および 1 0 4 ; 1 2 6 および 1 4 ; 1 2 6 および 2 5 ; 1 2 6 および 9 7 ; 1
 2 6 および 9 8 ; 1 2 6 および 9 9 ; 1 2 6 および 1 0 0 ; 1 2 6 および 1 0 1 ; 1 2 6
 および 1 0 2 ; 1 2 6 および 1 0 3 ; 1 2 6 および 1 0 4 ; 1 2 7 および 1 4 ; 1 2 7 お
 よび 2 5 ; 1 2 7 および 9 7 ; 1 2 7 および 9 8 ; 1 2 7 および 9 9 ; 1 2 7 および 1 0
 0 ; 1 2 7 および 1 0 1 ; 1 2 7 および 1 0 2 ; 1 2 7 および 1 0 3 ; 1 2 7 および 1 0
 4 ; 1 2 8 および 1 4 ; 1 2 8 および 2 5 ; 1 2 8 および 9 7 ; 1 2 8 および 9 8 ; 1 2
 8 および 9 9 ; 1 2 8 および 1 0 0 ; 1 2 8 および 1 0 1 ; 1 2 8 および 1 0 2 ; 1 2 8
 および 1 0 3 ; 1 2 8 および 1 0 4 ; 4 0 8 および 1 4 ; 4 0 8 および 2 5 ; 4 0 8 およ
 び 9 7 ; 4 0 8 および 9 8 ; 4 0 8 および 9 9 ; 4 0 8 および 1 0 0 ; 4 0 8 および 1 0
 1 ; 4 0 8 および 1 0 2 ; 4 0 8 および 1 0 3 ; 4 0 8 および 1 0 4 ; 4 0 9 および 1 4
 ; 4 0 9 および 2 5 ; 4 0 9 および 9 7 ; 4 0 9 および 9 8 ; 4 0 9 および 9 9 ; 4 0 9
 および 1 0 0 ; 4 0 9 および 1 0 1 ; 4 0 9 および 1 0 2 ; 4 0 9 および 1 0 3 ; 4 0 9
 および 1 0 4 ; 4 1 0 および 1 4 ; 4 1 0 および 2 5 ; 4 1 0 および 9 7 ; 4 1 0 および
 9 8 ; 4 1 0 および 9 9 ; 4 1 0 および 1 0 0 ; 4 1 0 および 1 0 1 ; 4 1 0 および 1 0
 2 ; 4 1 0 および 1 0 3 ; 4 1 0 および 1 0 4 ; 4 1 1 および 1 4 ; 4 1 1 および 2 5 ;
 4 1 1 および 9 7 ; 4 1 1 および 9 8 ; 4 1 1 および 9 9 ; 4 1 1 および 1 0 0 ; 4 1 1
 および 1 0 1 ; 4 1 1 および 1 0 2 ; 4 1 1 および 1 0 3 ; 4 1 1 および 1 0 4 ; 4 1 2
 および 1 4 ; 4 1 2 および 2 5 ; 4 1 2 および 9 7 ; 4 1 2 および 9 8 ; 4 1 2 および 9
 9 ; 4 1 2 および 1 0 0 ; 4 1 2 および 1 0 1 ; 4 1 2 および 1 0 2 ; 4 1 2 および 1 0
 3 ; 4 1 2 および 1 0 4 ; 4 1 3 および 1 4 ; 4 1 3 および 2 5 ; 4 1 3 および 9 7 ; 4
 1 3 および 9 8 ; 4 1 3 および 9 9 ; 4 1 3 および 1 0 0 ; 4 1 3 および 1 0 1 ; 4 1 3
 および 1 0 2 ; 4 1 3 および 1 0 3 ; 4 1 3 および 1 0 4 ; 4 1 4 および 1 4 ; 4 1 4 お
 よび 2 5 ; 4 1 4 および 9 7 ; 4 1 4 および 9 8 ; 4 1 4 および 9 9 ; 4 1 4 および 1 0
 0 ; 4 1 4 および 1 0 1 ; 4 1 4 および 1 0 2 ; 4 1 4 および 1 0 3 ; 4 1 4 および 1 0
 4 ; 4 1 5 および 1 4 ; 4 1 5 および 2 5 ; 4 1 5 および 9 7 ; 4 1 5 および 9 8 ; 4 1
 5 および 9 9 ; 4 1 5 および 1 0 0 ; 4 1 5 および 1 0 1 ; 4 1 5 および 1 0 2 ; 4 1 5
 および 1 0 3 ; または 4 1 5 および 1 0 4 に記載のアミノ酸配列を含む、請求項 3 1 また
 は 3 2 に記載の単離された T C R。

【請求項 3 4】

前記 鎖および前記 鎖が、それぞれ配列番号 1 3 および 1 4 ; 1 3 および 2 5 ; 1 0
 5 および 1 4 ; 1 0 5 および 2 5 ; 1 1 0 および 1 4 ; 1 1 0 および 2 5 ; 1 1 5 および
 1 4 ; 1 1 5 および 2 5 ; 1 2 0 および 1 4 ; 1 2 0 および 2 5 ; 1 2 5 および 1 4 ; 1
 2 5 および 2 5 ; 4 0 8 および 1 4 ; 4 0 8 および 2 5 ; 4 1 2 および 1 4 ; または 4 1
 2 および 2 5 に記載のアミノ酸配列を含む、請求項 3 3 に記載の単離された T C R。

【請求項 3 5】

前記 鎖および前記 鎖が、それぞれ配列番号 1 3 および 1 4 ; 1 0 5 および 1 4 ; 1
 1 0 および 1 4 ; 1 1 5 および 1 4 ; 1 2 0 および 1 4 ; 1 2 5 および 1 4 ; 4 0 8 およ
 び 1 4 ; または 4 1 2 および 1 4 に記載のアミノ酸配列を含む、請求項 3 3 に記載の単離
 された T C R。

【請求項 3 6】

前記 T C R が、配列番号 1 または 2 に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに結合する

、請求項 3 1 ~ 3 5 のいずれか一項に記載の単離された T C R。

【請求項 3 7】

配列番号 1 または 2 に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに結合する T 細胞受容体 (T C R) の 鎖可変領域 (V) および 鎖可変領域 (V) を含むポリペプチドであって、前記 V が、相補性決定領域 C D R 3 を含み、前記 C D R 3 が、配列番号 6 1、6 2、6 3、6 4、または 6 5 に記載のアミノ酸配列を含む、ポリペプチド。

【請求項 3 8】

前記 C D R 3 が、配列番号 6 4 または 6 5 に記載のアミノ酸配列を含む、請求項 3 7 に記載のポリペプチド。

【請求項 3 9】

前記 C D R 3 が、配列番号 7 および 3 9 ~ 6 0 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 3 7 または 3 8 に記載のポリペプチド。

【請求項 4 0】

前記 C D R 3 が、配列番号 7、3 9、4 0、4 3、4 5、4 7、4 9、および 5 4 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 3 7 ~ 3 9 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 4 1】

前記 V が、それぞれ配列番号 5 および 6 に記載のアミノ酸配列を含む C D R 1 および C D R 2 を含む、請求項 3 7 ~ 4 0 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 4 2】

前記 V が、それぞれ配列番号 5、6、および 7 ; 5、6、および 3 9 ; 5、6、および 4 0 ; 5、6、および 4 1 ; 5、6、および 4 2 ; 5、6、および 4 3 ; 5、6、および 4 4 ; 5、6、および 4 5 ; 5、6、および 4 6 ; 5、6、および 4 7 ; 5、6、および 4 8 ; 5、6、および 4 9 ; 5、6、および 5 0 ; 5、6、および 5 1 ; 5、6、および 5 2 ; 5、6、および 5 3 ; 5、6、および 5 4 ; 5、6、および 5 5 ; 5、6、および 5 6 ; 5、6、および 5 7 ; 5、6、および 5 8 ; 5、6、および 5 9 ; または 5、6、および 6 0 に記載のアミノ酸配列を含む C D R 1、C D R 2、および C D R 3 を含む、請求項 3 7 ~ 4 1 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 4 3】

前記 V が、配列番号 8 7 ~ 9 1 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 3 7 ~ 4 2 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 4 4】

前記 V が、配列番号 3 および 6 6 ~ 8 6 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 3 7 ~ 4 3 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 4 5】

前記 V が、配列番号 3、6 6、6 9、7 1、7 3、7 5、および 8 0 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 4 4 に記載のポリペプチド。

【請求項 4 6】

配列番号 1 3、9 3 ~ 9 6、1 0 5 ~ 1 1 8、1 2 0 ~ 1 2 3、1 2 5 ~ 1 2 8、および 4 0 8 ~ 4 1 5 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む 鎖を含む、請求項 3 7 ~ 4 5 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 4 7】

配列番号 1 3、1 0 5、1 1 0、1 1 5、1 2 0、1 2 5、4 0 8、および 4 1 2 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む 鎖を含む、請求項 4 6 に記載のポリペプチド。

【請求項 4 8】

前記 V が、C D R 3 を含み、前記 C D R 3 が、配列番号 1 0 に記載のアミノ酸配列を含む、請求項 3 7 ~ 4 7 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 4 9】

前記 V が、それぞれ配列番号 8 および 9 に記載のアミノ酸配列を含む C D R 1 およ

10

20

30

40

50

び C D R 2 を含む、請求項 4 8 に記載のポリペプチド。

【請求項 5 0】

前記 V が、配列番号 4 に記載のアミノ酸配列を含む、請求項 4 8 または 4 9 に記載のポリペプチド。

【請求項 5 1】

配列番号 1 4、2 5、および 9 7 ~ 1 0 4 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む鎖を含む、請求項 4 8 ~ 5 0 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 5 2】

配列番号 1 または 2 に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに結合する T C R の V および V を含むポリペプチドであって、前記 V が、相補性決定領域 C D R 3 を含み、前記 C D R 3 が、配列番号 1 0 に記載のアミノ酸配列を含む、ポリペプチド。

10

【請求項 5 3】

前記 V が、それぞれ配列番号 8 および 9 に記載のアミノ酸配列を含む C D R 1 および C D R 2 を含む、請求項 5 2 に記載のポリペプチド。

【請求項 5 4】

前記 V が、配列番号 4 に記載のアミノ酸配列を含む、請求項 5 2 または 5 3 に記載のポリペプチド。

【請求項 5 5】

配列番号 1 4、2 5、および 9 7 ~ 1 0 4 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む鎖を含む、請求項 5 2 ~ 5 4 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

20

【請求項 5 6】

配列番号 1 または 2 に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに結合する T C R の V および V を含むポリペプチドであって、前記 V が、配列番号 1 8 に記載のアミノ酸配列に対して少なくとも 7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 9 %、または 1 0 0 % 同一であるアミノ酸配列を含む、ポリペプチド。

【請求項 5 7】

前記 V が、配列番号 1 8 に記載のアミノ酸配列を含む、請求項 5 6 に記載のポリペプチド。

【請求項 5 8】

前記 V が、配列番号 1 9 に記載のアミノ酸配列に対して少なくとも 7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 9 %、または 1 0 0 % 同一であるアミノ酸配列を含む、請求項 5 6 または 5 7 に記載のポリペプチド。

30

【請求項 5 9】

前記 V が、配列番号 1 9 に記載のアミノ酸配列を含む、請求項 5 8 に記載のポリペプチド。

【請求項 6 0】

配列番号 1 または 2 に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに結合する T C R の V および V を含むポリペプチドであって、前記 V が、配列番号 1 9 に記載のアミノ酸配列に対して少なくとも 7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 9 %、または 1 0 0 % 同一であるアミノ酸配列を含む、ポリペプチド。

40

【請求項 6 1】

前記 V が、配列番号 1 9 に記載のアミノ酸配列を含む、請求項 6 0 に記載のポリペプチド。

【請求項 6 2】

前記 V が、C D R 1、C D R 2、および C D R 3 を含み、前記 V が、C D R 1、C D R 2、および C D R 3 を含み、前記 C D R 1、C D R 2、C D R 3、C D R 1、C D R 2、および C D R 3 が、それぞれ配列番号 5、6、7、8、9、および 1 0；5、6、3 9、8、9、および 1 0；5、6、4 0、8、9、および 1 0；5、6、4 1、8、9、および 1 0；5、6、4 2、8、9、および 1 0；5、6、4 3、8、9、および 1 0；5、6、4 4、8、9、および 1 0；5、6、4 5、8、9、

50

および 10 ; 5、6、46、8、9、および 10 ; 5、6、47、8、9、および 10 ; 5、6、48、8、9、および 10 ; 5、6、49、8、9、および 10 ; 5、6、50、8、9、および 10 ; 5、6、51、8、9、および 10 ; 5、6、52、8、9、および 10 ; 5、6、53、8、9、および 10 ; 5、6、54、8、9、および 10 ; 5、6、55、8、9、および 10 ; 5、6、56、8、9、および 10 ; 5、6、57、8、9、および 10 ; 5、6、58、8、9、および 10 ; 5、6、59、8、9、および 10 ; または 5、6、60、8、9、および 10 に記載のアミノ酸配列を含む、請求項 37 ~ 61 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 63】

TCR の V および V を含むポリペプチドであって、前記 V が、相補性決定領域 CDR1、CDR2、および CDR3 を含み、前記 V が、CDR1、CDR2、および CDR3 を含み、前記 CDR1、CDR2、CDR3、CDR1、CDR2、および CDR3 が、それぞれ配列番号 5、6、7、8、9、および 10 ; 5、6、39、8、9、および 10 ; 5、6、40、8、9、および 10 ; 5、6、41、8、9、および 10 ; 5、6、42、8、9、および 10 ; 5、6、43、8、9、および 10 ; 5、6、44、8、9、および 10 ; 5、6、45、8、9、および 10 ; 5、6、46、8、9、および 10 ; 5、6、47、8、9、および 10 ; 5、6、48、8、9、および 10 ; 5、6、49、8、9、および 10 ; 5、6、50、8、9、および 10 ; 5、6、51、8、9、および 10 ; 5、6、52、8、9、および 10 ; 5、6、53、8、9、および 10 ; 5、6、54、8、9、および 10 ; 5、6、55、8、9、および 10 ; 5、6、56、8、9、および 10 ; 5、6、57、8、9、および 10 ; 5、6、58、8、9、および 10 ; 5、6、59、8、9、および 10 ; または 5、6、60、8、9、および 10 に記載のアミノ酸配列を含む、ポリペプチド。

【請求項 64】

前記 V および V が、それぞれ配列番号 3 および 4、66 および 4、67 および 4、68 および 4、69 および 4、70 および 4、71 および 4、72 および 4、73 および 4、74 および 4、75 および 4、76 および 4、77 および 4、78 および 4、79 および 4、80 および 4、81 および 4、82 および 4、83 および 4、84 および 4、85 および 4、または 86 および 4 に記載のアミノ酸配列を含む、請求項 63 に記載のポリペプチド。

【請求項 65】

配列番号 15、26、または 92 に記載のアミノ酸配列を含む 鎖定常領域を含む 鎖を含む、請求項 37 ~ 45 および 48 ~ 62 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 66】

配列番号 16 または 17 に記載のアミノ酸配列を含む 鎖定常領域を含む 鎖を含む、請求項 37 ~ 50、52 ~ 54、および 56 ~ 64 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 67】

TCR の 鎖 および 鎖 を含むポリペプチドであって、前記 鎖 が、配列番号 13、93 ~ 96、105 ~ 118、120 ~ 123、125 ~ 128、および 408 ~ 415 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み、前記 鎖 が、配列番号 14、25、および 97 ~ 104 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、ポリペプチド。

【請求項 68】

前記 鎖 が、配列番号 13、105、110、115、120、125、408、および 412 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み、前記 鎖 が、配列番号 14、25、および 97 ~ 104 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 67 に記載のポリペプチド。

【請求項 69】

前記 鎖 が、配列番号 13、105、110、115、120、125、408、および 412 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み、前記 鎖 が、配列番号 14、9

10

20

30

40

50

7、99、101、および103からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項67または68に記載のポリペプチド。

【請求項70】

前記鎖および前記鎖が、それぞれ配列番号13および14；13および25；13および97；13および98；13および99；13および100；13および101；13および102；13および103；13および104；93および14；93および25；93および97；93および98；93および99；93および100；93および101；93および102；93および103；93および104；94および14；94および25；94および97；94および98；94および99；94および100；94および101；94および102；94および103；94および104；95および14；95および25；95および97；95および98；95および99；95および100；95および101；95および102；95および103；95および104；96および14；96および25；96および97；96および98；96および99；96および100；96および101；96および102；96および103；96および104；105および14；105および25；105および97；105および98；105および99；105および100；105および101；105および102；105および103；105および104；106および14；106および25；106および97；106および98；106および99；106および100；106および101；106および102；106および103；106および104；107および14；107および25；107および97；107および98；107および99；107および100；107および101；107および102；107および103；107および104；108および14；108および25；108および97；108および98；108および99；108および100；108および101；108および102；108および103；108および104；109および14；109および25；109および97；109および98；109および99；109および100；109および101；109および102；109および103；109および104；110および14；110および25；110および97；110および98；110および99；110および100；110および101；110および102；110および103；110および104；111および14；111および25；111および97；111および98；111および99；111および100；111および101；111および102；111および103；111および104；112および14；112および25；112および97；112および98；112および99；112および100；112および101；112および102；112および103；112および104；113および14；113および25；113および97；113および98；113および99；113および100；113および101；113および102；113および103；113および104；114および14；114および25；114および97；114および98；114および99；114および100；114および101；114および102；114および103；114および104；115および14；115および25；115および97；115および98；115および99；115および100；115および101；115および102；115および103；115および104；116および14；116および25；116および97；116および98；116および99；116および100；116および101；116および102；116および103；116および104；117および14；117および25；117および97；117および98；117および99；117および100；117および101；117および102；117および103；117および104；118および14；118および25；118および97；118および98；118および99；118および100；118および101；118および102；118および103；118および104；120および14；120および25；120および97；120および98；120および99；120および100；120および101；120および102；120および103；120および104；121および14

; 1 2 1 および 2 5 ; 1 2 1 および 9 7 ; 1 2 1 および 9 8 ; 1 2 1 および 9 9 ; 1 2 1
 および 1 0 0 ; 1 2 1 および 1 0 1 ; 1 2 1 および 1 0 2 ; 1 2 1 および 1 0 3 ; 1 2 1
 および 1 0 4 ; 1 2 2 および 1 4 ; 1 2 2 および 2 5 ; 1 2 2 および 9 7 ; 1 2 2 および
 9 8 ; 1 2 2 および 9 9 ; 1 2 2 および 1 0 0 ; 1 2 2 および 1 0 1 ; 1 2 2 および 1 0
 2 ; 1 2 2 および 1 0 3 ; 1 2 2 および 1 0 4 ; 1 2 3 および 1 4 ; 1 2 3 および 2 5 ;
 1 2 3 および 9 7 ; 1 2 3 および 9 8 ; 1 2 3 および 9 9 ; 1 2 3 および 1 0 0 ; 1 2 3
 および 1 0 1 ; 1 2 3 および 1 0 2 ; 1 2 3 および 1 0 3 ; 1 2 3 および 1 0 4 ; 1 2 5
 および 1 4 ; 1 2 5 および 2 5 ; 1 2 5 および 9 7 ; 1 2 5 および 9 8 ; 1 2 5 および 9
 9 ; 1 2 5 および 1 0 0 ; 1 2 5 および 1 0 1 ; 1 2 5 および 1 0 2 ; 1 2 5 および 1 0
 3 ; 1 2 5 および 1 0 4 ; 1 2 6 および 1 4 ; 1 2 6 および 2 5 ; 1 2 6 および 9 7 ; 1
 2 6 および 9 8 ; 1 2 6 および 9 9 ; 1 2 6 および 1 0 0 ; 1 2 6 および 1 0 1 ; 1 2 6
 および 1 0 2 ; 1 2 6 および 1 0 3 ; 1 2 6 および 1 0 4 ; 1 2 7 および 1 4 ; 1 2 7 お
 よび 2 5 ; 1 2 7 および 9 7 ; 1 2 7 および 9 8 ; 1 2 7 および 9 9 ; 1 2 7 および 1 0
 0 ; 1 2 7 および 1 0 1 ; 1 2 7 および 1 0 2 ; 1 2 7 および 1 0 3 ; 1 2 7 および 1 0
 4 ; 1 2 8 および 1 4 ; 1 2 8 および 2 5 ; 1 2 8 および 9 7 ; 1 2 8 および 9 8 ; 1 2
 8 および 9 9 ; 1 2 8 および 1 0 0 ; 1 2 8 および 1 0 1 ; 1 2 8 および 1 0 2 ; 1 2 8
 および 1 0 3 ; 1 2 8 および 1 0 4 ; 4 0 8 および 1 4 ; 4 0 8 および 2 5 ; 4 0 8 およ
 び 9 7 ; 4 0 8 および 9 8 ; 4 0 8 および 9 9 ; 4 0 8 および 1 0 0 ; 4 0 8 および 1 0
 1 ; 4 0 8 および 1 0 2 ; 4 0 8 および 1 0 3 ; 4 0 8 および 1 0 4 ; 4 0 9 および 1 4
 ; 4 0 9 および 2 5 ; 4 0 9 および 9 7 ; 4 0 9 および 9 8 ; 4 0 9 および 9 9 ; 4 0 9
 および 1 0 0 ; 4 0 9 および 1 0 1 ; 4 0 9 および 1 0 2 ; 4 0 9 および 1 0 3 ; 4 0 9
 および 1 0 4 ; 4 1 0 および 1 4 ; 4 1 0 および 2 5 ; 4 1 0 および 9 7 ; 4 1 0 および
 9 8 ; 4 1 0 および 9 9 ; 4 1 0 および 1 0 0 ; 4 1 0 および 1 0 1 ; 4 1 0 および 1 0
 2 ; 4 1 0 および 1 0 3 ; 4 1 0 および 1 0 4 ; 4 1 1 および 1 4 ; 4 1 1 および 2 5 ;
 4 1 1 および 9 7 ; 4 1 1 および 9 8 ; 4 1 1 および 9 9 ; 4 1 1 および 1 0 0 ; 4 1 1
 および 1 0 1 ; 4 1 1 および 1 0 2 ; 4 1 1 および 1 0 3 ; 4 1 1 および 1 0 4 ; 4 1 2
 および 1 4 ; 4 1 2 および 2 5 ; 4 1 2 および 9 7 ; 4 1 2 および 9 8 ; 4 1 2 および 9
 9 ; 4 1 2 および 1 0 0 ; 4 1 2 および 1 0 1 ; 4 1 2 および 1 0 2 ; 4 1 2 および 1 0
 3 ; 4 1 2 および 1 0 4 ; 4 1 3 および 1 4 ; 4 1 3 および 2 5 ; 4 1 3 および 9 7 ; 4
 1 3 および 9 8 ; 4 1 3 および 9 9 ; 4 1 3 および 1 0 0 ; 4 1 3 および 1 0 1 ; 4 1 3
 および 1 0 2 ; 4 1 3 および 1 0 3 ; 4 1 3 および 1 0 4 ; 4 1 4 および 1 4 ; 4 1 4 お
 よび 2 5 ; 4 1 4 および 9 7 ; 4 1 4 および 9 8 ; 4 1 4 および 9 9 ; 4 1 4 および 1 0
 0 ; 4 1 4 および 1 0 1 ; 4 1 4 および 1 0 2 ; 4 1 4 および 1 0 3 ; 4 1 4 および 1 0
 4 ; 4 1 5 および 1 4 ; 4 1 5 および 2 5 ; 4 1 5 および 9 7 ; 4 1 5 および 9 8 ; 4 1
 5 および 9 9 ; 4 1 5 および 1 0 0 ; 4 1 5 および 1 0 1 ; 4 1 5 および 1 0 2 ; 4 1 5
 および 1 0 3 ; または 4 1 5 および 1 0 4 に記載のアミノ酸配列を含む、請求項 3 7 ~ 6
 9 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 7 1】

前記 鎖および前記 鎖が、それぞれ配列番号 1 3 および 1 4 ; 1 3 および 2 5 ; 1 0
 5 および 1 4 ; 1 0 5 および 2 5 ; 1 1 0 および 1 4 ; 1 1 0 および 2 5 ; 1 1 5 および
 1 4 ; 1 1 5 および 2 5 ; 1 2 0 および 1 4 ; 1 2 0 および 2 5 ; 1 2 5 および 1 4 ; 1
 2 5 および 2 5 ; 4 0 8 および 1 4 ; 4 0 8 および 2 5 ; 4 1 2 および 1 4 ; または 4 1
 2 および 2 5 に記載のアミノ酸配列を含む、請求項 7 0 に記載のポリペプチド。

【請求項 7 2】

前記 鎖および前記 鎖が、それぞれ配列番号 1 3 および 1 4 ; 1 0 5 および 1 4 ; 1
 1 0 および 1 4 ; 1 1 5 および 1 4 ; 1 2 0 および 1 4 ; 1 2 5 および 1 4 ; 4 0 8 およ
 び 1 4 ; または 4 1 2 および 1 4 に記載のアミノ酸配列を含む、請求項 3 7 ~ 7 1 のいづ
 れか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 7 3】

前記 T C R が、配列番号 1 または 2 に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに結合する

、請求項 6 1 ~ 7 2 に記載のポリペプチド。

【請求項 7 4】

1 つの鎖および 1 つの鎖のみを含む、請求項 3 7 ~ 7 3 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 7 5】

前記鎖が、前記鎖の N 末端である、請求項 7 4 に記載のポリペプチド。

【請求項 7 6】

前記鎖が、前記鎖の C 末端である、請求項 7 4 に記載のポリペプチド。

【請求項 7 7】

前記鎖と前記鎖との間にペプチドリンカーを更に含む、請求項 3 7 ~ 7 6 のいずれか一項に記載のポリペプチド。 10

【請求項 7 8】

前記リンカーが、タンパク質分解切断部位を含む、請求項 7 7 に記載のポリペプチド。

【請求項 7 9】

前記タンパク質分解切断部位が、フーリン切断部位および / または 2 A 切断部位を含む、請求項 7 8 に記載のポリペプチド。

【請求項 8 0】

前記フーリン切断部位が、配列番号 2 9 ~ 3 1 および 1 3 1 ~ 1 3 3 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 7 9 に記載のポリペプチド。

【請求項 8 1】

前記フーリン切断部位が、配列番号 1 3 2 に記載のアミノ酸配列を含む、請求項 8 0 に記載のポリペプチド。 20

【請求項 8 2】

前記 2 A 切断部位が、配列番号 3 2 ~ 3 8、1 3 0、および 1 3 4 ~ 1 4 0 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 7 9 に記載のポリペプチド。

【請求項 8 3】

前記 2 A 切断部位が、豚テシオウイルス - 1 2 A (P 2 A) 切断部位を含む、請求項 7 9 に記載のポリペプチド。

【請求項 8 4】

前記 P 2 A 切断部位が、配列番号 3 3 または 1 3 4 に記載のアミノ酸配列を含む、請求項 8 3 に記載のポリペプチド。 30

【請求項 8 5】

前記タンパク質分解切断部位が、フーリン切断部位および 2 A 切断部位を含む、請求項 7 8 ~ 8 4 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 8 6】

前記フーリン切断部位が、配列番号 1 3 2 に記載のアミノ酸配列を含み、前記 2 A 切断部位が、配列番号 3 3 または 1 3 4 に記載のアミノ酸配列を含む、請求項 8 5 に記載のポリペプチド。

【請求項 8 7】

前記ポリペプチドの C 末端に G l y - S e r を更に含む、請求項 3 7 ~ 8 6 のいずれか一項に記載のポリペプチド。 40

【請求項 8 8】

配列番号 2 8、1 4 1 ~ 1 4 3、1 5 8 ~ 1 6 1、1 7 6 ~ 1 7 9、1 9 4、1 9 6、2 1 2、2 1 4、2 3 0、2 3 2、2 4 8、2 5 0、4 1 6、および 4 1 7 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 3 7 ~ 7 5 および 7 7 ~ 8 7 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 8 9】

i) 配列番号 2 8、1 5 8、1 7 6、1 9 4、2 1 2、2 3 0、2 4 8、および 4 1 6 ;
i i) 配列番号 1 4 1、1 5 9、および 1 7 7 ; または 50

i i i) 配列番号 142、160、178、196、214、232、250、および 417 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 88 に記載のポリペプチド。

【請求項 90】

配列番号 146 ~ 149、152 ~ 155、164 ~ 167、170 ~ 173、182 ~ 185、188 ~ 191、200、202、206、208、218、220、224、226、236、238、242、244、254、256、260、262、および 418 ~ 421 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 37 ~ 76 および 78 ~ 87 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 91】

i) 配列番号 146、164、182、200、218、236、254、および 418 ;

i i) 配列番号 147、165、および 183 ;

i i i) 配列番号 148、166、184、202、220、238、256、および 419 ;

i v) 配列番号 149、167、および 185 ;

v) 配列番号 152、170、188、206、224、242、260、および 420 ;

v i) 配列番号 153、171、および 189 ;

v i i) 配列番号 154、172、190、208、226、244、262、および 421 ; または

v i i i) 配列番号 155、173、および 191 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 90 に記載のポリペプチド。

【請求項 92】

前記 TCR がヒト TCR である、請求項 1 ~ 91 のいずれか一項に記載の単離された TCR またはポリペプチド。

【請求項 93】

前記 TCR が完全長 TCR、可溶性 TCR、または単鎖 TCR である、請求項 1 ~ 92 のいずれか一項に記載の単離された TCR またはポリペプチド。

【請求項 94】

前記ペプチドが、HLA-A*0201 との関連において呈される、請求項 1 ~ 93 のいずれか一項に記載の単離された TCR またはポリペプチド。

【請求項 95】

前記 TCR が、T 細胞の表面上で発現され、前記 T 細胞が、HLA-A*0201 との関連において呈される前記ペプチドを提示する第 2 の細胞と共培養されると活性化される、請求項 1 ~ 94 のいずれか一項に記載の単離された TCR またはポリペプチド。

【請求項 96】

前記 T 細胞が、HLA-A*0201 との関連において呈される前記ペプチドを提示する前記第 2 の細胞と共培養されると、(a) 増加した CD69 表面発現、(b) 増加した CD25 表面発現、(c) 増加した CD107a 表面発現、(d) 増加した IFN 分泌、または (e) 増加した活性化 T 細胞核内因子 (NFAT) 活性化を示す、請求項 95 に記載の単離された TCR またはポリペプチド。

【請求項 97】

前記 T 細胞が、HLA-A*0201 との関連において呈される前記ペプチドを提示する前記第 2 の細胞のアポトーシスまたは死を誘導する、請求項 95 または 96 に記載の単離された TCR またはポリペプチド。

【請求項 98】

前記 TCR または前記ポリペプチドが、エフェクター部分にコンジュゲートされている、請求項 1 ~ 97 のいずれか一項に記載の単離された TCR またはポリペプチド。

【請求項 99】

10

20

30

40

50

前記エフェクター部分が、細胞毒性剤、細胞増殖抑制剤、毒素、放射性核種、検出可能な標識、または結合部分である、請求項 98 に記載の単離された T C R またはポリペプチド。

【請求項 100】

前記結合部分が抗体である、請求項 99 に記載の単離された T C R またはポリペプチド。

【請求項 101】

前記結合部分が抗体 F c 領域である、請求項 99 に記載の単離された T C R またはポリペプチド。

【請求項 102】

単離されたポリヌクレオチドであって、請求項 1 ~ 36 および 92 ~ 101 のいずれか一項に記載の T C R の

10

(a) V をコードする第 1 の核酸配列および / もしくは V をコードする第 2 の核酸配列、または

(b) 鎖をコードする第 1 の核酸配列および / もしくは 鎖をコードする第 2 の核酸配列を含み、

任意選択で、前記第 1 および第 2 の核酸配列がフレーム内にある、単離されたポリヌクレオチド。

【請求項 103】

前記第 1 の核酸配列が、前記第 2 の核酸配列の 5 ' である、請求項 102 に記載のポリヌクレオチド。

20

【請求項 104】

前記第 1 の核酸配列が、前記第 2 の核酸配列の 3 ' である、請求項 102 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 105】

前記第 1 と第 2 の核酸配列との間にペプチドリinker をコードする第 3 の核酸配列を含み、前記第 1、第 2、および第 3 の核酸配列がフレーム内にある、請求項 102 ~ 104 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 106】

前記リンカーが、タンパク質分解切断部位を含む、請求項 105 に記載のポリヌクレオチド。

30

【請求項 107】

前記タンパク質分解切断部位が、フリーリン切断部位および / または 2 A 切断部位を含む、請求項 106 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 108】

前記フリーリン切断部位が、配列番号 29 ~ 31 および 131 ~ 133 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 107 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 109】

前記フリーリン切断部位が、配列番号 132 に記載のアミノ酸配列を含む、請求項 108 に記載のポリヌクレオチド。

40

【請求項 110】

前記 2 A 切断部位が、配列番号 32 ~ 38、130、および 134 ~ 140 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 107 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 111】

前記 2 A 切断部位が、豚テシオウイルス - 1 2 A (P 2 A) 切断部位を含む、請求項 110 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 112】

前記 P 2 A 切断部位が、配列番号 33 または 134 に記載のアミノ酸配列を含む、請求項 111 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 113】

50

前記タンパク質分解切断部位が、フーリン切断部位および 2 A 切断部位を含む、請求項 1 0 7 ~ 1 1 2 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 1 1 4】

前記フーリン切断部位が、配列番号 1 3 2 に記載のアミノ酸配列を含み、前記 2 A 切断部位が、配列番号 3 3 または 1 3 4 に記載のアミノ酸配列を含む、請求項 1 1 3 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 1 1 5】

前記第 1 および第 2 の核酸配列の G l y - S e r 3 ' をコードする核酸配列を更に含む、請求項 1 0 2 ~ 1 1 4 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 1 1 6】

配列番号 2 8、1 4 1 ~ 1 4 3、1 5 8 ~ 1 6 1、1 7 6 ~ 1 7 9、1 9 4、1 9 6、2 1 2、2 1 4、2 3 0、2 3 2、2 4 8、2 5 0、4 1 6、および 4 1 7 からなる群から選択されるアミノ酸配列をコードする、請求項 1 0 2、1 0 3、および 1 0 5 ~ 1 1 5 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 1 1 7】

i) 配列番号 2 8、1 5 8、1 7 6、1 9 4、2 1 2、2 3 0、2 4 8、および 4 1 6 ;

i i) 配列番号 1 4 1、1 5 9、および 1 7 7 ; または

i i i) 配列番号 1 4 2、1 6 0、1 7 8、1 9 6、2 1 4、2 3 2、2 5 0、および 4 1 7 からなる群から選択されるアミノ酸配列をコードする、請求項 1 1 6 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 1 1 8】

配列番号 1 4 6 ~ 1 4 9、1 5 2 ~ 1 5 5、1 6 4 ~ 1 6 7、1 7 0 ~ 1 7 3、1 8 2 ~ 1 8 5、1 8 8 ~ 1 9 1、2 0 0、2 0 2、2 0 6、2 0 8、2 1 8、2 2 0、2 2 4、2 2 6、2 3 6、2 3 8、2 4 2、2 4 4、2 5 4、2 5 6、2 6 0、2 6 2、および 4 1 8 ~ 4 2 1 からなる群から選択されるアミノ酸配列をコードする、請求項 1 0 2 および 1 0 4 ~ 1 1 5 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 1 1 9】

i) 配列番号 1 4 6、1 6 4、1 8 2、2 0 0、2 1 8、2 3 6、2 5 4、および 4 1 8 ;

i i) 配列番号 1 4 7、1 6 5、および 1 8 3

i i i) 配列番号 1 4 8、1 6 6、1 8 4、2 0 2、2 2 0、2 3 8、2 5 6、および 4 1 9 ;

i v) 配列番号 1 4 9、1 6 7、および 1 8 5 ;

v) 配列番号 1 5 2、1 7 0、1 8 8、2 0 6、2 2 4、2 4 2、2 6 0、および 4 2 0 ;

v i) 配列番号 1 5 3、1 7 1、および 1 8 9 ;

v i i) 配列番号 1 5 4、1 7 2、1 9 0、2 0 8、2 2 6、2 4 4、2 6 2、および 4 2 1 ; または

v i i i) 配列番号 1 5 5、1 7 3、および 1 9 1 からなる群から選択されるアミノ酸配列をコードする、請求項 1 1 8 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 1 2 0】

請求項 3 7 ~ 1 0 1 のいずれか一項に記載のポリペプチドをコードする、単離されたポリヌクレオチド。

【請求項 1 2 1】

請求項 1 0 2 ~ 1 2 0 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチドを含む、単離されたベクター。

【請求項 1 2 2】

前記ベクターが、レンチウイルスベクター、レトロウイルスベクター、アデノウイルスベクター、アデノ関連ウイルスベクター、およびバキュロウイルスベクターからなる群か

10

20

30

40

50

ら選択されるウイルスベクターである、請求項 1 2 1 に記載の単離されたベクター。

【請求項 1 2 3】

請求項 1 0 2 ~ 1 2 0 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド、または請求項 1 2 1 もしくは 1 2 2 に記載のベクターを含む、操作された細胞。

【請求項 1 2 4】

請求項 1 ~ 3 6 および 9 2 ~ 1 0 1 のいずれか一項に記載の T C R を、前記細胞表面上に提示する、操作された細胞。

【請求項 1 2 5】

前記細胞が前記 T C R を発現する、請求項 1 2 4 に記載の操作された細胞。

【請求項 1 2 6】

前記細胞がヒトリンパ球である、請求項 1 2 3 ~ 1 2 5 のいずれか一項に記載の操作された細胞。

【請求項 1 2 7】

前記細胞が、T細胞、CD8⁺T細胞、CD4⁺T細胞、ナチュラルキラーT(NK T)細胞、インバリアントナチュラルキラーT(iNK T)細胞、粘膜関連インバリアントT(MA i T)細胞、およびナチュラルキラー(NK)細胞からなる群から選択される、請求項 1 2 3 ~ 1 2 6 のいずれか一項に記載の操作された細胞。

【請求項 1 2 8】

請求項 1 ~ 3 6 および 9 2 ~ 1 0 1 のいずれか一項に記載の単離された T C R、請求項 3 7 ~ 1 0 1 のいずれか一項に記載のポリペプチド、請求項 1 0 2 ~ 1 2 0 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド、請求項 1 2 1 もしくは 1 2 2 に記載のベクター、または請求項 1 2 3 ~ 1 2 7 のいずれか一項に記載の操作された細胞と、薬学的に許容される担体と、を含む、薬学的組成物。

【請求項 1 2 9】

配列番号 1 または 2 に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに結合する T C R を産生する方法であって、前記ポリヌクレオチドが発現され、かつ前記 T C R が産生されるように、請求項 1 2 3 ~ 1 2 7 のいずれか一項に記載の操作された細胞を培養することを含む、方法。

【請求項 1 3 0】

請求項 1 2 9 に記載の方法により産生される、単離された T C R。

【請求項 1 3 1】

配列番号 1 または 2 に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに結合する T C R を発現する操作された細胞を産生する方法であって、細胞を、請求項 1 2 1 または 1 2 2 に記載のベクターと、前記ベクターの前記細胞内への導入を可能にする条件下で接触させることを含む、方法。

【請求項 1 3 2】

前記細胞がヒトリンパ球である、請求項 1 3 1 に記載の方法。

【請求項 1 3 3】

前記細胞が、T細胞、CD8⁺T細胞、CD4⁺T細胞、ナチュラルキラーT(NK T)細胞、インバリアントナチュラルキラーT(iNK T)細胞、粘膜関連インバリアントT(MA i T)細胞、およびナチュラルキラー(NK)細胞からなる群から選択される、請求項 1 3 1 または 1 3 2 に記載の方法。

【請求項 1 3 4】

対象において、配列番号 1 または 2 に記載のアミノ酸配列からなるペプチドを提示する細胞に対して免疫応答を誘導する方法であって、有効量の、請求項 1 ~ 3 6 および 9 2 ~ 1 0 1 のいずれか一項に記載の単離された T C R、請求項 3 7 ~ 1 0 1 のいずれか一項に記載のポリペプチド、請求項 1 0 2 ~ 1 2 0 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド、請求項 1 2 1 もしくは 1 2 2 に記載のベクター、請求項 1 2 3 ~ 1 2 7 のいずれか一項に記載の操作された細胞、または請求項 1 2 8 に記載の薬学的組成物を前記対象に投与することを含む、方法。

10

20

30

40

50

【請求項 1 3 5】

対象における癌を治療する方法であって、有効量の、請求項 1 ~ 3 6 および 9 2 ~ 1 0 1 のいずれか一項に記載の単離された T C R、請求項 3 7 ~ 1 0 1 のいずれか一項に記載のポリペプチド、請求項 1 0 2 ~ 1 2 0 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド、請求項 1 2 1 もしくは 1 2 2 に記載のベクター、請求項 1 2 3 ~ 1 2 7 のいずれか一項に記載の操作された細胞、または請求項 1 2 8 に記載の薬学的組成物を前記対象に投与することを含む、方法。

【請求項 1 3 6】

前記 T C R、ポリヌクレオチド、ベクター、操作された細胞、または薬学的組成物が、静脈内投与される、請求項 1 3 4 または 1 3 5 に記載の方法。

10

【請求項 1 3 7】

追加の治療薬を前記対象に投与することを更に含む、請求項 1 3 4 ~ 1 3 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 3 8】

前記追加の治療薬が、化学療法薬、放射線療法薬、またはチェックポイント標的薬である、請求項 1 3 7 に記載の方法。

【請求項 1 3 9】

前記チェックポイント標的薬が、アンタゴニスト抗 P D - 1 抗体、アンタゴニスト抗 P D - L 1 抗体、アンタゴニスト抗 P D - L 2 抗体、アンタゴニスト抗 C T L A - 4 抗体、アンタゴニスト抗 T I M - 3 抗体、アンタゴニスト抗 L A G - 3 抗体、アンタゴニスト抗 C E A C A M 1 抗体、アンタゴニスト抗 T I G I T 抗体、アゴニスト抗 C D 1 3 7 抗体、アゴニスト抗 G I T R 抗体、およびアゴニスト抗 O X 4 0 抗体からなる群から選択される、請求項 1 3 8 に記載の方法。

20

【請求項 1 4 0】

前記追加の治療薬が、抗 P D - 1 抗体であり、任意選択で、前記抗 P D - 1 抗体が、ペムブロリズマブまたはニボルマブである、請求項 1 3 7 に記載の方法。

【請求項 1 4 1】

前記追加の治療薬が、インドールアミン - 2 , 3 - ジオキシゲナーゼ (I D O) の阻害剤である、請求項 1 3 7 に記載の方法。

30

【請求項 1 4 2】

前記阻害剤が、エパカドスタット、F 0 0 1 2 8 7、インドキシモド、および N L G 9 1 9 からなる群から選択される、請求項 1 4 1 に記載の方法。

【請求項 1 4 3】

前記阻害剤がエパカドスタットである、請求項 1 4 2 に記載の方法。

【請求項 1 4 4】

前記追加の治療薬がワクチンである、請求項 1 3 7 に記載の方法。

【請求項 1 4 5】

前記ワクチンが、抗原ペプチドと複合体形成された熱ショックタンパク質を含む熱ショックタンパク質ペプチド複合体 (H S P P C) を含む、請求項 1 4 4 に記載の方法。

40

【請求項 1 4 6】

前記熱ショックタンパク質が、h s c 7 0 であり、腫瘍関連抗原ペプチドと複合体形成されている、請求項 1 4 5 に記載の方法。

【請求項 1 4 7】

前記熱ショックタンパク質が、g p 9 6 であり、腫瘍関連抗原ペプチドと複合体形成され、前記 H S P P C が、対象から得られた腫瘍に由来する、請求項 1 4 6 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願

本出願は、2 0 1 7 年 1 月 1 3 日に提出された米国仮出願第 6 2 / 4 4 6 , 0 8 4 号の

50

利益を主張し、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0002】

本開示は、NY-ESO-1ペプチドに結合するT細胞受容体(TCR)およびその使用方法に関する。

【背景技術】

【0003】

NY-ESO-1は、癌/精巢抗原1Aまたは1B(CTAG1AまたはCTAG1B)遺伝子によりコードされる腫瘍関連抗原である。それは、グリシン豊富N末端領域および疎水性C末端領域を有する細胞質タンパク質である。NY-ESO-1は、生殖細胞において発現されるが、正常な体細胞組織においては発現されない。NY-ESO-1の異常発現は、黒色腫、前立腺癌、多発性骨髄腫、乳癌、および肺癌などの多くの種類の腫瘍において特定されている。その腫瘍特異的発現プロファイルを考慮して、NY-ESO-1は、癌療法の標的として非常に有望である。

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

したがって、当該技術分野において、NY-ESO-1を発現する癌細胞を認識し、これらの細胞に対して免疫応答を指向することができる新規組成物の必要性が存在する。

【課題を解決するための手段】

【0005】

本開示は、TCR(例えば、NY-ESO-1に結合するTCR)、これらのTCRを含む細胞および薬学的組成物、これらのTCRをコードする核酸、これらのTCRを作製するための発現ベクターおよび宿主細胞、ならびにこれらのTCRを使用して対象を治療する方法を提供する。本明細書に開示されるTCRは、NY-ESO-1を発現する癌細胞に対して免疫応答を指向し、したがって、対象におけるNY-ESO-1発現癌を治療するのに特に有用である。

20

【0006】

したがって、一態様では、本開示は、配列番号1または2に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに結合する単離されたT細胞受容体(TCR)を提供し、このTCRは、相補性決定領域CDR3を含む鎖可変領域(V)を含み、CDR3は、配列番号61、62、63、64、または65に記載のアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、CDR3は、配列番号64または65に記載のアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、CDR3は、配列番号7および39~60からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、CDR3は、配列番号7、39、40、43、45、47、49、および54からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む。

30

【0007】

ある特定の実施形態では、Vは、それぞれ配列番号5および6に記載のアミノ酸配列を含むCDR1およびCDR2を含む。ある特定の実施形態では、Vは、それぞれ配列番号5、6、および7; 5、6、および39; 5、6、および40; 5、6、および41; 5、6、および42; 5、6、および43; 5、6、および44; 5、6、および45; 5、6、および46; 5、6、および47; 5、6、および48; 5、6、および49; 5、6、および50; 5、6、および51; 5、6、および52; 5、6、および53; 5、6、および54; 5、6、および55; 5、6、および56; 5、6、および57; 5、6、および58; 5、6、および59; または5、6、および60に記載のアミノ酸配列を含むCDR1、CDR2、およびCDR3を含む。ある特定の実施形態では、Vは、配列番号87~91からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、Vは、配列番号3および66~86からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、Vは、配列番号3、66、69、71、73、75、および80からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、単離されたTCRは、配列番号13、93~96、105~118、120

40

50

～ 1 2 3、1 2 5～1 2 8、および 4 0 8～4 1 5 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む 鎖を含む。ある特定の実施形態では、単離された T C R は、配列番号 1 3、1 0 5、1 1 0、1 1 5、1 2 0、1 2 5、4 0 8、および 4 1 2 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む 鎖を含む。

【 0 0 0 8 】

ある特定の実施形態では、T C R は、C D R 3 を含む 鎖可変領域 (V) を含み、C D R 3 は、配列番号 1 0 に記載のアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、V は、それぞれ配列番号 8 および 9 に記載のアミノ酸配列を含む C D R 1 および C D R 2 を含む。ある特定の実施形態では、V は、配列番号 4 に記載のアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、単離された T C R は、配列番号 1 4、2 5、および 9 7～1 0 4 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む 鎖を含む。

10

【 0 0 0 9 】

別の態様では、本開示は、配列番号 1 または 2 に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに結合する単離された T 細胞受容体 (T C R) を提供し、この T C R は、相補性決定領域 C D R 3 を含む 鎖可変領域 (V) を含み、C D R 3 は、配列番号 1 0 に記載のアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、V は、それぞれ配列番号 8 および 9 に記載のアミノ酸配列を含む C D R 1 および C D R 2 を含む。ある特定の実施形態では、V は、配列番号 4 に記載のアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、単離された T C R は、配列番号 1 4、2 5、および 9 7～1 0 4 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む 鎖を含む。

20

【 0 0 1 0 】

別の態様では、本開示は、配列番号 1 または 2 に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに結合する単離された T 細胞受容体 (T C R) を提供し、この T C R は、配列番号 1 8 に記載のアミノ酸配列に対して少なくとも 7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 9 %、または 1 0 0 % 同一であるアミノ酸配列を含む 鎖可変領域 (V) を含む。ある特定の実施形態では、V は、配列番号 1 8 に記載のアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、T C R は、配列番号 1 9 に記載のアミノ酸配列に対して少なくとも 7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 9 %、または 1 0 0 % 同一であるアミノ酸配列を含む 鎖可変領域 (V) を含む。ある特定の実施形態では、V は、配列番号 1 9 に記載のアミノ酸配列を含む。

30

【 0 0 1 1 】

別の態様では、本開示は、配列番号 1 または 2 に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに結合する単離された T 細胞受容体 (T C R) を提供し、この T C R は、配列番号 1 9 に記載のアミノ酸配列に対して少なくとも 7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 9 %、または 1 0 0 % 同一であるアミノ酸配列を含む 鎖可変領域 (V) を含む。ある特定の実施形態では、V は、配列番号 1 9 に記載のアミノ酸配列を含む。

【 0 0 1 2 】

本明細書に開示される T C R の任意の態様のある特定の実施形態では、T C R は、C D R 1、C D R 2、および C D R 3 を含む 鎖可変領域 (V) と、C D R 1、C D R 2、および C D R 3 を含む 鎖可変領域 (V) と、を含み、C D R 1、C D R 2、C D R 3、C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、それぞれ配列番号 5、6、7、8、9、および 1 0；5、6、3 9、8、9、および 1 0；5、6、4 0、8、9、および 1 0；5、6、4 1、8、9、および 1 0；5、6、4 2、8、9、および 1 0；5、6、4 3、8、9、および 1 0；5、6、4 4、8、9、および 1 0；5、6、4 5、8、9、および 1 0；5、6、4 6、8、9、および 1 0；5、6、4 7、8、9、および 1 0；5、6、4 8、8、9、および 1 0；5、6、4 9、8、9、および 1 0；5、6、5 0、8、9、および 1 0；5、6、5 1、8、9、および 1 0；5、6、5 2、8、9、および 1 0；5、6、5 3、8、9、および 1 0；5、6、5 4、8、9、および 1 0；5、6、5 5、8、9、および 1 0；5、6、5 6、8、9、および 1 0；5、6、5 7、8、9、および 1 0；5、6、5 8、8、9、および 1 0；5、6、

40

50

５９、８、９、および１０；または５、６、６０、８、９、および１０に記載のアミノ酸配列を含む。

【００１３】

別の態様では、本開示は、相補性決定領域ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３を含む鎖可変領域（Ｖ）と、ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３を含む鎖可変領域（Ｖ）と、を含む、単離されたＴＣＲを提供し、ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、ＣＤＲ３、ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３は、それぞれ配列番号５、６、７、８、９、および１０；５、６、３９、８、９、および１０；５、６、４０、８、９、および１０；５、６、４１、８、９、および１０；５、６、４２、８、９、および１０；５、６、４３、８、９、および１０；５、６、４４、８、９、および１０；５、６、４５、８、９、および１０；５、６、４６、８、９、および１０；５、６、４７、８、９、および１０；５、６、４８、８、９、および１０；５、６、４９、８、９、および１０；５、６、５０、８、９、および１０；５、６、５１、８、９、および１０；５、６、５２、８、９、および１０；５、６、５３、８、９、および１０；５、６、５４、８、９、および１０；５、６、５５、８、９、および１０；５、６、５６、８、９、および１０；５、６、５７、８、９、および１０；５、６、５８、８、９、および１０；５、６、５９、８、９、および１０；または５、６、６０、８、９、および１０に記載のアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、ＶおよびＶは、それぞれ配列番号３および４、６６および４、６７および４、６８および４、６９および４、７０および４、７１および４、７２および４、７３および４、７４および４、７５および４、７６および４、７７および４、７８および４、７９および４、８０および４、８１および４、８２および４、８３および４、８４および４、８５および４、または８６および４に記載のアミノ酸配列を含む。

10

20

【００１４】

ある特定の実施形態では、ＴＣＲは、配列番号１５、２６、または９２に記載のアミノ酸配列を含む鎖定常領域を含む鎖を含む。ある特定の実施形態では、鎖定常領域は、配列番号２６に記載のアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、ＴＣＲは、配列番号１６または１７に記載のアミノ酸配列を含む鎖定常領域を含む鎖を含む。ある特定の実施形態では、鎖定常領域は、配列番号１６に記載のアミノ酸配列を含む。

【００１５】

別の態様では、本開示は、鎖および鎖を含む単離されたＴＣＲを提供し、鎖は、配列番号１３、９３～９６、１０５～１１８、１２０～１２３、１２５～１２８、および４０８～４１５からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み、鎖は、配列番号１４、２５、および９７～１０４からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、鎖は、配列番号１３、１０５、１１０、１１５、１２０、１２５、４０８、および４１２からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み、鎖は、配列番号１４、２５、および９７～１０４からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む。

30

【００１６】

本明細書に開示されるＴＣＲの任意の態様のある特定の実施形態では、鎖および鎖は、それぞれ配列番号１３および１４；１３および２５；１３および９７；１３および９８；１３および９９；１３および１００；１３および１０１；１３および１０２；１３および１０３；１３および１０４；９３および１４；９３および２５；９３および９７；９３および９８；９３および９９；９３および１００；９３および１０１；９３および１０２；９３および１０３；９３および１０４；９４および１４；９４および２５；９４および９７；９４および９８；９４および９９；９４および１００；９４および１０１；９４および１０２；９４および１０３；９４および１０４；９５および１４；９５および２５；９５および９７；９５および９８；９５および９９；９５および１００；９５および１０１；９５および１０２；９５および１０３；９５および１０４；９６および１４；９６および２５；９６および９７；９６および９８；９６および９９；９６および１００；９６および１０１；９６および１０２；９６および１０３；９６および１０４；１０５および１４；１０５および２５；１０５および９７；１０５および９８；１０５および９９；

40

50

1 0 5 および 1 0 0 ; 1 0 5 および 1 0 1 ; 1 0 5 および 1 0 2 ; 1 0 5 および 1 0 3 ;
 1 0 5 および 1 0 4 ; 1 0 6 および 1 4 ; 1 0 6 および 2 5 ; 1 0 6 および 9 7 ; 1 0 6
 および 9 8 ; 1 0 6 および 9 9 ; 1 0 6 および 1 0 0 ; 1 0 6 および 1 0 1 ; 1 0 6 およ
 び 1 0 2 ; 1 0 6 および 1 0 3 ; 1 0 6 および 1 0 4 ; 1 0 7 および 1 4 ; 1 0 7 および
 2 5 ; 1 0 7 および 9 7 ; 1 0 7 および 9 8 ; 1 0 7 および 9 9 ; 1 0 7 および 1 0 0 ;
 1 0 7 および 1 0 1 ; 1 0 7 および 1 0 2 ; 1 0 7 および 1 0 3 ; 1 0 7 および 1 0 4 ;
 1 0 8 および 1 4 ; 1 0 8 および 2 5 ; 1 0 8 および 9 7 ; 1 0 8 および 9 8 ; 1 0 8 お
 よび 9 9 ; 1 0 8 および 1 0 0 ; 1 0 8 および 1 0 1 ; 1 0 8 および 1 0 2 ; 1 0 8 およ
 び 1 0 3 ; 1 0 8 および 1 0 4 ; 1 0 9 および 1 4 ; 1 0 9 および 2 5 ; 1 0 9 および 9
 7 ; 1 0 9 および 9 8 ; 1 0 9 および 9 9 ; 1 0 9 および 1 0 0 ; 1 0 9 および 1 0 1 ; 10
 1 0 9 および 1 0 2 ; 1 0 9 および 1 0 3 ; 1 0 9 および 1 0 4 ; 1 1 0 および 1 4 ; 1
 1 0 および 2 5 ; 1 1 0 および 9 7 ; 1 1 0 および 9 8 ; 1 1 0 および 9 9 ; 1 1 0 およ
 び 1 0 0 ; 1 1 0 および 1 0 1 ; 1 1 0 および 1 0 2 ; 1 1 0 および 1 0 3 ; 1 1 0 およ
 び 1 0 4 ; 1 1 1 および 1 4 ; 1 1 1 および 2 5 ; 1 1 1 および 9 7 ; 1 1 1 および 9 8
 ; 1 1 1 および 9 9 ; 1 1 1 および 1 0 0 ; 1 1 1 および 1 0 1 ; 1 1 1 および 1 0 2 ;
 1 1 1 および 1 0 3 ; 1 1 1 および 1 0 4 ; 1 1 2 および 1 4 ; 1 1 2 および 2 5 ; 1 1
 2 および 9 7 ; 1 1 2 および 9 8 ; 1 1 2 および 9 9 ; 1 1 2 および 1 0 0 ; 1 1 2 およ
 び 1 0 1 ; 1 1 2 および 1 0 2 ; 1 1 2 および 1 0 3 ; 1 1 2 および 1 0 4 ; 1 1 3 およ
 び 1 4 ; 1 1 3 および 2 5 ; 1 1 3 および 9 7 ; 1 1 3 および 9 8 ; 1 1 3 および 9 9 ;
 1 1 3 および 1 0 0 ; 1 1 3 および 1 0 1 ; 1 1 3 および 1 0 2 ; 1 1 3 および 1 0 3 ; 20
 1 1 3 および 1 0 4 ; 1 1 4 および 1 4 ; 1 1 4 および 2 5 ; 1 1 4 および 9 7 ; 1 1 4
 および 9 8 ; 1 1 4 および 9 9 ; 1 1 4 および 1 0 0 ; 1 1 4 および 1 0 1 ; 1 1 4 およ
 び 1 0 2 ; 1 1 4 および 1 0 3 ; 1 1 4 および 1 0 4 ; 1 1 5 および 1 4 ; 1 1 5 および
 2 5 ; 1 1 5 および 9 7 ; 1 1 5 および 9 8 ; 1 1 5 および 9 9 ; 1 1 5 および 1 0 0 ;
 1 1 5 および 1 0 1 ; 1 1 5 および 1 0 2 ; 1 1 5 および 1 0 3 ; 1 1 5 および 1 0 4 ;
 1 1 6 および 1 4 ; 1 1 6 および 2 5 ; 1 1 6 および 9 7 ; 1 1 6 および 9 8 ; 1 1 6 お
 よび 9 9 ; 1 1 6 および 1 0 0 ; 1 1 6 および 1 0 1 ; 1 1 6 および 1 0 2 ; 1 1 6 およ
 び 1 0 3 ; 1 1 6 および 1 0 4 ; 1 1 7 および 1 4 ; 1 1 7 および 2 5 ; 1 1 7 および 9
 7 ; 1 1 7 および 9 8 ; 1 1 7 および 9 9 ; 1 1 7 および 1 0 0 ; 1 1 7 および 1 0 1 ;
 1 1 7 および 1 0 2 ; 1 1 7 および 1 0 3 ; 1 1 7 および 1 0 4 ; 1 1 8 および 1 4 ; 1
 1 8 および 2 5 ; 1 1 8 および 9 7 ; 1 1 8 および 9 8 ; 1 1 8 および 9 9 ; 1 1 8 およ
 び 1 0 0 ; 1 1 8 および 1 0 1 ; 1 1 8 および 1 0 2 ; 1 1 8 および 1 0 3 ; 1 1 8 およ
 び 1 0 4 ; 1 2 0 および 1 4 ; 1 2 0 および 2 5 ; 1 2 0 および 9 7 ; 1 2 0 および 9 8
 ; 1 2 0 および 9 9 ; 1 2 0 および 1 0 0 ; 1 2 0 および 1 0 1 ; 1 2 0 および 1 0 2 ;
 1 2 0 および 1 0 3 ; 1 2 0 および 1 0 4 ; 1 2 1 および 1 4 ; 1 2 1 および 2 5 ; 1 2
 1 および 9 7 ; 1 2 1 および 9 8 ; 1 2 1 および 9 9 ; 1 2 1 および 1 0 0 ; 1 2 1 およ
 び 1 0 1 ; 1 2 1 および 1 0 2 ; 1 2 1 および 1 0 3 ; 1 2 1 および 1 0 4 ; 1 2 2 およ
 び 1 4 ; 1 2 2 および 2 5 ; 1 2 2 および 9 7 ; 1 2 2 および 9 8 ; 1 2 2 および 9 9 ;
 1 2 2 および 1 0 0 ; 1 2 2 および 1 0 1 ; 1 2 2 および 1 0 2 ; 1 2 2 および 1 0 3 ;
 1 2 2 および 1 0 4 ; 1 2 3 および 1 4 ; 1 2 3 および 2 5 ; 1 2 3 および 9 7 ; 1 2 3
 および 9 8 ; 1 2 3 および 9 9 ; 1 2 3 および 1 0 0 ; 1 2 3 および 1 0 1 ; 1 2 3 およ
 び 1 0 2 ; 1 2 3 および 1 0 3 ; 1 2 3 および 1 0 4 ; 1 2 5 および 1 4 ; 1 2 5 および
 2 5 ; 1 2 5 および 9 7 ; 1 2 5 および 9 8 ; 1 2 5 および 9 9 ; 1 2 5 および 1 0 0 ;
 1 2 5 および 1 0 1 ; 1 2 5 および 1 0 2 ; 1 2 5 および 1 0 3 ; 1 2 5 および 1 0 4 ;
 1 2 6 および 1 4 ; 1 2 6 および 2 5 ; 1 2 6 および 9 7 ; 1 2 6 および 9 8 ; 1 2 6 お
 よび 9 9 ; 1 2 6 および 1 0 0 ; 1 2 6 および 1 0 1 ; 1 2 6 および 1 0 2 ; 1 2 6 およ
 び 1 0 3 ; 1 2 6 および 1 0 4 ; 1 2 7 および 1 4 ; 1 2 7 および 2 5 ; 1 2 7 および 9
 7 ; 1 2 7 および 9 8 ; 1 2 7 および 9 9 ; 1 2 7 および 1 0 0 ; 1 2 7 および 1 0 1 ;
 1 2 7 および 1 0 2 ; 1 2 7 および 1 0 3 ; 1 2 7 および 1 0 4 ; 1 2 8 および 1 4 ; 1
 2 8 および 2 5 ; 1 2 8 および 9 7 ; 1 2 8 および 9 8 ; 1 2 8 および 9 9 ; 1 2 8 およ

10

20

30

40

50

び 1 0 0 ; 1 2 8 および 1 0 1 ; 1 2 8 および 1 0 2 ; 1 2 8 および 1 0 3 ; 1 2 8 およ
 び 1 0 4 ; 4 0 8 および 1 4 ; 4 0 8 および 2 5 ; 4 0 8 および 9 7 ; 4 0 8 および 9 8
 ; 4 0 8 および 9 9 ; 4 0 8 および 1 0 0 ; 4 0 8 および 1 0 1 ; 4 0 8 および 1 0 2 ;
 4 0 8 および 1 0 3 ; 4 0 8 および 1 0 4 ; 4 0 9 および 1 4 ; 4 0 9 および 2 5 ; 4 0
 9 および 9 7 ; 4 0 9 および 9 8 ; 4 0 9 および 9 9 ; 4 0 9 および 1 0 0 ; 4 0 9 およ
 び 1 0 1 ; 4 0 9 および 1 0 2 ; 4 0 9 および 1 0 3 ; 4 0 9 および 1 0 4 ; 4 1 0 およ
 び 1 4 ; 4 1 0 および 2 5 ; 4 1 0 および 9 7 ; 4 1 0 および 9 8 ; 4 1 0 および 9 9 ;
 4 1 0 および 1 0 0 ; 4 1 0 および 1 0 1 ; 4 1 0 および 1 0 2 ; 4 1 0 および 1 0 3 ;
 4 1 0 および 1 0 4 ; 4 1 1 および 1 4 ; 4 1 1 および 2 5 ; 4 1 1 および 9 7 ; 4 1 1
 および 9 8 ; 4 1 1 および 9 9 ; 4 1 1 および 1 0 0 ; 4 1 1 および 1 0 1 ; 4 1 1 およ
 び 1 0 2 ; 4 1 1 および 1 0 3 ; 4 1 1 および 1 0 4 ; 4 1 2 および 1 4 ; 4 1 2 および
 2 5 ; 4 1 2 および 9 7 ; 4 1 2 および 9 8 ; 4 1 2 および 9 9 ; 4 1 2 および 1 0 0 ;
 4 1 2 および 1 0 1 ; 4 1 2 および 1 0 2 ; 4 1 2 および 1 0 3 ; 4 1 2 および 1 0 4 ;
 4 1 3 および 1 4 ; 4 1 3 および 2 5 ; 4 1 3 および 9 7 ; 4 1 3 および 9 8 ; 4 1 3 お
 よび 9 9 ; 4 1 3 および 1 0 0 ; 4 1 3 および 1 0 1 ; 4 1 3 および 1 0 2 ; 4 1 3 およ
 び 1 0 3 ; 4 1 3 および 1 0 4 ; 4 1 4 および 1 4 ; 4 1 4 および 2 5 ; 4 1 4 および 9
 7 ; 4 1 4 および 9 8 ; 4 1 4 および 9 9 ; 4 1 4 および 1 0 0 ; 4 1 4 および 1 0 1 ;
 4 1 4 および 1 0 2 ; 4 1 4 および 1 0 3 ; 4 1 4 および 1 0 4 ; 4 1 5 および 1 4 ; 4
 1 5 および 2 5 ; 4 1 5 および 9 7 ; 4 1 5 および 9 8 ; 4 1 5 および 9 9 ; 4 1 5 およ
 び 1 0 0 ; 4 1 5 および 1 0 1 ; 4 1 5 および 1 0 2 ; 4 1 5 および 1 0 3 ; または 4 1
 5 および 1 0 4 に記載のアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、鎖および鎖
 は、それぞれ配列番号 1 3 および 1 4 ; 1 3 および 2 5 ; 1 0 5 および 1 4 ; 1 0 5 およ
 び 2 5 ; 1 1 0 および 1 4 ; 1 1 0 および 2 5 ; 1 1 5 および 1 4 ; 1 1 5 および 2 5 ;
 1 2 0 および 1 4 ; 1 2 0 および 2 5 ; 1 2 5 および 1 4 ; 1 2 5 および 2 5 ; 4 0 8 お
 よび 1 4 ; 4 0 8 および 2 5 ; 4 1 2 および 1 4 ; または 4 1 2 および 2 5 に記載のアミ
 ノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、鎖および鎖は、それぞれ配列番号 1 3 お
 よび 1 4 ; 1 0 5 および 1 4 ; 1 1 0 および 1 4 ; 1 1 5 および 1 4 ; 1 2 0 および 1 4
 ; 1 2 5 および 1 4 ; 4 0 8 および 1 4 ; または 4 1 2 および 1 4 に記載のアミノ酸配列
 を含む。ある特定の実施形態では、TCR は、配列番号 1 または 2 に記載のアミノ酸配列
 からなるペプチドに結合する。

【0017】

別の態様では、本開示は、配列番号 1 または 2 に記載のアミノ酸配列からなるペプチド
 に結合する T 細胞受容体 (TCR) の鎖可変領域 (V) および鎖可変領域 (V)
 を含むポリペプチドを提供し、V は、相補性決定領域 CDR3 を含み、CDR3 は
 、配列番号 6 1、6 2、6 3、6 4、または 6 5 に記載のアミノ酸配列を含む。ある特定
 の実施形態では、CDR3 は、配列番号 6 4 または 6 5 に記載のアミノ酸配列を含む。
 ある特定の態様では、CDR3 は、配列番号 7 および 3 9 ~ 6 0 からなる群から選
 択されるアミノ酸配列を含む。ある特定の態様では、CDR3 は、配列番号 7、3
 9、4 0、4 3、4 5、4 7、4 9、および 5 4 からなる群から選択されるアミノ酸配列
 を含む。

【0018】

ある特定の態様では、V は、それぞれ配列番号 5 および 6 に記載のアミノ酸配列
 を含む CDR1 および CDR2 を含む。ある特定の態様では、V は、それぞれ
 配列番号 5、6、および 7 ; 5、6、および 3 9 ; 5、6、および 4 0 ; 5、6、および
 4 1 ; 5、6、および 4 2 ; 5、6、および 4 3 ; 5、6、および 4 4 ; 5、6、および
 4 5 ; 5、6、および 4 6 ; 5、6、および 4 7 ; 5、6、および 4 8 ; 5、6、および
 4 9 ; 5、6、および 5 0 ; 5、6、および 5 1 ; 5、6、および 5 2 ; 5、6、および
 5 3 ; 5、6、および 5 4 ; 5、6、および 5 5 ; 5、6、および 5 6 ; 5、6、および
 5 7 ; 5、6、および 5 8 ; 5、6、および 5 9 ; または 5、6、および 6 0 に記載のア
 ミノ酸配列を含む CDR1、CDR2、および CDR3 を含む。ある特定の態様では、

態では、V は、配列番号 87～91 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、V は、配列番号 3 および 66～86 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、V は、配列番号 3、66、69、71、73、75、および 80 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、ポリペプチドは、配列番号 13、93～96、105～118、120～123、125～128、および 408～415 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む鎖を含む。ある特定の実施形態では、ポリペプチドは、配列番号 13、105、110、115、120、125、408、および 412 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む鎖を含む。

【0019】

ある特定の実施形態では、V は、CDR3 を含み、CDR3 は、配列番号 10 に記載のアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、V は、それぞれ配列番号 8 および 9 に記載のアミノ酸配列を含む CDR1 および CDR2 を含み。ある特定の実施形態では、V は、配列番号 4 に記載のアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、ポリペプチドは、配列番号 14、25、および 97～104 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む鎖を含む。

【0020】

別の態様では、本開示は、配列番号 1 または 2 に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに結合する TCR の V および V を含むポリペプチドを提供し、V は、相補性決定領域 CDR3 を含み、CDR3 は、配列番号 10 に記載のアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、V は、それぞれ配列番号 8 および 9 に記載のアミノ酸配列を含む CDR1 および CDR2 を含み。ある特定の実施形態では、V は、配列番号 4 に記載のアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、ポリペプチドは、配列番号 14、25、および 97～104 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む鎖を含む。

【0021】

別の態様では、本開示は、配列番号 1 または 2 に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに結合する TCR の V および V を含むポリペプチドを提供し、V は、配列番号 18 に記載のアミノ酸配列に対して少なくとも 75%、80%、85%、90%、95%、99%、または 100% 同一であるアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、V は、配列番号 18 に記載のアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、V は、配列番号 19 に記載のアミノ酸配列に対して少なくとも 75%、80%、85%、90%、95%、99%、または 100% 同一であるアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、V は、配列番号 19 に記載のアミノ酸配列を含む。

【0022】

別の態様では、本開示は、配列番号 1 または 2 に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに結合する TCR の V および V を含むポリペプチドを提供し、V は、配列番号 19 に記載のアミノ酸配列に対して少なくとも 75%、80%、85%、90%、95%、99%、または 100% 同一であるアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、V は、配列番号 19 に記載のアミノ酸配列を含む。

【0023】

本明細書に開示されるポリペプチドの任意の態様のある特定の実施形態では、V は、CDR1、CDR2、および CDR3 を含み、V は、CDR1、CDR2、および CDR3 を含み、CDR1、CDR2、CDR3、CDR1、CDR2、および CDR3 は、それぞれ配列番号 5、6、7、8、9、および 10；5、6、39、8、9、および 10；5、6、40、8、9、および 10；5、6、41、8、9、および 10；5、6、42、8、9、および 10；5、6、43、8、9、および 10；5、6、44、8、9、および 10；5、6、45、8、9、および 10；5、6、46、8、9、および 10；5、6、47、8、9、および 10；5、6、48、8、9、および 10；5、6、49、8、9、および 10；5、6、50、8、9、および 10；5、6、51、8、9、および 10；5、6、52、8、9、および 10；5、6、53

10

20

30

40

50

、 8、 9、 および 10； 5、 6、 54、 8、 9、 および 10； 5、 6、 55、 8、 9、 および 10； 5、 6、 56、 8、 9、 および 10； 5、 6、 57、 8、 9、 および 10； 5、 6、 58、 8、 9、 および 10； 5、 6、 59、 8、 9、 および 10； または 5、 6、 60、 8、 9、 および 10 に記載のアミノ酸配列を含む。

【 0 0 2 4 】

別の態様では、本開示は、TCRのV およびV を含むポリペプチドを提供し、V は、相補性決定領域CDR1、CDR2、およびCDR3を含み、V は、CDR1、CDR2、およびCDR3を含み、CDR1、CDR2、CDR3、CDR1、CDR2、およびCDR3は、それぞれ配列番号5、6、7、8、9、および10； 5、6、39、8、9、および10； 5、6、40、8、9、および10； 5、6、41、8、9、および10； 5、6、42、8、9、および10； 5、6、43、8、9、および10； 5、6、44、8、9、および10； 5、6、45、8、9、および10； 5、6、46、8、9、および10； 5、6、47、8、9、および10； 5、6、48、8、9、および10； 5、6、49、8、9、および10； 5、6、50、8、9、および10； 5、6、51、8、9、および10； 5、6、52、8、9、および10； 5、6、53、8、9、および10； 5、6、54、8、9、および10； 5、6、55、8、9、および10； 5、6、56、8、9、および10； 5、6、57、8、9、および10； 5、6、58、8、9、および10； 5、6、59、8、9、および10； または5、6、60、8、9、および10に記載のアミノ酸配列を含む。ある特定の
実施形態では、V およびV は、それぞれ配列番号3および4、66および4、67お
よび4、68および4、69および4、70および4、71および4、72および4、73
および4、74および4、75および4、76および4、77および4、78および4、79
および4、80および4、81および4、82および4、83および4、84お
よび4、85および4、または86および4に記載のアミノ酸配列を含む。ある特定の
実施形態では、配列番号15、26、または92に記載のアミノ酸配列を含む鎖定常領域を
含む鎖。ある特定の実施形態では、鎖定常領域は、配列番号26に記載のアミノ酸配
列を含む。ある特定の実施形態では、ポリペプチドは、配列番号16または17に記載の
アミノ酸配列を含む鎖定常領域を含む鎖を含む。ある特定の実施形態では、鎖定常
領域は、配列番号16に記載のアミノ酸配列を含む。

【 0 0 2 5 】

前述の態様のある特定の実施形態では、鎖は、配列番号13、93～96、105～
118、120～123、125～128、および408～415からなる群から選択さ
れるアミノ酸配列を含み、鎖は、配列番号14、25、および97～104からなる群
から選択されるアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、鎖は、配列番号13、
105、110、115、120、125、408、および412からなる群から選択さ
れるアミノ酸配列を含み、鎖は、配列番号14、25、および97～104からなる群
から選択されるアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、鎖は、配列番号13、
105、110、115、120、125、408、および412からなる群から選択さ
れるアミノ酸配列を含み、鎖は、配列番号14、97、99、101、および103か
らなる群から選択されるアミノ酸配列を含む。

【 0 0 2 6 】

別の態様では、本開示は、TCRの鎖および鎖を含むポリペプチドを提供し、鎖
は、配列番号13、93～96、105～118、120～123、125～128、お
よび408～415からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み、鎖は、配列番号1
4、25、および97～104からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む。ある特定
の実施形態では、鎖は、配列番号13、105、110、115、120、125、4
08、および412からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み、鎖は、配列番号1
4、25、および97～104からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む。ある特定
の実施形態では、鎖は、配列番号13、105、110、115、120、125、4
08、および412からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み、鎖は、配列番号1

4、97、99、101、および103からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む。
【0027】

本明細書に開示されるポリペプチドの任意の態様のある特定の実施形態では、鎖および鎖は、それぞれ配列番号13および14；13および25；13および97；13および98；13および99；13および100；13および101；13および102；13および103；13および104；93および14；93および25；93および97；93および98；93および99；93および100；93および101；93および102；93および103；93および104；94および14；94および25；94および97；94および98；94および99；94および100；94および101；94および102；94および103；94および104；95および14；95および25；95および97；95および98；95および99；95および100；95および101；95および102；95および103；95および104；96および14；96および25；96および97；96および98；96および99；96および100；96および101；96および102；96および103；96および104；105および14；105および25；105および97；105および98；105および99；105および100；105および101；105および102；105および103；105および104；106および14；106および25；106および97；106および98；106および99；106および100；106および101；106および102；106および103；106および104；107および14；107および25；107および97；107および98；107および99；107および100；107および101；107および102；107および103；107および104；108および14；108および25；108および97；108および98；108および99；108および100；108および101；108および102；108および103；108および104；109および14；109および25；109および97；109および98；109および99；109および100；109および101；109および102；109および103；109および104；110および14；110および25；110および97；110および98；110および99；110および100；110および101；110および102；110および103；110および104；111および14；111および25；111および97；111および98；111および99；111および100；111および101；111および102；111および103；111および104；112および14；112および25；112および97；112および98；112および99；112および100；112および101；112および102；112および103；112および104；113および14；113および25；113および97；113および98；113および99；113および100；113および101；113および102；113および103；113および104；114および14；114および25；114および97；114および98；114および99；114および100；114および101；114および102；114および103；114および104；115および14；115および25；115および97；115および98；115および99；115および100；115および101；115および102；115および103；115および104；116および14；116および25；116および97；116および98；116および99；116および100；116および101；116および102；116および103；116および104；117および14；117および25；117および97；117および98；117および99；117および100；117および101；117および102；117および103；117および104；118および14；118および25；118および97；118および98；118および99；118および100；118および101；118および102；118および103；118および104；120および14；120および25；120および97；120および98；120および99；120および100；120および101；120および102；120および103；120および104；121および14；121および25

; 1 2 1 および 9 7 ; 1 2 1 および 9 8 ; 1 2 1 および 9 9 ; 1 2 1 および 1 0 0 ; 1 2
 1 および 1 0 1 ; 1 2 1 および 1 0 2 ; 1 2 1 および 1 0 3 ; 1 2 1 および 1 0 4 ; 1 2
 2 および 1 4 ; 1 2 2 および 2 5 ; 1 2 2 および 9 7 ; 1 2 2 および 9 8 ; 1 2 2 および
 9 9 ; 1 2 2 および 1 0 0 ; 1 2 2 および 1 0 1 ; 1 2 2 および 1 0 2 ; 1 2 2 および 1
 0 3 ; 1 2 2 および 1 0 4 ; 1 2 3 および 1 4 ; 1 2 3 および 2 5 ; 1 2 3 および 9 7 ;
 1 2 3 および 9 8 ; 1 2 3 および 9 9 ; 1 2 3 および 1 0 0 ; 1 2 3 および 1 0 1 ; 1 2
 3 および 1 0 2 ; 1 2 3 および 1 0 3 ; 1 2 3 および 1 0 4 ; 1 2 5 および 1 4 ; 1 2 5
 および 2 5 ; 1 2 5 および 9 7 ; 1 2 5 および 9 8 ; 1 2 5 および 9 9 ; 1 2 5 および 1
 0 0 ; 1 2 5 および 1 0 1 ; 1 2 5 および 1 0 2 ; 1 2 5 および 1 0 3 ; 1 2 5 および 1
 0 4 ; 1 2 6 および 1 4 ; 1 2 6 および 2 5 ; 1 2 6 および 9 7 ; 1 2 6 および 9 8 ; 1
 2 6 および 9 9 ; 1 2 6 および 1 0 0 ; 1 2 6 および 1 0 1 ; 1 2 6 および 1 0 2 ; 1 2
 6 および 1 0 3 ; 1 2 6 および 1 0 4 ; 1 2 7 および 1 4 ; 1 2 7 および 2 5 ; 1 2 7 お
 よび 9 7 ; 1 2 7 および 9 8 ; 1 2 7 および 9 9 ; 1 2 7 および 1 0 0 ; 1 2 7 および 1
 0 1 ; 1 2 7 および 1 0 2 ; 1 2 7 および 1 0 3 ; 1 2 7 および 1 0 4 ; 1 2 8 および 1
 4 ; 1 2 8 および 2 5 ; 1 2 8 および 9 7 ; 1 2 8 および 9 8 ; 1 2 8 および 9 9 ; 1 2
 8 および 1 0 0 ; 1 2 8 および 1 0 1 ; 1 2 8 および 1 0 2 ; 1 2 8 および 1 0 3 ; 1 2
 8 および 1 0 4 ; 4 0 8 および 1 4 ; 4 0 8 および 2 5 ; 4 0 8 および 9 7 ; 4 0 8 およ
 び 9 8 ; 4 0 8 および 9 9 ; 4 0 8 および 1 0 0 ; 4 0 8 および 1 0 1 ; 4 0 8 および 1
 0 2 ; 4 0 8 および 1 0 3 ; 4 0 8 および 1 0 4 ; 4 0 9 および 1 4 ; 4 0 9 および 2 5
 ; 4 0 9 および 9 7 ; 4 0 9 および 9 8 ; 4 0 9 および 9 9 ; 4 0 9 および 1 0 0 ; 4 0
 9 および 1 0 1 ; 4 0 9 および 1 0 2 ; 4 0 9 および 1 0 3 ; 4 0 9 および 1 0 4 ; 4 1
 0 および 1 4 ; 4 1 0 および 2 5 ; 4 1 0 および 9 7 ; 4 1 0 および 9 8 ; 4 1 0 および
 9 9 ; 4 1 0 および 1 0 0 ; 4 1 0 および 1 0 1 ; 4 1 0 および 1 0 2 ; 4 1 0 および 1
 0 3 ; 4 1 0 および 1 0 4 ; 4 1 1 および 1 4 ; 4 1 1 および 2 5 ; 4 1 1 および 9 7 ;
 4 1 1 および 9 8 ; 4 1 1 および 9 9 ; 4 1 1 および 1 0 0 ; 4 1 1 および 1 0 1 ; 4 1
 1 および 1 0 2 ; 4 1 1 および 1 0 3 ; 4 1 1 および 1 0 4 ; 4 1 2 および 1 4 ; 4 1 2
 および 2 5 ; 4 1 2 および 9 7 ; 4 1 2 および 9 8 ; 4 1 2 および 9 9 ; 4 1 2 および 1
 0 0 ; 4 1 2 および 1 0 1 ; 4 1 2 および 1 0 2 ; 4 1 2 および 1 0 3 ; 4 1 2 および 1
 0 4 ; 4 1 3 および 1 4 ; 4 1 3 および 2 5 ; 4 1 3 および 9 7 ; 4 1 3 および 9 8 ; 4
 1 3 および 9 9 ; 4 1 3 および 1 0 0 ; 4 1 3 および 1 0 1 ; 4 1 3 および 1 0 2 ; 4 1
 3 および 1 0 3 ; 4 1 3 および 1 0 4 ; 4 1 4 および 1 4 ; 4 1 4 および 2 5 ; 4 1 4 お
 よび 9 7 ; 4 1 4 および 9 8 ; 4 1 4 および 9 9 ; 4 1 4 および 1 0 0 ; 4 1 4 および 1
 0 1 ; 4 1 4 および 1 0 2 ; 4 1 4 および 1 0 3 ; 4 1 4 および 1 0 4 ; 4 1 5 および 1
 4 ; 4 1 5 および 2 5 ; 4 1 5 および 9 7 ; 4 1 5 および 9 8 ; 4 1 5 および 9 9 ; 4 1
 5 および 1 0 0 ; 4 1 5 および 1 0 1 ; 4 1 5 および 1 0 2 ; 4 1 5 および 1 0 3 ; また
 は 4 1 5 および 1 0 4 に記載のアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、鎖およ
 び鎖は、それぞれ配列番号 1 3 および 1 4 ; 1 3 および 2 5 ; 1 0 5 および 1 4 ; 1 0
 5 および 2 5 ; 1 1 0 および 1 4 ; 1 1 0 および 2 5 ; 1 1 5 および 1 4 ; 1 1 5 および
 2 5 ; 1 2 0 および 1 4 ; 1 2 0 および 2 5 ; 1 2 5 および 1 4 ; 1 2 5 および 2 5 ; 4
 0 8 および 1 4 ; 4 0 8 および 2 5 ; 4 1 2 および 1 4 ; または 4 1 2 および 2 5 に記載
 のアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、鎖および鎖は、それぞれ配列番号
 1 3 および 1 4 ; 1 0 5 および 1 4 ; 1 1 0 および 1 4 ; 1 1 5 および 1 4 ; 1 2 0 およ
 び 1 4 ; 1 2 5 および 1 4 ; 4 0 8 および 1 4 ; または 4 1 2 および 1 4 に記載のアミノ
 酸配列を含む。

【 0 0 2 8 】

本明細書に開示される任意のポリペプチドのある特定の実施形態では、TCRは、配列番号 1 または 2 に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに結合する。

【 0 0 2 9 】

本明細書に開示される任意のポリペプチドのある特定の実施形態では、ポリペプチドは、1 つの鎖および 1 つの鎖のみを含む。ある特定の実施形態では、鎖は、鎖の N

10

20

30

40

50

末端である。ある特定の実施形態では、鎖は、鎖のC末端である。ある特定の実施形態では、ポリペプチドは、鎖と鎖との間にペプチドリナーを更に含む。ある特定の実施形態では、リンカーは、タンパク質分解切断部位を含む。ある特定の実施形態では、タンパク質分解切断部位は、フーリン切断部位および/または2A切断部位を含む。ある特定の実施形態では、フーリン切断部位は、配列番号29～31および131～133からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、フーリン切断部位は、配列番号132に記載のアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、2A切断部位は、配列番号32～38、130、および134～140からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、2A切断部位は、豚テシオウイルス-1

10

【0030】

前述の態様のある特定の実施形態では、ポリペプチドは、ポリペプチドのC末端にGly-Serを更に含む。本開示の範囲を限定することを意図することなく、単離されたTCRまたはポリペプチドへのそのようなGly-Ser伸長は、前のクローニング工程からのクローニング痕(cloning scar)に起因し得る。

20

【0031】

ある特定の実施形態では、ポリペプチドは、配列番号28、141～143、158～161、176～179、194、196、212、214、230、232、248、250、416、および417からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む。ある特定の

(i) 配列番号28、158、176、194、212、230、248、および416；

(ii) 配列番号141、159、および177；または

(iii) 配列番号142、160、178、196、214、232、250、および417からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む。

30

【0032】

ある特定の実施形態では、ポリペプチドは、配列番号146～149、152～155、164～167、170～173、182～185、188～191、200、202、206、208、218、220、224、226、236、238、242、244、254、256、260、262、および418～421からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、ポリペプチドは、

(i) 配列番号146、164、182、200、218、236、254、および418；

(ii) 配列番号147、165、および183；

(iii) 配列番号148、166、184、202、220、238、256、および419；

40

(iv) 配列番号149、167、および185；

(v) 配列番号152、170、188、206、224、242、260、および420；

(vi) 配列番号153、171、および189；

(vii) 配列番号154、172、190、208、226、244、262、および421；または

(viii) 配列番号155、173、および191からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む。

【0033】

本明細書に開示されるTCRまたはポリペプチドの任意の態様のある特定の実施形態で

50

は、TCRは、ヒトTCR（例えば、完全長ヒトTCR）である。ある特定の実施形態では、TCRは、完全長TCR、可溶性TCR、または単鎖TCRである。

【0034】

ある特定の実施形態では、ペプチドは、HLA-A*0201との関連において呈される。ある特定の実施形態では、TCRは、T細胞の表面上で発現され、T細胞は、HLA-A*0201との関連において呈されるペプチドを提示する第2の細胞と共培養されると活性化される。ある特定の実施形態では、T細胞は、HLA-A*0201との関連において呈されるペプチドを提示する第2の細胞と共培養されると、(a)増加したCD69表面発現、(b)増加したCD25表面発現、(c)増加したCD107a表面発現、(d)増加したIFN分泌、または(e)増加した活性化T細胞核内因子(NFAT)活性化を示す。ある特定の実施形態では、T細胞は、HLA-A*0201との関連において呈されるペプチドを提示する第2の細胞のアポトーシスまたは死を誘導する。

10

【0035】

ある特定の実施形態では、TCRまたはポリペプチドは、エフェクター部分にコンジュゲートされている。ある特定の実施形態では、エフェクター部分は、細胞毒性剤、細胞増殖抑制剤、毒素、放射性核種、検出可能な標識、または結合部分である。ある特定の実施形態では、結合部分は抗体である。ある特定の実施形態では、結合部分は、抗体Fc領域である。

【0036】

別の態様では、本開示は、本明細書に開示されるTCRの

20

(a) V をコードする第1の核酸配列および/もしくは V をコードする第2の核酸配列、または

(b) 鎖をコードする第1の核酸配列および/もしくは 鎖をコードする第2の核酸配列を含む

単離されたポリヌクレオチドを提供する。ある特定の実施形態では、第1および第2の核酸配列はフレーム内にある。

【0037】

ある特定の実施形態では、第1の核酸配列は、第2の核酸配列の5'である。ある特定の実施形態では、第1の核酸配列は、第2の核酸配列の3'である。ある特定の実施形態では、ポリヌクレオチドは、第1と第2の核酸配列との間にペプチドリナーをコードする第3の核酸配列を更に含み、第1、第2、および第3の核酸配列はフレーム内にある。ある特定の実施形態では、リンカーは、タンパク質分解切断部位を含む。ある特定の実施形態では、タンパク質分解切断部位は、フーリン切断部位および/または2A切断部位を含む。ある特定の実施形態では、フーリン切断部位は、配列番号29~31および131~133からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、フーリン切断部位は、配列番号132に記載のアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、2A切断部位は、配列番号32~38、130、および134~140からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、2A切断部位は、豚テシオウイルス-1 2A(P2A)切断部位を含む。ある特定の実施形態では、P2A切断部位は、配列番号33または134に記載のアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、タンパク質分解切断部位は、フーリン切断部位および2A切断部位を含む。ある特定の実施形態では、フーリン切断部位は、配列番号132に記載のアミノ酸配列を含み、2A切断部位は、配列番号33または134に記載のアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、ポリヌクレオチドは、第1および第2の核酸配列のGly-Ser 3'をコードする核酸配列を更に含む。

30

40

【0038】

ある特定の実施形態では、ポリヌクレオチドは、配列番号28、141~143、158~161、176~179、194、196、212、214、230、232、248、250、416、および417からなる群から選択されるアミノ酸配列をコードする。ある特定の実施形態では、ポリヌクレオチドは、

50

(i) 配列番号 28、158、176、194、212、230、248、および 416 ;

(i i) 配列番号 141、159、および 177 ; または

(i i i) 配列番号 142、160、178、196、214、232、250、および 417 からなる群から選択されるアミノ酸配列をコードする。

【 0039 】

ある特定の実施形態では、ポリヌクレオチドは、配列番号 146 ~ 149、152 ~ 155、164 ~ 167、170 ~ 173、182 ~ 185、188 ~ 191、200、202、206、208、218、220、224、226、236、238、242、244、254、256、260、262、および 418 ~ 421 からなる群から選択されるアミノ酸配列をコードする。ある特定の実施形態では、ポリヌクレオチドは、

10

(i) 配列番号 146、164、182、200、218、236、254、および 418 ;

(i i) 配列番号 147、165、および 183 ;

(i i i) 配列番号 148、166、184、202、220、238、256、および 419 ;

(i v) 配列番号 149、167、および 185 ;

(v) 配列番号 152、170、188、206、224、242、260、および 420 ;

(v i) 配列番号 153、171、および 189 ;

20

(v i i) 配列番号 154、172、190、208、226、244、262、および 421 ; または

(v i i i) 配列番号 155、173、および 191 からなる群から選択されるアミノ酸配列をコードする。

【 0040 】

別の態様では、本開示は、本明細書に開示されるポリペプチドのポリペプチドをコードする単離されたポリヌクレオチドを提供する。

【 0041 】

別の態様では、本開示は、本明細書に開示されるポリヌクレオチドを含む単離されたベクターを提供する。ある特定の実施形態では、ベクターは、レンチウイルスベクター、レトロウイルスベクター、アデノウイルスベクター、アデノ関連ウイルスベクター、およびバキュロウイルスベクターからなる群から選択されるウイルスベクターである。

30

【 0042 】

別の態様では、本開示は、本明細書に開示されるポリヌクレオチドまたはベクターを含む操作された細胞を提供する。別の態様では、本開示は、細胞表面上に本明細書に開示される TCR を呈する操作された細胞を提供する。ある特定の実施形態では、細胞は TCR を発現する。ある特定の実施形態では、細胞はヒトリンパ球である。ある特定の実施形態では、細胞は、T細胞、CD8⁺T細胞、CD4⁺T細胞、ナチュラルキラーT (NK) 細胞、インバリアントナチュラルキラーT (iNK) 細胞、粘膜関連インバリアントT (MAIT) 細胞、およびナチュラルキラー (NK) 細胞からなる群から選択される。

40

【 0043 】

別の態様では、本開示は、本明細書に開示される単離された TCR、ポリペプチド、ポリヌクレオチド、ベクター、または操作された細胞と、薬学的に許容される担体と、を含む薬学的組成物を提供する。

【 0044 】

別の態様では、本開示は、配列番号 1 または 2 に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに結合する TCR を産生する方法を提供し、この方法は、ポリヌクレオチドが発現され、かつ TCR が産生されるように、本明細書に開示される操作された細胞を培養することを含む。別の態様では、本開示は、そのような方法によって産生された、単離された TCR を提供する。

50

【 0 0 4 5 】

別の態様では、本開示は、配列番号 1 または 2 に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに結合する T C R を発現する操作された細胞を産生する方法を提供し、この方法は、ベクターの細胞内への導入を可能にする条件下で、細胞を、本明細書に開示されるポリヌクレオチド（例えば、本明細書に開示される 鎖可変領域および / もしくは 鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド、本明細書に開示される T C R の 鎖および / もしくは 鎖をコードするポリヌクレオチド、またはそのようなポリヌクレオチド（複数可）を含むベクター）と接触させることを含む。ある特定の実施形態では、細胞はヒトリンパ球である。ある特定の実施形態では、細胞は、T 細胞、C D 8 + T 細胞、C D 4 + 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、粘膜関連インバリアント T (M A i T) 細胞、およ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。

10

【 0 0 4 6 】

別の態様では、本開示は、対象において、配列番号 1 または 2 に記載のアミノ酸配列からなるペプチドを提示する細胞に対して免疫応答を誘導する方法を提供し、この方法は、有効量の、本明細書に開示される単離された T C R 、ポリペプチド、ポリヌクレオチド、ベクター、操作された細胞、または薬学的組成物を対象に投与することを含む。

【 0 0 4 7 】

別の態様では、本開示は、対象における癌を治療する方法を提供し、この方法は、有効量の、本明細書に開示される単離された T C R 、ポリペプチド、ポリヌクレオチド、ベクター、操作された細胞、または薬学的組成物を対象に投与することを含む。

20

【 0 0 4 8 】

本明細書に開示される免疫応答を誘導する方法または癌を治療する方法のある特定の実施形態では、T C R 、ポリヌクレオチド、ベクター、操作された細胞、または薬学的組成物は、静脈内投与される。ある特定の実施形態では、本方法は、対象に追加の治療薬を投与することを更に含む。ある特定の実施形態では、追加の治療薬は、化学療法薬、放射線療法薬、またはチェックポイント標的薬である。ある特定の実施形態では、チェックポイント標的薬は、アンタゴニスト抗 P D - 1 抗体、アンタゴニスト抗 P D - L 1 抗体、アンタゴニスト抗 P D - L 2 抗体、アンタゴニスト抗 C T L A - 4 抗体、アンタゴニスト抗 T I M - 3 抗体、アンタゴニスト抗 L A G - 3 抗体、アンタゴニスト抗 C E A C A M 1 抗体、アンタゴニスト抗 T I G I T 抗体、アゴニスト抗 C D 1 3 7 抗体、アゴニスト抗 G I T R 抗体、およびアゴニスト抗 O X 4 0 抗体からなる群から選択される。ある特定の実施形態では、追加の治療薬は、抗 P D - 1 抗体であり、任意選択で、抗 P D - 1 抗体は、ペムブロリズマブまたはニボルマブである。ある特定の実施形態では、追加の治療薬は、インドールアミン - 2 , 3 - ジオキシゲナーゼ (I D O) の阻害剤である。ある特定の実施形態では、阻害剤は、エパカドスタット、F 0 0 1 2 8 7 、インドキシモド、および N L G 9 1 9 からなる群から選択される。一実施形態では、阻害剤は、エパカドスタットである。ある特定の実施形態では、追加の治療薬は、ワクチンである。ある特定の実施形態では、ワクチンは、抗原ペプチドと複合体形成された熱ショックタンパク質を含む熱ショックタンパク質ペプチド複合体 (H S P P C) を含む。ある特定の実施形態では、熱ショックタンパク質が、h s c 7 0 であり、腫瘍関連抗原ペプチドと複合体形成されている。ある特定の実施形態では、熱ショックタンパク質が、g p 9 6 であり、腫瘍関連抗原ペプチドと複合体形成され、H S P P C は、対象から得られた腫瘍に由来する。

30

40

【 0 0 4 9 】

ある特定の実施形態では、癌は、急性リンパ球性癌、急性骨髄性白血病、胞巣状横紋筋肉腫、骨癌、脳癌、乳癌、肛門、肛門管、もしくは肛門直腸の癌、眼の癌、肝内胆管の癌、関節の癌、頸部、胆嚢、もしくは胸膜の癌、鼻部、鼻腔、もしくは中耳の癌、口腔の癌、外陰部の癌、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄腫（例えば、慢性骨髄癌）、結腸癌、食道癌、子宮頸癌、消化管カルチノイド腫瘍である。ホジキンリンパ腫、下咽頭癌、腎臓癌、咽頭癌、肝臓癌、肺癌（例えば、非小細胞肺癌）、悪性中皮腫、黒色腫

50

、多発性骨髄腫、上咽頭癌、非ホジキンリンパ腫、卵巣癌、膵臓癌、腹膜、網、および腸間膜の癌、咽頭癌、前立腺癌、直腸癌、腎癌（例えば、腎細胞癌腫（RCC））、胃癌（gastric cancer）、小腸癌、軟部組織癌、胃癌（stomach cancer）、癌腫、肉腫（例えば、滑膜肉腫、横紋筋肉腫）、精巣癌、甲状腺癌、頭頸部癌、尿管癌、および膀胱癌。ある特定の実施形態では、癌は、黒色腫、乳癌、肺癌、前立腺癌、甲状腺癌、卵巣癌、または滑膜肉腫である。一実施形態では、癌は、滑膜肉腫または脂肪肉腫（例えば、粘液様／円形細胞脂肪肉腫）である。一実施形態では、癌は、多発性骨髄腫である。一実施形態では、癌は、腎細胞癌腫である。一実施形態では、癌は、子宮頸癌である。一実施形態では、癌は、卵巣癌である。

【図面の簡単な説明】

10

【0050】

【図1】野生型NY-ESO-1ペプチドSLLMWITQC（配列番号1）、MHCアンカー最適化NY-ESO-1ペプチドSLLMWITQV（配列番号2）、または陰性対照ペプチドで充填されたAPC標識抗マウスTCR 鎖抗体およびPE標識HLA-A*0201四量体を使用した、TCR18168cを発現するAK-D10R3細胞またはAK-D10R3細胞の染色を示す一連のフローサイトメトリーのプロットである。四量体+TCR+細胞の割合を各プロットに示す。

【図2】50μg/mlの野生型NY-ESO-1ペプチドSLLMWITQC（配列番号1）、アンカー最適化NY-ESO-1ペプチドSLLMWITQV（配列番号2）、または陰性対照ペプチドでパルス処理したT2細胞と共培養した後の、TCR18168cを発現するAK-D10R3細胞の活性化を試験するアッセイからの結果を示す一連のフローサイトメトリーのプロットである。フローサイトメトリーのプロットにおいて、y軸は表面TCR染色を示し、x軸は、IL-2-（NFAT）₃-EGFPレポーター構築物の活性化から生じた高感度緑色蛍光タンパク質（EGFP）発現またはCD69活性化マーカー発現を示す。TCR発現を伴わないAK-D10R3細胞は陰性対照として使用された。TCR⁺EGFP⁺細胞およびTCR⁺CD69⁺細胞の割合は、各プロットの右上のパネルに示される。

20

【図3A】完全ヒトNY-ESO-1 TCR、TCR18168、またはMART-1 TCR DMF4を発現するようにトランスフェクトされた健常なドナーからの一次ヒトT細胞を分析する研究からの結果を示すグラフである。トランスフェクトされたT細胞を、16時間、HLA-A2またはHLA-B7のいずれかを発現するペプチドでパルス処理されたK562細胞と共培養した。次いで、エフェクター細胞の活性化（CD25発現およびIFN 分泌）および標的細胞の死滅（カスパーゼ-3/7活性）を測定した。図3Aは、NY-ESO-1ペプチドSLLMWITQC（配列番号1）またはMART-1ペプチドELAGIGILTIV（配列番号22）で充填されたHLA-A*0201四量体を使用した、TCR18168発現またはDMF4発現T細胞の染色を示す一対のフローサイトメトリーのプロットである。NY-ESO-1四量体陽性/MART-1四量体陰性細胞の割合は、各プロットの右下のパネルに示される。NY-ESO-1四量体陰性/MART-1四量体陽性細胞の割合は、各プロットの左上のパネルに示される。

30

【図3B】図3Bは、K562標的細胞と共培養した後にフローサイトメトリーにより測定した、CD25+T細胞の割合を示す棒グラフである。図に示されるように、HLA-A2発現（「K562-HLA-A2」）またはHLA-B7発現（「K562-HLA-B7」）K562標的細胞を、DMSOビヒクル、0.01、0.1、もしくは1μMのNY-ESO-1ペプチド、または1μMのMART-1ペプチドでパルス処理した。K562標的細胞の不在下で、いずれの刺激もしない（基底活性化レベル）、または抗CD3/抗CD28抗体（最大活性化レベル）で刺激した、CD25+T細胞の割合も示す。

40

【図3C】図3Cは、K562標的細胞と共培養した後にフローサイトメトリーにより測定した、CD25+T細胞の割合を示す棒グラフである。図に示されるように、HLA-A2発現（「K562-HLA-A2」）またはHLA-B7発現（「K562-HLA

50

- B 7 J) K 5 6 2 標的細胞を、DMSOビヒクル、0.01、0.1、もしくは1 μ MのNY-ESO-1ペプチド、または1 μ MのMART-1ペプチドでパルス処理した。K 5 6 2 標的細胞の不在下で、いずれの刺激もしない（基底活性化レベル）、または抗CD3 / 抗CD28抗体（最大活性化レベル）で刺激した、CD25 + T細胞の割合も示す。

【図3D】図3Dは、アッセイの完了時に共培養物から採取した培地における、ELISAにより測定したIFN の濃度を示す棒グラフである。

【図3E】図3Eは、アッセイの完了時に共培養物から採取した培地における、ELISAにより測定したIFN の濃度を示す棒グラフである。

【図4A】図3A ~ 3Eに示される研究と同様の共培養研究からの結果を示すグラフである。異なる健常なドナーからの一次T細胞を、TCR18168またはMART-1 TCR DMF4を発現するようにトランスフェクトした。トランスフェクトされたT細胞を、16時間、CellTrace（商標）の紫色色素標識した、ペプチドパルス処理されたT2細胞と共培養した。表面CD25発現により測定したT細胞活性化、および標的細胞の消失により測定した標的細胞死滅を検査した。図4Aは、DMSOビヒクル、1 μ MのNY-ESO-1ペプチドSLLMWITQC（配列番号1）、または1 μ MのMART-1ペプチドELAGIGILTIV（配列番号22）でパルス処理されたT2標的細胞と共培養した後にフローサイトメトリーにより測定した、CD25 + T細胞の割合を示す棒グラフである。T2標的細胞の不在下で、いずれの刺激もしない（基底活性化レベル）、または抗CD3 / 抗CD28抗体（最大活性化レベル）で刺激した、CD25 + T細胞の割合も示す。

【図4B】図4Bは、DMSOビヒクル、1 μ MのNY-ESO-1ペプチドSLLMWITQC（配列番号1）、または1 μ MのMART-1ペプチドELAGIGILTIV（配列番号22）でパルス処理されたT2標的細胞と共培養した後にフローサイトメトリーにより測定した、CD25 + T細胞の割合を示す棒グラフである。T2標的細胞の不在下で、いずれの刺激もしない（基底活性化レベル）、または抗CD3 / 抗CD28抗体（最大活性化レベル）で刺激した、CD25 + T細胞の割合も示す。

【図4C】図4Cは、T細胞の不在下またはTCR18168もしくはDMF4を発現するT細胞の存在下での、生存T2細胞の総数を示す棒グラフである。図に示されるように、T2細胞は、共培養研究前に、DMSO、NY-ESO-1ペプチド、またはMART-1ペプチドでパルス処理された。

【図5A】TCR18168を発現するようにレンチウイルスによりトランスフェクトされたTCR 陰性ジャーカット - NFAT - ルシフェラーゼレポーター細胞株が、分析前に16時間、AAD発現ペプチドパルス処理されたB16細胞と共培養された研究からの結果を示すグラフである。AADは、HLA-A*0201分子の 1および 2ドメイン、マウスH-2D^b分子の 3ドメイン、ならびにヒト γ_2 ミクログロブリンを含むキメラ分子である。図5Aは、ホルボール12 - ミリステート13 - アセテート（PMA）およびイオノマイシン（最大NFAT - ルシフェラーゼ発現を表す）で刺激されたTCR18168発現ジャーカットレポーター細胞、またはDMSO、陰性対照MART-1ペプチド、もしくはNY-ESO-1ペプチド（標的ペプチド）でパルス処理されたAAD発現B16細胞により産生された相対光単位を示す棒グラフである。

【図5B】図5Bは、PMAおよびイオノマイシン対照群により産生された平均相対光単位に正規化された、様々な濃度のNY-ESO-1標的ペプチドでパルス処理されたAAD発現B16細胞と共培養されたTCR18168発現ジャーカットレポーター細胞により産生された相対光単位を示す線グラフである。x軸は、AAD発現B16細胞をパルス処理するために使用されたペプチドの濃度を示す。

【図6】野生型NY-ESO-1ペプチドSLLMWITQC（配列番号1）で充填されたAPC標識抗マウスTCR 鎖抗体およびPE標識HLA-A*0201四量体を使用した、キメラTCR：TCR18168c、TCR0001、TCR0009、TCR0011、TCR0013、TCR0015、TCR0017、TCR0019、TCR

10

20

30

40

50

0021、TCR0023、TCR0027、TCR0029、TCR0031、TCR0033、TCR0035、TCR0037、TCR0049、TCR0059、TCR0061、TCR0065、TCR0067、TCR0069、SSX-2に結合する参照TCRを発現するAK-D10R3細胞、またはTCR陰性AK-D10R3細胞の染色を示す一連のフローサイトメトリーのプロットである。四量体+TCR+細胞の割合を各プロットに示す。

【図7】50 μ g/mlの野生型NY-ESO-1ペプチドSLLMWITQC（配列番号1）でパルス処理されたT2細胞と共培養した後の、キメラTCRのTCR18168c、TCR0001、TCR0009、TCR0011、TCR0013、TCR0015、TCR0017、TCR0019、TCR0021、TCR0023、TCR0027、TCR0029、TCR0031、TCR0033、TCR0035、TCR0037、TCR0049、TCR0059、TCR0061、TCR0065、TCR0067、またはTCR0069を発現するAK-D10R3細胞の活性化を試験するアッセイからの結果を示す一連のフローサイトメトリーのプロットである。対照SSX-2ペプチドでパルス処理されたまたはペプチドなしのT2細胞と共培養したTCR18168cを発現するAK-D10R3細胞を、対照として使用した。フローサイトメトリーのプロットにおいて、y軸は表面TCR染色を示し、x軸は、AK-D10R3細胞におけるIL-2-(NFAT)₃-EGFPレポーター構築物の活性化から生じたEGFP発現を示す。TCR+EGFP+細胞の割合は、各プロットの右上のパネルに示される。

【図8A】APC標識抗ヒトTCR抗体、野生型NY-ESO-1ペプチドSLLMWITQC（配列番号1）で充填されたPE標識HLA-A*0201四量体、または対照SSX-2ペプチドKASEKIFYV（配列番号274）で充填されたPE標識HLA-A*0201四量体を使用した、完全ヒトTCR：TCR18168、TCR0002、TCR0010、TCR0012、TCR0014、TCR0016、TCR0018、TCR0020、TCR0022、TCR0024、TCR0028、TCR0032、TCR0038、TCR0050、TCR0060、TCR0062、TCR0066、TCR0068、もしくはTCR0070、またはTCR陰性ジャーカット細胞を発現するジャーカット細胞の染色を示す一連のフローサイトメトリーのプロットである。TCR+または四量体+細胞の割合を各プロットに示す。

【図8B】図8Aの続きである。

【図9A】TCRトランスフェクトされたT細胞を様々な濃度のNY-ESO-1標的ペプチドでパルス処理されたT2細胞と共培養した後の、活性化マーカーのCD25発現の割合を示す一連のグラフである。実験は、1:1のエフェクター：標的比で設定され、平板培養の16時間後に読み取った。示されるTCR候補のそれぞれの活性化パーセント値（図9A：参照TCR）は、様々なペプチド用量でプロットされた。

【図9B】示されるTCR候補のそれぞれの活性化パーセント値（図9B：TCR0002）は、様々なペプチド用量でプロットされた。

【図9C】示されるTCR候補のそれぞれの活性化パーセント値（図9C：TCR0014）は、様々なペプチド用量でプロットされた。

【図9D】示されるTCR候補のそれぞれの活性化パーセント値（図9D：TCR0018）は、様々なペプチド用量でプロットされた。

【図9E】示されるTCR候補のそれぞれの活性化パーセント値（図9E：TCR0022）は、様々なペプチド用量でプロットされた。

【図9F】示されるTCR候補のそれぞれの活性化パーセント値（図9F：TCR0028）は、様々なペプチド用量でプロットされた。

【図9G】示されるTCR候補のそれぞれの活性化パーセント値（図9G：TCR0038）は、様々なペプチド用量でプロットされた。

【図9H】示されるTCR候補のそれぞれの活性化パーセント値（図9H：TCR0070）は、様々なペプチド用量でプロットされた。

【図10A】TCRトランスフェクトされたT細胞を様々な濃度のNY-ESO-1標的

ペプチドでパルス処理された T2 細胞と共培養した後の、細胞溶解能および脱顆粒マーカーの CD107a 発現の割合を示す一連のグラフである。実験は、1:1 のエフェクター:標的比で設定され、平板培養の 16 時間後に読み取った。示される TCR 候補のそれぞれの活性化パーセント値 (図 10A: 参照 TCR) は、様々なペプチド用量でプロットされた。

【図 10B】示される TCR 候補のそれぞれの活性化パーセント値 (図 10B: TCR0002) は、様々なペプチド用量でプロットされた。

【図 10C】示される TCR 候補のそれぞれの活性化パーセント値 (図 10C: TCR0014) は、様々なペプチド用量でプロットされた。

【図 10D】示される TCR 候補のそれぞれの活性化パーセント値 (図 10D: TCR0018) は、様々なペプチド用量でプロットされた。

【図 10E】示される TCR 候補のそれぞれの活性化パーセント値 (図 10E: TCR0022) は、様々なペプチド用量でプロットされた。

【図 10F】示される TCR 候補のそれぞれの活性化パーセント値 (図 10F: TCR0028) は、様々なペプチド用量でプロットされた。

【図 10G】示される TCR 候補のそれぞれの活性化パーセント値 (図 10G: TCR0038) は、様々なペプチド用量でプロットされた。

【図 10H】示される TCR 候補のそれぞれの活性化パーセント値 (図 10H: TCR0070) は、様々なペプチド用量でプロットされた。

【図 11A】TCR トランスフェクトされた T 細胞によるペプチドパルス処理された T2 細胞の死滅の割合を示す一連のグラフである。実験は、1:1 のエフェクター:標的比で設定され、平板培養の 16 時間後に読み取った。値は、試料ウェル中の対照標的細胞の数と特定の標的細胞の数の差を、対照標的細胞の数で除して (100 を乗じる) 計算された。示される TCR 候補のそれぞれの死滅パーセント値 (図 11A: 参照 TCR; 図 11B: TCR0002; 図 11C: TCR0014; 図 11D: TCR0018; 図 11E: TCR0022; 図 11F: TCR0028; 図 11G: TCR0038; および図 11H: TCR0070) は、様々なペプチド用量でプロットされた。

【図 11B】示される TCR 候補のそれぞれの死滅パーセント値 (図 11B: TCR0002) は、様々なペプチド用量でプロットされた。

【図 11C】示される TCR 候補のそれぞれの死滅パーセント値 (図 11C: TCR0014) は、様々なペプチド用量でプロットされた。

【図 11D】示される TCR 候補のそれぞれの死滅パーセント値 (図 11D: TCR0018) は、様々なペプチド用量でプロットされた。

【図 11E】示される TCR 候補のそれぞれの死滅パーセント値 (図 11E: TCR0022) は、様々なペプチド用量でプロットされた。

【図 11F】示される TCR 候補のそれぞれの死滅パーセント値 (図 11F: TCR0028) は、様々なペプチド用量でプロットされた。

【図 11G】示される TCR 候補のそれぞれの死滅パーセント値 (図 11G: TCR0038) は、様々なペプチド用量でプロットされた。

【図 11H】示される TCR 候補のそれぞれの死滅パーセント値 (図 11H: TCR0070) は、様々なペプチド用量でプロットされた。

【図 12A】示される比率で培養された、固定数の HLA-A*0201 - および NY-ESO-1 形質導入された K562 標的細胞で 16 時間刺激した後のトランスフェクトされた T 細胞による、活性化のマーカーの CD25 発現の割合を示す一連のグラフである。示される TCR 候補のそれぞれの活性化パーセント値 (図 12A: 参照 TCR) は、一定数の標的細胞を維持しながら、トランスフェクトされた T 細胞の数を変えて、様々なエフェクター対標的比でプロットされた。

【図 12B】示される TCR 候補のそれぞれの活性化パーセント値 (図 12B: TCR0002) は、一定数の標的細胞を維持しながら、トランスフェクトされた T 細胞の数を変えて、様々なエフェクター対標的比でプロットされた。

10

20

30

40

50

【図 1 2 C】示される T C R 候補のそれぞれの活性化パーセント値（図 1 2 C：T C R 0 0 1 4）は、一定数の標的細胞を維持しながら、トランスフェクトされた T 細胞の数を変えて、様々なエフェクター対標的比でプロットされた。

【図 1 2 D】示される T C R 候補のそれぞれの活性化パーセント値（図 1 2 D：T C R 0 0 1 8）は、一定数の標的細胞を維持しながら、トランスフェクトされた T 細胞の数を変えて、様々なエフェクター対標的比でプロットされた。

【図 1 2 E】示される T C R 候補のそれぞれの活性化パーセント値（図 1 2 E：T C R 0 0 2 2）は、一定数の標的細胞を維持しながら、トランスフェクトされた T 細胞の数を変えて、様々なエフェクター対標的比でプロットされた。

【図 1 2 F】示される T C R 候補のそれぞれの活性化パーセント値（図 1 2 F：T C R 0 0 2 8）は、一定数の標的細胞を維持しながら、トランスフェクトされた T 細胞の数を変えて、様々なエフェクター対標的比でプロットされた。

【図 1 2 G】示される T C R 候補のそれぞれの活性化パーセント値（図 1 2 G：T C R 0 0 3 8）は、一定数の標的細胞を維持しながら、トランスフェクトされた T 細胞の数を変えて、様々なエフェクター対標的比でプロットされた。

【図 1 2 H】示される T C R 候補のそれぞれの活性化パーセント値（図 1 2 H：T C R 0 0 7 0）は、一定数の標的細胞を維持しながら、トランスフェクトされた T 細胞の数を変えて、様々なエフェクター対標的比でプロットされた。

【図 1 3 A】T C R トランスフェクトされた T 細胞を、示される比率で固定数の H L A - A * 0 2 0 1 - および N Y - E S O - 1 形質導入された K 5 6 2 標的細胞と共培養した後の、細胞溶解能および脱顆粒マーカーの C D 1 0 7 a 発現の割合を示す一連のグラフである。示される T C R 候補のそれぞれの活性化パーセント値（図 1 3 A：参照 T C R）は、一定数の標的細胞を維持しながら、トランスフェクトされた T 細胞の数を変えて、様々なエフェクター対標的比でプロットされた。

【図 1 3 B】示される T C R 候補のそれぞれの活性化パーセント値（図 1 3 B：T C R 0 0 0 2）は、一定数の標的細胞を維持しながら、トランスフェクトされた T 細胞の数を変えて、様々なエフェクター対標的比でプロットされた。

【図 1 3 C】示される T C R 候補のそれぞれの活性化パーセント値（図 1 3 C：T C R 0 0 1 4）は、一定数の標的細胞を維持しながら、トランスフェクトされた T 細胞の数を変えて、様々なエフェクター対標的比でプロットされた。

【図 1 3 D】示される T C R 候補のそれぞれの活性化パーセント値（図 1 3 D：T C R 0 0 1 8）は、一定数の標的細胞を維持しながら、トランスフェクトされた T 細胞の数を変えて、様々なエフェクター対標的比でプロットされた。

【図 1 3 E】示される T C R 候補のそれぞれの活性化パーセント値（図 1 3 E：T C R 0 0 2 2）は、一定数の標的細胞を維持しながら、トランスフェクトされた T 細胞の数を変えて、様々なエフェクター対標的比でプロットされた。

【図 1 3 F】示される T C R 候補のそれぞれの活性化パーセント値（図 1 3 F：T C R 0 0 2 8）は、一定数の標的細胞を維持しながら、トランスフェクトされた T 細胞の数を変えて、様々なエフェクター対標的比でプロットされた。

【図 1 3 G】示される T C R 候補のそれぞれの活性化パーセント値（図 1 3 G：T C R 0 0 3 8）は、一定数の標的細胞を維持しながら、トランスフェクトされた T 細胞の数を変えて、様々なエフェクター対標的比でプロットされた。

【図 1 3 H】示される T C R 候補のそれぞれの活性化パーセント値（図 1 3 H：T C R 0 0 7 0）は、一定数の標的細胞を維持しながら、トランスフェクトされた T 細胞の数を変えて、様々なエフェクター対標的比でプロットされた。

【図 1 4 A】示される比率での、H L A - A * 0 2 0 1 および N Y - E S O - 1 を発現するように形質導入された K 5 6 2 細胞の死滅の割合を示す一連のグラフである。死滅の割合は、試料ウェル中の対照標的細胞の数と特定の標的細胞の数の差を、対照標的細胞の数で除して（1 0 0 を乗じる）計算された。示される T C R 候補のそれぞれの死滅パーセント値（図 1 4 A：参照 T C R）は、一定数の標的細胞を維持しながら、トランスフェクト

10

20

30

40

50

された T 細胞の数を変えて、様々なエフェクター対標的比でプロットされた。

【図 1 4 B】示される T C R 候補のそれぞれの死滅パーセント値（図 1 4 B：T C R 0 0 0 2）は、一定数の標的細胞を維持しながら、トランスフェクトされた T 細胞の数を変えて、様々なエフェクター対標的比でプロットされた。

【図 1 4 C】示される T C R 候補のそれぞれの死滅パーセント値（図 1 4 C：T C R 0 0 1 4）は、一定数の標的細胞を維持しながら、トランスフェクトされた T 細胞の数を変えて、様々なエフェクター対標的比でプロットされた。

【図 1 4 D】示される T C R 候補のそれぞれの死滅パーセント値（図 1 4 D：T C R 0 0 1 8）は、一定数の標的細胞を維持しながら、トランスフェクトされた T 細胞の数を変えて、様々なエフェクター対標的比でプロットされた。

【図 1 4 E】示される T C R 候補のそれぞれの死滅パーセント値（図 1 4 E：T C R 0 0 2 2）は、一定数の標的細胞を維持しながら、トランスフェクトされた T 細胞の数を変えて、様々なエフェクター対標的比でプロットされた。

【図 1 4 F】示される T C R 候補のそれぞれの死滅パーセント値（図 1 4 F：T C R 0 0 2 8）は、一定数の標的細胞を維持しながら、トランスフェクトされた T 細胞の数を変えて、様々なエフェクター対標的比でプロットされた。

【図 1 4 G】示される T C R 候補のそれぞれの死滅パーセント値（図 1 4 G：T C R 0 0 3 8）は、一定数の標的細胞を維持しながら、トランスフェクトされた T 細胞の数を変えて、様々なエフェクター対標的比でプロットされた。

【図 1 4 H】示される T C R 候補のそれぞれの死滅パーセント値（図 1 4 H：T C R 0 0 7 0）は、一定数の標的細胞を維持しながら、トランスフェクトされた T 細胞の数を変えて、様々なエフェクター対標的比でプロットされた。

【図 1 5】5：1 のエフェクター：標的比で T C R トランスフェクトされた T 細胞と共培養した後の、H L A - B * 0 7 0 2 形質導入された K 5 6 2 細胞に対する H L A - A * 0 2 0 1 - および N Y - E S O - 1 形質導入された K 5 6 2 細胞の優先的死滅パーセントを示すグラフである。

【図 1 6 A】様々な比率で H L A - A * 0 2 0 1 および N Y - E S O - 1 の内因性レベルを表す S L M 2 - m e l 黒色腫細胞と T C R トランスフェクトされた T 細胞を共培養した後の、活性化マーカーの C D 2 5 発現の割合を示す一連のグラフである。示される T C R 候補のそれぞれの活性化パーセント値（図 1 6 A：参照 T C R）は、一定数の標的細胞を維持しながら、トランスフェクトされた T 細胞の数を変えて、様々なエフェクター対標的比でプロットされた。

【図 1 6 B】示される T C R 候補のそれぞれの活性化パーセント値（図 1 6 B：T C R 0 0 0 2）は、一定数の標的細胞を維持しながら、トランスフェクトされた T 細胞の数を変えて、様々なエフェクター対標的比でプロットされた。

【図 1 6 C】示される T C R 候補のそれぞれの活性化パーセント値（図 1 6 C：T C R 0 0 1 4）は、一定数の標的細胞を維持しながら、トランスフェクトされた T 細胞の数を変えて、様々なエフェクター対標的比でプロットされた。

【図 1 6 D】示される T C R 候補のそれぞれの活性化パーセント値（図 1 6 D：T C R 0 0 1 8）は、一定数の標的細胞を維持しながら、トランスフェクトされた T 細胞の数を変えて、様々なエフェクター対標的比でプロットされた。

【図 1 6 E】示される T C R 候補のそれぞれの活性化パーセント値（図 1 6 E：T C R 0 0 2 2）は、一定数の標的細胞を維持しながら、トランスフェクトされた T 細胞の数を変えて、様々なエフェクター対標的比でプロットされた。

【図 1 6 F】示される T C R 候補のそれぞれの活性化パーセント値（図 1 6 F：T C R 0 0 2 8）は、一定数の標的細胞を維持しながら、トランスフェクトされた T 細胞の数を変えて、様々なエフェクター対標的比でプロットされた。

【図 1 7 A】トランスフェクトされた T 細胞が様々な比率で S L M 2 - m e l 細胞と共培養されたときの、細胞溶解能および脱顆粒マーカーの C D 1 0 7 a 発現の割合を示す一連のグラフである。示される T C R 候補のそれぞれの活性化パーセント値（図 1 7 A）は、

一定数の標的細胞を維持しながら、トランスフェクトされたT細胞の数を変えて、様々なエフェクター対標的比でプロットされた。

【図17B】示されるTCR候補のそれぞれの活性化パーセント値(図17B:TCR0002)は、一定数の標的細胞を維持しながら、トランスフェクトされたT細胞の数を変えて、様々なエフェクター対標的比でプロットされた。

【図17C】示されるTCR候補のそれぞれの活性化パーセント値(図17C:TCR0014)は、一定数の標的細胞を維持しながら、トランスフェクトされたT細胞の数を変えて、様々なエフェクター対標的比でプロットされた。

【図17D】示されるTCR候補のそれぞれの活性化パーセント値(図17D:TCR0018)は、一定数の標的細胞を維持しながら、トランスフェクトされたT細胞の数を変えて、様々なエフェクター対標的比でプロットされた。

【図17E】示されるTCR候補のそれぞれの活性化パーセント値(図17E:TCR0022)は、一定数の標的細胞を維持しながら、トランスフェクトされたT細胞の数を変えて、様々なエフェクター対標的比でプロットされた。

【図17F】示されるTCR候補のそれぞれの活性化パーセント値(図17F:TCR0028)は、一定数の標的細胞を維持しながら、トランスフェクトされたT細胞の数を変えて、様々なエフェクター対標的比でプロットされた。

【図18A】HLA-A*0201およびNY-ESO-1ペプチドの内因性レベルを表すSLM2-mel黒色腫細胞の死滅の割合を示す一連のグラフである。示されるTCR候補のそれぞれの細胞傷害性値(図18A:参照TCR)は、一定数の標的細胞を維持しながら、トランスフェクトされたT細胞の数を変えて、様々なエフェクター対標的比でプロットされた。

【図18B】示されるTCR候補のそれぞれの細胞傷害性値(図18B:TCR0002)は、一定数の標的細胞を維持しながら、トランスフェクトされたT細胞の数を変えて、様々なエフェクター対標的比でプロットされた。

【図18C】示されるTCR候補のそれぞれの細胞傷害性値(図18C:TCR0014)は、一定数の標的細胞を維持しながら、トランスフェクトされたT細胞の数を変えて、様々なエフェクター対標的比でプロットされた。

【図18D】示されるTCR候補のそれぞれの細胞傷害性値(図18D:TCR0018)は、一定数の標的細胞を維持しながら、トランスフェクトされたT細胞の数を変えて、様々なエフェクター対標的比でプロットされた。

【図18E】示されるTCR候補のそれぞれの細胞傷害性値(図18E:TCR0022)は、一定数の標的細胞を維持しながら、トランスフェクトされたT細胞の数を変えて、様々なエフェクター対標的比でプロットされた。

【図18F】示されるTCR候補のそれぞれの細胞傷害性値(図18F:TCR0028)は、一定数の標的細胞を維持しながら、トランスフェクトされたT細胞の数を変えて、様々なエフェクター対標的比でプロットされた。

【図19A】示されるTCRの特異性(図19A:参照TCR)を、アンカー最適化NY-ESO-1ペプチドSLLMWITQV(配列番号2)の単一点変異である9-merペプチド群と比較した一連のヒートマップである。9-merペプチドの各位置(P2およびP9を除く)は、19の異なるアミノ酸残基のうちの1つで置換された。各得られたペプチドを使用してT2標的細胞をパルス処理し、これはTCR発現エフェクター細胞(NY-ESO-AK-D10R3細胞)と共培養された。得られた変異ペプチドへのTCRの結合時に、エフェクター細胞は、EGFPレポーターを発現するように活性化され、これはFACSにより検出された。結果は、垂直軸上に示される残基の代わりに、水平軸上のアンカー最適化NY-ESO-1ペプチドSLLMWITQV(配列番号2)における天然残基のアミノ酸残基置換を表す各ブロックが正規化された平均活性化(正規化された値は最小0.0および最大1.0に刈り込まれた)に対するスケールで陰影が付けられるヒートマップとして示される。「X」は未試験の変異体を表す。背景活性化(ペプチドが充填されない)は、全てのペプチド充填試料から差し引かれた(変更されたおよび天然

10

20

30

40

50

の配列)。

【図19B】示されるTCRの特異性(図19B:TCR0001)を、アンカー最適化NY-ESO-1ペプチドSLLMWITQV(配列番号2)の単一点変異である9-merペプチド群と比較した一連のヒートマップである。

【図19C】示されるTCRの特異性(図19C:TCR0017)を、アンカー最適化NY-ESO-1ペプチドSLLMWITQV(配列番号2)の単一点変異である9-merペプチド群と比較した一連のヒートマップである。

【図19D】示されるTCRの特異性(図19D:TCR0021)を、アンカー最適化NY-ESO-1ペプチドSLLMWITQV(配列番号2)の単一点変異である9-merペプチド群と比較した一連のヒートマップである。

【図19E】示されるTCRの特異性(図19E:TCR0037)を、アンカー最適化NY-ESO-1ペプチドSLLMWITQV(配列番号2)の単一点変異である9-merペプチド群と比較した一連のヒートマップである。

【図20A】示されるTCRの特異性プロファイル(図20A:参照TCR)(図19A~19Eについて記載される各変異体NY-ESO-1ペプチド(黒色のダイヤモンド、「変更された」)、ならびに同族のアンカー最適化NY-ESO-1ペプチドSLLMWITQV(配列番号2)(白四角、「エピトープ」)の正規化された平均活性化値を示す)を比較する一連の棒グラフである。各図の右端に示されるアンカー最適化NY-ESO-1ペプチドSLLMWITQV(配列番号2)に対応する「エピトープ」ペプチド値を除き、配列番号275~407のペプチドに対応する正規化された平均活性化値(最大1.0に刈り込まれた)は、配列番号の昇順で左から右に表される。誤差棒(黒色)は、平均値の標準誤差(SEM)を表す。

【図20B】示されるTCRの特異性プロファイル(図20B:TCR0001)(図19A~19Eについて記載される各変異体NY-ESO-1ペプチド(黒色のダイヤモンド、「変更された」)、ならびに同族のアンカー最適化NY-ESO-1ペプチドSLLMWITQV(配列番号2)(白四角、「エピトープ」)の正規化された平均活性化値を示す)を比較する一連の棒グラフである。

【図20C】示されるTCRの特異性プロファイル(図20C:TCR0017)(図19A~19Eについて記載される各変異体NY-ESO-1ペプチド(黒色のダイヤモンド、「変更された」)、ならびに同族のアンカー最適化NY-ESO-1ペプチドSLLMWITQV(配列番号2)(白四角、「エピトープ」)の正規化された平均活性化値を示す)を比較する一連の棒グラフである。

【図20D】示されるTCRの特異性プロファイル(図20D:TCR0021)(図19A~19Eについて記載される各変異体NY-ESO-1ペプチド(黒色のダイヤモンド、「変更された」)、ならびに同族のアンカー最適化NY-ESO-1ペプチドSLLMWITQV(配列番号2)(白四角、「エピトープ」)の正規化された平均活性化値を示す)を比較する一連の棒グラフである。

【図20E】示されるTCRの特異性プロファイル(図20E:TCR0037)(図19A~19Eについて記載される各変異体NY-ESO-1ペプチド(黒色のダイヤモンド、「変更された」)、ならびに同族のアンカー最適化NY-ESO-1ペプチドSLLMWITQV(配列番号2)(白四角、「エピトープ」)の正規化された平均活性化値を示す)を比較する一連の棒グラフである。

【発明を実施するための形態】

【0051】

TCR(例えば、NY-ESO-1に結合するTCR)、これらのTCRを含む細胞および薬学的組成物、これらのTCRをコードする核酸、これらのTCRを作製するための発現ベクターおよび宿主細胞、ならびにこれらのTCRを使用して対象を治療する方法が提供される。本明細書に開示されるTCRは、NY-ESO-1を発現する癌細胞に対して免疫応答を指向し、したがって、対象におけるNY-ESO-1発現癌を治療するのに特に有用である。

10

20

30

40

50

【 0 0 5 2 】

5 . 1 定 義

本明細書で使用される場合、「約」および「およそ」という用語は、数値または数値範囲を修飾するために使用されるとき、5 % ~ 1 0 % 上回り（例えば、最大 5 % ~ 1 0 % 上回る）、かつ 5 % ~ 1 0 % 下回る（例えば、最大 5 % ~ 1 0 % 下回る）その値または範囲の偏差が、列挙される値または範囲の意図される意味に留まることを示す。

【 0 0 5 3 】

本明細書で使用される場合、「N Y - E S O - 1」という用語は、C T A G 1 A または C T A G 1 B 遺伝子によってコードされたヒト癌 / 精巢抗原を指す。

【 0 0 5 4 】

本明細書で使用される場合、「T細胞受容体」および「T C R」という用語は、互換的に使用され、または T細胞受容体からの C D R または可変領域を含む分子を指す。T C R の例としては、完全長 T C R、T C R の抗原結合断片、膜貫通および細胞質領域を欠いている可溶性 T C R、可動性リンカーによって結合された T C R の可変領域を含む単鎖 T C R、操作されたジスルフィド結合によって連結された T C R 鎖、単一の T C R 可変ドメイン、単一のペプチド - M H C 特異的 T C R、多特異的 T C R（二重特異的 T C R を含む）、T C R 融合物、共刺激領域を含む T C R、ヒト T C R、ヒト化 T C R、キメラ T C R、組換えにより産生された T C R、ならびに合成 T C R が挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態では、T C R は、完全長 鎖および完全長 鎖を含む完全長 T C R である。ある特定の実施形態では、T C R は、膜貫通および / または細胞質領域（複数可）を欠く可溶性 T C R である。ある特定の実施形態では、T C R は、P C T 公開第 W O 2 0 0 3 / 0 2 0 7 6 3 号、同第 W O 2 0 0 4 / 0 3 3 6 8 5 号、または同第 W O 2 0 1 1 / 0 4 4 1 8 6 号（それらの各々は参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる）に記載される構造を有する s c T C R など、ペプチドリリンカーによって連結された V および V を含む単鎖 T C R（s c T C R）である。ある特定の実施形態では、T C R は、膜貫通領域を含む。ある特定の実施形態では、T C R は、共刺激シグナル伝達領域を含む。

【 0 0 5 5 】

本明細書で使用される場合、「完全長 T C R」という用語は、第 1 および第 2 のポリペプチド鎖の二量体を含む T C R を指し、それらの各々は、T C R 膜貫通領域および T C R 細胞質領域を含む T C R 可変領域および T C R 定常領域を含む。ある特定の実施形態では、完全長 T C R は、1 つまたは 2 つの未修飾 T C R 鎖、例えば、未修飾の 、 、 または T C R 鎖を含む。ある特定の実施形態では、完全長 T C R は、キメラ T C R 鎖および / または未修飾 T C R 鎖に対して 1 つ以上のアミノ酸置換、挿入、もしくは欠失を含む T C R 鎖など、1 つまたは 2 つの変更された T C R 鎖を含む。ある特定の実施形態では、完全長 T C R は、成熟完全長 T C R 鎖および成熟完全長 T C R 鎖を含む。ある特定の実施形態では、完全長 T C R は、成熟完全長 T C R 鎖および成熟完全長 T C R 鎖を含む。

【 0 0 5 6 】

本明細書で使用される場合、「T C R 可変領域」という用語は、T C R 鎖の T R A C 遺伝子、T C R 鎖の T R B C 1 もしくは T R B C 2 遺伝子のいずれか、T C R 鎖の T R D C 遺伝子、または T C R 鎖の T R G C 1 もしくは T R G C 2 遺伝子のいずれかによってコードされない成熟 T C R ポリペプチド鎖（例えば、T C R 鎖または鎖）の部分指す。いくつかの実施形態では、T C R 鎖の T C R 可変領域は、T R A V および / または T R A J 遺伝子によってコードされる成熟 T C R 鎖ポリペプチドの全てのアミノ酸を包含し、T C R 鎖の T C R 可変領域は、T R B V、T R B D、および / または T R B J 遺伝子によってコードされる成熟 T C R 鎖ポリペプチドの全てのアミノ酸を包含する（例えば、T cell receptor Factsbook, (2001) LeFranc and LeFranc, Academic Press, ISBN 0 - 1 2 - 4 4 1 3 5 2 - 8（参照によりその全体が本明細書に組み込まれ

10

20

30

40

50

る)を参照されたい)。TCR可変領域は、一般に、フレームワーク領域(FR)1、2、3、および4、ならびに相補性決定領域(CDR)1、2、および3を含む。

【0057】

本明細書で使用される場合、「鎖可変領域」および「V」という用語は、互換的に使用され、TCR鎖の可変領域を指す。

【0058】

本明細書で使用される場合、「鎖可変領域」および「V」という用語は、互換的に使用され、TCR鎖の可変領域を指す。

【0059】

TCRとの関連において本明細書で使用される場合、「CDR」または「相補性決定領域」という用語は、TCR鎖(例えば、鎖または鎖)の可変領域内に見られる非隣接抗原結合部位を意味する。これらの領域は、LeFranc, (1999) The Immunologist 7:132-136、LeFranc et al., (1999) Nucleic Acids Res 27:209-212、LeFranc (2001) T cell receptor Factsbook, Academic Press, ISBN 0-12-441352-8、LeFranc et al., (2003) Dev Comp Immunol. 27(1):55-77、および Kabat et al., (1991) Sequences of protein of immunological interestに記載されており、それらの各々は参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。ある特定の実施形態では、CDRは、LeFranc (1999) (上掲)に記載されるIMGT番号付けシステムに従い決定される。ある特定の実施形態では、CDRは、Kabat (上掲)に記載されるKabat番号付けシステムに従い定義される。ある特定の実施形態では、CDRは、例えば、TCRの同族抗原(例えば、ペプチドまたはペプチド-MHC複合体)との相互作用の構造分析に基づいて経験的に定義される。ある特定の実施形態では、TCRの鎖および鎖CDRは、異なる規則に従い(例えば、KabatもしくはIMGT番号付けシステムに従う、または構造分析に基づいて経験的に)定義される。

10

20

【0060】

本明細書で使用される場合、「フレームワークアミノ酸残基」という用語は、TCR鎖(例えば、鎖または鎖)のフレームワーク領域におけるこれらのアミノ酸を指す。本明細書で使用される場合、「フレームワーク領域」または「FR」という用語は、TCR可変領域の一部であるが、CDRの一部ではないアミノ酸残基を含む。

30

【0061】

本明細書で使用される場合、TCRに関して「定常領域」という用語は、任意選択で膜貫通領域の全てもしくは一部、および/または細胞質領域の全てもしくは一部を欠いている、TRAC遺伝子(TCR鎖の)、TRBC1もしくはTRBC2遺伝子(TCR鎖の)のいずれか、TRDC遺伝子(TCR鎖の)、またはTRGC1もしくはTRGC2遺伝子(TCR鎖の)のいずれかによってコードされるTCRの部分指す。ある特定の実施形態では、TCR定常領域は、膜貫通領域および細胞質領域を欠いている。TCR定常領域は、TRAV、TRAJ、TRBV、TRBD、TRBJ、TRDV、TRDD、TRDJ、TRGV、またはTRGJ遺伝子によってコードされるアミノ酸を含まない(例えば、T cell receptor Factsbook, (2001) LeFranc and LeFranc, Academic Press, ISBN 0-12-441352-8 (参照によりその全体が本明細書に組み込まれる)を参照されたい)。

40

【0062】

本明細書で使用される場合、「主要組織適合遺伝子複合体」および「MHC」という用語は、互換的に使用され、MHCクラスI分子および/またはMHCクラスII分子を指す。

【0063】

50

本明細書で使用される場合、「MHCクラスI」という用語は、MHCクラスI鎖および2ミクロglobulin鎖の二量体を指し、「MHCクラスII」という用語は、MHCクラスII鎖およびMHCクラスII鎖の二量体を指す。

【0064】

本明細書で使用される場合、「ペプチド-MHC複合体」という用語は、当該技術分野で認識されるMHCのペプチド結合ポケットにおいて結合されるペプチドを有するMHC分子(MHCクラスIまたはMHCクラスII)を指す。いくつかの実施形態では、MHC分子は、細胞表面上に発現される膜結合タンパク質である。いくつかの実施形態では、MHC分子は、膜貫通または細胞質領域を欠いている可溶性タンパク質である。

【0065】

本明細書で使用される場合、TCRに関して「細胞外」という用語は、細胞の外側に位置する組換え膜貫通タンパク質の部分(複数可)を指す。

【0066】

本明細書で使用される場合、TCR鎖に関して「膜貫通」という用語は、細胞の形質膜に包埋されるTCR鎖の部分(複数可)を指す。

【0067】

本明細書で使用される場合、TCR鎖に関して「細胞質」という用語は、細胞の細胞質に位置するTCR鎖の部分(複数可)を指す。

【0068】

本明細書で使用される場合、「共刺激シグナル伝達領域」という用語は、細胞内シグナル伝達事象の媒介に関与する共刺激分子の細胞内部分を指す。

【0069】

「結合親和性」は、一般に、分子の単一の結合部位(例えば、TCR)とその結合パートナー(例えば、ペプチド-MHC複合体)との間の非共有相互作用の合計強度を指す。別途示されない限り、本明細書で使用される場合、「結合親和性」は、結合対(例えば、TCRおよびペプチド-MHC複合体)のメンバー間の1:1の相互作用を反映する内因性の結合親和性を指す。分子XのそのパートナーYに対する親和性は、一般に、解離定数(K_D)によって表すことができる。親和性は、平衡解離定数(K_D)および平衡会合定数(K_A)を含むが、これらに限定されない当該技術分野で既知のいくつかの方法で測定および/または表すことができる。 K_D は k_{off}/k_{on} の商から計算され、一方で K_A は k_{on}/k_{off} の商から計算される。 k_{on} は、例えば、TCRのペプチド-MHC複合体への会合速度定数を指し、 k_{off} は、例えば、TCRのペプチド-MHC複合体への解離速度定数を指す。 k_{on} および k_{off} は、BIAcore(登録商標)またはKinExAの使用など、当業者に既知の技法によって決定することができる。本明細書で使用される場合、「より低い親和性」は、より大きい K_D を指す。

【0070】

本明細書で使用される場合、「~に特異的に結合する」という用語は、そのような結合が当業者に理解されるように、TCRが特定の抗原(例えば、特定のペプチドまたは特定のペプチド-MHC複合体)に優先的に結合する能力を指す。例えば、ある抗原に特異的に結合するTCRは、BIAcore(登録商標)または当該技術分野で既知の他のイムノアッセイにより決定されるとき、一般に、より低い親和性で他の抗原に結合することができる(例えば、Savage et al., Immunity, 1999, 10(4): 485-92(参照によりその全体が本明細書に組み込まれる)を参照されたい)。具体的な実施形態では、ある抗原に特異的に結合するTCRは、TCRが別の抗原に結合するときの K_A より少なくとも2倍、5倍、10倍、50倍、100倍、500倍、1,000倍、5,000倍、または10,000倍大きい会合定数(K_A)でその抗原に結合する。ある特定の実施形態では、本明細書に開示されるTCRは、配列番号1または2に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに特異的に結合する。

【0071】

本明細書で使用される場合、「エピトープ」は、当該技術分野における用語であり、T

10

20

30

40

50

C R が結合することができる抗原（例えば、ペプチドまたはペプチド - M H C 複合体）の局在化領域を指す。ある特定の実施形態では、T C R が結合するエピトープは、例えば、N M R 分光法、X 線回折結晶学研究、E L I S A アッセイ、質量分析を伴う水素 / 重水素交換（例えば、液体クロマトグラフィーエレクトロスプレー質量分析）、フローサイトメトリー分析、変異誘発マッピング（例えば、部位特異的変異誘発マッピング）、および / または構造モデル化によって決定することができる。X 線結晶学について、結晶化は、当該技術分野で既知の方法のうちのいずれかを使用して達成することができる（例えば、G i e g e R e t a l . , (1 9 9 4) A c t a C r y s t a l l o g r D B i o l C r y s t a l l o g r 5 0 (P t 4) : 3 3 9 - 3 5 0、M c P h e r s o n A (1 9 9 0) E u r J B i o c h e m 1 8 9 : 1 - 2 3、C h a y e n N E (1 9 9 7) S t r u c t u r e 5 : 1 2 6 9 - 1 2 7 4、M c P h e r s o n A (1 9 7 6) J B i o l C h e m 2 5 1 : 6 3 0 0 - 6 3 0 3、それらの各々は参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる）。T C R : 抗原結晶は、周知の X 線回折技法を使用して研究することができ、X - P L O R (Y a l e U n i v e r s i t y , 1 9 9 2、販売元 M o l e c u l a r S i m u l a t i o n s , I n c .、例えば、M e t h E n z y m o l (1 9 8 5) v o l u m e s 1 1 4 & 1 1 5 , e d s W y c k o f f H W e t a l . , ; U . S . 2 0 0 4 / 0 0 1 4 1 9 4 号を参照されたい)、および B U S T E R (B r i c o g n e G (1 9 9 3) A c t a C r y s t a l l o g r D B i o l C r y s t a l l o g r 4 9 (P t 1) : 3 7 - 6 0、B r i c o g n e G (1 9 9 7) M e t h E n z y m o l 2 7 6 A : 3 6 1 - 4 2 3 , e d C a r t e r C W、R o v e r s i P e t a l . , (2 0 0 0) A c t a C r y s t a l l o g r D B i o l C r y s t a l l o g r 5 6 (P t 1 0) : 1 3 1 6 - 1 3 2 3) (それらの各々は参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる) などのコンピュータソフトウェアを使用して精密化することができる。変異誘発マッピング研究は、当業者に既知の任意の方法を使用して達成することができる。アラニン走査変異誘発技法を含む変異誘発技法の説明については、例えば、C h a m p e M e t a l . (1 9 9 5) J B i o l C h e m 2 7 0 : 1 3 8 8 - 1 3 9 4 および C u n n i n g h a m B C & W e l l s J A (1 9 8 9) S c i e n c e 2 4 4 : 1 0 8 1 - 1 0 8 5 (それらの各々は参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる) を参照されたい。具体的な実施形態では、抗原のエピトープは、アラニン走査変異誘発研究を使用して決定される。具体的な実施形態では、抗原のエピトープは、質量分析を伴う水素 / 重水素交換を使用して決定される。ある特定の実施形態では、抗原はペプチド - M H C 複合体である。ある特定の実施形態では、抗原は、M H C 分子により呈されるペプチドである。

【 0 0 7 2 】

本明細書で使用される場合、「治療する」、「治療すること」、および「治療」は、本明細書に記載の治療または予防手段を指す。いくつかの実施形態では、「治療」の方法は、疾患もしくは障害の 1 つ以上の症状、または再発疾患もしくは障害を予防、治癒、遅延、その重症度を低減、もしくは緩和するために、またはそのような治療の不在下で予想される対象の生存を超えてその生存を延長させるために、疾患もしくは障害を有する、またはそのような疾患もしくは障害を有する素因がある対象への、T C R または T C R を発現する細胞の投与を用いる。

【 0 0 7 3 】

本明細書で使用される場合、「有効量」という用語は、対象への治療の投与との関連において、所望の予防または治療効果を達成する治療の量を指す。

【 0 0 7 4 】

本明細書で使用される場合、「対象」という用語は、あらゆるヒトまたは非ヒト動物を含む。一実施形態では、対象は、ヒトまたは非ヒト哺乳動物である。一実施形態では、対象は、ヒトである。

【 0 0 7 5 】

10

20

30

40

50

2つの配列（例えば、アミノ酸配列または核酸配列）間の「同一性パーセント」の決定は、数学アルゴリズムを使用して達成され得る。2つの配列の比較に利用される数学アルゴリズムの具体的な非限定的な例は、Karlin S & Altschul SF (1993) PNAS 90:5873-5877にあるように修正されたKarlin S & Altschul SF (1990) PNAS 87:2264-2268（それらの各々は参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる）のアルゴリズムである。そのようなアルゴリズムは、Altschul SF et al., (1990) J Mol Biol 215:403（参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）のNBLASTおよびXBLASTプログラムに組み込まれる。BLASTヌクレオチド検索は、本明細書に記載の核酸分子と相同なヌクレオチド配列を得るために、例えば、スコア=100、文字長=12のNBLASTヌクレオチドプログラムパラメータセットで行うことができる。BLASTタンパク質検索は、本明細書に記載のタンパク質分子と相同なアミノ酸配列を得るために、例えば、スコア=50、文字長=3のXBLASTプログラムパラメータセットで行うことができる。比較目的のためにギャップ有りのアラインメントを得るには、ギャップ有りのBLASTを、Altschul SF et al., (1997) Nuc Acids Res 25:3389-3402（参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）に記載されるように利用することができる。あるいは、PSI-BLASTを使用して、分子間の距離関係を検出する反復検索を行うことができる。（同上）BLAST、ギャップ有りのBLAST、およびPSI-BLASTプログラムを利用する場合、それぞれのプログラムの（例えばXBLASTおよびNBLASTの）デフォルトパラメータを使用することができる（例えば、ワールドウェブncbi.nlm.nih.govにあるNational Center for Biotechnology Information (NCBI)を参照されたい）。配列比較のために利用される数学アルゴリズムの別の具体的な非限定的な例は、Myers and Miller, 1988, CABIOS 4:11-17（参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）のアルゴリズムである。そのようなアルゴリズムは、GCG配列アライメントソフトウェアパッケージの一部であるALIGNプログラム（バージョン2.0）に組み込まれている。アミノ酸配列を比較するためにALIGNプログラムを利用する場合、PAM120重量残基表、12のギャップ長ペナルティ、および4のギャップペナルティを使用することができる。

10

20

30

【0076】

2つの配列間の同一性パーセントは、ギャップを許容して、または許容することなく、上述のものと同様の技法を使用して決定することができる。同一性パーセントの計算では、典型的には、正確な一致のみを計数する。

【0077】

本明細書で使用される場合、「エフェクター部分」という用語は、分子の自然な活性を増加もしくは減少させる、または分子に新たな活性を付与する分子の構成要素または官能基を指す。ある特定の実施形態では、エフェクター部分は結合部分である。ある実施形態では、結合部分は細胞表面タンパク質に結合する。ある特定の実施形態では、結合部分は抗体である。

40

【0078】

本明細書で使用される場合、「抗体（複数可）」という用語は、完全長抗体、完全長抗体の抗原結合断片、抗体CDR、VH領域、またはVL領域を含む分子を含む。抗体の例としては、モノクローナル抗体、組換え産生された抗体、単一特異的抗体、多特異的抗体（二重特異的抗体を含む）、ヒト抗体、ヒト化抗体、キメラ抗体、免疫グロブリン、合成抗体、2つの重鎖および2つの軽鎖分子を含む四量体抗体、抗体軽鎖単量体、抗体重鎖単量体、抗体軽鎖二量体、抗体重鎖二量体、抗体軽鎖-抗体重鎖対、細胞内抗体、ヘテロコンジュゲート抗体、抗体-薬物コンジュゲート、単ドメイン抗体、一価抗体、単鎖抗体または単鎖Fv (scFv)、ラクダ化抗体、アフイボディ、Fab断片、F(ab')₂断片、ジスルフィド結合Fv (sdFv)、抗イディオタイプ（抗Id）抗体（例えば

50

、抗抗 I d 抗体を含む)、および上記のうちのいずれかの抗原結合断片が挙げられ得る。ある特定の実施形態では、本明細書に記載の抗体は、ポリクローナル抗体集団を指す。抗体は、免疫グロブリン分子の任意の種類(例えば、I g G、I g E、I g M、I g D、I g A、もしくはI g Y)、任意のクラス(例えば、I g G₁、I g G₂、I g G₃、I g G₄、I g A₁、もしくはI g A₂)、または任意のサブクラス(例えば、I g G_{2a}もしくはI g G_{2b})のものであり得る。ある特定の実施形態では、本明細書に記載の抗体は、I g G 抗体、またはそのクラス(例えば、ヒトI g G₁もしくはI g G₄)もしくはサブクラスである。具体的な実施形態では、抗体は、ヒト化モノクローナル抗体である。別の具体的な実施形態では、抗体は、ヒトモノクローナル抗体である。

【0079】

5.2 T細胞受容体

一態様では、本開示は、S L L M W I T Q C (配列番号1)のアミノ酸配列またはそのアンカー最適化変異型S L L M W I T Q V (配列番号2)からなるペプチドに結合するT C Rを提供する。ある特定の実施形態では、T C Rは、S L L M W I T Q C (配列番号1)のアミノ酸配列またはそのアンカー最適化変異型S L L M W I T Q V (配列番号2)からなるペプチドに特異的に結合する。ある特定の実施形態では、T C Rは、S L L M W I T Q C (配列番号1)のアミノ酸配列またはそのアンカー最適化変異型S L L M W I T Q V (配列番号2)からなるペプチドを含むペプチド-M H C 複合体に結合する。ある特定の実施形態では、T C Rは、配列番号1または2に記載のアミノ酸配列からなるペプチドを含むペプチド-M H C 複合体に特異的に結合する。一態様では、本開示は、主要組織適合遺伝子複合体(M H C)分子によって呈されるS L L M W I T Q C (配列番号1)またはS L L M W I T Q V (配列番号2)に結合するT C Rを提供する。一態様では、本開示は、S L L M W I T Q C (配列番号1)-H L A - A * 0 2 0 1 複合体またはS L L M W I T Q V (配列番号2)-H L A - A * 0 2 0 1 複合体に結合するT C Rを提供する。本明細書において例示的なT C Rのアミノ酸配列を表1に記載する。

10

20

【表 1 - 1】

表 1. 例示的な TCR のアミノ酸および核酸配列*。

配列番号	説明 (特に明記しない限り、タンパク質配列)	配列
3	TCR1816 8 α 鎖可変領域	Q S V A Q P E D Q V N V A E G N P L T V K C T Y S V S G N P Y L F W Y V Q Y P N R G L Q F L L K Y I T G D N L V K G S Y G F E A E F N K S Q T S F H L K K P S A L V S D S A L Y F C A V R E L Y S G A G S Y Q L T F G K G T K L S V I P
4	TCR1816 8 β 鎖可変領域	Q K P S R D I C Q R G T S L T I Q C Q V D S Q V T M M F W Y R Q Q P G Q S L T L I A T A N Q G S E A T Y E S G F V I D K F P I S R P N L T F S T L T V S N M S P E D S S I Y L C S V G G A G V T D T Q Y F G P G T R L T V L
5	TCR1816 8 CDR1 α	V S G N P Y
6	TCR1816 8 CDR2 α	Y I T G D N L V
7	TCR1816 8 CDR3 α	R E L Y S G A G S Y Q L T
8	TCR1816 8 CDR1 β	S Q V T M
9	TCR1816 8 CDR2 β	A N Q G S E A
10	TCR1816 8 CDR3 β	S V G G A G V T D T Q Y

10

20

30

10

20

30

40

【表 1 - 3】

14	TCR1816 8 β鎖ヒト完 全長配列	QKPSRDICQRGTSLT IQCQVDSQVTMM FWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYES GFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPE DSSIYLCVGGAGVTDQTQYFGPGTRLT VLEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQ KATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEV HSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSR LRVSATFWQNPRNHFRCCVQFYGLSEN DEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGF TSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYA VLVSALVLMAMVKKRDF
25	TCR1816 8 β鎖ヒト完 全長配列	QKPSRDICQRGTSLT IQCQVDSQVTMM FWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYES GFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPE DSSIYLCVGGAGVTDQTQYFGPGTRLT VLEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQ KATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEV HSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSR LRVSATFWQNPRNHFRCCVQFYGLSEN DEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGF TSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYA VLVSALVLMAMVKKRDSRG
15	TCR α鎖定 常領域 (TRA C*01)	XIQNPDPVAVYQLRDSKSSDKSVCLFTD FDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRS MDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSI IPEDTFFPSPSSCDVKLVEKSFETDT NLNFQNLSVIGFRILLKLVAGFNLLMT LRLWSS (配列中、 Xは、N、Y、H、またはDである)

10

20

30

40

【表 1 - 4】

26	TCR α 鎖定 常領域	NIQNPDPNAVYQLRDSKSSDKSVCLFTD FDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRS MDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSI IPEDTFFPSPPESSCDVKLVEKSFETDT NLNFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMT LRLWSS
16	TCR β 鎖定 常領域 (TRB C1*01)	EDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKA TLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHS GVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLR VSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDE WTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTS VSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVL VSALVLMAMVKKRDF
17	TCR β 鎖定 常領域 (TRB C2*01)	EDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKA TLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHS GVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLR VSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDE WTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTS ESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVL VSALVLMAMVKKRDSRG
18	TCR α 鎖生 殖系列配列TR AV3*01	QSVAPQEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVS GNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN LVKGSYGFEEAFNKSQTSFHLKKPSAL VSDSALYFCAV
19	TCR β 鎖生 殖系列配列TR BV29-1* 01	QKPSRDICQRGTSLTICQVDSQVTMM FWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYES GFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPE DSSIYLC

10

20

30

40

【表 1 - 5】

28	TCR1816 8 α 鎖-フー リン切断部位- P2A切断部位 -TCR181 68 β 鎖配列	MASAPI SMLAMLFTLSGLRAQSVAQPE DQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFW YVQYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYG FEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALY FCAVRELYSGAGSYQLTFGKGTKLSVI PNIQNPDPNAVYQLRDSKSSDKSVCLFT DFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMR SMDFKSNSA VAWSNKSDFACANAFNNS IIPEDTFFPSPPESSCDVKLVEKSFETD TNLNFQNL SVIGFRILLKVAGFNLLM TLRLWSSRAKRSGSGATNFSLLKQAGD VEENPGPMLSLLLLLLGLGSVFSAVIS QKPSRDICQRGTSLT IQCQVDSQVTMM FWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYES GFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPE DSSIYLC SVGGAGVTD TQYFGPGTRLT VLEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQ KATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEV HSGVSTD P QPLKEQPALNDSRYCLSSR LRVSATFWQNPRNHFR CQVQFYGLSEN DEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGF TSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYA VLVSALVLMAMVKRKDF	10
20	DMF4 α 鎖 完全長配列	GQQLNQSPQSMFIQEGEDVSMNCTSSS IFNTWLWYKQDPGEGPVLLIALYKAGE LTSNGRLTAQFGITRKDSFLNISASIP SDVG IYFCAGGTGNQFYFGTGTSLTVI PNIQNPDPNAVYQLRDSKSSDKSVCLFT DFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMR SMDFKSNSA VAWSNKSDFACANAFNNS IIPEDTFFPSPPESSCDVKLVEKSFETD TNLNFQNL SVIGFRILLKVAGFNLLM TLRLWSS	40

【表 1 - 6】

21	DMF4 β 鎖 完全長配列	DAGITQSPRHKVTETGTPVTLRCHQTE NHRMYWYRQDPGHGLRLIHYSYGVKD TDKGEVSDGYSVSRSKTEDFLLTLESA TSSQTSVYFCAISEVGVGQPQHFGDGT RLSILEDLNKVFPPPEVAVFEPSEAEIS HTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNG KEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCL SSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGL SENDEWTQDRAKPVQTQIVSAEAWGRAD CGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKAT LYAVLVSAVLVLMAMVKRKDF
39	TCR1816 8 CDR3 α	AVRELYSGAGSYQLT
40	TCR0002 CDR3 α	AVRDIKSGAGSYQLT
41	TCR0010 CDR3 α	AVRDSFEGAGSYQLT
42	TCR0012 CDR3 α	AVRGLLNGAGSYQLT
43	TCR0014 CDR3 α	AVRDLFTGAGSYQLT
44	TCR0016 CDR3 α	AVRDGRTGAGSYQLT
45	TCR0018 CDR3 α	AVRDLSDGAGSYQLT
46	TCR0020 CDR3 α	AVRSSYEGAGRYQLT
47	TCR0022 CDR3 α	AVRDDLVGAGSYQLT
48	TCR0024 CDR3 α	AVRDQALGAGSYQLT

10

20

30

40

【表 1 - 7】

49	TCR0028 CDR3 α	AVRDMANGAGSYQLT
50	TCR0030 CDR3 α	AVRDSKAGAGSYQLT
51	TCR0032 CDR3 α	AVRDLFCGAGSYQLT
52	TCR0034 CDR3 α	AVRDLRGGAGSYQLT
53	TCR0036 CDR3 α	AVRDLTTGAGSYQLT
54	TCR0038 CDR3 α	AVRDVASGAGSYQLT
55	TCR0050 CDR3 α	AVRELYSVAVRYQLT
56	TCR0060 CDR3 α	AVRELYSRGVKWQLT
57	TCR0062 CDR3 α	AVRELYSTTFGWQLT
58	TCR0066 CDR3 α	AVRELYSALVTYQLT
59	TCR0068 CDR3 α	AVRELYSPRLMWQLT
60	TCR0070 CDR3 α	AVRELYSATVDYQLT

10

20

30

【表 1 - 8】

6 1	CDR3 α コ ンセンサス1	AVRX ₁ X ₂ X ₃ X ₄ X ₅ X ₆ X ₇ X ₈ X ₉ QLT (配列中、 X ₁ は、E、D、G、またはSであり、 X ₂ は、L、I、S、G、D、Q、M、またはVであり、 X ₃ は、Y、K、F、L、R、S、A、またはTであり、 X ₄ は、S、E、N、T、D、V、L、A、C、またはGで あり、 X ₅ は、G、V、R、T、A、またはPであり、 X ₆ は、A、G、T、L、またはRであり、 X ₇ は、G、V、F、またはLであり、 X ₈ は、S、R、K、G、T、M、またはDであり、 X ₉ は、YまたはWである)。
6 2	CDR3 α コ ンセンサス2	AVRX ₁ X ₂ X ₃ X ₄ GAGSYQLT (配列中、 X ₁ は、E、D、G、またはSであり、 X ₂ は、L、I、S、G、D、Q、M、またはVであり、 X ₃ は、Y、K、F、L、R、S、A、またはTであり、 X ₄ は、S、E、N、T、D、V、L、A、C、またはGで ある)。
6 3	CDR3 α コ ンセンサス3	AVRELYSX ₁ X ₂ X ₃ X ₄ X ₅ QLT (配列中、 X ₁ は、G、V、R、T、A、またはPであり、 X ₂ は、A、G、T、L、またはRであり、 X ₃ は、G、V、F、またはLであり、 X ₄ は、S、R、K、G、T、M、またはDであり、 X ₅ は、YまたはWである)。
6 4	CDR3 α コ ンセンサス4	AVRX ₁ X ₂ X ₃ X ₄ GAGSYQLT (配列中、 X ₁ は、DまたはEであり、 X ₂ は、D、L、M、I、またはVであり、 X ₃ は、L、A、K、S、F、またはYであり、 X ₄ は、V、N、S、D、またはTである)。
6 5	CDR3 α コ ンセンサス5	AVRDX ₁ X ₂ X ₃ GAGSYQLT (配列中、 X ₁ は、D、L、M、I、またはVであり、 X ₂ は、L、A、K、S、またはFであり、 X ₃ は、V、N、S、D、またはTである)。

10

20

30

40

【表 1 - 9】

66	TCR0002 α 鎖可変領域	QSV AQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVS GNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN LVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSAL VSDSALYFCAVRDIKSGAGSYQLTFGK GTKLSVIP
67	TCR0010 α 鎖可変領域	QSV AQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVS GNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN LVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSAL VSDSALYFCAVRDSFEGAGSYQLTFGK GTKLSVIP
68	TCR0012 α 鎖可変領域	QSV AQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVS GNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN LVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSAL VSDSALYFCAVRGLLNGAGSYQLTFGK GTKLSVIP
69	TCR0014 α 鎖可変領域	QSV AQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVS GNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN LVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSAL VSDSALYFCAVRDLFTGAGSYQLTFGK GTKLSVIP
70	TCR0016 α 鎖可変領域	QSV AQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVS GNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN LVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSAL VSDSALYFCAVRDGRTGAGSYQLTFGK GTKLSVIP
71	TCR0018 α 鎖可変領域	QSV AQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVS GNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN LVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSAL VSDSALYFCAVRDLSDGAGSYQLTFGK GTKLSVIP

10

20

30

40

【表 1 - 10】

72	TCR0020 α 鎖可変領域	QSV AQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVS GNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN LVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSAL VSDSALYFC AVRSSSYEGAGRYQLTFGK GTKLSVIP
73	TCR0022 α 鎖可変領域	QSV AQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVS GNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN LVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSAL VSDSALYFC AVRDDL VGAGSYQLTFGK GTKLSVIP
74	TCR0024 α 鎖可変領域	QSV AQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVS GNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN LVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSAL VSDSALYFC AVR DQALGAGSYQLTFGK GTKLSVIP
75	TCR0028 α 鎖可変領域	QSV AQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVS GNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN LVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSAL VSDSALYFC AVRDMANGAGSYQLTFGK GTKLSVIP
76	TCR0030 α 鎖可変領域	QSV AQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVS GNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN LVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSAL VSDSALYFC AVRDSKAGAGSYQLTFGK GTKLSVIP
77	TCR0032 α 鎖可変領域	QSV AQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVS GNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN LVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSAL VSDSALYFC AVRDLFCGAGSYQLTFGK GTKLSVIP

10

20

30

40

【表 1 - 1 1】

78	TCR0034 α 鎖可変領域	QSV AQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVS GNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN LVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSAL VSDSALYFCAVRDLRGGAGSYQLTFGK GTKLSVIP
79	TCR0036 α 鎖可変領域	QSV AQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVS GNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN LVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSAL VSDSALYFCAVRDLTTGAGSYQLTFGK GTKLSVIP
80	TCR0038 α 鎖可変領域	QSV AQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVS GNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN LVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSAL VSDSALYFCAVRDVASGAGSYQLTFGK GTKLSVIP
81	TCR0050 α 鎖可変領域	QSV AQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVS GNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN LVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSAL VSDSALYFCAVRELYSVAVRYQLTFGK GTKLSVIP
82	TCR0060 α 鎖可変領域	QSV AQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVS GNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN LVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSAL VSDSALYFCAVRELYSRGVKWQLTFGK GTKLSVIP
83	TCR0062 α 鎖可変領域	QSV AQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVS GNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN LVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSAL VSDSALYFCAVRELYSTTFGWQLTFGK GTKLSVIP

10

20

30

40

【表 1 - 1 2】

84	TCR0066 α 鎖可変領域	QSV AQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVS GNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN LVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSAL VSDSALYFCAVRELYSALVTYQLTFGK GTKLSVIP
85	TCR0068 α 鎖可変領域	QSV AQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVS GNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN LVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSAL VSDSALYFCAVRELYSPRLMWQLTFGK GTKLSVIP
86	TCR0070 α 鎖可変領域	QSV AQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVS GNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN LVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSAL VSDSALYFCAVRELYSATVDYQLTFGK GTKLSVIP
87	V α コンセンサ ス1	QSV AQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVS GNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN LVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSAL VSDSALYFCAVRX ₁ X ₂ X ₃ X ₄ X ₅ X ₆ X ₇ X ₈ X ₉ QLTFGKGTKLSVIP (配列中、 X ₁ は、E、D、G、またはSであり、 X ₂ は、L、I、S、G、D、Q、M、またはVであり、 X ₃ は、Y、K、F、L、R、S、A、またはTであり、 X ₄ は、S、E、N、T、D、V、L、A、C、またはGで あり、 X ₅ は、G、V、R、T、A、またはPであり、 X ₆ は、A、G、T、L、またはRであり、 X ₇ は、G、V、F、またはLであり、 X ₈ は、S、R、K、G、T、M、またはDであり、 X ₉ は、YまたはWである)。

10

20

30

40

【表 1 - 13】

88	V α コンセンサス2	<p>QSV AQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVS GNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN LVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSAL VSDSALYFC AVR$X_1X_2X_3X_4$GAGSYQLT FGKGTKLSVIP (配列中、 X_1は、E、D、G、またはSであり、 X_2は、L、I、S、G、D、Q、M、またはVであり、 X_3は、Y、K、F、L、R、S、A、またはTであり、 X_4は、S、E、N、T、D、V、L、A、C、またはGである)。</p>
89	V α コンセンサス3	<p>QSV AQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVS GNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN LVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSAL VSDSALYFC AVR ELYS$X_1X_2X_3X_4X_5$QLT FGKGTKLSVIP (配列中、 X_1は、G、V、R、T、A、またはPであり、 X_2は、A、G、T、L、またはRであり、 X_3は、G、V、F、またはLであり、 X_4は、S、R、K、G、T、M、またはDであり、 X_5は、YまたはWである)。</p>
90	V α コンセンサス4	<p>QSV AQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVS GNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN LVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSAL VSDSALYFC AVR$X_1X_2X_3X_4$GAGSYQLT FGKGTKLSVIP (配列中、 X_1は、DまたはEであり、 X_2は、D、L、M、I、またはVであり、 X_3は、L、A、K、S、F、またはYであり、 X_4は、V、N、S、D、またはTである)。</p>

10

20

30

40

【表 1 - 1 4】

9 1	V α コンセンサス 5	Q S V A Q P E D Q V N V A E G N P L T V K C T Y S V S G N P Y L F W Y V Q Y P N R G L Q F L L K Y I T G D N L V K G S Y G F E A E F N K S Q T S F H L K K P S A L V S D S A L Y F C A V R D X ₁ X ₂ X ₃ G A G S Y Q L T F G K G T K L S V I P (配列中、 X ₁ は、D、L、M、I、またはVであり、 X ₂ は、L、A、K、S、またはFであり、 X ₃ は、V、N、S、D、またはTである)。
9 2	TCR α 鎖定常領域 (マウス)	Y I Q N P E P A V Y Q L K D P R S Q D S T L C L F T D F D S Q I N V P K T M E S G T F I T D K T V L D M K A M D S K S N G A I A W S N Q T S F T C Q D I F K E T N A T Y P S S D V P C D A T L T E K S F E T D M N L N F Q N L S V M G L R I L L L K V A G F N L L M T L R L W S S
9 3	追加のC-末端GSを有するTCR 18168 α 鎖ヒト完全長配列	Q S V A Q P E D Q V N V A E G N P L T V K C T Y S V S G N P Y L F W Y V Q Y P N R G L Q F L L K Y I T G D N L V K G S Y G F E A E F N K S Q T S F H L K K P S A L V S D S A L Y F C A V R E L Y S G A G S Y Q L T F G K G T K L S V I P N I Q N P D P A V Y Q L R D S K S S D K S V C L F T D F D S Q T N V S Q S K D S D V Y I T D K T V L D M R S M D F K S N S A V A W S N K S D F A C A N A F N N S I I P E D T F F P S P E S S C D V K L V E K S F E T D T N L N F Q N L S V I G F R I L L L K V A G F N L L M T L R L W S S G S
9 4	切断後に追加のC末端フーリン残基を有するTCR 18168 α 鎖ヒト完全長配列	Q S V A Q P E D Q V N V A E G N P L T V K C T Y S V S G N P Y L F W Y V Q Y P N R G L Q F L L K Y I T G D N L V K G S Y G F E A E F N K S Q T S F H L K K P S A L V S D S A L Y F C A V R E L Y S G A G S Y Q L T F G K G T K L S V I P N I Q N P D P A V Y Q L R D S K S S D K S V C L F T D F D S Q T N V S Q S K D S D V Y I T D K T V L D M R S M D F K S N S A V A W S N K S D F A C A N A F N N S I I P E D T F F P S P E S S C D V K L V E K S F E T D T N L N F Q N L S V I G F R I L L L K V A G F N L L M T L R L W S S R A K R

10

20

30

40

【表 1 - 15】

95	切断後に追加の C末端フーリン 残基を有するT CR18168 α 鎖ヒト完全長 配列	QSV AQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVS GNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN LVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSAL VSDSALYFCAVRELYSGAGSYQLTFGK GTKLSVIPNIQNPDPVYQLRDSKSSD KSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITD KTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFAC ANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLV EKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLKV AGFNLLMTLRLWSSRA	10
96	切断後に追加の C末端P2A残 基を有するTC R18168 α 鎖ヒト完全長 配列	QSV AQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVS GNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN LVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSAL VSDSALYFCAVRELYSGAGSYQLTFGK GTKLSVIPNIQNPDPVYQLRDSKSSD KSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITD KTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFAC ANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLV EKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLKV AGFNLLMTLRLWSSSGSGATNFSLLKQA GDVEENPG	20
97	追加のC末端G Sを有するTC R18168 β 鎖ヒト完全長 配列	QKPSRDICQRGTSLT IQCQVDSQVTMM FWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYES GFVIDKFPI SRPNLTFSTLTVSNMSPE DSSIYLC SVGGAGVTD TQYFGPGTRLT VLEDLNKVFPP EVAVFEPSEAEISHTQ KATLVCLATGFFPDHVELSWVNGKEV HSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSR LRVSATFWQNPRNHFR CQVQFYGLSEN DEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGF TSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYA VLVSALVLMAMVKRKDFGS	30 40

【表 1 - 16】

98	追加のC末端GSを有するTCR18168β鎖ヒト完全長配列	QKPSRDICQRGTSLT IQCQVDSQVTMM FWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYES GFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPE DSSIYLCVGGAGVTDQTQYFGPGTRLT VLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQ KATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEV HSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSR LRVSATFWQNPRNHFRCCVQFYGLSEN DEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGF TSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYA VLVSALVLMAMVKRKDSRGGG	10
99	切断後に追加のC末端プーリン残基を有するTCR18168β鎖ヒト完全長配列	QKPSRDICQRGTSLT IQCQVDSQVTMM FWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYES GFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPE DSSIYLCVGGAGVTDQTQYFGPGTRLT VLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQ KATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEV HSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSR LRVSATFWQNPRNHFRCCVQFYGLSEN DEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGF TSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYA VLVSALVLMAMVKRKDFRAKR	20 30
100	切断後に追加のC末端プーリン残基を有するTCR18168β鎖ヒト完全長配列	QKPSRDICQRGTSLT IQCQVDSQVTMM FWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYES GFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPE DSSIYLCVGGAGVTDQTQYFGPGTRLT VLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQ KATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEV HSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSR LRVSATFWQNPRNHFRCCVQFYGLSEN DEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGF TSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYA VLVSALVLMAMVKRKDSRGRAKR	40

【表 1 - 17】

101	切断後に追加の C末端フーリン 残基を有するT CR18168 β鎖ヒト完全長 配列	QKPSRDICQRGTSLT IQCQVDSQVTMM FWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYES GFVIDKFPI SRPNLTFSTLTVSNMSPE DSSIYLC SVGGAGVTD TQYFGPGTRLT VLEDLNKVFPP EVAVFEPSEAEISHTQ KATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEV HSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSR LRVSATFWQNPRNHFR CQVQFYGLSEN DEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGF TSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYA VLVSALVLMAMVKRKDFRA	10
102	切断後に追加の C末端フーリン 残基を有するT CR18168 β鎖ヒト完全長 配列	QKPSRDICQRGTSLT IQCQVDSQVTMM FWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYES GFVIDKFPI SRPNLTFSTLTVSNMSPE DSSIYLC SVGGAGVTD TQYFGPGTRLT VLEDLNKVFPP EVAVFEPSEAEISHTQ KATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEV HSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSR LRVSATFWQNPRNHFR CQVQFYGLSEN DEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGF TSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYA VLVSALVLMAMVKRKDSRGRA	20 30
103	切断後に追加の C末端P2A残 基を有するTC R18168 β鎖ヒト完全長 配列	QKPSRDICQRGTSLT IQCQVDSQVTMM FWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYES GFVIDKFPI SRPNLTFSTLTVSNMSPE DSSIYLC SVGGAGVTD TQYFGPGTRLT VLEDLNKVFPP EVAVFEPSEAEISHTQ KATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEV HSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSR LRVSATFWQNPRNHFR CQVQFYGLSEN DEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGF TSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYA VLVSALVLMAMVKRKDFGSGATNFSLL KQAGDVEENPG	40

【表 1 - 18】

104	切断後に追加の C末端P2A残 基を有するTC R18168 β鎖ヒト完全長 配列	QKPSRDICQRGTSLT IQCQVDSQVTMM FWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYES GFVIDKFPI SRPNLTFSTLTVSNMSPE DSSIYLC SVGGAGVTD TQYFGPGTRLT VLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQ KATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEV HSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSR LRVSATFWQNPRNHFR CQVQFYGLSEN DEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGF TSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYA VLVSALVLMAMVKRKDSRGGSGATNFS LLKQAGDVEENPG	10
105	TCR0002 α鎖ヒト完全長 配列	QSV AQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVS GNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN LVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSAL VSDSALYFC AVRDIKSGAGSYQLTFGK GTKLSVIPNIQNPDP AVYQLRDSKSSD KSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITD KTVLDMRSMDFKSNSA VAWSNKSDFAC ANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLV EKSFETDTNLN FQNLSVIGFRILLKV AGFNLLMTLRLWSS	20 30
106	追加のC-末端 GSを有するT CR0002 α鎖ヒト完全長 配列	QSV AQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVS GNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN LVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSAL VSDSALYFC AVRDIKSGAGSYQLTFGK GTKLSVIPNIQNPDP AVYQLRDSKSSD KSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITD KTVLDMRSMDFKSNSA VAWSNKSDFAC ANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLV EKSFETDTNLN FQNLSVIGFRILLKV AGFNLLMTLRLWSSGS	40

【表 1 - 19】

107	切断後に追加の C末端フーリン 残基を有するT CR0002 α鎖ヒト完全長 配列	QSV AQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVS GNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN LVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSAL VSDSALYFCAVRDIKSGAGSYQLTFGK GTKLSVIPNIQNPDPVYQLRDSKSSD KSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITD KTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFAC ANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLV EKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLKV AGFNLLMTLRLWSSRAKR	10
108	切断後に追加の C末端フーリン 残基を有するT CR0002 α鎖ヒト完全長 配列	QSV AQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVS GNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN LVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSAL VSDSALYFCAVRDIKSGAGSYQLTFGK GTKLSVIPNIQNPDPVYQLRDSKSSD KSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITD KTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFAC ANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLV EKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLKV AGFNLLMTLRLWSSRA	20
109	切断後に追加の C末端P2A残 基を有するTC R0002 α 鎖ヒト完全長配 列	QSV AQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVS GNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN LVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSAL VSDSALYFCAVRDIKSGAGSYQLTFGK GTKLSVIPNIQNPDPVYQLRDSKSSD KSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITD KTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFAC ANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLV EKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLKV AGFNLLMTLRLWSSSGSGATNFSLLKQA GDVEENPG	30 40

【表 1 - 20】

110	TCR0014 α 鎖ヒト完全長 配列	Q S V A Q P E D Q V N V A E G N P L T V K C T Y S V S G N P Y L F W Y V Q Y P N R G L Q F L L K Y I T G D N L V K G S Y G F E A E F N K S Q T S F H L K K P S A L V S D S A L Y F C A V R D L F T G A G S Y Q L T F G K G T K L S V I P N I Q N P D P A V Y Q L R D S K S S D K S V C L F T D F D S Q T N V S Q S K D S D V Y I T D K T V L D M R S M D F K S N S A V A W S N K S D F A C A N A F N N S I I P E D T F F P S P E S S C D V K L V E K S F E T D T N L N F Q N L S V I G F R I L L L K V A G F N L L M T L R L W S S	10
111	追加のC-末端 GSを有するT CR0014 α 鎖ヒト完全長 配列	Q S V A Q P E D Q V N V A E G N P L T V K C T Y S V S G N P Y L F W Y V Q Y P N R G L Q F L L K Y I T G D N L V K G S Y G F E A E F N K S Q T S F H L K K P S A L V S D S A L Y F C A V R D L F T G A G S Y Q L T F G K G T K L S V I P N I Q N P D P A V Y Q L R D S K S S D K S V C L F T D F D S Q T N V S Q S K D S D V Y I T D K T V L D M R S M D F K S N S A V A W S N K S D F A C A N A F N N S I I P E D T F F P S P E S S C D V K L V E K S F E T D T N L N F Q N L S V I G F R I L L L K V A G F N L L M T L R L W S S G S	20
112	切断後に追加の C末端フーリン 残基を有するT CR0014 α 鎖ヒト完全長 配列	Q S V A Q P E D Q V N V A E G N P L T V K C T Y S V S G N P Y L F W Y V Q Y P N R G L Q F L L K Y I T G D N L V K G S Y G F E A E F N K S Q T S F H L K K P S A L V S D S A L Y F C A V R D L F T G A G S Y Q L T F G K G T K L S V I P N I Q N P D P A V Y Q L R D S K S S D K S V C L F T D F D S Q T N V S Q S K D S D V Y I T D K T V L D M R S M D F K S N S A V A W S N K S D F A C A N A F N N S I I P E D T F F P S P E S S C D V K L V E K S F E T D T N L N F Q N L S V I G F R I L L L K V A G F N L L M T L R L W S S R A K R	30 40

【表 1 - 2 1】

1 1 3	切断後に追加の C末端フーリン 残基を有するT CR0014 α 鎖ヒト完全長 配列	Q S V A Q P E D Q V N V A E G N P L T V K C T Y S V S G N P Y L F W Y V Q Y P N R G L Q F L L K Y I T G D N L V K G S Y G F E A E F N K S Q T S F H L K K P S A L V S D S A L Y F C A V R D L F T G A G S Y Q L T F G K G T K L S V I P N I Q N P D P A V Y Q L R D S K S S D K S V C L F T D F D S Q T N V S Q S K D S D V Y I T D K T V L D M R S M D F K S N S A V A W S N K S D F A C A N A F N N S I I P E D T F F P S P E S S C D V K L V E K S F E T D T N L N F Q N L S V I G F R I L L L K V A G F N L L M T L R L W S S R A	10
1 1 4	切断後に追加の C末端P2A残 基を有するTC R0014 α 鎖ヒト完全長配 列	Q S V A Q P E D Q V N V A E G N P L T V K C T Y S V S G N P Y L F W Y V Q Y P N R G L Q F L L K Y I T G D N L V K G S Y G F E A E F N K S Q T S F H L K K P S A L V S D S A L Y F C A V R D L F T G A G S Y Q L T F G K G T K L S V I P N I Q N P D P A V Y Q L R D S K S S D K S V C L F T D F D S Q T N V S Q S K D S D V Y I T D K T V L D M R S M D F K S N S A V A W S N K S D F A C A N A F N N S I I P E D T F F P S P E S S C D V K L V E K S F E T D T N L N F Q N L S V I G F R I L L L K V A G F N L L M T L R L W S S G S G A T N F S L L K Q A G D V E E N P G	20
1 1 5	TCR0018 α 鎖ヒト完全長 配列	Q S V A Q P E D Q V N V A E G N P L T V K C T Y S V S G N P Y L F W Y V Q Y P N R G L Q F L L K Y I T G D N L V K G S Y G F E A E F N K S Q T S F H L K K P S A L V S D S A L Y F C A V R D L S D G A G S Y Q L T F G K G T K L S V I P N I Q N P D P A V Y Q L R D S K S S D K S V C L F T D F D S Q T N V S Q S K D S D V Y I T D K T V L D M R S M D F K S N S A V A W S N K S D F A C A N A F N N S I I P E D T F F P S P E S S C D V K L V E K S F E T D T N L N F Q N L S V I G F R I L L L K V A G F N L L M T L R L W S S	30 40

【表 1 - 2 2】

40

【表 1 - 2 3】

1 2 0	TCR0022 α 鎖ヒト完全長 配列	Q S V A Q P E D Q V N V A E G N P L T V K C T Y S V S G N P Y L F W Y V Q Y P N R G L Q F L L K Y I T G D N L V K G S Y G F E A E F N K S Q T S F H L K K P S A L V S D S A L Y F C A V R D D L V G A G S Y Q L T F G K G T K L S V I P N I Q N P D P A V Y Q L R D S K S S D K S V C L F T D F D S Q T N V S Q S K D S D V Y I T D K T V L D M R S M D F K S N S A V A W S N K S D F A C A N A F N N S I I P E D T F F P S P E S S C D V K L V E K S F E T D T N L N F Q N L S V I G F R I L L L K V A G F N L L M T L R L W S S	10
1 2 1	切断後に追加の C末端フーリン 残基を有するT CR0022 α 鎖ヒト完全長 配列	Q S V A Q P E D Q V N V A E G N P L T V K C T Y S V S G N P Y L F W Y V Q Y P N R G L Q F L L K Y I T G D N L V K G S Y G F E A E F N K S Q T S F H L K K P S A L V S D S A L Y F C A V R D D L V G A G S Y Q L T F G K G T K L S V I P N I Q N P D P A V Y Q L R D S K S S D K S V C L F T D F D S Q T N V S Q S K D S D V Y I T D K T V L D M R S M D F K S N S A V A W S N K S D F A C A N A F N N S I I P E D T F F P S P E S S C D V K L V E K S F E T D T N L N F Q N L S V I G F R I L L L K V A G F N L L M T L R L W S S R A K R	20
1 2 2	切断後に追加の C末端フーリン 残基を有するT CR0022 α 鎖ヒト完全長 配列	Q S V A Q P E D Q V N V A E G N P L T V K C T Y S V S G N P Y L F W Y V Q Y P N R G L Q F L L K Y I T G D N L V K G S Y G F E A E F N K S Q T S F H L K K P S A L V S D S A L Y F C A V R D D L V G A G S Y Q L T F G K G T K L S V I P N I Q N P D P A V Y Q L R D S K S S D K S V C L F T D F D S Q T N V S Q S K D S D V Y I T D K T V L D M R S M D F K S N S A V A W S N K S D F A C A N A F N N S I I P E D T F F P S P E S S C D V K L V E K S F E T D T N L N F Q N L S V I G F R I L L L K V A G F N L L M T L R L W S S R A	30 40

【表 1 - 2 4】

1 2 3	切断後に追加の C末端P2A残 基を有するTC R0022 α 鎖ヒト完全長配 列	Q S V A Q P E D Q V N V A E G N P L T V K C T Y S V S G N P Y L F W Y V Q Y P N R G L Q F L L K Y I T G D N L V K G S Y G F E A E F N K S Q T S F H L K K P S A L V S D S A L Y F C A V R D D L V G A G S Y Q L T F G K G T K L S V I P N I Q N P D P A V Y Q L R D S K S S D K S V C L F T D F D S Q T N V S Q S K D S D V Y I T D K T V L D M R S M D F K S N S A V A W S N K S D F A C A N A F N N S I I P E D T F F P S P E S S C D V K L V E K S F E T D T N L N F Q N L S V I G F R I L L L K V A G F N L L M T L R L W S S G S G A T N F S L L K Q A G D V E E N P G
1 2 5	TCR0028 α 鎖ヒト完全長 配列	Q S V A Q P E D Q V N V A E G N P L T V K C T Y S V S G N P Y L F W Y V Q Y P N R G L Q F L L K Y I T G D N L V K G S Y G F E A E F N K S Q T S F H L K K P S A L V S D S A L Y F C A V R D M A N G A G S Y Q L T F G K G T K L S V I P N I Q N P D P A V Y Q L R D S K S S D K S V C L F T D F D S Q T N V S Q S K D S D V Y I T D K T V L D M R S M D F K S N S A V A W S N K S D F A C A N A F N N S I I P E D T F F P S P E S S C D V K L V E K S F E T D T N L N F Q N L S V I G F R I L L L K V A G F N L L M T L R L W S S
1 2 6	切断後に追加の C末端フーリン 残基を有するT CR0028 α 鎖ヒト完全長 配列	Q S V A Q P E D Q V N V A E G N P L T V K C T Y S V S G N P Y L F W Y V Q Y P N R G L Q F L L K Y I T G D N L V K G S Y G F E A E F N K S Q T S F H L K K P S A L V S D S A L Y F C A V R D M A N G A G S Y Q L T F G K G T K L S V I P N I Q N P D P A V Y Q L R D S K S S D K S V C L F T D F D S Q T N V S Q S K D S D V Y I T D K T V L D M R S M D F K S N S A V A W S N K S D F A C A N A F N N S I I P E D T F F P S P E S S C D V K L V E K S F E T D T N L N F Q N L S V I G F R I L L L K V A G F N L L M T L R L W S S R A K R

10

20

30

40

【表 1 - 25】

127	切断後に追加の C末端フーリン 残基を有するT CR0028 α鎖ヒト完全長 配列	QSV AQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVS GNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN LVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSAL VSDSALYFCAVRDMANGAGSYQLTFGK GTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSD KSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITD KTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFAC ANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLV EKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLKV AGFNLLMTLRLWSSRA	10
128	切断後に追加の C末端P2A残 基を有するTC R0028 α 鎖ヒト完全長配 列	QSV AQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVS GNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN LVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSAL VSDSALYFCAVRDMANGAGSYQLTFGK GTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSD KSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITD KTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFAC ANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLV EKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLKV AGFNLLMTLRLWSSGSGATNFSLLKQA GDVEENPG	20
408	TCR0038 α鎖ヒト完全長 配列	QSV AQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVS GNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN LVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSAL VSDSALYFCAVRDVASGAGSYQLTFGK GTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSD KSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITD KTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFAC ANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLV EKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLKV AGFNLLMTLRLWSS	30 40

【表 1 - 2 6】

409	切断後に追加の C末端フーリン 残基を有するT CR0038 α 鎖ヒト完全長 配列	QSV AQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVS GNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN LVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSAL VSDSALYFCAVRDVASGAGSYQLTFGK GTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSD KSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITD KTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFAC ANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLV EKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLKV AGFNLLMTLRLWSSRAKR	10
410	切断後に追加の C末端フーリン 残基を有するT CR0038 α 鎖ヒト完全長 配列	QSV AQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVS GNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN LVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSAL VSDSALYFCAVRDVASGAGSYQLTFGK GTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSD KSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITD KTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFAC ANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLV EKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLKV AGFNLLMTLRLWSSRA	20
411	切断後に追加の C末端P2A残 基を有するTC R0038 α 鎖ヒト完全長配 列	QSV AQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVS GNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN LVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSAL VSDSALYFCAVRDVASGAGSYQLTFGK GTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSD KSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITD KTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFAC ANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLV EKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLKV AGFNLLMTLRLWSSSGSGATNFSLLKQA GDVEENPG	30 40

【表 1 - 27】

412	TCR0070 α 鎖ヒト完全長 配列	QSV AQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVS GNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN LVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSAL VSDSALYFCAVRELYSATVDYQLTFGK GTKLSVIPNIQNPDPVYQLRDSKSSD KSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITD KTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFAC ANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLV EKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLKV AGFNLLMTLRLWSS	10
413	切断後に追加の C末端フーリン 残基を有するT CR0070 α 鎖ヒト完全長 配列	QSV AQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVS GNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN LVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSAL VSDSALYFCAVRELYSATVDYQLTFGK GTKLSVIPNIQNPDPVYQLRDSKSSD KSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITD KTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFAC ANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLV EKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLKV AGFNLLMTLRLWSSRAKR	20
414	切断後に追加の C末端フーリン 残基を有するT CR0070 α 鎖ヒト完全長 配列	QSV AQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVS GNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN LVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSAL VSDSALYFCAVRELYSATVDYQLTFGK GTKLSVIPNIQNPDPVYQLRDSKSSD KSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITD KTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFAC ANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLV EKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLKV AGFNLLMTLRLWSSRA	30 40

【表 1 - 28】

415	切断後に追加の C末端P2A残 基を有するTC R0070 α 鎖ヒト完全長配 列	QSV AQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVS GNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN LVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSAL VSDSALYFCAVRELYSATVDYQLTFGK GTKLSVIPNIQNPDPVYQLRDSKSSD KSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITD KTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFAC ANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLV EKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLKV AGFNLLMTLRLWSSGSGATNFSLLKQA GDVEENPG	10
130	二重P2A-T 2Aペプチド	ATNFSLLKQAGDVEENPGPEGRGSLLT CGDVEENPGP	
131	フーリン切断部 位	RX ₁ X ₂ RS (配列中、X ₁ は、アミノ酸であり、X ₂ は、 KまたはRである)	20
132	フーリン切断部 位	RAKRS	
133	フーリン切断部 位	RX ₁ X ₂ RS (配列中、X ₁ は、KまたはRであり、X ₂ は、KまたはRである)	
134	豚テシオウイル ス-1 2A (P2A)	GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP	30
135	Thosea assigna ウ イルス2Aペプ チド (T2A)	GSGEGRGSLLT CGDVEENPGP	
136	ウマ鼻炎Aウイ ルス2Aペプチ ド (E2A)	GSGQCTNYALLKLAGDVESNPGP	
137	口蹄疫ウイルス 2Aペプチド (F2A)	GSGVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP	40

【表 1 - 29】

138	細胞質多角体病 ウイルス 2Aペ プチド (BmC PV 2A)	GSGDVFRSNYDLLKLCGDIESNPGP
139	B. mori 軟 化病ウイルス 2 Aペプチド (B mIFV 2 A)	GSGTLTRAKIEDELIRAGIESNPGP
140	二重 P2A-T 2Aペプチド	GSGATNFSLLKQAGDVEENPGPGSGEG RGSLLTCGDVEENPGP
141	追加の C 末端 G S を有する TC R18168 α 鎖-フーリン 切断部位-P2 A 切断部位-T CR18168 β 鎖配列 (リー ダー配列は太字 である)	MASAPISMLAMLF TL SGLRAQSVAQPEDQVNVAEGNPLT VKCTYSVSGNPYLF WY VQYPN RG LQFLLKYITGDNLVKGS YGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCAVRELYSGAG SYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLF TDFDSQTNVSQSKSDSVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVA WSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSP ESS CDVKLVEKSFET DTNLNFQNL SV IGFRILLK VAG FNLLMTLRLWSSRAKRSG SGATNFSLLKQAGDVEENPGP ML SLLLLLLGLG SV FS AV I SQKPSRDICQRGTS LT IQCQVDSQVTMMFWYRQPGQSLT LIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPED SSIYLCSVGGAGVTD TQY FGPGTRLT VL EDLNKVFPEVAV FEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVH SGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHF RCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGF TSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVK RKDFGS
142	TCR1816 8 α 鎖-P2 A 切断部位-T CR18168 β 鎖配列 (リーダー配列 は太字である)	MASAPISMLAMLF TL SGLRAQSVAQPEDQVNVAEGNPLT VKCTYSVSGNPYLF WY VQYPN RG LQFLLKYITGDNLVKGS YGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCAVRELYSGAG SYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLF TDFDSQTNVSQSKSDSVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVA WSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSP ESS CDVKLVEKSFET DTNLNFQNL SV IGFRILLK VAG FNLLMTLRLWSSGSGATN F SL LKQAGDVEENPGP ML SLLLLLLGLG SV FS AV ISQKPS RDICQRGTS LT IQCQVDSQVTMMFWYRQPGQSLT LI ATA NQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYL CSVGGAGVTD TQY FGPGTRLT VL EDLNKVFPEVAVFEPSE AEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVST DPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQV QFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVS YOOGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF

10

20

30

40

【表 1 - 30】

1 4 3	追加のC末端G Sを有するTC R 1 8 1 6 8 α 鎖-P 2 A切 断部位-TCR 1 8 1 6 8 β 鎖配列 (リーダー配列 は太字である)	MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNVAEGNPLT VKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLKYYITGDNLVKGS YGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCAVRELYSGAG SYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLF TDFDSQTNVSQSKDSVDYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVA WSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLFQNL SVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSSGSGATN FSLLKQAGDVEENPGPMLSLLLLLLGLGSVFSAVISQKPS RDICQRGTSLTIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATA NQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYL CSVGGAGVTDQYFGPGTRLTVLEDLNKVFPEVAVFEPSE AEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVST DPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSAFTWQNPRNHFRQCV QFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVS YQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAVLMLAMVKKRDF GS	10
1 4 6	TCR 1 8 1 6 8 β 鎖-フー リン切断部位- P 2 A切断部位 -TCR 1 8 1 6 8 α 鎖配列 (リーダー配列 は太字である)	MLSLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTSLTIQCQVD SQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVIDKF PISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTDQYFGP GTRLTVLEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLAT GFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSR YCLSSRLRVSAFTWQNPRNHFRQCVQFYGLSENDEWTQD RAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILL GKATLYAVLVSAVLMLAMVKKRDFRAKRSGSGATNFSLL KQAGDVEENPGPMASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPE DQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFL LKYYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSAL YFCAVRELYSGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQL RDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSVDYITDKTVLDM RSMDFKSNSAVASNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESS CDVKLVEKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLKLVAGFNLLMT LRLWSS	20 30
1 4 7	追加のC末端G Sを有するTC R 1 8 1 6 8 β 鎖-フーリン 切断部位-P 2 A切断部位-T CR 1 8 1 6 8 α 鎖配列 (リー ダー配列は太字 である)	MLSLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTSLTIQCQVD SQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVIDKF PISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTDQYFGP GTRLTVLEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLAT GFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSR YCLSSRLRVSAFTWQNPRNHFRQCVQFYGLSENDEWTQD RAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILL GKATLYAVLVSAVLMLAMVKKRDFRAKRSGSGATNFSLL KQAGDVEENPGPMASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPE DQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFL LKYYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSAL YFCAVRELYSGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQL RDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSVDYITDKTVLDM RSMDFKSNSAVASNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESS CDVKLVEKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLKLVAGFNLLMT LRLWSSGS	40

【表 1 - 3 1】

148	TCR1816 8 β鎖-P2 A切断部位-T CR18168 α鎖配列 (リーダー配列 は太字である)	MLSLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTS LTIQCCQVD SQVTMMFWYRQQPGQSL TLIATANQGSEATYESGFVIDKF PISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLC SVGGAGVTD TQYFGP GTRLTVLEDLNKVFPEVA VFEPSEAEISHTQKATLVCLAT GFFPDHVELSWWWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQ PALNDSR YCLSSRLRVSATFWQNPRNH FRCQVQFYGLSENDEWTQD RAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLS ATILYEILL GKATLYAVLV SALVLMAMVKKRDFGSGATNFSLLKQAGD VEENPGPMASAPISMLAMLFTLSGLRAQ SVAQPEDQVNV AEGNPLTVKCTYSVSGNPYLF WYVQYPN RGLQFLLKYITG DNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPS ALVSDSALYFC AV RELYSGAGSYQLTFGKG TKLSVIPNIQNPDP AVYQLRDSKS SDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDS DVYITDKTVLDMRSMDF KSNSA VAWSNKSD FACANAFNNSIIPEDTFFPS PESSCDVKL VEKSFETDTN LN FQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWS S	10
149	追加のC末端G Sを有するTC R18168 β鎖-P2A切 断部位-TCR 18168 α 鎖配列 (リーダー配列 は太字である)	MLSLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTS LTIQCCQVD SQVTMMFWYRQQPGQSL TLIATANQGSEATYESGFVIDKF PISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLC SVGGAGVTD TQYFGP GTRLTVLEDLNKVFPEVA VFEPSEAEISHTQKATLVCLAT GFFPDHVELSWWWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQ PALNDSR YCLSSRLRVSATFWQNPRNH FRCQVQFYGLSENDEWTQD RAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLS ATILYEILL GKATLYAVLV SALVLMAMVKKRDFGSGATNFSLLKQAGD VEENPGPMASAPISMLAMLFTLSGLRAQ SVAQPEDQVNV AEGNPLTVKCTYSVSGNPYLF WYVQYPN RGLQFLLKYITG DNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPS ALVSDSALYFC AV RELYSGAGSYQLTFGKG TKLSVIPNIQNPDP AVYQLRDSKS SDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDS DVYITDKTVLDMRSMDF KSNSA VAWSNKSD FACANAFNNSIIPEDTFFPS PESSCDVKL VEKSFETDTN LN FQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWS SGS	20 30
152	最適化されたN 末端リーダー配 列を有するTC R18168 β鎖-フーリン 切断部位-P2 A切断部位-T CR18168 α鎖配列 (リー ダー配列は太字 である)	MKSVLLLTLLVPAHLVAAVISQKPSRDICQRGTS LTIQ QVDSQVTMMFWYRQQPGQSL TLIATANQGSEATYESGFVI DKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLC SVGGAGVTD TQY FGPGTRLTVLEDLNKVFPEVA VFEPSEAEISHTQKATLVCL ATGFFPDHVELSWWWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQ PALNDS RYCLSSRLRVSATFWQNPRNH FRCQVQFYGLSENDEWTQ DRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLS ATILYEIL LKATLYAVLV SALVLMAMVKKRDFR AKRSGSGATNFSL LKQAGDVEENPGPMASAPISMLAMLFTLSGLRAQ SVAQ P EDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLF WYVQYPN RGLQF LLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPS ALVSD SA LYFC AVRELYSGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDP AVYQ LRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDS DVYITDKTVL D MRSMDFKSNSA VAWSNKSD FACANAFNNSIIPEDTFFPS PE SSCDVKLVEKSFETDTN LN FQNL SVIGFRILLK VAGFNLL MTLRLWSS	40

153	最適化されたN 末端リーダー配 列および追加の C末端GSを有 するTCR18 168β鎖- プーリン切断部 位-P2A切断 部位-TCR1 8168α鎖 配列(リーダー 配列は太字であ る)	MKSVLLLTLLVPAHLVAAVISQKPSRDICQRGTSLTQIC QVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVI DKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTDQY FGPGTRLTVLEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCL ATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDS RYCLSSRLRVSAATFWQNPRNHFRQVQFYGLSENDEWTQ DRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEIL LGKATLYAVLVSAVLMLAMVVKRKDFRAKRSGSGATNFSL LKQAGDVEENPGPMASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAAQP EDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQF LLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSA LYFCAVRELYSGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQ LRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTVLD MRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPE SSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLL MTLRLWSSGS
154	最適化されたN 末端リーダー配 列を有するTC R18168 β鎖-P2A切 断部位-TCR 18168α 鎖配列 (リーダー配列 は太字である)	MKSVLLLTLLVPAHLVAAVISQKPSRDICQRGTSLTQIC QVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVI DKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTDQY FGPGTRLTVLEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCL ATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDS RYCLSSRLRVSAATFWQNPRNHFRQVQFYGLSENDEWTQ DRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEIL LGKATLYAVLVSAVLMLAMVVKRKDFGSGATNFSLLKQAG DVEENPGPMASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAAQPEDQVN VAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYIT GDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCA VRELYSGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSK SSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTVLDMRSMD FKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVK LVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLW SS
155	最適化されたN 末端リーダー配 列および追加の C末端GSを有 するTCR18 168β鎖- P2A切断部位 -TCR181 68α鎖配列 (リーダー配列 は太字である)	MKSVLLLTLLVPAHLVAAVISQKPSRDICQRGTSLTQIC QVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVI DKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTDQY FGPGTRLTVLEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCL ATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDS RYCLSSRLRVSAATFWQNPRNHFRQVQFYGLSENDEWTQ DRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEIL LGKATLYAVLVSAVLMLAMVVKRKDFGSGATNFSLLKQAG DVEENPGPMASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAAQPEDQVN VAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYIT GDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCA VRELYSGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSK SSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTVLDMRSMD FKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVK LVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLW SSGS

40

【表 1 - 3 3】

158	TCR0002 α鎖-フーリン 切断部位-P2 A切断部位-T CR0002 β鎖配列(リー ダー配列は太字 である)	MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNVAEGNPLT VKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGS YGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCAVRDIKSGAG SYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLF TDFDSQTNVSQSKDSVDYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVA WSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSSRAKRSG SGATNFSLLKQAGDVEENPGPMLSLLLLLLGLGSVFSAVI SQKPSRDICQRGTSLT IQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLT LIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPED SSIYLCVGGAGVTD TQYFGPGTRLT VLEDLNK VFPPEVAV FEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWVWNGKEVH SGVSTD PQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSA TFWQNPRNH RCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGF TSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMVK RKDF	10
159	追加のC末端G Sを有するTC R0002 α 鎖-フーリン切 断部位-P2A 切断部位-TC R0002 β 鎖配列(リーダ ー配列は太字で ある)	MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNVAEGNPLT VKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGS YGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCAVRDIKSGAG SYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLF TDFDSQTNVSQSKDSVDYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVA WSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSSRAKRSG SGATNFSLLKQAGDVEENPGPMLSLLLLLLGLGSVFSAVI SQKPSRDICQRGTSLT IQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLT LIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPED SSIYLCVGGAGVTD TQYFGPGTRLT VLEDLNK VFPPEVAV FEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWVWNGKEVH SGVSTD PQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSA TFWQNPRNH RCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGF TSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMVK RKDFGS	20 30
160	TCR0002 α鎖-P2A切 断部位-TCR 0002 β鎖 配列 (リーダー配列 は太字である)	MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNVAEGNPLT VKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGS YGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCAVRDIKSGAG SYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLF TDFDSQTNVSQSKDSVDYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVA WSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSSGSGATN FSLKQAGDVEENPGPMLSLLLLLLGLGSVFSAVISQKPS RDICQRGTSLT IQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATA NQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLC SVGGAGVTD TQYFGPGTRLT VLEDLNK VFPPEVAVFEPSE AEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWVWNGKEVHSGVST DPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSA TFWQNPRNHRCQV QFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVS YQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMVKRKDF	40

【表 1 - 3 4】

1 6 1	追加のC末端G Sを有するTC R 0 0 0 2 α 鎖-P 2 A切断 部位-TCR 0 0 0 2 β 鎖配 列 (リーダー配列 は太字である)	MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSV AQPEDQVNVAEGNPLT VKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRLQFL LKYITGDNLVKGS YGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCAVRDIKSGAG SYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLF TDFDSQTNVSQSKDSQSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVA WSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLNFQNL SVIGFRILL LKVAGFNLLMTLRLWSSGSGATN FSLLKQAGDVEENPGPMLSLLLLLLGLGSVFSAVISQKPS RDICQRGTSLTIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATA NQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYL CSVGGAGVTD TQYFGPGTRLTVLEDLNKVFPPEVAVFEPSE AEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWWNGKEVHSGVST DPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSA TFWQNPRNHFRQV QFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVS YQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMVKRKDF GS	10
1 6 4	TCR 0 0 0 2 β 鎖-フーリン 切断部位-P 2 A切断部位-T CR 0 0 0 2 α 鎖配列 (リー ダー配列は太字 である)	MLSLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTSLTIQCQVD SQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVIDKF PISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTD TQYFGP GTRLTVLEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLAT GFFPDHVELSWWWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSR YCLSSRLRVSA TFWQNPRNHFRQVQFYGLSENDEWTQD RAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILL GKATLYAVLV SALVLMAMVKRKDFRAKRSGSGATNFSLL KQAGDVEENPGPMASAPISMLAMLFTLSGLRAQSV AQPE DQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRLQFL LKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSAL YFCAVRDIKSGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQL RDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSQSDVYITDKTVLDM RSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESS CDVKLVEKSFETDTNLNFQNL SVIGFRILL LKVAGFNLLMT LRLWSS	20 30
1 6 5	追加のC末端G Sを有するTC R 0 0 0 2 β 鎖-フーリン切 断部位-P 2 A 切断部位-TC R 0 0 0 2 α 鎖配列 (リーダ ー配列は太字で ある)	MLSLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTSLTIQCQVD SQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVIDKF PISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTD TQYFGP GTRLTVLEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLAT GFFPDHVELSWWWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSR YCLSSRLRVSA TFWQNPRNHFRQVQFYGLSENDEWTQD RAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILL GKATLYAVLV SALVLMAMVKRKDFRAKRSGSGATNFSLL KQAGDVEENPGPMASAPISMLAMLFTLSGLRAQSV AQPE DQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRLQFL LKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSAL YFCAVRDIKSGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQL RDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSQSDVYITDKTVLDM RSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESS CDVKLVEKSFETDTNLNFQNL SVIGFRILL LKVAGFNLLMT LRLWSSGS	40

【表 1 - 3 5】

166	TCR0002 β鎖-P2A切断部位-TCR 0002 α鎖 配列 (リーダー配列 は太字である)	MLSLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTSLTIQCCQVD SQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVIDKF PISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTDQYFGP GTRLTVLEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLAT GFFPDHVELSWWWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSR YCLSSRLRVSAFTWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQD RAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILL GKATLYAVLVSAVLVLMAMVKRKDFGSGATNFSLLKQAGD VEENPGPMASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAPEDQVNV AEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRLGLQFLKYYITG DNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCAV RDIKSGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKS SDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDF KSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKL VEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWS S	10
167	追加のC末端G Sを有するTC R0002 β 鎖-P2A切断 部位-TCR0 002 α鎖配 列 (リーダー配列 は太字である)	MLSLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTSLTIQCCQVD SQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVIDKF PISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTDQYFGP GTRLTVLEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLAT GFFPDHVELSWWWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSR YCLSSRLRVSAFTWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQD RAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILL GKATLYAVLVSAVLVLMAMVKRKDFGSGATNFSLLKQAGD VEENPGPMASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAPEDQVNV AEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRLGLQFLKYYITG DNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCAV RDIKSGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKS SDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDF KSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKL VEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWS SGS	20 30
170	最適化されたN 末端リーダー配 列を有するTC R0002 β 鎖-フーリン切 断部位-P2A 切断部位-TC R0002 α 鎖配列 (リーダ ー配列は太字で ある)	MKSVLLLTLLVPAHLVAAVISQKPSRDICQRGTSLTIQCC QVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVI DKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTDQY FGPGTRLTVLEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCL ATGFFPDHVELSWWWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDS RYCLSSRLRVSAFTWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQ DRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILL LGKATLYAVLVSAVLVLMAMVKRKDFRAKRSGSGATNFSL LKQAGDVEENPGPMASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAPQ EDQVNV AEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRLGLQF LLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSA LYFCAVRDIKSGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQ LRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLD MRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPE SSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLL MTLRLWSS	40

【表 1 - 3 6】

1 7 1	最適化されたN 末端リーダー配 列および追加の C末端GSを有 するTCR00 02 β鎖-フ ーリン切断部位 -P2A切断部 位-TCR00 02 α鎖配列 (リーダー配列 は太字である)	MKSVLLLLTTLLVPAHLVAAVISQKPSRDICQRGTSLTIQC QVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVI DKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTDTOY FGPGTRLTVLEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCL ATGFFPDHVELSWWWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDS RYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQ DRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEIL LGKATLYAVLVSAVLMLAMVKKRDFRAKRSGSGATNFSL LKQAGDVEENPGPMASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAPQ EDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQF LLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSA LYFCAVRDIKSGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQ LRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLD MRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPE SSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLL MTLRLWSSGS	10
1 7 2	最適化されたN 末端リーダー配 列を有するTC R0002 β 鎖-P2A切断 部位-TCR0 002 α鎖配 列 (リーダー配列 は太字である)	MKSVLLLLTTLLVPAHLVAAVISQKPSRDICQRGTSLTIQC QVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVI DKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTDTOY FGPGTRLTVLEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCL ATGFFPDHVELSWWWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDS RYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQ DRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEIL LGKATLYAVLVSAVLMLAMVKKRDFGSGATNFSLLKQAG DVEENPGPMASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAPQPEDQVN VAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYIT GDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCA VRDIKSGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSK SSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMD FKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVK LVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLW SS	20 30
1 7 3	最適化されたN 末端リーダー配 列および追加の C末端GSを有 するTCR00 02 β鎖-P 2A切断部位- TCR0002 α鎖配列 (リーダー配列 は太字である)	MKSVLLLLTTLLVPAHLVAAVISQKPSRDICQRGTSLTIQC QVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVI DKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTDTOY FGPGTRLTVLEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCL ATGFFPDHVELSWWWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDS RYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQ DRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEIL LGKATLYAVLVSAVLMLAMVKKRDFGSGATNFSLLKQAG DVEENPGPMASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAPQPEDQVN VAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYIT GDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCA VRDIKSGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSK SSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMD FKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVK LVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLW SSGS	40

【表 1 - 37】

176	TCR0014 α 鎖-フーリン 切断部位-P2 A切断部位-T CR0014 β 鎖配列 (リー ダー配列は太字 である)	MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNVAEGNPLT VKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLKYYITGDNLVKGS YGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCAVRDLFTGAG SYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLF TDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVA WSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPRESSCDVKLVEKSFET DTNLFQNL SVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSSRAKRSG SGATNFSLLKQAGDVEENPGPMLSLLLLLLGLGSVFSAVI SQKPSRDICQRGTSLTIQCVDSQVTMMFWYRQPGQSLT LIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPED SSIYLCVGGAGVTDQYFGPGTRLTVLEDLNKVFPEVAV FEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWVWNGKEVH SGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSAATFWQNPRNH RCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGF TSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAVLMLAMV RKDF	10
177	追加のC末端G Sを有するTC R0014 α 鎖-フーリン切 断部位-P2A 切断部位-TC R0014 β 鎖配列 (リーダ ー配列は太字で ある)	MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNVAEGNPLT VKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLKYYITGDNLVKGS YGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCAVRDLFTGAG SYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLF TDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVA WSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPRESSCDVKLVEKSFET DTNLFQNL SVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSSRAKRSG SGATNFSLLKQAGDVEENPGPMLSLLLLLLGLGSVFSAVI SQKPSRDICQRGTSLTIQCVDSQVTMMFWYRQPGQSLT LIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPED SSIYLCVGGAGVTDQYFGPGTRLTVLEDLNKVFPEVAV FEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWVWNGKEVH SGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSAATFWQNPRNH RCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGF TSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAVLMLAMV RKDFGS	20 30
178	TCR0014 α 鎖-P2A切 断部位-TCR 0014 β 鎖 配列 (リーダー配列 は太字である)	MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNVAEGNPLT VKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLKYYITGDNLVKGS YGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCAVRDLFTGAG SYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLF TDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVA WSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPRESSCDVKLVEKSFET DTNLFQNL SVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSSGSGATN FSLKQAGDVEENPGPMLSLLLLLLGLGSVFSAVISQKPS RDICQRGTSLTIQCVDSQVTMMFWYRQPGQSLTLIATA NQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIY LCVGGAGVTDQYFGPGTRLTVLEDLNKVFPEVAVFEPSE AEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWVWNGKEVHSGVST DPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSAATFWQNPRNHFRQV QFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVS YQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAVLMLAMVKKRDF	40

【表 1 - 3 8】

179	追加のC末端G Sを有するTC R0014 α 鎖-P2A切断 部位-TCR0 014 β鎖配 列 (リーダー配列 は太字である)	MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSV AQPEDQVNV AEGNPLT VKCTYSVSGNPYLFWYVQYPN RGLQFL LKYITGDNLVKGS YGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCAVRDLFTGAG SYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLF TDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVA WSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLFQNL SVIGFRILL LKVAGFNLLMTLRLWSSGSGATN FSLLKQAGDVEENPGPMLSLLLLLLGLGSVFSAVISQKPS RDICQRGTSLTIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATA NQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYL CSVGGAGVTD TQYFGPGTRLTVLEDLNKVFPP EVAVFEPSE AEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVST DPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRV SATFWQNPRNHFR CQV QFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVS YQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMVKRKDF GS	10
182	TCR0014 β鎖-フーリン 切断部位-P2 A切断部位-T CR0014 α鎖配列 (リー ダー配列は太字 である)	MLSLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTSLTIQCQVD SQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVIDKF PISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLC SVGGAGVTD TQYFGP GTRLTVLEDLNKVFPP EVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLAT GFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSR YCLSSRLRV SATFWQNPRNHFR CQVQFYGLSENDEWTQD RAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILL GKATLYAVLV SALVLMAMVKRKDFRAKRSGSGATNFSLL KQAGDVEENPGPMASAPISMLAMLFTLSGLRAQSV AQPE DQVNV AEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPN RGLQFL LKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSAL YFCAVRDLFTGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQL RDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDM RSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESS CDVKLVEKSFETDTNLFQNL SVIGFRILL LKVAGFNLLMT LRLWSS	20 30
183	追加のC末端G Sを有するTC R0014 β 鎖-フーリン切 断部位-P2A 切断部位-TC R0014 α 鎖配列 (リーダ ー配列は太字で ある)	MLSLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTSLTIQCQVD SQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVIDKF PISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLC SVGGAGVTD TQYFGP GTRLTVLEDLNKVFPP EVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLAT GFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSR YCLSSRLRV SATFWQNPRNHFR CQVQFYGLSENDEWTQD RAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILL GKATLYAVLV SALVLMAMVKRKDFRAKRSGSGATNFSLL KQAGDVEENPGPMASAPISMLAMLFTLSGLRAQSV AQPE DQVNV AEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPN RGLQFL LKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSAL YFCAVRDLFTGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQL RDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDM RSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESS CDVKLVEKSFETDTNLFQNL SVIGFRILL LKVAGFNLLMT LRLWSSGS	40

【表 1 - 3 9】

184	TCR0014 β鎖-P2A切断部位-TCR0014 α鎖配列 (リーダー配列は太字である)	MLSLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTS LTIQCVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTDQYFGPGTRLTVLEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSAATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAVLMLAMVKKDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMASAPISML AMLFTLSGLRAQ SVAQPEDQVNV AEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRLQFLKYYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCAVRDLFTGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDSVYITDKTVLDMRSMDFKNSA VAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSS
185	追加のC末端GSを有するTCR0014 β鎖-P2A切断部位-TCR0014 α鎖配列 (リーダー配列は太字である)	MLSLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTS LTIQCVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTDQYFGPGTRLTVLEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSAATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAVLMLAMVKKDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMASAPISML AMLFTLSGLRAQ SVAQPEDQVNV AEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRLQFLKYYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCAVRDLFTGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDSVYITDKTVLDMRSMDFKNSA VAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSSGS
188	最適化されたN末端リーダー配列を有するTCR0014 β鎖-フーリン切断部位-P2A切断部位-TCR0014 α鎖配列 (リーダー配列は太字である)	MKSVLLLTLLVPAHLVAAVISQKPSRDICQRGTS LTIQCVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTDQYFGPGTRLTVLEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSAATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAVLMLAMVKKDFRKRSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMASAPISML AMLFTLSGLRAQ SVAQPEDQVNV AEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRLQFLKYYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCAVRDLFTGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDSVYITDKTVLDMRSMDFKNSA VAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSS

10

20

30

40

【表 1 - 4 0】

189	最適化されたN 末端リーダー配 列および追加の C末端GSを有 するTCR00 14 β鎖-フ ーリン切断部 位-P2A切断部 位-TCR00 14 α鎖配列 (リーダー配列 は太字である)	MKSVLLLTLLVPAHLVAAVISQKPSRDICQRGTSLTIQC QVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVI DKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTDQY FGPGTRLTVLEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCL ATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPOPLKEQPALNDS RYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQ DRAKPVTOIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEIL LGKATLYAVLVSAVLMLMAMVKRKDFRAKRSGSGATNFSL LKQAGDVEENPGPMASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAAQP EDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQF LLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSA LYFCAVRDLFTGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQ LRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLD MRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPE SSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLL MTLRLWSSGS
190	最適化されたN 末端リーダー配 列を有するTC R0014 β 鎖-P2A切断 部位-TCR0 014 α鎖配 列 (リーダー配列 は太字である)	MKSVLLLTLLVPAHLVAAVISQKPSRDICQRGTSLTIQC QVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVI DKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTDQY FGPGTRLTVLEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCL ATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPOPLKEQPALNDS RYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQ DRAKPVTOIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEIL LGKATLYAVLVSAVLMLMAMVKRKDFGSGATNFSLLKQAG DVEENPGPMASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAAQPEDQVN VAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLKYIT GDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCA VRDLFTGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSK SSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSM FKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVK LVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLW SS
191	最適化されたN 末端リーダー配 列および追加の C末端GSを有 するTCR00 14 β鎖-P 2A切断部位- TCR0014 α鎖配列 (リーダー配列 は太字である)	MKSVLLLTLLVPAHLVAAVISQKPSRDICQRGTSLTIQC QVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVI DKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTDQY FGPGTRLTVLEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCL ATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPOPLKEQPALNDS RYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQ DRAKPVTOIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEIL LGKATLYAVLVSAVLMLMAMVKRKDFGSGATNFSLLKQAG DVEENPGPMASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAAQPEDQVN VAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLKYIT GDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCA VRDLFTGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSK SSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSM FKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVK LVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLW SSGS

10

20

30

40

【表 1 - 4 1】

194	TCR0018 α鎖-フーリン 切断部位-P2 A切断部位-T CR0018 β鎖配列 (リー ダー配列は太字 である)	MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSV AQPEDQVNVAEGNPLT VKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLKYYITGDNLVKGS YGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFC AVRDLSDGA GSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCL FTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVA WSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSSRAKRSG SGATNFSLLKQAGDVEENPGPMLSLLLLLLGLGSVFS AVI SQKPSRDICQRGTSLT IQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLT LIATANQGSEATYESGFVIDKFPI SRPNLTFSTLTVSNMSPED SSIYLC SVGGAGVTD TQYFGPGTRLTVLEDLNK VFPPEVAV FEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVH SGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSA TFWQNPRNH RCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGF TSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMVK RKDF
196	TCR0018 α鎖-P2A切 断部位-TCR 0018 β鎖 配列 (リーダー配列 は太字である)	MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSV AQPEDQVNVAEGNPLT VKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLKYYITGDNLVKGS YGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFC AVRDLSDGA GSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCL FTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVA WSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSSSGATN FSLKQAGDVEENPGPMLSLLLLLLGLGSVFS AVISQKPS RDICQRGTSLT IQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLT LIATA NQGSEATYESGFVIDKFPI SRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIY LC SVGGAGVTD TQYFGPGTRLTVLEDLNK VFPPEVAVFEPSE AEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVST DPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSA TFWQNPRNHFR CQV QFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVS YQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMVKRKDF
200	TCR0018 β鎖-フーリン 切断部位-P2 A切断部位-T CR0018 α鎖配列 (リー ダー配列は太字 である)	MLSLLLLLLGLGSVFS AVISQKPSRDICQRGTSLT IQCQVD SQVTMMFWYRQQPGQSLT LIATANQGSEATYESGFVIDKF PI SRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLC SVGGAGVTD TQYFGP GTRLTVLEDLNK VFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLAT GFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSR YCLSSRLRVSA TFWQNPRNHFR CQVQFYGLSENDEWTQD RAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILL GKATLYAVLV SALVLMAMVKRKDFRAKRSGSGATNFSLL KQAGDVEENPGPMASAPISMLAMLFTLSGLRAQSV AQPE DQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFL LKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSAL YFC AVRDLSDGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQL RDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTVLDM RSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPES CDVKLVEKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMT LRLWSS

10

20

30

40

【表 1 - 4 2】

202	TCR0018 β鎖-P2A切断部位-TCR 0018 α鎖 配列 (リーダー配列 は太字である)	MLSLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTS LTIQCVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTDQYFGPGTRLTVLEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSAATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAVLMLAMVKKRDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMASAPISMLAMLFTLSGLRAQSAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRLGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCAVRDLSDGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDSVYITDKTVLDMRSMDFKNSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS
206	最適化されたN 末端リーダー配 列を有するTC R0018 β 鎖-フーリン切 断部位-P2A 切断部位-TC R0018 α 鎖配列 (リーダー 配列は太字で ある)	MKSVLLLTTLVPAHLVAAVISQKPSRDICQRGTS LTIQCVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTDQYFGPGTRLTVLEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSAATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAVLMLAMVKKRDFRAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMASAPISMLAMLFTLSGLRAQSAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRLGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCAVRDLSDGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDSVYITDKTVLDMRSMDFKNSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS
208	最適化されたN 末端リーダー配 列を有するTC R0018 β 鎖-P2A切断 部位-TCR0 018 α鎖配 列 (リーダー配列 は太字である)	MKSVLLLTTLVPAHLVAAVISQKPSRDICQRGTS LTIQCVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTDQYFGPGTRLTVLEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSAATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAVLMLAMVKKRDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMASAPISMLAMLFTLSGLRAQSAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRLGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCAVRDLSDGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDSVYITDKTVLDMRSMDFKNSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS

10

20

30

40

【表 1 - 4 3】

212	TCR0022 α鎖-フーリン 切断部位-P2 A切断部位-T CR0022 β鎖配列 (リー ダー配列は太字 である)	MASAPISMLAMLF FTLSGL RAQSVAQPEDQVNVAEGNPLT VKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFL LKYITG DNLVKGS YGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFC AVRDDL VGA GSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCL FTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVA WSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLFQNL SVIGFRILL LKVAGFNLLMTLRLWSSRAKRS SGATNFSLLKQAGDVEENPGPMLS LLLLLL LGLGSVFSAVI SQKPSRDICQRGTS LT IQCCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLT LIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPED SSIYLCVGGAGVTD TQYFGPGTRL TVLEDLNKVFPEVAV FEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVH SGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSA TFWQNPRNH RCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGF TSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMVK RKDF	10
214	TCR0022 α鎖-P2A切 断部位-TCR 0022 β鎖 配列 (リーダー配列 は太字である)	MASAPISMLAMLF FTLSGL RAQSVAQPEDQVNVAEGNPLT VKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFL LKYITG DNLVKGS YGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFC AVRDDL VGA GSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCL FTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVA WSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLFQNL SVIGFRILL LKVAGFNLLMTLRLWSSSGGATN F SLLKQAGDVEENPGPMLS LLLLLL LGLGSVFSAVISQKPS RDICQRGTS LT IQCCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLT LIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPED SSIYLCVGGAGVTD TQYFGPGTRL TVLEDLNKVFPEVAVFEPSE AEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVST DPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSA TFWQNPRNH FRCQV QFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVS YQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMVKRKDF	20 30
218	TCR0022 β鎖-フーリン 切断部位-P2 A切断部位-T CR0022 α鎖配列 (リー ダー配列は太字 である)	M LSLLLLLL LGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTS LT IQCCQV DSQVTMMFWYRQQPGQSLT LIATANQGSEATYESGFVIDKF PISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTD TQYFGP GTRLTVLEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLAT GFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSR YCLSSRLRVSA TFWQNPRNH FRCQVQFYGLSENDEWTQD RAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILL GKATLYAVLV SALVLMAMVKRKDF RAKRS SGGATNFSLL KQAGDVEENPGPMASAPISMLAMLF FTLSGL RAQSVAQPE DQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFL LK YITG DNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSAL YFC AVRDDL VGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQ LRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLD MRSMDFKSNSA VAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPE SSCDVKLVEKSFETDTNLFQNL SVIGFRILL LKVAGFNLL MTLRLWSS	40

【表 1 - 4 4】

2 2 0	TCR0022 β鎖-P2A切断部位-TCR 0022 α鎖 配列 (リーダー配列は太字である)	MLSLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTS LTIQCVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTDQYFGPGTRLTVLEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAVLMLAMVVKRKDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMASAPISML AMLFTLSGLRAQ SVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRLGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCAVRDDLVGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDSVYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSS
2 2 4	最適化されたN末端リーダー配列を有するTCR0022 β鎖-プーリン切断部位-P2A切断部位-TCR0022 α鎖配列(リーダー配列は太字である)	MKSVLLLTLLVPAHLVAAVISQKPSRDICQRGTS LTIQCVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTDQYFGPGTRLTVLEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAVLMLAMVVKRKDFRAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMASAPISML AMLFTLSGLRAQ SVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRLGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCAVRDDLVGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDSVYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSS
2 2 6	最適化されたN末端リーダー配列を有するTCR0022 β鎖-P2A切断部位-TCR0022 α鎖配列 (リーダー配列は太字である)	MKSVLLLTLLVPAHLVAAVISQKPSRDICQRGTS LTIQCVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTDQYFGPGTRLTVLEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAVLMLAMVVKRKDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMASAPISML AMLFTLSGLRAQ SVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRLGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCAVRDDLVGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDSVYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSS

10

20

30

40

【表 1 - 4 5】

230	TCR0028 α鎖-フーリン 切断部位-P2 A切断部位-T CR0028 β鎖配列 (リー ダー配列は太字 である)	MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNVAEGNPLT VKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLKYYITGDNLVKGS YGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFC AVRDMANGA GSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCL FTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVA WSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSSRAKRSG SGATNFSLLKQAGDVEENPGPMLSLLLLLLGLGSVFSAVI SQKPSRDICQRGTSLT IQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLT LIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPED SSIYLC SVGGAGVTD TQYFGPGTRLTVLEDLNK VFPPEVAV FEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWVNGKEVH SGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSA TFWQNPRNH RCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGF TSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMVK RKDF
232	TCR0028 α鎖-P2A切 断部位-TCR 0028 β鎖 配列 (リーダー配列 は太字である)	MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNVAEGNPLT VKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLKYYITGDNLVKGS YGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFC AVRDMANGA GSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCL FTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVA WSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSSSGATN FSLKQAGDVEENPGPMLSLLLLLLGLGSVFSAVISQKPS RDICQRGTSLT IQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATA NQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLC SVGGAGVTD TQYFGPGTRLTVLEDLNK VFPPEVAVFEPSE AEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWVNGKEVHSGVST DPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSA TFWQNPRNHFRQCQV QFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSY QQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMVKRKDF
236	TCR0028 β鎖-フーリン 切断部位-P2 A切断部位-T CR0028 α鎖配列 (リー ダー配列は太字 である)	MLSLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTSLT IQCQVD SQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVIDKF PISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLC SVGGAGVTD TQYFGP GTRLTVLEDLNK VFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLAT GFFPDHVELSWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSR YCLSSRLRVSA TFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQD RAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILL GKATLYAVLV SALVLMAMVKRKDFRAKRSGGATNFSLL KQAGDVEENPGPMASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPE DQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFL LKYYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSAL YFC AVRDMANGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQ LRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTVLD MRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPE SSCDVKLVEKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLK VAGFNLL MTLRLWSS

10

20

30

40

【表 1 - 4 6】

238	TCR0028 β鎖-P2A切断部位-TCR 0028 α鎖配列 (リーダー配列は太字である)	MLSLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTS LTIQCQVD SQVTMMFWYRQQPGQSL TLIATANQGSEATYESGFVIDKF PISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCSVGGAGVTD TQYFGP GTRLTVLEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCL AT GFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDS R YCLSSRLRVSATFWQNPRNHFR CQVQFYGLSENDEWTQD RAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILL GKATLYAVLV SALVLMAMVKKRDFGSGATNFSLLKQAGD VEENPGPMASAPISMLAMLFTLSGLRAQ SVAQPEDQVNV AEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFL LKYITG DNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDS ALYFCAV RD MANGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPVYQLRDSK SSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDM RSMD FKSNSA VAWSNKSDFACANAFNNSHIPEDTFFPSPESSCDVK LVEKSFETDTN LNFNQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLW SS	10
242	最適化されたN 末端リーダー配 列を有するTC R0028 β 鎖-フーリン切 断部位-P2A 切断部位-TC R0028 α 鎖配列(リーダー 配列は太字で ある)	MKSVLLLTLLVPAHLVAAVISQKPSRDICQRGTS LTIQC QVDSQVTMMFWYRQQPGQSL TLIATANQGSEATYESGFVI DKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCSVGGAGVTD TQY FGPGTRLTVLEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCL ATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDS RYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFR CQVQFYGLSENDEWTQ DRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEIL L GKATLYAVLV SALVLMAMVKKRDFRAKRSGSGATNFSL LKQAGDVEENPGPMASAPISMLAMLFTLSGLRAQ SVAQP EDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQF LLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDS A LYFCAVRDMANGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDP AVY QLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLD MRSMDFKSNSA VAWSNKSDFACANAFNNSHIPEDTFFPSPE SSCDVKLVEKSFETDTN LNFNQNLVIGFRILLKLVAGFNLL MTLRLWSS	20 30
244	最適化されたN 末端リーダー配 列を有するTC R0028 β 鎖-P2A切断 部位-TCR0 028 α鎖配 列 (リーダー配列 は太字である)	MKSVLLLTLLVPAHLVAAVISQKPSRDICQRGTS LTIQC QVDSQVTMMFWYRQQPGQSL TLIATANQGSEATYESGFVI DKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCSVGGAGVTD TQY FGPGTRLTVLEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCL ATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDS RYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFR CQVQFYGLSENDEWTQ DRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEIL L GKATLYAVLV SALVLMAMVKKRDFGSGATNFSLLKQAG DVEENPGPMASAPISMLAMLFTLSGLRAQ SVAQPEDQVN VAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFL LKYIT GDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDS ALYFCA VRDMANGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDP AVYQLRDS KSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDM RSMD DFKNSA VAWSNKSDFACANAFNNSHIPEDTFFPSPESSCDV KLVEKSFETDTN LNFNQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRL WSS	40

【表 1 - 47】

248	TCR0038 α鎖-フーリン 切断部位-P2 A切断部位-T CR0038 β鎖配列 (リー ダー配列は太字 である)	MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNVAEGNPLT VKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLKYYITGDNLVKGS YGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCAVRDVASGA GSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCL FTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVA WSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSSRAKRS SGATNFSLLKQAGDVEENPGPMLSLLLLLLGLGSVFS SAVISQKPSRDICQRTSLTIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSL LIA TANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFTSLTVSNMSPED SSIYLCVGGAGVTDQYFGPGTRLTVLEDLNKVFPPEVAV FEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWVNGKEVH SGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSAFTWQNPRNH FRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGF TSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAVLMLAMV KRKDF
250	TCR0038 α鎖-P2A切 断部位-TCR 0038 β鎖 配列 (リーダー配列 は太字である)	MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNVAEGNPLT VKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLKYYITGDNLVKGS YGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCAVRDVASGA GSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCL FTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVA WSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSSSGATN FSLKQAGDVEENPGPMLSLLLLLLGLGSVFS SAVISQKPSRDICQRTSLTIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSL LIA TANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFTSLTVSNMSPED SSIYLCVGGAGVTDQYFGPGTRLTVLEDLNKVFPPEVAV FEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWVNGKEVH SGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSAFTWQNPRNH FRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGF TSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAVLMLAMV KRKDF
254	TCR0038 β鎖-フーリン 切断部位-P2 A切断部位-T CR0038 α鎖配列 (リー ダー配列は太字 である)	MLSLLLLLLGLGSVFS SAVISQKPSRDICQRTSLTIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSL LIA TANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFTSLTVSNMSPED SSIYLCVGGAGVTDQYFGPGTRLTVLEDLNKVFPPEVAV FEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWVNGKEVH SGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSAFTWQNPRNH FRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGF TSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAVLMLAMV KRKDFRAKRS SGATNFSLLKQAGDVEENPGPMASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPE DQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFL LKYYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSAL YFCAVRDVASGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQ LRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTVLD MRSMDFKSNSA VWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPE SSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLL MTLRLWSS

10

20

30

40

【表 1 - 4 8】

256	TCR0038 β鎖-P2A切 断部位-TCR 0038 α鎖 配列 (リーダー配列 は太字である)	MLSLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTSLTIQ CQVD SQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVIDKF PISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTD TQYFGP GTRLTVLEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLAT GFFPDHVELSWWWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSR YCLSSRLRVSA TFWQNP ¹⁰ NRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQD RAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILL GKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDFGSGATNFSLLKQAGD VEENPGPMASAPISMLAMLFTLSGLRAQ SVAQPEDQVNV AEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITG DNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCAV RDVASGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKS SDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTVLDMRSMDF KSNSA VAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKL VEKSFETDTN LNFNQNL ¹⁰ SVIGFRILLK ¹⁰ VAGFNLLMTLRLWS S
260	最適化されたN 末端リーダー配 列を有するTC R0038 β 鎖-フーリン切 断部位-P2A 切断部位-TC R0038 α 鎖配列(リーダー 配列は太字で ある)	MKSVLLLLTTLLVPAHLVAAVISQKPSRDICQRGTSLTIQ C QVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVI DKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTD TQY FGPGTRLTVLEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCL ATGFFPDHVELSWWWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDS RYCLSSRLRVSA TFWQNP ²⁰ NRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQ DRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILL LGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDFRAKRSGSGATNFSL LKQAGDVEENPGPMASAPISMLAMLFTLSGLRAQ SVAQP EDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQF LLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSA LYFCAVRDVASGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVY QLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTVLD MRSMDFKSNSA VAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPE SSCDVKLVEKSFETDTN LNFNQNL ³⁰ SVIGFRILLK ³⁰ VAGFNLL MTLRLWSS
262	最適化されたN 末端リーダー配 列を有するTC R0038 β 鎖-P2A切断 部位-TCR0 038 α鎖配 列 (リーダー配列 は太字である)	MKSVLLLLTTLLVPAHLVAAVISQKPSRDICQRGTSLTIQ C QVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVI DKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTD TQY FGPGTRLTVLEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCL ATGFFPDHVELSWWWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDS RYCLSSRLRVSA TFWQNP ⁴⁰ NRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQ DRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILL LGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDFGSGATNFSLLKQAG DVEENPGPMASAPISMLAMLFTLSGLRAQ SVAQPEDQVN VAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYIT GDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCA VRDVASGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDS KSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTVLDMRSM DFKSNSA VAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDV KLVEKSFETDTN LNFNQNL ⁴⁰ SVIGFRILLK ⁴⁰ VAGFNLLMTLRL WSS

【表 1 - 4 9】

416	TCR0070 α 鎖-フーリン 切断部位-P2 A切断部位-T CR0070 β 鎖配列 (リー ダー配列は太字 である)	MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNVAEGNPLT VKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLKYYITGDNLVKGS YGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCVRELYSATV DYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLF TDFDSQTNVSQSKDSVDYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVA WSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSSRAKRSG SGATNFSLLKQAGDVEENPGPMLSLLLLLLGLGSVFSAVI SQKPSRDICQRGTSLTIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLT LIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPED SSIYLCVGGAGVTDQYFGPGTRLTVLEDLNKVFPEVAV FEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWVWNGKEVH SGVSTDPOPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSAFWQNPRNH RCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGF TSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAVLMLAMV RKDF	10
417	TCR0070 α 鎖-P2A切 断部位-TCR 0070 β 鎖 配列 (リーダー配列 は太字である)	MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNVAEGNPLT VKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLKYYITGDNLVKGS YGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCVRELYSATV DYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLF TDFDSQTNVSQSKDSVDYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVA WSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSSSGGATN FSLLKQAGDVEENPGPMLSLLLLLLGLGSVFSAVISQKPS RDICQRGTSLTIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATA NQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIY LCVGGAGVTDQYFGPGTRLTVLEDLNKVFPEVAVFEPSE AEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWVWNGKEVHSGVST DPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSAFWQNPRNHFRQCQV QFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVS YQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAVLMLAMVKKRDF	20 30
418	TCR0070 β 鎖-フーリン 切断部位-P2 A切断部位-T CR0070 α 鎖配列 (リー ダー配列は太字 である)	MLSLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTSLTIQCQVD SQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVIDKF PISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTDQYFGP GTRLTVLEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLAT GFFPDHVELSWVWNGKEVHSGVSTDPOPLKEQPALNDSR YCLSSRLRVSAFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQD RAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILL GKATLYAVLVSAVLMLAMVKKRDFRAKRSGGATNFSLL KQAGDVEENPGPMASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPE DQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFL LKYYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSAL YFCVRELYSATVDYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQL RDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSVDYITDKTVLDM RSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESS CDVKLVEKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMT LRLWSS	40

【表 1 - 50】

419	TCR0070 β鎖-P2A切断部位-TCR 0070 α鎖配列 (リーダー配列は太字である)	MLSLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTS LTIQCVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTDQYFGPGTRLTVLEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAVLMLAMVKKRDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMASAPISML AMLFTLSGLRAQ SVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRLQFLKYYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCAVRELYSATVDYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVKLVKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS
420	最適化されたN末端リーダー配列を有するTCR0070 β鎖-フーリン切断部位-P2A切断部位-TCR0070 α鎖配列 (リーダー配列は太字である)	MKSVLLLTLLVPAHLVAAVISQKPSRDICQRGTS LTIQCVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTDQYFGPGTRLTVLEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAVLMLAMVKKRDFRKRSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMASAPISML AMLFTLSGLRAQ SVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRLQFLKYYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCAVRELYSATVDYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVKLVKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS
421	最適化されたN末端リーダー配列を有するTCR0070 β鎖-P2A切断部位-TCR0070 α鎖配列 (リーダー配列は太字である)	MKSVLLLTLLVPAHLVAAVISQKPSRDICQRGTS LTIQCVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTDQYFGPGTRLTVLEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAVLMLAMVKKRDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMASAPISML AMLFTLSGLRAQ SVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRLQFLKYYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCAVRELYSATVDYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVKLVKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS

* CDRは、IMGT番号付けシステムに従い定義される (Lefranc et al., Dev Comp Immunol. 2003; 27 (1) : 55-77.)

10

20

30

40

【表 2】

表 2. 例示的な NY-ESO-1 TCR のアルファ鎖 CDR アミノ酸配列。*

V α (配列番号)	CDR 1 α (配列番号)	CDR 2 α (配列番号)	CDR 3 α (配列番号)
TCR18168 V α (3)	VSGNPY (5)	YITGDNLV (6)	AVRELYSGAGSYQLT (39)
TCR0002 V α (66)	VSGNPY (5)	YITGDNLV (6)	AVRDIKSGAGSYQLT (40)
TCR0010 V α (67)	VSGNPY (5)	YITGDNLV (6)	AVRDSFEGAGSYQLT (41)
TCR0012 V α (68)	VSGNPY (5)	YITGDNLV (6)	AVRGLLNGAGSYQLT (42)
TCR0014 V α (69)	VSGNPY (5)	YITGDNLV (6)	AVRDLFTGAGSYQLT (43)
TCR0016 V α (70)	VSGNPY (5)	YITGDNLV (6)	AVRDGRTGAGSYQLT (44)
TCR0018 V α (71)	VSGNPY (5)	YITGDNLV (6)	AVRDLSDGAGSYQLT (45)
TCR0020 V α (72)	VSGNPY (5)	YITGDNLV (6)	AVRSSYEGAGRYQLT (46)
TCR0022 V α (73)	VSGNPY (5)	YITGDNLV (6)	AVRDDLVGAGSYQLT (47)
TCR0024 V α (74)	VSGNPY (5)	YITGDNLV (6)	AVRDQALGAGSYQLT (48)
TCR0028 V α (75)	VSGNPY (5)	YITGDNLV (6)	AVRDMANGAGSYQLT (49)
TCR0030 V α (76)	VSGNPY (5)	YITGDNLV (6)	AVRDSKAGAGSYQLT (50)
TCR0032 V α (77)	VSGNPY (5)	YITGDNLV (6)	AVRDLFCGAGSYQLT (51)
TCR0034 V α (78)	VSGNPY (5)	YITGDNLV (6)	AVRDLRGGAGSYQLT (52)
TCR0036 V α (79)	VSGNPY (5)	YITGDNLV (6)	AVRDLTTGAGSYQLT (53)
TCR0038 V α (80)	VSGNPY (5)	YITGDNLV (6)	AVRDVASGAGSYQLT (54)
TCR0050 V α (81)	VSGNPY (5)	YITGDNLV (6)	AVRELYSVAVRYQLT (55)
TCR0060 V α (82)	VSGNPY (5)	YITGDNLV (6)	AVRELYSRGVKWQLT (56)
TCR0062 V α (83)	VSGNPY (5)	YITGDNLV (6)	AVRELYSTTFGWQLT (57)
TCR0066 V α (84)	VSGNPY (5)	YITGDNLV (6)	AVRELYSALVTYQLT (58)
TCR0068 V α (85)	VSGNPY (5)	YITGDNLV (6)	AVRELYSPRLMWQLT (59)
TCR0070 V α (86)	VSGNPY (5)	YITGDNLV (6)	AVRELYSATVDYQLT (60)

* CDR は、L e f r a n c e t a l. , D e v C o m p I m m u n o
1 . 2 0 0 3 ; 2 7 (1) : 5 5 - 7 7 に従い定義される。

【表 3】

表 3. 例示的な NY-ESO-1 TCR のベータ鎖 CDR アミノ酸配列。*

V β (配列番号)	CDR 1 β (配列番号)	CDR 2 β (配列番号)	CDR 3 β (配列番号)
TCR18168 V β (4)	SQVTM (8)	ANQGSEA (9)	SVGGAGVTDTQY (10)
TCR0002 V β (4)	SQVTM (8)	ANQGSEA (9)	SVGGAGVTDTQY (10)
TCR0010 V β (4)	SQVTM (8)	ANQGSEA (9)	SVGGAGVTDTQY (10)
TCR0012 V β (4)	SQVTM (8)	ANQGSEA (9)	SVGGAGVTDTQY (10)
TCR0014 V β (4)	SQVTM (8)	ANQGSEA (9)	SVGGAGVTDTQY (10)
TCR0016 V β (4)	SQVTM (8)	ANQGSEA (9)	SVGGAGVTDTQY (10)
TCR0018 V β (4)	SQVTM (8)	ANQGSEA (9)	SVGGAGVTDTQY (10)
TCR0020 V β (4)	SQVTM (8)	ANQGSEA (9)	SVGGAGVTDTQY (10)
TCR0022 V β (4)	SQVTM (8)	ANQGSEA (9)	SVGGAGVTDTQY (10)
TCR0024 V β (4)	SQVTM (8)	ANQGSEA (9)	SVGGAGVTDTQY (10)
TCR0028 V β (4)	SQVTM (8)	ANQGSEA (9)	SVGGAGVTDTQY (10)
TCR0030 V β (4)	SQVTM (8)	ANQGSEA (9)	SVGGAGVTDTQY (10)
TCR0032 V β (4)	SQVTM (8)	ANQGSEA (9)	SVGGAGVTDTQY (10)
TCR0034 V β (4)	SQVTM (8)	ANQGSEA (9)	SVGGAGVTDTQY (10)
TCR0036 V β (4)	SQVTM (8)	ANQGSEA (9)	SVGGAGVTDTQY (10)
TCR0038 V β (4)	SQVTM (8)	ANQGSEA (9)	SVGGAGVTDTQY (10)
TCR0050 V β (4)	SQVTM (8)	ANQGSEA (9)	SVGGAGVTDTQY (10)
TCR0060 V β (4)	SQVTM (8)	ANQGSEA (9)	SVGGAGVTDTQY (10)
TCR0062 V β (4)	SQVTM (8)	ANQGSEA (9)	SVGGAGVTDTQY (10)
TCR0066 V β (4)	SQVTM (8)	ANQGSEA (9)	SVGGAGVTDTQY (10)
TCR0068 V β (4)	SQVTM (8)	ANQGSEA (9)	SVGGAGVTDTQY (10)
TCR0070 V β (4)	SQVTM (8)	ANQGSEA (9)	SVGGAGVTDTQY (10)

* CDR は、L e f r a n c e t a l . , D e v C o m p I m m u n o l . 2 0 0 3 ; 2 7 (1) : 5 5 - 7 7 に従い定義される。

【表 4】

表 4. 例示的なNY-ESO-1 TCRの可変領域アミノ酸配列。

キメラTCR名	ヒトTCR名	CDR3 α の配列番号	V α の配列番号	完全長ヒト α 鎖の配列番号	V β の配列番号	完全長ヒト β 鎖の配列番号
TCR18168c	TCR18168	39	3	13	4	14
TCR0001	TCR0002	40	66	105	4	14
TCR0009	TCR0010	41	67	N/A	4	14
TCR0011	TCR0012	42	68	N/A	4	14
TCR0013	TCR0014	43	69	110	4	14
TCR0015	TCR0016	44	70	N/A	4	14
TCR0017	TCR0018	45	71	115	4	14
TCR0019	TCR0020	46	72	N/A	4	14
TCR0021	TCR0022	47	73	120	4	14
TCR0023	TCR0024	48	74	N/A	4	14
TCR0027	TCR0028	49	75	125	4	14
TCR0029	TCR0030	50	76	N/A	4	14
TCR0031	TCR0032	51	77	N/A	4	14
TCR0033	TCR0034	52	78	N/A	4	14
TCR0035	TCR0036	53	79	N/A	4	14
TCR0037	TCR0038	54	80	408	4	14
TCR0049	TCR0050	55	81	N/A	4	14
TCR0059	TCR0060	56	82	N/A	4	14
TCR0061	TCR0062	57	83	N/A	4	14
TCR0065	TCR0066	58	84	N/A	4	14
TCR0067	TCR0068	59	85	N/A	4	14
TCR0069	TCR0070	60	86	412	4	14

【表 5】

表 5. 例示的なペプチド配列

配列番号	説明	アミノ酸配列
1	NY-ESO-1 ₁₅₇₋₁₆₅	SLLMWITQC
2	NY-ESO-1 ₁₅₇₋₁₆₅ アンカー最適化ペプチド	SLLMWITQV
22	MART-1アンカー最適化ペプチド	ELAGIGITLV

【0080】

一態様では、本開示は、アミノ酸からなるペプチドに結合するTCRを提供する 本明

10

20

30

40

50

細書に開示される T C R の C D R は、任意の当該技術分野で認識される番号付け規則を使用して定義され得る。加えてまたはあるいは、C D R は、例えば、T C R の同族抗原（例えば、ペプチドまたはペプチド - M H C 複合体）との相互作用の構造分析に基づいて経験的に定義され得る。

【 0 0 8 1 】

ある特定の実施形態では、本開示は、配列番号 1 または 2 に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに結合する T C R（例えば、S L L M W I T Q C（配列番号 1）または S L L M W I T Q V（配列番号 2）- H L A - A * 0 2 0 1 複合体に結合する T C R）を提供し、この T C R は、本明細書の表 1 に開示される V または V の C D R のうちの 1 つ、2 つ、または 3 つ全てを含み、C D R は、例えば、L e f r a n c M - P（1999）（上掲）および L e f r a n c M - P e t a l . ,（1999）（上掲）に記載される、I M G T 番号付けシステムに従い定義される。

10

【 0 0 8 2 】

ある特定の実施形態では、本開示は、配列番号 1 または 2 に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに結合する T C R（例えば、S L L M W I T Q C（配列番号 1）または S L L M W I T Q V（配列番号 2）- H L A - A * 0 2 0 1 複合体に結合する T C R）を提供し、この T C R は、本明細書の表 1 に開示される V または V の C D R のうちの 1 つ、2 つ、または 3 つ全てを含み、C D R は、K a b a t（上掲）に記載される、K a b a t 番号付けシステムに従い定義される。

20

【 0 0 8 3 】

ある特定の実施形態では、本開示は、配列番号 1 または 2 に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに結合する T C R（例えば、S L L M W I T Q C（配列番号 1）または S L L M W I T Q V（配列番号 2）- H L A - A * 0 2 0 1 複合体に結合する T C R）を提供し、この T C R は、本明細書の表 1 に開示される V または V の C D R のうちの 1 つ、2 つ、または 3 つ全てを含み、C D R は、例えば、T C R の同族抗原（例えば、ペプチド - M H C 複合体）との相互作用の構造分析に基づいて経験的に決定される。

【 0 0 8 4 】

ある特定の実施形態では、本開示は、配列番号 1 または 2 に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに結合する T C R（例えば、S L L M W I T Q C（配列番号 1）または S L L M W I T Q V（配列番号 2）- H L A - A * 0 2 0 1 複合体に結合する T C R）を提供し、この T C R は、本明細書の表 1 に開示される V または V の C D R のうちの 1 つ、2 つ、または 3 つ全てを含み、各 C D R は、I M G T もしくは K a b a t 番号付けシステムに従い定義されるか、または例えば、T C R の同族抗原（例えば、ペプチドまたはペプチド - M H C 複合体）との相互作用の構造分析に基づいて経験的に決定される。

30

【 0 0 8 5 】

ある特定の実施形態では、本開示は、配列番号 1 または 2 に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに結合する T C R（例えば、単離された T C R）（例えば、S L L M W I T Q C（配列番号 1）または S L L M W I T Q V（配列番号 2）- H L A - A * 0 2 0 1 複合体に結合する T C R）を提供し、この T C R は、C D R 1、C D R 2、および C D R 3 を含む V と、C D R 1、C D R 2、および C D R 3 を含む V とを含み、C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、それぞれ配列番号 5、6、および 6 1；5、6、および 6 2；5、6、および 6 3；5、6、および 6 4；または 5、6、および 6 5、好ましくはそれぞれ 5、6、および 7；5、6、および 3 9；5、6、および 4 0；5、6、および 4 1；5、6、および 4 2；5、6、および 4 3；5、6、および 4 4；5、6、および 4 5；5、6、および 4 6；5、6、および 4 7；5、6、および 4 8；5、6、および 4 9；5、6、および 5 0；5、6、および 5 1；5、6、および 5 2；5、6、および 5 3；5、6、および 5 4；5、6、および 5 5；5、6、および 5 6；5、6、および 5 7；5、6、および 5 8；5、6、および 5 9；または 5、6、および 6 0 に記載の C D R 1、C D R 2、および C D R 3 アミノ酸配列を含み、C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、それぞれ配列番号 8、9、および 1 0 に記載の C

40

50

CDR1、CDR2、およびCDR3 アミノ酸配列を含む。一実施形態では、各CDRは、IMGT番号付けシステムに従い定義される。一実施形態では、各CDRは、Kabat番号付けシステムに従い定義される。一実施形態では、各CDRは、例えば、TCRの同族抗原（例えば、ペプチドまたはペプチド-MHC複合体）との相互作用の構造分析に基づいて経験的に定義される。一実施形態では、各CDRは、IMGTもしくはKabab番号付けシステムに従い独立して定義されるか、または例えば、TCRの同族抗原（例えば、ペプチド-MHC複合体）との相互作用の構造分析に基づいて経験的に決定される。

【0086】

ある特定の実施形態では、本開示は、配列番号1または2に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに結合するTCR（例えば、単離されたTCR）（例えば、SLLMWITQC（配列番号1）またはSLLMWITQV（配列番号2）-HLA-A*0201複合体に結合するTCR）を提供し、このTCRは、

- (a) 配列番号5のアミノ酸配列を含むCDR1、および/または
- (b) 配列番号6のアミノ酸配列を含むCDR2、および/または
- (c) 配列番号61のアミノ酸配列を含むCDR3、および/または
- (d) 配列番号8のアミノ酸配列を含むCDR1、および/または
- (e) 配列番号9のアミノ酸配列を含むCDR2、および/または
- (f) 配列番号10のアミノ酸配列を含むCDR3を含む。

【0087】

ある特定の実施形態では、本開示は、配列番号1または2に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに結合するTCR（例えば、単離されたTCR）（例えば、SLLMWITQC（配列番号1）またはSLLMWITQV（配列番号2）-HLA-A*0201複合体に結合するTCR）を提供し、このTCRは、

- (a) 配列番号5のアミノ酸配列を含むCDR1、および/または
- (b) 配列番号6のアミノ酸配列を含むCDR2、および/または
- (c) 配列番号62のアミノ酸配列を含むCDR3、および/または
- (d) 配列番号8のアミノ酸配列を含むCDR1、および/または
- (e) 配列番号9のアミノ酸配列を含むCDR2、および/または
- (f) 配列番号10のアミノ酸配列を含むCDR3を含む。

【0088】

ある特定の実施形態では、本開示は、配列番号1または2に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに結合するTCR（例えば、単離されたTCR）（例えば、SLLMWITQC（配列番号1）またはSLLMWITQV（配列番号2）-HLA-A*0201複合体に結合するTCR）を提供し、このTCRは、

- (a) 配列番号5のアミノ酸配列を含むCDR1、および/または
- (b) 配列番号6のアミノ酸配列を含むCDR2、および/または
- (c) 配列番号63のアミノ酸配列を含むCDR3、および/または
- (d) 配列番号8のアミノ酸配列を含むCDR1、および/または
- (e) 配列番号9のアミノ酸配列を含むCDR2、および/または
- (f) 配列番号10のアミノ酸配列を含むCDR3を含む。

【0089】

ある特定の実施形態では、本開示は、配列番号1または2に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに結合するTCR（例えば、単離されたTCR）（例えば、SLLMWITQC（配列番号1）またはSLLMWITQV（配列番号2）-HLA-A*0201複合体に結合するTCR）を提供し、このTCRは、

- (a) 配列番号5のアミノ酸配列を含むCDR1、および/または
- (b) 配列番号6のアミノ酸配列を含むCDR2、および/または
- (c) 配列番号64のアミノ酸配列を含むCDR3、および/または
- (d) 配列番号8のアミノ酸配列を含むCDR1、および/または

- (e) 配列番号 9 のアミノ酸配列を含む C D R 2 、および / または
 (f) 配列番号 10 のアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む。

【0090】

ある特定の実施形態では、本開示は、配列番号 1 または 2 に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに結合する T C R (例えば、単離された T C R) (例えば、S L L M W I T Q C (配列番号 1) または S L L M W I T Q V (配列番号 2) - H L A - A * 0 2 0 1 複合体に結合する T C R) を提供し、この T C R は、

- (a) 配列番号 5 のアミノ酸配列を含む C D R 1 、および / または
 (b) 配列番号 6 のアミノ酸配列を含む C D R 2 、および / または
 (c) 配列番号 65 のアミノ酸配列を含む C D R 3 、および / または
 (d) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む C D R 1 、および / または
 (e) 配列番号 9 のアミノ酸配列を含む C D R 2 、および / または
 (f) 配列番号 10 のアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む。

10

【0091】

ある特定の実施形態では、本開示は、配列番号 1 または 2 に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに結合する T C R (例えば、単離された T C R) (例えば、S L L M W I T Q C (配列番号 1) または S L L M W I T Q V (配列番号 2) - H L A - A * 0 2 0 1 複合体に結合する T C R) を提供し、この T C R は、配列番号 7、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、および 60 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む。

20

【0092】

ある特定の実施形態では、本開示は、配列番号 1 または 2 に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに結合する T C R (例えば、単離された T C R) (例えば、S L L M W I T Q C (配列番号 1) または S L L M W I T Q V (配列番号 2) - H L A - A * 0 2 0 1 複合体に結合する T C R) を提供し、この T C R は、配列番号 10 のアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む。

【0093】

ある特定の実施形態では、本開示は、配列番号 1 または 2 に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに結合する T C R (例えば、単離された T C R) (例えば、S L L M W I T Q C (配列番号 1) または S L L M W I T Q V (配列番号 2) - H L A - A * 0 2 0 1 複合体に結合する T C R) を提供し、この T C R は、それぞれ配列番号 5、6、および 7 ; 5、6、および 39 ; 5、6、および 40 ; 5、6、および 41 ; 5、6、および 42 ; 5、6、および 43 ; 5、6、および 44 ; 5、6、および 45 ; 5、6、および 46 ; 5、6、および 47 ; 5、6、および 48 ; 5、6、および 49 ; 5、6、および 50 ; 5、6、および 51 ; 5、6、および 52 ; 5、6、および 53 ; 5、6、および 54 ; 5、6、および 55 ; 5、6、および 56 ; 5、6、および 57 ; 5、6、および 58 ; 5、6、および 59 ; または 5、6、および 60 に記載の C D R 1 、C D R 2 、および C D R 3 アミノ酸配列を有する V を含む。

30

【0094】

ある特定の実施形態では、本開示は、配列番号 1 または 2 に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに結合する T C R (例えば、単離された T C R) (例えば、S L L M W I T Q C (配列番号 1) または S L L M W I T Q V (配列番号 2) - H L A - A * 0 2 0 1 複合体に結合する T C R) を提供し、この T C R は、それぞれ配列番号 8、9、および 10 に記載の C D R 1 、C D R 2 、および C D R 3 アミノ酸配列を有する V を含む。

40

【0095】

ある特定の実施形態では、本開示は、配列番号 1 または 2 に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに結合する T C R (例えば、単離された T C R) (例えば、S L L M W I T Q C (配列番号 1) または S L L M W I T Q V (配列番号 2) - H L A - A * 0 2 0 1 複合体に結合する T C R) を提供し、この T C R は、C D R 1 、C D R 2 、および C D R

50

3 を有する V と、CDR1、CDR2、および CDR3 を有する V とを含み、CDR1、CDR2、CDR3、CDR1、CDR2、および CDR3 は、それぞれ配列番号 5、6、7、8、9、および 10；5、6、39、8、9、および 10；5、6、40、8、9、および 10；5、6、41、8、9、および 10；5、6、42、8、9、および 10；5、6、43、8、9、および 10；5、6、44、8、9、および 10；5、6、45、8、9、および 10；5、6、46、8、9、および 10；5、6、47、8、9、および 10；5、6、48、8、9、および 10；5、6、49、8、9、および 10；5、6、50、8、9、および 10；5、6、51、8、9、および 10；5、6、52、8、9、および 10；5、6、53、8、9、および 10；5、6、54、8、9、および 10；5、6、55、8、9、および 10；5、6、56、8、9、および 10；5、6、57、8、9、および 10；5、6、58、8、9、および 10；5、6、59、8、9、および 10；または 5、6、60、8、9、および 10 に記載のアミノ酸配列を含む。

10

【0096】

ある特定の実施形態では、本開示は、配列番号 1 または 2 に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに結合する TCR（例えば、単離された TCR）（例えば、SLLMWITQC（配列番号 1）または SLLMWITQV（配列番号 2）-HLA-A*0201 複合体に結合する TCR）を提供し、この TCR は、配列番号 3、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、または 86 に記載のアミノ酸配列に対して少なくとも 75%、80%、85%、90%、95%、または 100%（例えば、少なくとも 86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、または 99%）同一であるアミノ酸配列を有する V を含む。ある特定の実施形態では、TCR は、配列番号 3、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、または 86 に記載のアミノ酸配列を有する V を含む。

20

【0097】

ある特定の実施形態では、本開示は、配列番号 1 または 2 に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに結合する TCR（例えば、単離された TCR）（例えば、SLLMWITQC（配列番号 1）または SLLMWITQV（配列番号 2）-HLA-A*0201 複合体に結合する TCR）を提供し、この TCR は、配列番号 4 に記載のアミノ酸配列に対して少なくとも 75%、80%、85%、90%、95%、または 100%（例えば、少なくとも 86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、または 99%）同一であるアミノ酸配列を有する V を含む。ある特定の実施形態では、TCR は、配列番号 4 に記載のアミノ酸配列を有する V を含む。

30

【0098】

ある特定の実施形態では、本開示は、配列番号 1 または 2 に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに結合する TCR（例えば、単離された TCR）（例えば、SLLMWITQC（配列番号 1）または SLLMWITQV（配列番号 2）-HLA-A*0201 複合体に結合する TCR）を提供し、この TCR は、配列番号 3、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、または 86 に記載のアミノ酸配列に対して少なくとも 75%、80%、85%、90%、95%、または 100%（例えば、少なくとも 86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、または 99%）同一であるアミノ酸配列を有する V と、配列番号 4 に記載のアミノ酸配列に対して少なくとも 75%、80%、85%、90%、95%、または 100%（例えば、少なくとも 86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、または 99%）同一であるアミノ酸配列を有する V とを含む。ある特定の実施形態では、TCR は、それぞれ配列番号 3 および 4、66 および 4、67 および 4、68 および 4、69 および 4、70 および 4、71 および 4、72 および 4、73 および 4、74 および 4、75 お

40

50

よび 4、76 および 4、77 および 4、78 および 4、79 および 4、80 および 4、81 および 4、82 および 4、83 および 4、84 および 4、85 および 4、または 86 および 4 に記載のアミノ酸配列を含む V および V を含む。

【0099】

ある特定の実施形態では、本開示は、配列番号 1 または 2 に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに結合する TCR (例えば、単離された TCR) (例えば、SLLMWITQC (配列番号 1) または SLLMWITQV (配列番号 2) - HLA - A*0201 複合体に結合する TCR) を提供し、この TCR は、

- (a) 配列番号 5 のアミノ酸配列を含む CDR1、および / または
- (b) 配列番号 6 のアミノ酸配列を含む CDR2、および / または
- (c) 配列番号 7 および 39 ~ 60 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む CDR3、および / または
- (d) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む CDR1、および / または
- (e) 配列番号 9 のアミノ酸配列を含む CDR2、および / または
- (f) 配列番号 10 のアミノ酸配列を含む CDR3 を含む。

10

【0100】

ある特定の実施形態では、本開示は、配列番号 1 または 2 に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに結合する TCR (例えば、単離された TCR) (例えば、SLLMWITQC (配列番号 1) または SLLMWITQV (配列番号 2) - HLA - A*0201 複合体に結合する TCR) を提供し、この TCR は、配列番号 7 および 39 ~ 60 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む CDR3 を含む。

20

【0101】

ある特定の実施形態では、本開示は、配列番号 1 または 2 に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに結合する TCR (例えば、単離された TCR) (例えば、SLLMWITQC (配列番号 1) または SLLMWITQV (配列番号 2) - HLA - A*0201 複合体に結合する TCR) を提供し、この TCR は、配列番号 10 のアミノ酸配列を含む CDR3 を含む。

【0102】

ある特定の実施形態では、本開示は、配列番号 1 または 2 に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに結合する TCR (例えば、単離された TCR) (例えば、SLLMWITQC (配列番号 1) または SLLMWITQV (配列番号 2) - HLA - A*0201 複合体に結合する TCR) を提供し、この TCR は、配列番号 7 のアミノ酸配列を含む CDR3 と、配列番号 10 のアミノ酸配列を含む CDR3 と、を含む。ある特定の実施形態では、本開示は、配列番号 1 または 2 に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに結合する TCR (例えば、単離された TCR) (例えば、SLLMWITQC (配列番号 1) または SLLMWITQV (配列番号 2) - HLA - A*0201 複合体に結合する TCR) を提供し、この TCR は、それぞれ配列番号 39 および 10 ; 40 および 10 ; 41 および 10 ; 42 および 10 ; 43 および 10 ; 44 および 10 ; 45 および 10 ; 46 および 10 ; 47 および 10 ; 48 および 10 ; 49 および 10 ; 50 および 10 ; 51 および 10 ; 52 および 10 ; 53 および 10 ; 54 および 10 ; 55 および 10 ; 56 および 10 ; 57 および 10 ; 48 および 10 ; 59 および 10 ; または 60 および 10 に記載のアミノ酸配列を含む CDR3 および CDR3 を含む。

30

40

【0103】

ある特定の実施形態では、本開示は、配列番号 1 または 2 に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに結合する TCR (例えば、単離された TCR) (例えば、SLLMWITQC (配列番号 1) または SLLMWITQV (配列番号 2) - HLA - A*0201 複合体に結合する TCR) を提供し、この TCR は、それぞれ配列番号 5、6、および 7 ; 5、6、および 39 ; 5、6、および 40 ; 5、6、および 41 ; 5、6、および 42 ; 5、6、および 43 ; 5、6、および 44 ; 5、6、および 45 ; 5、6、および 46 ; 5、6、および 47 ; 5、6、および 48 ; 5、6、および 49 ; 5、6、および 50 ; 5

50

、 6、および 5 1 ; 5、 6、および 5 2 ; 5、 6、および 5 3 ; 5、 6、および 5 4 ; 5、 6、および 5 5 ; 5、 6、および 5 6 ; 5、 6、および 5 7 ; 5、 6、および 5 8 ; 5、 6、および 5 9 ; または 5、 6、および 6 0 に記載の C D R 1 、 C D R 2 、および C D R 3 アミノ酸配列を有する V を含む。

【 0 1 0 4 】

ある特定の実施形態では、本開示は、配列番号 1 または 2 に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに結合する T C R (例えば、単離された T C R) (例えば、S L L M W I T Q C (配列番号 1) または S L L M W I T Q V (配列番号 2) - H L A - A * 0 2 0 1 複合体に結合する T C R) を提供し、この T C R は、それぞれ配列番号 8、9、および 1 0 に記載の C D R 1 、 C D R 2 、および C D R 3 アミノ酸配列を有する V を含む。

10

【 0 1 0 5 】

ある特定の実施形態では、本開示は、配列番号 1 または 2 に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに結合する T C R (例えば、単離された T C R) (例えば、S L L M W I T Q C (配列番号 1) または S L L M W I T Q V (配列番号 2) - H L A - A * 0 2 0 1 複合体に結合する T C R) を提供し、この T C R は、C D R 1 、 C D R 2 、および C D R 3 を有する V と、C D R 1 、 C D R 2 、および C D R 3 を有する V とを含み、C D R 1 、 C D R 2 、 C D R 3 、 C D R 1 、 C D R 2 、および C D R 3 は、それぞれ配列番号 5、6、7、8、9、および 1 0 ; 5、6、3 9、8、9、および 1 0 ; 5、6、4 0、8、9、および 1 0 ; 5、6、4 1、8、9、および 1 0 ; 5、6、4 2、8、9、および 1 0 ; 5、6、4 3、8、9、および 1 0 ; 5、6、4 4、8、9、および 1 0 ; 5、6、4 5、8、9、および 1 0 ; 5、6、4 6、8、9、および 1 0 ; 5、6、4 7、8、9、および 1 0 ; 5、6、4 8、8、9、および 1 0 ; 5、6、4 9、8、9、および 1 0 ; 5、6、5 0、8、9、および 1 0 ; 5、6、5 1、8、9、および 1 0 ; 5、6、5 2、8、9、および 1 0 ; 5、6、5 3、8、9、および 1 0 ; 5、6、5 4、8、9、および 1 0 ; 5、6、5 5、8、9、および 1 0 ; 5、6、5 6、8、9、および 1 0 ; 5、6、5 7、8、9、および 1 0 ; 5、6、5 8、8、9、および 1 0 ; 5、6、5 9、8、9、および 1 0 ; または 5、6、6 0、8、9、および 1 0 に記載のアミノ酸配列を含む。

20

【 0 1 0 6 】

ある特定の実施形態では、本開示は、配列番号 1 または 2 に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに結合する T C R (例えば、単離された T C R) (例えば、S L L M W I T Q C (配列番号 1) または S L L M W I T Q V (配列番号 2) - H L A - A * 0 2 0 1 複合体に結合する T C R) を提供し、この T C R は、配列番号 3 および 6 6 ~ 8 6 からなる群から選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも 7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、または 1 0 0 % (例えば、少なくとも 8 6、8 7、8 8、8 9、9 0、9 1、9 2、9 3、9 4、9 5、9 6、9 7、9 8、または 9 9 %) 同一であるアミノ酸配列を有する V を含む。ある特定の実施形態では、T C R は、配列番号 3 に記載のアミノ酸配列を有する V を含む。ある特定の実施形態では、T C R は、配列番号 6 6 に記載のアミノ酸配列を有する V を含む。ある特定の実施形態では、T C R は、配列番号 6 7 に記載のアミノ酸配列を有する V を含む。ある特定の実施形態では、T C R は、配列番号 6 8 に記載のアミノ酸配列を有する V を含む。ある特定の実施形態では、T C R は、配列番号 6 9 に記載のアミノ酸配列を有する V を含む。ある特定の実施形態では、T C R は、配列番号 7 0 に記載のアミノ酸配列を有する V を含む。ある特定の実施形態では、T C R は、配列番号 7 1 に記載のアミノ酸配列を有する V を含む。ある特定の実施形態では、T C R は、配列番号 7 2 に記載のアミノ酸配列を有する V を含む。ある特定の実施形態では、T C R は、配列番号 7 3 に記載のアミノ酸配列を有する V を含む。ある特定の実施形態では、T C R は、配列番号 7 4 に記載のアミノ酸配列を有する V を含む。ある特定の実施形態では、T C R は、配列番号 7 5 に記載のアミノ酸配列を有する V を含む。ある特定の実施形態では、T C R は、配列番号 7 6 に記載のアミノ酸配列を有する V を含む。ある特定の実施形態では、T C R は、配列番号 7 7 に記載のアミノ酸配列を有する V

30

40

50

を含む。ある特定の実施形態では、TCRは、配列番号78に記載のアミノ酸配列を有するVを含む。ある特定の実施形態では、TCRは、配列番号79に記載のアミノ酸配列を有するVを含む。ある特定の実施形態では、TCRは、配列番号80に記載のアミノ酸配列を有するVを含む。ある特定の実施形態では、TCRは、配列番号81に記載のアミノ酸配列を有するVを含む。ある特定の実施形態では、TCRは、配列番号82に記載のアミノ酸配列を有するVを含む。ある特定の実施形態では、TCRは、配列番号83に記載のアミノ酸配列を有するVを含む。ある特定の実施形態では、TCRは、配列番号84に記載のアミノ酸配列を有するVを含む。ある特定の実施形態では、TCRは、配列番号85に記載のアミノ酸配列を有するVを含む。ある特定の実施形態では、TCRは、配列番号86に記載のアミノ酸配列を有するVを含む。

10

【0107】

ある特定の実施形態では、本開示は、配列番号1または2に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに結合するTCR（例えば、単離されたTCR）（例えば、SLLMWITQC（配列番号1）またはSLLMWITQV（配列番号2）-HLA-A*0201複合体に結合するTCR）を提供し、このTCRは、配列番号4に記載のアミノ酸配列に対して少なくとも75%、80%、85%、90%、95%、または100%（例えば、少なくとも86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%）同一であるアミノ酸配列を有するVを含む。ある特定の実施形態では、TCRは、配列番号4に記載のアミノ酸配列を有するVを含む。

20

【0108】

ある特定の実施形態では、本開示は、配列番号1に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに結合するTCR（例えば、単離されたTCR）（例えば、SLLMWITQC（配列番号1）-HLA-A*0201複合体に結合するTCR）を提供し、このTCRは、配列番号3および66~86からなる群から選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも75%、80%、85%、90%、95%、または100%（例えば、少なくとも86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%）同一であるアミノ酸配列を有するVと、配列番号4に記載のアミノ酸配列に対して少なくとも75%、80%、85%、90%、95%、または100%（例えば、少なくとも86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%）同一であるアミノ酸配列を有するVと、を含む。ある特定の実施形態では、TCRは、配列番号3、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、または86に記載のアミノ酸配列を有するVと、配列番号4に記載のアミノ酸配列を有するVと、を含む。

30

【0109】

ある特定の実施形態では、本開示は、配列番号1または2に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに結合するTCR（例えば、単離されたTCR）（例えば、SLLMWITQC（配列番号1）SLLMWITQV（配列番号2）-HLA-A*0201複合体に結合するTCR）を提供し、このTCRは、ヒトTRAV3生殖系列配列（例えば、配列番号18のアミノ酸配列を含む、例えば、TRAV3*01）に由来のアミノ酸配列を有するVを含む。ある特定の実施形態では、TRAV3*01生殖系列配列は、N末端アラニン残基および/またはC末端にアミノ酸配列RDを更に含む。フレームワーク1、フレームワーク2、フレームワーク3、CDR1、およびCDR2から選択される1つ以上の領域（例えば、これらの領域のうちの2つ、3つ、4つ、または5つ）が、ヒトTRAV3生殖系列配列（例えば、配列番号18のアミノ酸配列を含む、例えば、TRAV3*01）に由来し得る。ある特定の実施形態では、フレームワーク1、フレームワーク2、フレームワーク3、CDR1、およびCDR2は全て、ヒトTRAV3生殖系列配列（例えば、配列番号18のアミノ酸配列を含む、例えば、TRAV3*01）に由来する。ある特定の実施形態では、TCRは、ヒトTRAV3生殖系列配列（例えば、配列番号18のアミノ酸配列を含む、例えば、TRAV3*01）に由来するアミノ酸配列を有

40

50

するV と、配列番号7、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、または60に記載のアミノ酸配列を有するCDR3 と、を含む。

【0110】

ある特定の実施形態では、本開示は、配列番号1または2に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに結合するTCR（例えば、単離されたTCR）（例えば、SLLMWITQC（配列番号1）またはSLLMWITQV（配列番号2）-HLA-A*0201複合体に結合するTCR）を提供し、このTCRは、ヒトTRBV29-1生殖系列配列（例えば、配列番号19のアミノ酸配列を含む、例えば、TRBV29-1*01）に由来のアミノ酸配列を有するV を含む。ある特定の実施形態では、TRBV29-1*01生殖系列配列は、N末端にアミノ酸配列SAVIS（配列番号27）および/またはC末端にアミノ酸配列SVEを更に含む。フレームワーク1、フレームワーク2、フレームワーク3、CDR1、およびCDR2 から選択される1つ以上の領域（例えば、これらの領域のうちの2つ、3つ、4つ、または5つ）が、ヒトTRBV29-1生殖系列配列（例えば、配列番号19のアミノ酸配列を含む、例えば、TRBV29-1*01）に由来し得る。ある特定の実施形態では、フレームワーク1、フレームワーク2、フレームワーク3、CDR1、およびCDR2 は全て、ヒトTRBV29-1生殖系列配列（例えば、配列番号19のアミノ酸配列を含む、例えば、TRBV29-1*01）に由来する。ある特定の実施形態では、TCRは、ヒトTRBV29-1生殖系列配列（例えば、配列番号19のアミノ酸配列を含む、例えば、TRBV29-1*01）に由来するアミノ酸配列を有するV と、配列番号10に記載のアミノ酸配列を有するCDR3 と、を含む。

10

20

【0111】

ある特定の実施形態では、本開示は、配列番号1または2に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに結合するTCR（例えば、単離されたTCR）（例えば、SLLMWITQC（配列番号1）またはSLLMWITQV（配列番号2）-HLA-A*0201複合体に結合するTCR）を提供し、このTCRは、配列番号11、13、93~96、105~118、120~123、125~128、および408~415からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む鎖を含む。本明細書に開示される鎖のうちのいずれか1つ（例えば、表1に開示される配列を有する鎖）は、そのC末端に、GSのアミノ酸配列（例えば、クローニング痕）、切断部位のN末端のフーリン認識配列の部分、および/または切断部位のN末端の2A認識配列の部分を含み得る。ある特定の実施形態では、鎖は、切断部位のN末端のフーリン認識配列の部分を含み、フーリン認識配列の部分は鎖のC末端にある。ある特定の実施形態では、フーリン認識配列の部分は、RAKR（配列番号30）またはRAKRS（配列番号132）のアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、フーリン認識配列の部分は、RAのアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、鎖は、GSのアミノ酸配列（例えば、C末端におけるクローニングからの痕残基として）を更に含む。ある特定の実施形態では、鎖は、切断部位のN末端の2A認識配列の部分を含み、2A認識配列の部分は鎖のC末端にある。ある特定の実施形態では、2A認識配列は、表7の配列からなる群から選択され、任意選択で、切断部位は、C末端で、隣接してProのN末端のペプチド結合である。ある特定の実施形態では、2A認識配列は、P2A（GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP（配列番号134））からであり、任意選択で、切断部位は、C末端で、隣接してProのN末端のペプチド結合である。

30

40

【0112】

ある特定の実施形態では、本開示は、配列番号1または2に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに結合するTCR（例えば、単離されたTCR）（例えば、SLLMWITQC（配列番号1）またはSLLMWITQV（配列番号2）-HLA-A*0201複合体に結合するTCR）を提供し、このTCRは、配列番号12、14、25、または97~104に記載のアミノ酸配列を含む鎖を含む。本明細書に開示される鎖のうちのい

50

ずれか 1 つ（例えば、表 1 に開示される配列を有する鎖）は、鎖の C 末端に、GS のアミノ酸配列（例えば、クローニング痕）、切断部位の N 末端のフーリン認識配列の部分、または切断部位の N 末端の 2 A 認識配列の部分を含み得る。ある特定の実施形態では、鎖は、切断部位の N 末端のフーリン認識配列の部分を含み、フーリン認識配列の部分は鎖の C 末端にある。ある特定の実施形態では、フーリン認識配列の部分は、RAKR（配列番号 30）または RAKRS（配列番号 132）のアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、フーリン認識配列の部分は、RA のアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、鎖は、GS のアミノ酸配列（例えば、C 末端におけるクローニングからの痕残基として）を含み、鎖は、切断部位の N 末端の 2 A 認識配列の部分を含み、2 A 認識配列の部分は鎖の C 末端にある。ある特定の実施形態では、2 A 認識配列は、表 7 の配列からなる群から選択され、任意選択で、切断部位は、C 末端で、隣接して Pro の N 末端のペプチド結合である。ある特定の実施形態では、2 A 認識配列は、P2A（GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP（配列番号 134））であり、任意選択で、切断部位は、C 末端で、隣接して Pro の N 末端のペプチド結合である。

10

20

30

40

50

【0113】

ある特定の実施形態では、本開示は、配列番号 1 または 2 に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに結合する TCR（例えば、単離された TCR）（例えば、SLLMWITQC（配列番号 1）または SLLMWITQV（配列番号 2）-HLA-A*0201 複合体に結合する TCR）を提供し、この TCR は、それぞれ配列番号 13 および 14 に記載のアミノ酸配列を含む鎖と、鎖と、を含む。ある特定の実施形態では、本開示は、配列番号 1 または 2 に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに結合する TCR（例えば、単離された TCR）（例えば、SLLMWITQC（配列番号 1）または SLLMWITQV（配列番号 2）-HLA-A*0201 複合体に結合する TCR）を提供し、この TCR は、それぞれ配列番号 13 および 25 に記載のアミノ酸配列を含む鎖と、鎖と、を含む。ある特定の実施形態では、本開示は、配列番号 1 または 2 に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに結合する TCR（例えば、単離された TCR）（例えば、SLLMWITQC（配列番号 1）または SLLMWITQV（配列番号 2）-HLA-A*0201 複合体に結合する TCR）を提供し、この TCR は、それぞれ配列番号 11 および 12 に記載のアミノ酸配列を含む鎖と、鎖と、を含む。ある特定の実施形態では、鎖は、C 末端に RA、RAKR（配列番号 30）、または RAKRS（配列番号 132）のアミノ酸配列を更に含むか、または鎖は、C 末端に RA、RAKR（配列番号 30）、または RAKRS（配列番号 132）のアミノ酸配列を更に含む。

【0114】

ある特定の実施形態では、本開示は、鎖および鎖を含む単離された TCR を提供し、鎖は、配列番号 13、93～96、105～118、120～123、125～128、および 408～415 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み、鎖は、配列番号 14、25、および 97～104 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む。鎖および/または鎖の成熟配列に加えて、追加のアミノ酸残基が少なくとも 1 つの鎖の C 末端に付加され得る。例えば、Gly-Ser がクローニング痕から付加され得る。フーリン切断または 2 A 切断からの残基（表 7 に示される）は、鎖が融合タンパク質から切断されたときに付加され得る。

【0115】

任意の種からの任意の TCR 定常領域は、本明細書に開示される TCR において使用され得る。ある特定の実施形態では、TCR は、ヒト、マウス、または他の哺乳動物の TCR 定常領域を含む。ある特定の実施形態では、TCR は、野生型定常領域を含む。ある特定の実施形態では、TCR は、キメラ定常領域、または野生型定常領域に対して 1 つ以上のアミノ酸置換、挿入、もしくは欠失を含む定常領域などの、変更された定常領域を含む。いくつかの実施形態では、TCR は、配列番号 15 の鎖定常領域を含む鎖を含む。いくつかの実施形態では、TCR は、配列番号 26 の鎖定常領域を含む鎖を含む。いくつかの

実施形態では、TCRは、配列番号92の鎖定常領域を含む鎖を含む。いくつかの実施形態では、TCRは、配列番号16または17の鎖定常領域を含む鎖を含む。

【0116】

ある特定の実施形態では、本開示は、鎖および鎖を含む単離されたTCRを提供し、鎖は、配列番号13、93~96、105~118、120~123、125~128、および408~415からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み、かつ/または鎖は、配列番号14、25、97、98、99、100、101、102、103、および104からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、本開示は、配列番号1または2に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに結合する単離されたTCRを提供し、このTCRは、鎖および鎖を含み、鎖は、配列番号13、93~96、105~118、120~123、125~128、および408~415からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み、かつ/または鎖は、配列番号14、25、97、98、99、100、101、102、103、および104からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、鎖は、配列番号13、105、110、115、120、125、408、または412からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み、鎖は、配列番号14、25、97、98、99、100、101、102、103、および104からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、鎖および鎖は、それぞれ配列番号13および14；13および25；13および97；13および98；13および99；13および100；13および101；13および102；13および103；13および104；93および14；93および25；93および97；93および98；93および99；93および100；93および101；93および102；93および103；93および104；94および14；94および25；94および97；94および98；94および99；94および100；94および101；94および102；94および103；94および104；95および14；95および25；95および97；95および98；95および99；95および100；95および101；95および102；95および103；95および104；96および14；96および25；96および97；96および98；96および99；96および100；96および101；96および102；96および103；96および104；105および14；105および25；105および97；105および98；105および99；105および100；105および101；105および102；105および103；105および104；106および14；106および25；106および97；106および98；106および99；106および100；106および101；106および102；106および103；106および104；107および14；107および25；107および97；107および98；107および99；107および100；107および101；107および102；107および103；107および104；108および14；108および25；108および97；108および98；108および99；108および100；108および101；108および102；108および103；108および104；109および14；109および25；109および97；109および98；109および99；109および100；109および101；109および102；109および103；109および104；110および14；110および25；110および97；110および98；110および99；110および100；110および101；110および102；110および103；110および104；111および14；111および25；111および97；111および98；111および99；111および100；111および101；111および102；111および103；111および104；112および14；112および25；112および97；112および98；112および99；112および100；112および101；112および102；112および103；112および104；113および14；113および25；113および97；113および98；113および99；113および100；113および101；113および102；113および103；113および104；114および14；114および25

10

20

30

40

50

0
20
40
60

実施形態では、鎖および鎖は、それぞれ配列番号 13 および 14 ; 13 および 25 ; 105 および 14 ; 105 および 25 ; 110 および 14 ; 110 および 25 ; 115 および 14 ; 115 および 25 ; 120 および 14 ; 120 および 25 ; 125 および 14 ; 125 および 25 ; 408 および 14 ; 408 および 25 ; 412 および 14 ; または 412 および 25 に記載のアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、鎖および鎖は、それぞれ配列番号 13 および 14 ; 105 および 14 ; 110 および 14 ; 115 および 14 ; 120 および 14 ; 125 および 14 ; 408 および 14 ; または 412 および 14 に記載のアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、鎖および鎖は、それぞれ配列番号 13 および 14 に記載のアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、鎖および鎖は、それぞれ配列番号 105 および 14 に記載のアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、鎖および鎖は、それぞれ配列番号 110 および 14 に記載のアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、鎖および鎖は、それぞれ配列番号 115 および 14 に記載のアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、鎖および鎖は、それぞれ配列番号 120 および 14 に記載のアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、鎖および鎖は、それぞれ配列番号 125 および 14 に記載のアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、鎖および鎖は、それぞれ配列番号 408 および 14 に記載のアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、鎖および鎖は、それぞれ配列番号 412 および 14 に記載のアミノ酸配列を含む。

【0117】

本明細書に開示される TCR は、任意の TCR 構造様式で使用され得る。例えば、ある特定の実施形態では、TCR は、完全長鎖および完全長鎖を含む完全長 TCR である。膜貫通領域（および任意選択で細胞質領域も）は、可溶性 TCR を産生するために完全長 TCR から除去され得る。したがって、ある特定の実施形態では、TCR は、膜貫通および/または細胞質領域（複数可）を欠いている可溶性 TCR である。可溶性 TCR を産生する方法は当該技術分野で周知である。いくつかの実施形態では、可溶性 TCR は、二量体化を容易にする操作されたジスルフィド結合を含み、例えば、米国特許第 7,329,731 号（参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）を参照されたい。いくつかの実施形態では、可溶性 TCR は、本明細書に記載の TCR の細胞外ドメインを他のタンパク質ドメイン、例えば、マルトース結合タンパク質、チオレドキシン、ヒト定常カッパドメイン、またはロイシンジッパーに融合させることによって生成され、例えば、Loiset et al., Front Oncol. 2014; 4:378（参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）を参照されたい。ペプチドリッカーによって連結される V および V を含む単鎖 TCR (scTCR) も生成することができる。そのような scTCR は、V および V を含み得、それぞれ TCR 定常領域に連結される。あるいは、scTCR は、V および V のいずれか、または V および V の両方が TCR 定常領域に連結されない V および V を含み得る。例示的な scTCR は、PCT 公開第 WO2003/020763 号、同第 WO2004/033685 号、および同第 WO2011/044186 号（それらの各々は参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる）に記載される。更に、本明細書に開示される TCR は、鎖がそれぞれ鎖間ジスルフィド結合を形成することができるシステイン残基を有するように操作されている 2 つのポリペプチド鎖（例えば、鎖および鎖）を含み得る。したがって、ある特定の実施形態では、本明細書に開示される TCR は、操作されたジスルフィド結合によって連結された 2 つのポリペプチド鎖を含む。操作されたジスルフィド結合を有する例示的な TCR は、米国特許第 8,361,794 号および同第 8,906,383 号（それらの各々は参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる）に記載される。

【0118】

ある特定の実施形態では、本明細書に開示される TCR は、膜貫通領域を有する 1 つ以上の鎖（例えば、鎖および/または鎖）を含む。ある特定の実施形態では、本明細書に開示される TCR は、膜貫通領域を有する 2 つの鎖（例えば、鎖および鎖）を含む。膜貫通領域は、その TCR 鎖の内因性膜貫通領域、内因性膜貫通領域の変異型、または

異種膜貫通領域であり得る。ある特定の実施形態では、本明細書に開示される T C R は、膜貫通領域を有する 鎖および 鎖を含む。

【 0 1 1 9 】

ある特定の実施形態では、本明細書に開示される T C R は、細胞質領域を有する 1 つ以上の鎖（例えば、 鎖および / または 鎖）を含む。ある特定の実施形態では、本明細書に開示される T C R は、それぞれ細胞質領域を有する 2 つの鎖（例えば、 鎖および 鎖）を含む。細胞質領域は、その T C R 鎖の内因性細胞質領域、内因性細胞質領域の変異型、または異種細胞質領域であり得る。ある特定の実施形態では、本明細書に開示される T C R は、両方の鎖が膜貫通領域を有するが、1 つの鎖が細胞質領域を欠いている 2 つの鎖（例えば、 鎖および 鎖）を含む。ある特定の実施形態では、本明細書に開示される T C R は、両方の鎖が内因性膜貫通領域を有するが、内因性細胞質領域を欠いている 2 つの鎖（例えば、 鎖および 鎖）を含む。ある特定の実施形態では、本明細書に開示される T C R は、両方の鎖が内因性膜貫通領域を有するが、内因性細胞質領域を欠いている 鎖および 鎖を含む。ある特定の実施形態では、本明細書に開示される T C R は、共刺激分子からの共刺激シグナル伝達領域を含み、例えば、P C T 公開第 W O 1 9 9 6 / 0 1 8 1 0 5、W O 1 9 9 9 / 0 5 7 2 6 8、および W O 2 0 0 0 / 0 3 1 2 3 9、ならびに米国特許第 7, 0 5 2, 9 0 6 号（それらの各々は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）を参照されたい。

10

【 0 1 2 0 】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載の T C R は、配列番号 1 または 2 に記載のアミノ酸配列を有するペプチドを含むペプチド - M H C 複合体に結合し、M H C は任意の M H C であり得る。ある特定の実施形態では、M H C は、ヒト M H C である。ある特定の実施形態では、M H C は、M H C クラス I 重鎖（例えば、H L A - A、H L A - B、または H L A - C、任意の多形体の任意のサブタイプを含む）および 2 - ミクログロブリン軽鎖を含む M H C クラス I 分子である。ある特定の実施形態では、M H C は H L A - A * 0 2 0 1 である。ある特定の実施形態では、ペプチド - M H C 複合体は、S L L M W I T Q C（配列番号 1）- H L A - A * 0 2 0 1 である。ある特定の実施形態では、M H C は、M H C クラス I I 鎖（例えば、H L A - D R、H L A - D Q、または H L A - D P の鎖、任意の多形体の任意のサブタイプを含む）および M H C クラス I I 鎖（例えば、H L A - D R、H L A - D Q、または H L A - D P の鎖、任意の多形体の任意のサブタイプを含む）を含む M H C クラス I I 分子である。ある特定の実施形態では、M H C クラス I I 鎖および M H C クラス I I 鎖は、同じタイプ（例えば、H L A - D R、H L A - D Q、または H L A - D P）に由来する。

20

30

【 0 1 2 1 】

ある特定の実施形態では、本開示は、一緒に融合した T C R の 鎖可変領域（V）および 鎖可変領域（V）を含むポリペプチドを提供する。例えば、そのようなポリペプチドは、V の N 末端または C 末端の V を含み得、任意選択で 2 つの鎖間にリンカー（例えば、ペプチドリンカー）を有する。例えば、フーリンおよび / もしくは 2 A 切断部位（表 7 の配列のうちのいずれか 1 つから選択される）、またはそれらの組み合わせが V / V 融合ポリペプチドのリンカーに使用され得る。

40

【 0 1 2 2 】

ある特定の実施形態では、本開示は、一緒に融合した T C R の 鎖および 鎖を含むポリペプチドを提供する。例えば、そのようなポリペプチドは、 鎖の N 末端または C 末端の 鎖を含み得、任意選択で 2 つの鎖間にリンカー（例えば、ペプチドリンカー）を有する。例えば、フーリンおよび / もしくは 2 A 切断部位（表 7 の配列のうちのいずれか 1 つから選択される）、またはそれらの組み合わせが / 融合ポリペプチドのリンカーに使用され得る。例えば、融合ポリペプチドは、N 末端から C 末端に、T C R の 鎖、フーリン切断部位、2 A 切断部位、および T C R の 鎖を含み得る。ある特定の実施形態では、ポリペプチドは、N 末端から C 末端に、T C R の 鎖、フーリン切断部位、2 A 要素、および T C R の 鎖を含む。ある特定の実施形態では、ポリペプチドは、N 末端から C 末端

50

に、TCRの鎖、2A切断部位、およびTCRの鎖を含む。ある特定の実施形態では、ポリペプチドは、N末端からC末端に、TCRの鎖、2A要素、およびTCRの鎖を含む。ある特定の実施形態では、ポリペプチドは、N末端からC末端に、TCRの鎖、フーリン切断部位、およびTCRの鎖を含む。ある特定の実施形態では、ポリペプチドは、N末端からC末端に、TCRの鎖、フーリン要素、およびTCRの鎖を含む。例示的な融合TCR配列を表8に示す。

【0123】

別の態様では、上述のTCRまたはポリペプチドと同じ、配列番号1または2に記載のアミノ酸配列を含むペプチドのエピトープ（例えば、同じアミノ酸残基）に結合するTCRが本明細書において提供される。ある特定の実施形態では、ペプチドは、上述のMHC（例えば、HLA-A*0201）と複合体を形成する。ある特定の実施形態では、TCRは、インビボで動物または哺乳動物（例えば、ヒト）のTCR生殖系列レパートリー内に天然に存在しない配列を含む。

【0124】

5.3 T細胞レポーターを呈する細胞

別の態様では、本開示は、細胞表面上に本明細書に開示されるTCRを呈する哺乳類細胞（例えば、操作された哺乳類細胞）またはその集団を提供する。任意の哺乳類細胞を使用して、本明細書に開示されるTCRを呈することができる。ある特定の実施形態では、哺乳類細胞は、CD3（例えば、CD3鎖、CD3鎖、および2つのCD3鎖）を発現する。ある特定の実施形態では、哺乳類細胞は、ヒト細胞である。細胞性免疫系のエフェクター細胞は、細胞表面TCRがこれらのエフェクター細胞をNY-ESO-1ポリペプチドを発現する腫瘍細胞に標的化し、それにより腫瘍細胞の死滅を容易にすることができるため、本明細書に開示されるTCRを呈するのに特に有用である。したがって、ある特定の実施形態では、哺乳類細胞は、T細胞またはナチュラルキラー（NK）細胞などのリンパ球（例えば、ヒトリンパ球）である。ある特定の実施形態では、リンパ球は、T細胞である。任意の発達段階の任意のT細胞は、本明細書に開示されるTCRを呈するために使用することができる。例えば、ある特定の実施形態では、T細胞は、CD8⁺細胞傷害性T細胞、CD4⁺細胞傷害性T細胞、CD4⁺ヘルパーT細胞（例えば、Th1またはTh2細胞）、CD4/CD8二重陽性T細胞、腫瘍浸潤T細胞、胸腺細胞、メモリーT細胞、ナイーブT細胞、およびナチュラルキラーT細胞、例えば、インバリアントナチュラルキラーT細胞からなる群から選択される。細胞性免疫系の前駆細胞（例えば、Tリンパ球の前駆体）も、これらの細胞がエフェクター細胞に分化、発達、または成熟し得るため、本明細書に開示されるTCRを呈するのに有用である。したがって、ある特定の実施形態では、哺乳類細胞は、多能性幹細胞（例えば、胚性幹細胞、人工多能性幹細胞）、造血幹細胞、またはリンパ球系前駆細胞である。ある特定の実施形態では、造血幹細胞またはリンパ球系前駆細胞は、例えば、骨髓、臍帯血、または末梢血から単離され、かつ/または濃縮される。

【0125】

腫瘍、血液、骨髓、リンパ節、胸腺、または別の組織もしくは体液、またはアスレーシス産物を含むが、これらに限定されない多くの源から細胞を得ることができる。ある特定の実施形態では、細胞は、対象に機能性T細胞を残す治療後に直接患者から得られる。この点に関して、ある特定の癌治療、特に免疫系に損傷を与える薬物での治療後の、患者が治療から通常回復するであろう期間中の治療直後に、得られたT細胞の質がエクスピボで拡大するそれらの能力に最適であるか、または改善され得ることが観察された。同様に、本明細書に記載の方法を使用してエクスピボで操作した後、これらの細胞は、移植の増強およびインビボ拡大に好ましい状態であり得る。したがって、ある特定の実施形態では、細胞は、この回復期中の血液、骨髓、リンパ節、胸腺、または別の組織もしくは体液、またはアスレーシス産物から回収される。

【0126】

ある特定の実施形態では、哺乳類細胞は、細胞表面上に本明細書に開示されるTCRを

10

20

30

40

50

呈する細胞集団である。細胞集団は異種または同種であり得る。ある特定の実施形態では、集団の少なくとも50%（例えば、少なくとも60%、70%、80%、90%、95%、99%、99.5%、または99.9%）が本明細書に記載の細胞である。ある特定の実施形態では、集団は実質的に純粋であり、集団の少なくとも50%（例えば、少なくとも60%、70%、80%、90%、95%、99%、99.5%、または99.9%）が同種である。ある特定の実施形態では、集団は異種であり、混合細胞集団を含む（例えば、細胞は異なる細胞型、発達期、起源を有する、異なる方法によって単離、精製、もしくは濃縮される、異なる薬剤で刺激される、かつ/または異なる方法で操作される）。ある特定の実施形態では、細胞は、末梢血単核細胞（PBM C）（例えば、ヒトPBM C）の集団である。

10

【0127】

細胞集団は、必要に応じて濃縮または精製され得る。ある特定の実施形態では、調節性T細胞（例えば、CD25⁺T細胞）は、例えば、ビーズ、粒子、または細胞などの表面にコンジュゲートされている抗CD25抗体を使用することによって、集団から除去される。ある特定の実施形態では、抗CD25抗体は、蛍光色素（例えば、蛍光活性化細胞選別に使用するため）にコンジュゲートされている。ある特定の実施形態では、チェックポイント受容体（例えば、CTLA-4、PD-1、TIM-3、LAG-3、TIGIT、VISTA、BTLA、TIGIT、CD137、またはCEACAM1）を発現する細胞は、例えば、ビーズ、粒子、または細胞などの表面にコンジュゲートされているチェックポイント受容体に特異的に結合する抗体を使用することによって、集団から除去される。ある特定の実施形態では、T細胞集団は、IFN、TNF、IL-17A、IL-2、IL-3、IL-4、GM-CSF、IL-13、グランザイム（例えば、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うちの1つ以上を発現するように選択され得る。そのような発現を決定するための方法は、例えば、PCT公開第WO 2013/126712号（参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）に記載されている。

20

【0128】

細胞は、生存、増殖、および/または活性を増加させるためにエキスビボで刺激され得る。いくつかの実施形態では、誘導は、任意の定義された抗原を含まず、したがって、抗原反応性に関してポリクローナルである細胞集団を提供し得る。ある特定の実施形態では、細胞は、TCR/CD3複合体関連シグナルを誘導または活性化する第1の薬剤（例えば、抗CD3抗体）と接触させられる。ある特定の実施形態では、細胞は、T細胞表面上のアクセサリ分子を刺激する第2の薬剤（例えば、CD28のリガンドまたは抗CD28抗体）と接触させられる。ある特定の実施形態では、細胞は、CD3およびCD28の両方と相互作用する分子または複合体と接触させられ、分子または複合体は表面（例えば、ビーズ、粒子、または細胞）上に呈され得る。ある特定の実施形態では、細胞は、抗CD3抗体および抗CD28抗体を呈する表面（例えば、ビーズ、粒子、または細胞）と接触させられる。ある特定の実施形態では、細胞は、T細胞の生存、増殖、および/または活性を増加させるために、細胞表面受容体に結合する1つ以上の薬剤（例えば、IL-2またはIL-7）と接触させられる。ある特定の実施形態では、細胞は、フィトヘマグルチニンと接触させられる。ある特定の実施形態では、細胞は、Ca²⁺放出などの1つ以上の細胞内シグナルを刺激する薬剤（例えば、ホルボール12-ミリステート13-アセテートおよび/またはイオノマイシン）と接触させられる。あるいは、誘導は、細胞表面上に呈されるTCRに結合するペプチド（例えば、NY-ESO-1ペプチド）を含む抗原を含み、したがって、抗原反応性に関して濃縮される細胞集団（例えば、モノクローナル）を提供し得る。抗原は、ペプチドと複合体形成するMHC分子（例えば、HLA分子）を更に含み得る。抗原は、膜に結合された、または表面上に呈される可溶性形態として呈され得る。上述の抗原は、任意の組み合わせで使用することができ、同時にまたは順次のいずれかで、エフェクター細胞またはその前駆体と接触させられ得る。接触は、細胞が生存、増殖、および/または活性の状態にあり得る間に停止され得る。長期間にわたるT

30

40

50

細胞の持続性増殖は、元の T 細胞集団に対して何倍もの細胞数の増加をもたらし得る。いくつかの実施形態では、活性化は、最適な生物学的活性および生存のための T 細胞の調整を可能にする生体エネルギー燃料源の提供を通して代謝フィットネスを促進するために行われ得る。

【0129】

ある特定の実施形態では、哺乳類細胞（例えば、リンパ球）は、細胞に導入された導入遺伝子からの本明細書に開示される T C R を発現し、細胞表面上に T C R を呈する。T C R は、細胞表面上に構成的に提示され得る。あるいは、細胞は、条件付き発現および / または T C R の提示を可能にし得る。例えば、T C R の発現または提示は、外因性刺激により、または細胞分化により誘導され得る。ある特定の実施形態では、導入遺伝子は、T C R 鎖および / もしくは鎖、またはそれらの断片（例えば、V_H、V_L、C D R 3 および / または C D R 3'）をコードする。ある特定の実施形態では、導入遺伝子は、外因性転写および / または翻訳制御配列（例えば、プロモーター、エンハンサー、および / またはコザック配列）に作動可能に連結される。ある特定の実施形態では、導入遺伝子は、その天然のゲノム遺伝子座ではない（例えば、ベクターによって導入される）内因性転写および / または翻訳制御配列（例えば、プロモーター、エンハンサー、および / またはコザック配列）に作動可能に連結される。ある特定の実施形態では、導入遺伝子は、その天然のゲノム遺伝子座において（例えば、導入遺伝子を天然のゲノム遺伝子座に挿入することによって）内因性転写および / または翻訳制御配列（例えば、プロモーター、エンハンサー、および / またはコザック配列）に作動可能に連結される。

10

20

【0130】

ある特定の実施形態では、導入遺伝子は、宿主細胞ゲノムに組み込まれる DNA であり、組み込みは、DNA の部位特異的組み込み（例えば、相同組換え）またはランダム挿入を通して生じる。ある特定の実施形態では、導入遺伝子は、宿主細胞ゲノムに組み込まれない DNA である（例えば、非組み込みウイルスゲノムとして、またはエピソード DNA として維持される）。ある特定の実施形態では、導入遺伝子は、本明細書に開示される T C R を発現するように転写および / または翻訳され得るポリヌクレオチド（DNA、RNA、修飾された DNA、および修飾された RNA を含むがこれらに限定されない）である。ある特定の実施形態では、導入遺伝子は、5' 端にキャップおよび / または 3' 端にポリ（A）テールを有する RNA であり、キャップおよびポリ（A）テールは、細胞におけるリボソーム結合、翻訳の開始、および RNA の安定性を調節し得る。

30

【0131】

ある特定の実施形態では、導入遺伝子は、第 1 および第 2 の配列を含み、第 1 の配列は、T C R 鎖またはその断片（例えば、V_H または C D R 3'）を含むポリペプチドをコードし、第 2 の配列は、T C R 鎖またはその断片（例えば、V_L または C D R 3'）を含むポリペプチドをコードする。ある特定の実施形態では、第 1 および第 2 の配列は、各々、転写および / または翻訳制御配列（例えば、プロモーター、エンハンサー、および / またはコザック配列）に作動可能に連結される。ある特定の実施形態では、第 1 および第 2 の配列は、異なるポリヌクレオチド（例えば、DNA、RNA、修飾された DNA、または修飾された RNA）分子に存在する。ある特定の実施形態では、導入遺伝子の第 1 および第 2 の配列は、同じポリヌクレオチド（例えば、DNA、RNA、修飾された DNA、または修飾された RNA）分子に存在する。ある特定の実施形態では、第 1 および第 2 の配列は、2 つの別個のポリペプチド（例えば、内部リボソーム侵入部位（IRES）、自己切断ペプチド（例えば、2A ペプチド）、または細胞内もしくは細胞外プロテアーゼによって認識されるペプチド配列）の産生を促進するリンカー配列によって作動可能に連結される。ある特定の実施形態では、第 1 および第 2 の配列は、独立して転写および / または翻訳され得る。ある特定の実施形態では、第 1 および第 2 の配列は、各々、宿主細胞ゲノムに組み込まれる。ある特定の実施形態では、第 1 および第 2 の配列は、各々、宿主細胞ゲノムの異なる領域に組み込まれる。

40

【0132】

50

あるいは、ある特定の実施形態では、細胞はTCRを発現しないが、代わりにTCRは、化学手段により、またはTCRの細胞表面抗原への結合により細胞の外側表面に結合される。したがって、ある特定の実施形態では、TCRは、細胞表面抗原に結合する結合部分に連結される。任意の種類の結合部分が本明細書に開示されるTCRに連結（共有結合または非共有結合）され得る。ある特定の実施形態では、TCRは、細胞（例えば、リンパ球）の細胞表面抗原に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片に（化学的または遺伝的に）融合される。

【0133】

ある特定の実施形態では、細胞は、細胞死を誘導することができるポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを更に含む。ある特定の実施形態では、ポリペプチドは、多量体化（例えば、二量体化またはオリゴマー化）領域および細胞死誘導領域を含むキメラポリペプチドであり、細胞死誘導領域は多量体化により活性化される。ある特定の実施形態では、細胞死誘導領域は、プロテアーゼ活性を有するカスパーゼ（例えば、カスパーゼ-9）の配列を含む。ある特定の実施形態では、細胞死誘導領域は、完全長ヒトカスパーゼ-9ポリペプチドを含む。ある特定の実施形態では、細胞死誘導領域は、切り詰められたヒトカスパーゼ-9ポリペプチド（例えば、カスパーゼ-9のCARDドメインは削除される）を含む。

10

【0134】

ある特定の実施形態では、細胞は、T細胞活性化を誘導することができるポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを更に含む。ある特定の実施形態では、ポリペプチドは、例えば、PCT公開第WO2015/123527号（参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）に記載の誘導型キメラ刺激分子である。ある特定の実施形態では、ポリペプチドは、多量体化（例えば、二量体化またはオリゴマー化）領域を含み、ポリペプチドは、多量体化の際にT細胞活性化を誘導する。

20

【0135】

例えば、細胞死を誘導することができるポリペプチドまたはT細胞活性化を誘導することができるポリペプチドに存在する多量体化領域は、リガンド（例えば、合成リガンド）に結合する際に多量体化するリガンド結合ドメインを含み得る。リガンドは2つ以上の結合部位を有し得、各結合部位はキメラポリペプチドのリガンド結合ドメインに結合することができる。ある特定の実施形態では、リガンドは2つの結合部位を有し、キメラポリペプチドの二量体化を誘導することができる。様々な合成リガンドおよび対応するリガンド結合ドメインを用いることができる。例えば、多量体（例えば、二量体）FK506を使用して、FK506結合タンパク質（FKBP；例えば、FKBP12またはその変異型）を多量体化することができ、多量体（例えば、二量体）シクロスポリンAを使用して、シクロスポリン受容体を多量体化することができ、多量体（例えば、二量体）エストロゲンを使用して、エストロゲン受容体を多量体化することができ、多量体（例えば、二量体）グルココルチコイドを使用して、グルココルチコイド受容体を多量体化することができ、多量体（例えば、二量体）テトラサイクリンを使用して、テトラサイクリン受容体を多量体化することができ、多量体（例えば、二量体）ビタミンDを使用して、ビタミンD受容体を多量体化することができる。リガンド結合ドメインは、構築物の性質およびリガンドの選択に応じて、細胞膜の内部または外部にあってよい。リガンドおよび対応するリガンド結合ドメインの非限定的な例は、米国特許第9,089,520号、Kopytek, S. J., et al., Chemistry & Biology 7:313-321 (2000)、Gestwicki, J. E., et al., Combinatorial Chem. & High Throughput Screening 10:667-675 (2007)、Clackson T Chem Biol Drug Des 67:440-2 (2006)、およびSchreiber, et al., Chemical Biology From Small Molecules to Systems Biology and Drug Design (Wiley, 2007)（それらの内容は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる）に記載される

30

40

50

。

【 0 1 3 6 】

ある特定の実施形態では、細胞死を誘導することができるポリペプチドは、FKBP12ポリペプチドおよび完全長または切り詰められたカスパーゼ-9（例えば、ヒトカスパーゼ-9）ポリペプチドを含むキメラポリペプチドである。ある特定の実施形態では、FKBP12ポリペプチドは、36位にバリンを含む。ある特定の実施形態では、FKBP12ポリペプチドは、配列番号23に記載のアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、FKBP12多量体化を誘導することができるリガンドは、AP1903（CAS登録番号：195514-63-7；Molecular Formula：C78H98N4O20；Molecular Weight：1411.65）である。ある特定の実施形態では、リガンドは、AP20187またはAP20187類似体（例えば、AP1510）である。ある特定の実施形態では、カスパーゼ-9ポリペプチドは、配列番号24に記載のアミノ酸配列を含む。

【表6】

表6. FKBP12およびカスパーゼ-9配列。

配列番号	説明	アミノ酸配列
23	FKBP12	GVQVETISPGDGRTFPKRGQTCVVHY TGMLEDGKKVDSSRDRNKPFKFMLGK QEVIRGWEEGVAQMSVGQRAKLTISP DYAYGATGHPGIIPPHATLVFDVELL KLE
24	カスパーゼ-9	GFGDVGALSLRGNADLAYILSMEPC GHCLIIINNVNFCRESGLRTRTGSNID CEKLRRRFSSLHFMVEVKGDLTAKKM VLALLELAQQDHGALDCCVVVILSHG CQASHLQFPGAVYGTGCPVSVEKIV NIFNGTSCPSLGGKPKLFFIQACGGE QKDHGFVASTSPEDESPGSNPEPDA TPFQEGRLRTFDQLDAISSLPTPSDIF VSYSTFPGFVSWRDPKSGSWYVETLD DIFEQWAHSEDLQSLLLRVANAVSVK GIYKQMPGCFNFLRKKLFFKTS

【 0 1 3 7 】

ある特定の実施形態では、細胞死を誘導することができるポリペプチドをコードするポリヌクレオチドは、転写および/または翻訳制御配列（例えば、プロモーター、エンハンサー、および/またはコザック配列）に作動可能に連結される。ポリヌクレオチドは、宿主細胞ゲノムに組み込まれる。あるいは、ポリヌクレオチドは、非組み込みウイルスゲノムとして、またはエピソームDNAとして維持され得る。ある特定の実施形態では、ポリヌクレオチドは、2つの別個のポリペプチド（例えば、内部リボソーム侵入部位（IRES）、自己切断ペプチド（例えば、2Aペプチド）、または細胞内もしくは細胞外プロテアーゼによって認識されるペプチド配列）の産生を促進するリンカー配列によってTCRをコードする第1および/または第2の配列に作動可能に連結される。ある特定の実施形

態では、ポリヌクレオチドは、第 1 および / または第 2 の配列から独立して転写および / または翻訳される。

【 0 1 3 8 】

ある特定の実施形態では、細胞は、溶液において提供される。ある特定の実施形態では、細胞は、約 - 8 0 で、またはそれより低い温度で（例えば、液体窒素保存タンクで）凍結保存される。凍結保存の方法は、例えば、米国特許第 5 , 5 8 0 , 7 1 4 号および同第 6 , 7 4 0 , 4 8 4 号（参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）に記載されるように、当該技術分野で周知である。凍結保存された細胞は解凍により回収することができ、上述の T C R の単離、精製、濃縮、刺激、および提示のいずれかを凍結保存前または回収後に行うことができる。

10

【 0 1 3 9 】

5 . 4 使用方法

別の態様では、本開示は、本明細書に開示される T C R、ポリヌクレオチド、ベクター、操作された細胞（例えば、異種および / または組換え核酸を含む細胞）、または薬学的組成物を使用して対象を治療する方法を提供する。T C R の N Y - E S O - 1 ペプチドへの標的化から利益を受けるであろう対象における任意の疾患または障害は、本明細書に開示される T C R を使用して治療することができる。本明細書に開示される T C R、ポリヌクレオチド、ベクター、操作された細胞、および薬学的組成物は、N Y - E S O - 1 ペプチド（例えば、N Y - E S O - 1 ペプチドを含むペプチド - M H C 複合体）を提示する腫瘍に対する免疫を誘導するのに特に有用であり、したがって、N Y - E S O - 1 陽性癌を有する対象の免疫療法として使用することができる。例えば、ある特定の実施形態では、本開示は、対象における N Y - E S O - 1 ペプチドに応答して細胞媒介性免疫を誘導する方法を提供し、この方法は、有効量の、本明細書に開示される T C R、ポリヌクレオチド、ベクター、操作された細胞、または薬学的組成物を対象に投与することを含む。ある特定の実施形態では、本開示は、対象における癌を治療する方法を提供し、この方法は、有効量の、本明細書に開示される T C R、ポリヌクレオチド、ベクター、操作された細胞、または薬学的組成物を対象に投与することを含む。

20

【 0 1 4 0 】

ある特定の実施形態では、本方法は、有効量の、本明細書に記載の細胞またはその集団を対象に投与することを含む。ある特定の実施形態では、細胞は、細胞表面上に本明細書に開示される T C R を構成的に提示するように操作される。ある特定の実施形態では、細胞は、誘導事象に応答して細胞表面上に本明細書に開示される T C R を条件付きで提示するように操作される。この誘導事象は、細胞の投与前、投与と同時に、または投与後に投与される外因性の薬剤による刺激のいずれかであり得る。加えて、またはあるいは、誘導事象は、対象の細胞、組織、または病変による刺激であり得る。

30

【 0 1 4 1 】

ある特定の実施形態では、細胞は、リガンド結合多量体化（例えば、二量体化またはオリゴマー化）領域および細胞死誘導領域を含むキメラポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを更に含み、本方法は、多量体化領域のリガンドを投与する工程を更に含む。ある特定の実施形態では、キメラポリペプチドは、F K B P 1 2 ポリペプチドおよびカスパーゼ - 9（例えば、ヒトカスパーゼ - 9）ポリペプチドを含み、本方法は、F K B P 1 2 リガンド（例えば、A P 1 9 0 3）を投与する工程を更に含む。ある特定の実施形態では、F K B P 1 2 リガンドは、疾患の改善の指標（例えば、癌の収縮、癌マーカーの低減、および / または癌の症状の改善）が観察された後、または耐えられない副作用（例えば、高レベルの炎症サイトカインおよび / または宿主による投与された細胞の拒絶）を特定した後投与される。

40

【 0 1 4 2 】

上記に開示されるように、対照に投与される細胞は、自家性または同種であり得る。ある特定の実施形態では、自家性細胞は、癌治療後に患者から直接得られる。この点に関して、ある特定の癌治療、特に免疫系に損傷を与える薬物での治療後の、患者が治療から通

50

常回復するであろう期間中の治療直後に、得られたT細胞の質がエキスピボで拡大するそれらの能力に最適であるか、または改善され得ることが観察された。同様に、本明細書に記載の方法を使用してエキスピボで操作した後、これらの細胞は、移植の増強およびインビボ拡大において好ましい状態であり得る。したがって、ある特定の実形態では、細胞は、この回復期中の血液、骨髓、リンパ節、胸腺、または別の組織もしくは体液、またはアスレーシス産物から回収される。更に、ある特定の態様では、動員および条件調整レジメンは、対象における状態を創出するために使用され得、特に療法後の定義された時間窓の間での、特定の細胞型の再増殖、再循環、再生、および/または拡大が好ましい。動員剤は、CXCL12相互作用ヘパリノイド、GM-CSF、G-CSF（例えば、未修飾、グリコシル化、またはPEG化）、IL-2（例えば、未修飾、グリコシル化、またはPEG化）、CXCR4アンタゴニスト（例えば、プレリキサホル）、インテグリン 41アンタゴニスト（例えば、BIO5192）、シクロホスファミド、5-フルオロウラシル、シスプラチン、エトポシド、イホスファミド、シタラビン、およびこれらの組み合わせからなる群から選択され得る。

【0143】

用いられる細胞の数は、細胞の寿命、使用されるプロトコル（例えば、投与の回数）、細胞の増殖能力、組換え構築物の安定性を含むいくつかの状況に依存する。ある特定の実形態では、細胞は分散液として適用され、一般に、関心の部位に、またはその付近に注射される。細胞は、任意の生理学的に許容される媒体において投与され得る。

【0144】

本明細書に開示されるTCR、ポリヌクレオチド、ベクター、操作された細胞、または薬学的組成物で治療することができる癌は、NY-ESO-1を発現する任意の腫瘍であり得る。NY-ESO-1を発現する腫瘍の例としては、Jagerら（上掲）に開示されている。Chen, et al., (上掲)、Stockert, et al., J. Exp. Med. 187:1349 (1998)、Wang, et al., J. Immunol. 161:3598-3606 (1998)、Jungbluth, et al. Int. J. Cancer 92:856-860 (2001)、Jungbluth, et al., hit. J. Cancer 94:252-256 (2001)、Gnjatic, S. et al (2004) Ado Cancer Res 95:1-30、WO2004078776、WO2013177247、WO2014160030、およびWO2010106431（それらの各々は参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる）も参照されたい。

【0145】

ある特定の実形態では、癌は、急性リンパ球性癌、急性骨髄性白血病、胞巣状横紋筋肉腫、骨癌、脳癌、乳癌、肛門、肛門管、もしくは肛門直腸の癌、眼の癌、肝内胆管の癌、関節の癌、頸部、胆嚢、もしくは胸膜の癌、鼻部、鼻腔、もしくは中耳の癌、口腔の癌、外陰部の癌、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄腫（例えば、慢性骨髄癌）、結腸癌、食道癌、子宮頸癌、消化管カルチノイド腫瘍である。ホジキンリンパ腫、下咽頭癌、腎臓癌、咽頭癌、肝臓癌、肺癌（例えば、非小細胞肺癌）、悪性中皮腫、黒色腫、多発性骨髄腫、上咽頭癌、非ホジキンリンパ腫、卵巣癌、膵臓癌、腹膜、網、および腸間膜の癌、咽頭癌、前立腺癌、直腸癌、腎癌（例えば、腎細胞癌腫（RCC））、胃癌（gastric cancer）、小腸癌、軟部組織癌、胃癌（stomach cancer）、癌腫、肉腫（例えば、滑膜肉腫、横紋筋肉腫）、精巣癌、甲状腺癌、頭頸部癌、尿管癌、および膀胱癌。ある特定の実形態では、癌は、黒色腫、乳癌、肺癌、前立腺癌、甲状腺癌、卵巣癌、または滑膜肉腫である。一実施形態では、癌は、滑膜肉腫または脂肪肉腫（例えば、粘液様/円形細胞脂肪肉腫）である。ある特定の実形態では、癌は、多発性骨髄腫、滑膜肉腫、脂肪肉腫、腎細胞癌腫、子宮頸癌、および卵巣癌からなる群から選択される。

【0146】

ある特定の実形態では、これらの方法は、対象に追加の治療薬を投与することを更に

含む。ある特定の実施形態では、追加の治療薬は、化学療法薬、放射線療法薬、またはチェックポイント標的薬である。ある特定の実施形態では、化学療法薬は、低メチル化剤（例えば、アザシチジン）である。ある特定の実施形態では、チェックポイント標的薬は、アンタゴニスト抗CTLA-4抗体、アンタゴニスト抗PD-L1抗体、アンタゴニスト抗PD-L2抗体、アンタゴニスト抗PD-1抗体、アンタゴニスト抗TIM-3抗体、アンタゴニスト抗LAG-3抗体、アンタゴニスト抗CEACAM1抗体、アゴニスト抗GITR抗体、およびアゴニスト抗OX40抗体からなる群から選択される。

【0147】

ある特定の実施形態では、抗PD-1抗体は、本明細書に開示される方法において使用される。ある特定の実施形態では、抗PD-1抗体は、ニボルマブ（BMS-936558またはMDX1106としても知られる、Bristol-Myers Squibbにより開発された）である。ある特定の実施形態では、抗PD-1抗体は、ペムブロリズマブ（ランプロリズマブまたはMK-3475としても知られる、Merck & Co.により開発された）である。ある特定の実施形態では、抗PD-1抗体は、ピディリズマブ（CT-011としても知られる、CureTechにより開発された）である。ある特定の実施形態では、抗PD-1抗体は、MED10680（AMP-514としても知られる、Medimmuneにより開発された）である。ある特定の実施形態では、抗PD-1抗体は、Novartis Pharmaceuticalsにより開発されたPDR001である。ある特定の実施形態では、抗PD-1抗体は、Regeneron Pharmaceuticalsにより開発されたREGN2810である。ある特定の実施形態では、抗PD-1抗体は、Pfizerにより開発されたPF-06801591である。ある特定の実施形態では、抗PD-1抗体は、BeiGeneにより開発されたBGB-A317である。ある特定の実施形態では、抗PD-1抗体は、AnaptysBio and Tesaroにより開発されたTSR-042である。ある特定の実施形態では、抗PD-1抗体は、Hengruiにより開発されたSHR-1210である。

【0148】

本明細書に開示される治療方法に使用され得る抗PD-1抗体の更なる非限定的な例は、全ての目的のために参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる、以下の特許および特許出願に開示されている：米国特許第6,808,710号、米国特許第7,332,582号、米国特許第7,488,802号、米国特許第8,008,449号、米国特許第8,114,845号、米国特許第8,168,757号、米国特許第8,354,509号、米国特許第8,686,119号、米国特許第8,735,553号、米国特許第8,747,847号、米国特許第8,779,105号、米国特許第8,927,697号、米国特許第8,993,731号、米国特許第9,102,727号、米国特許第9,205,148号、米国公開第US2013/0202623 A1号、米国公開第US2013/0291136 A1号、米国公開第US2014/00044738 A1号、米国公開第US2014/0356363 A1号、米国公開第US2016/0075783 A1号、ならびにPCT公開第WO2013/033091 A1号、PCT公開第WO2015/036394 A1号、PCT公開第WO2014/179664 A2号、PCT公開第WO2014/209804 A1号、PCT公開第WO2014/206107 A1号、PCT公開第WO2015/058573 A1号、PCT公開第WO2015/085847 A1号、PCT公開第WO2015/200119 A1号、PCT公開第WO2016/015685 A1号、およびPCT公開第WO2016/020856 A1号。

【0149】

ある特定の実施形態では、抗PD-L1抗体は、本明細書に開示される方法において使用される。ある特定の実施形態では、抗PD-L1抗体は、Genentechにより開発されたアテゾリズマブである。ある特定の実施形態では、抗PD-L1抗体は、AstraZeneca、Celgene、およびMedimmuneに開発されたデュルバル

10

20

30

40

50

マブである。ある特定の実施形態では、抗PD-L1抗体は、アベルマブ(MSB0010718Cとしても知られる、Merck SeronoおよびPfizerにより開発された)である。ある特定の実施形態では、抗PD-L1抗体は、Bristol-Myers Squibbにより開発されたMDX-1105である。ある特定の実施形態では、抗PD-L1抗体は、AmplimmuneおよびGSKにより開発されたAMP-224である。

【0150】

本明細書に開示される治療方法に使用され得る抗PD-L1抗体の非限定的な例は、全ての目的のために参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる、以下の特許および特許出願に開示されている：米国特許第7,943,743号、米国特許第8,168,179号、米国特許第8,217,149号、米国特許第8,552,154号、米国特許第8,779,108号、米国特許第8,981,063号、米国特許第9,175,082号、米国公開第US 2010/0203056 A1号、米国公開第US 2003/0232323 A1号、米国公開第US 2013/0323249 A1号、米国公開第US 2014/0341917 A1号、米国公開第US 2014/0044738 A1号、米国公開第US 2015/0203580 A1号、米国公開第US 2015/0225483 A1号、米国公開第US 2015/0346208 A1号、米国公開第US 2015/0355184 A1号、ならびにPCT公開第WO 2014/100079 A1号、PCT公開第WO 2014/022758 A1号、PCT公開第WO 2014/055897 A2号、PCT公開第WO 2015/061668 A1号、PCT公開第WO 2015/109124 A1号、PCT公開第WO 2015/195163 A1号、PCT公開第WO 2016/000619 A1号、およびPCT公開第WO 2016/030350 A1号。

【0151】

ある特定の実施形態では、本明細書に開示されるTCR、細胞、または薬学的組成物は、IDO(インドールアミン-(2,3)-ジオキシゲナーゼ)および/またはIDO(トリプトファン2,3-ジオキシゲナーゼ)などの免疫調節酵素(複数可)を標的とする化合物と組み合わせて対象に投与される。ある特定の実施形態では、そのような化合物は、エパカドスタット(Incyte Corp;例えば、PCT公開第WO 2010/005958号、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる)、F001287(Flexus Biosciences/Bristol-Myers Squibb)、インドキシモド(New Link Genetics)、およびNLG919(New Link Genetics)からなる群から選択される。一実施形態では、化合物は、エパカドスタットである。別の実施形態では、化合物は、F001287である。別の実施形態では、化合物は、インドキシモドである。別の実施形態では、この化合物は、NLG919である。具体的な実施形態では、本明細書に開示されるTCR、細胞、または薬学的組成物は、癌を治療するためのIDO阻害剤と組み合わせて対象に投与される。癌治療において使用するための本明細書に記載のIDO阻害剤は、錠剤、丸剤、またはカプセル剤などの薬学的組成物の固体剤形で存在し、この薬学的組成物は、IDO阻害剤および薬学的に許容される賦形剤を含む。したがって、本明細書に記載のTCR、細胞、または薬学的組成物および本明細書に記載のIDO阻害剤は、別個の剤形として別個に、順次、または同時に投与され得る。一実施形態では、細胞または薬学的組成物は、非経口投与され、IDO阻害剤は、経口投与される。特定の実施形態では、阻害剤は、エパカドスタット(Incyte Corporation)、F001287(Flexus Biosciences/Bristol-Myers Squibb)、インドキシモド(New Link Genetics)、およびNLG919(New Link Genetics)からなる群から選択される。エパカドスタットは、全ての目的のために参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、PCT公開第WO 2010/005958号に記載されている。一実施形態では、阻害剤は、エパカドスタットである。別の実施形態では、阻害剤は、F001287である。別の実施形態では、阻害剤は、インドキシモドである。

別の実施形態では、阻害剤は、NLG919である。

【0152】

ある特定の実施形態では、本明細書に開示されるTCR、細胞、または薬学的組成物は、ワクチンと組み合わせて対象に投与される。ワクチンは、例えば、ペプチドワクチン、DNAワクチン、またはRNAワクチンであり得る。ある特定の実施形態では、ワクチンは、熱ショックタンパク質ベースの腫瘍ワクチンまたは熱ショックタンパク質ベースの病原体ワクチンである。具体的な実施形態では、本明細書に開示されるTCR、細胞、または薬学的組成物は、熱ショックタンパク質ベースの腫瘍-ワクチンと組み合わせて対象に投与される。熱ショックタンパク質(HSP)は、全ての種にわたって遍在的に見出される高度に保存されたタンパク質のファミリーである。それらの発現は、熱ショック、または毒素への曝露、酸化ストレス、もしくはグルコース除去を含む、他のストレス形態の結果としてさらに高いレベルまで強力に誘導され得る。分子量により5つのファミリー：HSP-110、-90、-70、-60、および-28に分類されている。HSPは、T細胞の活性化を引き起こす、マクロファージおよび樹状細胞(DC)などの抗原を呈する細胞(APC)における交差呈示経路を通して、免疫原性ペプチドを送達する。HSPは、腫瘍特異的免疫を誘導することが可能な複合体を形成する腫瘍関連抗原ペプチドのシャペロン担体としての機能を果たす。瀕死の状態である腫瘍細胞からの放出時、HSP抗原複合体は、抗原が抗腫瘍CD8+およびCD4+T細胞の活性化を引き起こすMHCクラスIおよびクラスII分子に結合するペプチドへと処理される、抗原提示細胞(APC)によって取り込まれる。腫瘍調製物由来のHSP複合体によって誘発される免疫は、各対象の癌によって発現される独自の抗原ペプチドレパートリーに対して特異的に指向される。

10

20

【0153】

熱ショックタンパク質ペプチド複合体(HSPPC)は、抗原ペプチドと非共有結合的に複合体形成された熱ショックタンパク質からなるタンパク質ペプチド複合体である。HSPPCは、先天性免疫応答および適応性免疫応答の両方を誘発する。具体的な実施形態では、抗原ペプチド(複数可)は、治療される癌に対して抗原性を示す。HSPPCは、膜受容体(主にCD91)を介するAPCによってまたはToll様受容体への結合によって効率よく獲得される。HSPPCの内在性は、ナチュラルキラー細胞(NK)、単球、ならびにTh1およびTh2媒介性免疫応答の活性化を引き起こすケモカインおよびサイトカイン産生によるAPCの機能的成熟をもたらす。ある特定の実施形態では、本明細書に開示される方法で使用されるHSPPCは、抗原ペプチドと複合体形成されたストレスタンパク質のhsp60、hsp70、またはhsp90ファミリーからの1つ以上の熱ショックタンパク質を含む。ある特定の実施形態では、HSPPCは、hsc70、hsp70、hsp90、hsp110、grp170、gp96、カルレティキュリン、またはそれらの2つ以上の組み合わせを含む。

30

【0154】

具体的な実施形態では、熱ショックタンパク質ペプチド複合体(HSPPC)は、組換え熱ショックタンパク質(例えば、hsp70またはhsc70)または組換え抗原ペプチドと複合体形成されたそのペプチド結合ドメインを含む。組換え熱ショックタンパク質は、例えば、Dworniczak and Mirault, Nucleic Acids Res. 15: 5181-5197 (1987) および GenBank 受入番号 P11142 および / または Y00371 (それらの各々は参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる) に記載のヒト hsc70 配列を使用して、組換え DNA 技術により産生され得る。ある特定の実施形態では、Hsp70 配列は、Hunt and Morimoto Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 82 (19), 6455-6459 (1985) および GenBank 受入番号 P0DMV8 および / または M11717 (それらの各々は参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる) に記載される通りである。抗原ペプチドも当該技術分野で既知の組換え DNA 方法により調製され得る。

40

50

【0155】

ある特定の実施形態では、抗原ペプチドは修飾されたアミノ酸を含む。ある特定の実施形態では、修飾されたアミノ酸は、翻訳後修飾を含む。ある特定の実施形態では、修飾されたアミノ酸は、翻訳後修飾の模倣物を含む。ある特定の実施形態では、修飾されたアミノ酸は、側鎖ヒドロキシルまたはアミンでリン酸化されたTyr、Ser、Thr、Arg、Lys、またはHisである。ある特定の実施形態では、修飾されたアミノ酸は、側鎖ヒドロキシルまたはアミンでリン酸化されたTyr、Ser、Thr、Arg、Lys、またはHisアミノ酸の模倣物である。

【0156】

具体的な実施形態では、本明細書に開示されるTCR、細胞、または薬学的組成物は、癌を治療するために、熱ショックタンパク質ペプチド複合体(HSPPC)、例えば、熱ショックタンパク質ペプチド複合体-96(HSPPC-96)と組み合わせて対象に投与される。HSPPC-96は、抗原ペプチドと複合体形成された96kDa熱ショックタンパク質(Hsp)、gp96を含む。HSPPC-96は、対象の腫瘍から制作された癌免疫療法剤であり、癌の抗原性の「はっきりした特徴」を含む。ある特定の実施形態では、このはっきりした特徴は、その特定の対象の特異的癌細胞にのみ存在する独自の抗原を含有し、ワクチンの注射は、特異的な癌のはっきりした特徴を有するあらゆる細胞を認識し、攻撃するために、対象の免疫系を刺激するよう意図されている。

【0157】

ある特定の実施形態では、HSPPC、例えば、HSPPC-96は、対象の腫瘍組織から産生される。具体的な実施形態では、HSPPC(例えば、HSPPC-96)は、治療される癌の種類の腫瘍またはその転移から産生される。別の具体的な実施形態では、HSPPC(例えば、HSPPC-96)は、治療される対象に対して自家性である。ある特定の実施形態では、腫瘍組織は、非壊死腫瘍組織である。ある特定の実施形態では、少なくとも1グラム(例えば、少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、または少なくとも10グラム)の非壊死腫瘍組織が、ワクチンレジメンを産生するために使用される。ある特定の実施形態では、外科的切除後、非壊死腫瘍組織は、ワクチン調製物で使用する前に冷凍される。いくつかの実施形態では、HSPPC、例えば、HSPPC-96は、精製技法によって腫瘍組織から単離され、濾過され、注射可能なワクチン用に調製される。ある特定の実施形態では、対象は、6~12用量のHSPPC、例えば、HSPCC-96を投与される。そのような実施形態では、HSPPC、例えば、HSPPC-96用量は、最初の4回の用量が週1回投与され得、次いで、2~8回の追加用量が週2回投与され得る。

【0158】

本明細書に記載の方法に従って使用され得るHSPPCの更なる例は、本明細書において参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる、以下の特許および特許出願：米国特許第6,391,306号、同第6,383,492号、同第6,403,095号、同第6,410,026号、同第6,436,404号、同第6,447,780号、同第6,447,781号、同第6,610,659号に開示されている。

【0159】

ある特定の実施形態では、本明細書に開示されるTCR、細胞、または薬学的組成物は、アジュバントと組み合わせて対象に投与される。様々なアジュバントを、治療状況に応じて使用することができる。適切なアジュバントの非限定的な例としては、完全フロイントアジュバント(CFA)、不完全フロイントアジュバント(IFA)、モンタニドISA(不完全セピックアジュバント)、Ribiaアジュバント系(RAS)、Titer Max、ムラミルペプチド、シンテックスアジュバント製剤(SAF)、ミョウバン(水酸化アルミニウムおよび/またはリン酸アルミニウム)、アルミニウム塩アジュバント、Gerbu(登録商標)アジュバント、ニトロセルロース吸着抗原、被包性または封入抗原、3-De-O-アシル化モノホスホリル脂質A(3-D-MPL)、疫刺激性オリゴ

10

20

30

40

50

デオキシヌクレオチド、*tol*様受容体 (TLR) リガンド、マンナン結合レクチン (MBL) リガンド、STINGアゴニスト、サポリンなどの免疫刺激複合体、Quil A、QS-21、QS-7、ISCOMATRIXなどが挙げられるが、これらに限定されない。他のアジュバントとしては、CpGオリゴヌクレオチドおよび二本鎖RNA分子、例えば、ポリ(A)およびポリ(U)が挙げられる。また、上記のアジュバントの組み合わせも使用してもよい。例えば、米国特許第6,645,495号、同第7,029,678号、および同第7,858,589号(それらの全ては参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる)を参照されたい。一実施形態では、本明細書で使用されるアジュバントはQS-21 STIMULONである。

【0160】

ある特定の実施形態では、本明細書に開示されるTCR、ポリヌクレオチド、ベクター、操作された細胞、または薬学的組成物は、腫瘍微小環境 (TME) 条件調整剤と組み合わせて対象に投与される。ある特定の実施形態では、TME条件調整剤は、サイトカイン (例えば、インターロイキン-2、インターフェロン- α 、インターフェロン- β 、インターフェロン- γ 、腫瘍壊死因子スーパーファミリーメンバー14 (TNFSF14)) である。ある特定の実施形態では、サイトカインは、ケモカイン (例えば、(C-Cモチーフ) リガンド21 (CCL21) およびC-X-Cモチーフケモカイン10 (CXCL10)) である。ある特定の実施形態では、TME条件調整剤は、パターン認識受容体 (PRR) のアゴニストである。ある特定の実施形態では、アゴニストは、TLR9 (例えば、CpG) の合成アゴニストである。ある特定の実施形態では、アゴニストは、STING (例えば、cGAMP) の合成アゴニストである。

【0161】

TCR、ポリヌクレオチド、ベクター、操作された細胞、または薬学的組成物、および追加の治療薬 (例えば、化学療法薬、放射線療法薬、チェックポイント標的薬、IDO阻害剤、ワクチン、アジュバント、および/またはTME条件調整剤) は、別個の剤形として別個に、順次、または同時に投与され得る。一実施形態では、TCR、ポリヌクレオチド、ベクター、操作された細胞、または薬学的組成物は、非経口投与され、IDO阻害剤は、経口投与される。

【0162】

本明細書に記載のTCR、ポリヌクレオチド、ベクター、操作された細胞、または薬学的組成物は、様々な経路によって対象に送達され得る。これらには、非経口、鼻腔内、気管内、経口、皮内、局所、筋肉内、腹腔内、経皮、静脈内、腫瘍内、結膜、くも膜下腔内、および皮下経路が含まれるが、これらに限定されない。肺内投与は、例えば、吸入器または噴霧器、およびスプレー用としてエアロゾル化剤を含む製剤の使用によっても用いられ得る。ある特定の実施形態では、本明細書に記載のTCR、ポリヌクレオチド、ベクター、操作された細胞、または薬学的組成物は、静脈内送達される。ある特定の実施形態では、本明細書に記載のTCR、ポリヌクレオチド、ベクター、操作された細胞、または薬学的組成物は、皮下送達される。ある特定の実施形態では、本明細書に記載のTCR、ポリヌクレオチド、ベクター、操作された細胞、または薬学的組成物は、腫瘍内送達される。ある特定の実施形態では、本明細書に記載のTCR、ポリヌクレオチド、ベクター、操作された細胞、または薬学的組成物は、腫瘍流入領域リンパ節内に送達される。

【0163】

状態の治療および/または予防に有効であろうTCR、ポリヌクレオチド、ベクター、操作された細胞、または薬学的組成物の量は、疾患の性質に依存し、標準の臨床技法によって決定され得る。

【0164】

組成物中で用いられるべき正確な用量は、投与経路、およびそれによって引き起こされる感染症または疾患の重症度にも依存し、臨床医の判断および各対象の状況に従って決定されるべきである。例えば、有効量はまた、投与手段、標的部位、患者の生理学的状態 (年齢、体重、および健康を含む)、患者がヒトであるかまたは動物であるか、投与される

10

20

30

40

50

他の医薬品、または治療が予防的であるかまたは治療的であるかということによって異なってもよい。通常、患者は、ヒトであるが、トランスジェニック哺乳動物を含む非ヒト哺乳動物を治療することもできる。治療投与量は、安全性および有効性を最適化するために最適に滴定される。

【0165】

本明細書に記載のTCRは、酵素結合免疫吸着測定法(ELISA)、免疫沈降、またはウエスタンブロット法などのイムノアッセイを含む、当業者に既知の古典的な免疫組織学的方法を使用して、生物学的試料中のNY-ESO-1ペプチドを含むペプチド-MHC複合体のレベルおよび/またはNY-ESO-1ペプチドを含むペプチド-MHC複合体を提示する細胞の数をアッセイするためにも使用され得る。好適なTCRアッセイ標識は、当該技術分野で既知であり、グルコース酸化酵素などの酵素標識；ヨウ素(^{125}I 、 ^{121}I)、炭素(^{14}C)、硫黄(^{35}S)、トリチウム(^3H)、インジウム(^{112}In)、およびテクネチウム(^{99}Tc)などの放射性同位体；ルミノールなどの発光標識；ならびにフルオレセインおよびローダミンなどの蛍光標識、ならびにビオチンを含む。そのような標識を使用して、本明細書に記載のTCRを標識することができる。あるいは、本明細書に記載のTCRを認識する分子を、本明細書に記載のTCRと組み合わせて標識し、使用して、生物学的試料中のNY-ESO-1ペプチドを含むペプチド-MHC複合体および/またはNY-ESO-1ペプチドを含むペプチド-MHC複合体を提示する細胞の数を検出することができる。

10

20

【0166】

NY-ESO-1ペプチドを含むペプチド-MHC複合体のレベルについてのアッセイは、直接(例えば、絶対タンパク質レベルを決定または推定することによって)または相対的に(例えば、第2の生物学的試料中の疾患関連タンパク質レベルと比較することによって)のいずれかで第1の生物学的試料中のNY-ESO-1ペプチドを含むペプチド-MHC複合体のレベルを定性的または定量的に測定または推定することを含むことが意図されている。第1の生物学的試料中のNY-ESO-1ペプチドを含むペプチド-MHC複合体のレベルは、測定または推定することができ、標準レベルと比較することができ、この標準物は、疾患を有さない個体から得た第2の生物学的試料から採取されるか、または疾患を有さない個体集団からのレベルを平均することによって決定される。当該技術分野で理解されているように、「標準の」レベルが知られると、それを比較のための標準物として繰り返し使用することができる。

30

【0167】

本明細書で使用される場合、「生物学的試料」という用語は、対象から得た任意の生物学的試料、細胞株、組織、またはNY-ESO-1ペプチドを含むペプチド-MHC複合体を潜在的に提示する細胞の他の源を指す。動物(例えば、ヒト)からの組織生検および体液を得るための方法は、当該技術分野で周知である。生物試料は、末梢血単核細胞を含む。

【0168】

本明細書に記載のTCRは、当業者に周知のおよび標準の、本説明に基づいたインビトロおよびインビボでの適用を含む、予後、診断的、モニタリング、およびスクリーニング適用のために使用することができる。NY-ESO-1ペプチドを含むペプチド-MHC複合体を提示する細胞に関連する障害(例えば、NY-ESO-1陽性癌)を有することが知られているか、または有する疑いがあるものを含む、患者試料を評価するために、免疫系状態および/または免疫応答のインビトロ査定および評価のための予後、診断的、モニタリング、およびスクリーニングアッセイならびにキットを使用して、予測、診断、およびモニタリングすることができる。インビボ適用としては、NY-ESO-1ペプチドを含むペプチド-MHC複合体を提示する細胞、組織、または臓器(例えば、NY-ESO-1陽性癌)の指向細胞療法、および免疫系調節、ならびに放射性イメージングが挙げられる。

40

【0169】

50

一実施形態では、本明細書に記載のTCRは、生検試料の免疫組織化学におけるNY-ESO-1ペプチドを含むペプチド-MHC複合体を提示する細胞の数を検出するために使用され得る。本明細書に記載のTCRは、検出可能または機能性標識を有し得る。蛍光標識が使用される場合、現在入手可能な顕微鏡および蛍光活性化細胞選別装置分析(FACS)または当該技術分野で既知の方法の両方の組み合わせを、特異的結合メンバーを特定および定量化するために利用してもよい。本明細書に記載のTCRは、蛍光標識を有し得る。例示的な蛍光標識は、例えば、反応性およびコンジュゲートプローブ、例えば、アミノクマリリン、フルオレセイン、およびテキサスレッド、Alexa Fluor色素、Cy色素およびDyLight色素を含む。本明細書に記載のTCRは、同位体³H、¹⁴C、³²P、³⁵S、³⁶Cl、⁵¹Cr、⁵⁷Co、⁵⁸Co、⁵⁹Fe、⁶⁷Cu、⁹⁰Y、⁹⁹Tc、¹¹¹In、¹¹⁷Lu、¹²¹I、¹²⁴I、¹²⁵I、¹³¹I、¹⁹⁸Au、²¹¹At、²¹³Bi、²²⁵Ac、および¹⁸⁶Reなどの放射性標識を有し得る。放射性標識が使用される場合、当該技術分野で既知の現在入手可能な計数手順は、TCRの、NY-ESO-1ペプチドを含むペプチド-MHC複合体への特異的結合を特定および定量化するために利用され得る。標識が酵素である場合では、標識は、当該技術分野で既知の現在利用される比色分析法、分光光度法、蛍光分光法、電流測定、または気体定量技法のうちのいずれかによって達成され得る。これは、TCRとNY-ESO-1ペプチドを含むペプチド-MHC複合体との間の複合体の形成を可能にする条件下で試料または対照試料を本明細書に記載のTCRと接触させることにより達成され得る。TCRとペプチド-MHC複合体との間で形成された任意の複合体が、試料および対照において検出され、比較される。NY-ESO-1ペプチドを含むペプチド-MHC複合体に対する本明細書に記載のTCRの特異的結合に照らして、TCRは、NY-ESO-1ペプチドを含むペプチド-MHC複合体を提示する細胞を検出するために使用され得る。本明細書に記載のTCRは、免疫親和性精製を介してそのような複合体または細胞を精製するためにも使用され得る。例えば、NY-ESO-1ペプチドを含むペプチド-MHC複合体またはペプチド-MHC複合体を含む複合体の存在の程度の半定量的または定量的分析のための試験キットの形態で調製され得るアッセイシステムも本明細書に含まれる。このシステムまたは試験キットは、標識構成要素、例えば、標識TCR、および1つ以上の追加の免疫化学的試薬を含み得る。

【0170】

5.5 TCRを産生するポリヌクレオチド、ベクター、および方法

別の態様では、NY-ESO-1ペプチドに結合する本明細書に記載のTCR（例えば、鎖、鎖、Vドメイン、および/またはVドメイン）をコードするヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド、ならびにベクター、例えば、宿主細胞（例えば、E. coli および哺乳類細胞）において組換え発現のためのそのようなポリヌクレオチドを含むベクターが本明細書に提供される。本明細書に提供されるTCRのうちのいずれかの鎖および/または鎖をコードするヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド、ならびにそのようなポリヌクレオチド配列を含むベクター、例えば、宿主細胞、例えば、哺乳類細胞においてそれらの効率的な発現のための発現ベクターが本明細書に提供される。

【0171】

本明細書で使用される場合、「単離された」ポリヌクレオチドまたは核酸分子は、核酸分子の天然源（例えば、マウスまたはヒト）に存在する他の核酸分子から分離されたものである。更に、cDNA分子などの「単離された」核酸分子は、組換え技法によって産生されるとき、他の細胞材料または培養培地を実質的に含み得ないか、または化学的に合成されるとき、化学的前駆体もしくは他の化学物質を実質的に含み得ない。例えば、「実質的に含まない」という用語は、他の材料、例えば、細胞材料、培養培地、他の核酸分子、化学的前駆体、および/または他の化学物質の約15%、10%、5%、2%、1%、0.5%、または0.1%未満（特に約10%未満）を有するポリヌクレオチドまたは核酸分子の調製を含む。具体的な実施形態では、本明細書に記載のTCRをコードする核酸分

子（複数可）は、単離されるか、または精製される。

【0172】

具体的な態様では、上述のTCRと同じ、配列番号1に記載のアミノ酸配列を含むペプチドのエピトープに結合するTCRをコードするヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドが本明細書に提供される。ある特定の実施形態では、ペプチドは、上述のMHC（例えば、HLA-A*0201）と複合体形成する。ある特定の実施形態では、TCRは、インビボで動物または哺乳動物（例えば、ヒト）のTCR生殖系列レパートリー内に天然に存在しない配列を含む。ある特定の実施形態では、ポリヌクレオチドは、インビボで動物または哺乳動物（例えば、ヒト）のTCRコードDNA生殖系列レパートリー内に天然に存在しない配列を含む。

10

【0173】

ある特定の態様では、本明細書に記載のTCRの鎖および/または鎖をコードするヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドが本明細書に提供される。ポリヌクレオチドは、本明細書に記載のTCRの鎖FRおよびCDRを含む鎖をコードするヌクレオチド配列（例えば、表1）、または本明細書に記載のTCRの鎖FRおよびCDRを含む鎖をコードするヌクレオチド配列（例えば、表1）を含み得る。

【0174】

ある特定の実施形態では、ポリヌクレオチドは、本明細書に記載のTCRの鎖をコードする第1の核酸配列と、鎖をコードする第2の核酸と、を含む。ある特定の実施形態では、ポリヌクレオチドは、本明細書に記載のTCRのVをコードする第1の核酸配列と、Vをコードする第2の核酸と、を含む。ある特定の実施形態では、第1および第2の核酸配列はフレーム内にある。第1の核酸配列は、第2の核酸配列の5'または3'のいずれかであり得る。ある特定の実施形態では、ポリヌクレオチドは、第1と第2の核酸配列との間にペプチドリンカーをコードする第3の核酸配列を更に含み、第1、第2、および第3の核酸配列はフレーム内にある。リンカーは任意のタンパク質分解切断部位を含み得る。例示的なタンパク質分解切断部位には、フーリン切断部位、2A切断部位（表7の配列のうちのいずれか1つから選択される）、またはこれらの組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態では、リンカーは、フーリン切断部位（例えば、配列番号132に記載のアミノ酸配列を含む）および2A切断部位（例えば、配列番号33または134に記載のアミノ酸配列を含む）を含む。

20

30

【0175】

ある特定の実施形態では、ポリヌクレオチドは、5'から3'に、第1、第3、および第2の核酸配列を含み、第3の核酸配列は、N末端からC末端に、フーリン切断部位および2A切断部位をコードする。ある特定の実施形態では、ポリヌクレオチドは、5'から3'に、第2、第3、および第1の核酸配列を含み、第3の核酸配列は、N末端からC末端に、フーリン切断部位および2A要素をコードする。ある特定の実施形態では、ポリヌクレオチドは、5'から3'に、第1、第3、および第2の核酸配列を含み、第3の核酸配列は、2A切断部位をコードする。ある特定の実施形態では、ポリヌクレオチドは、5'から3'に、第2、第3、および第1の核酸配列を含み、第3の核酸配列は、2A要素をコードする。ある特定の実施形態では、ポリヌクレオチドは、5'から3'に、第1、第3、および第2の核酸配列を含み、第3の核酸配列は、フーリン切断部位をコードする。ある特定の実施形態では、ポリヌクレオチドは、5'から3'に、第2、第3、および第1の核酸配列を含み、第3の核酸配列は、フーリン切断部位をコードする。ある特定の実施形態では、ポリヌクレオチドは、表8に提供されるアミノ酸配列のうちのいずれか1つをコードする。フーリン切断部位は、一般に、 RX_1X_2R （配列番号29）のコンセンサス配列（配列中、 X_1 は、任意のアミノ酸であり得、 X_2 は、KまたはRである）を有する。ある特定の実施形態では、 X_1 は、KまたはRである。ある特定の実施形態では、フーリン切断部位は、 $RAKR$ （配列番号30）の配列を有する。ある特定の実施形態では、フーリン切断部位は、 RX_1X_2RS （配列番号131）のコンセンサス配列（配列中、 X_1 は、任意のアミノ酸であり得、 X_2 は、KまたはRである）を有する。ある特定の

40

50

実施形態では、フーリン切断部位は、R A K R S (配列番号 1 3 2) の配列を有する。ある特定の実施形態では、フーリン切断部位は、R X₁ X₂ R S (配列番号 1 3 3) のコンセンサス配列 (配列中、X₁ は、K または R であり、X₂ は、K または R である) を有する。ある特定の実施形態では、フーリン切断部位は、第 2 のアルギニン残基の後で切断される。2 A 切断部位は、一般に、X₁ X₂ E X₃ N P G P (配列番号 3 2) のコンセンサス配列 (配列中、X₁ は、D または G であり、X₂ は、V または I であり、X₃ は、アミノ酸である) を含む。ある特定の実施形態では、2 A 切断部位は、C 末端プロリン残基と前のグリシン残基との間で切断される。ある特定の実施形態では、2 A 切断部位は、配列番号 3 3 ~ 3 8、1 3 0、および 1 3 4 ~ 1 4 0 から選択されるアミノ酸配列 (表 7) を含む。ある特定の実施形態では、2 A 切断部位は、配列番号 3 3 に記載のアミノ酸配列を有する豚テシオウイルス - 1 2 A (P 2 A) 切断部位である。ある特定の実施形態では、2 A 切断部位は、配列番号 1 3 4 に記載のアミノ酸配列を有する豚テシオウイルス - 1 2 A (P 2 A) 切断部位である。ある特定の実施形態では、ポリヌクレオチドは、配列番号 2 8 をコードする核酸配列を含む。

【表 7】

表 7. 例示的な 2 A 切断部位。

配列番号	説明	アミノ酸配列
3 3	豚テシオウイルスー1 2 A (P 2 A)	ATNFSLLKQAGDVEENP GP
3 4	thosea-asignaウイルス 2 A ペプチド (T 2 A)	EGRGSLLTCGDVEENPG P
3 5	ウマ鼻炎 A ウイルス 2 A ペプチド (E 2 A)	QCTNYALLKLAGDVESN PGP
3 6	口蹄疫ウイルス 2 A ペプチド (F 2 A)	VKQTLNFDLLKLAGDVE SNPGP
3 7	細胞質多角体病ウイルス 2 A ペプチド (BmCPV 2 A)	DVFRSNYDLLKLCGDI E SNPGP
3 8	B. mori 軟化病ウイルス 2 A ペプ チド (BmIFV 2 A)	TLTRAKIEDELIRAGIE SNPGP
1 3 0	二重 P 2 A-T 2 A ペプチド	ATNFSLLKQAGDVEENP GPEGRGSLLTCGDVEEN PGP
1 3 4	豚テシオウイルスー1 2 A (P 2 A)	GSGATNFSLLKQAGDVE ENPGP
1 3 5	Thosea-asignaウイルス 2 A ペプチド (T 2 A)	GSGEGRGSLLTCGDVEE NPGP
1 3 6	ウマ鼻炎 A ウイルス 2 A ペプチド (E 2 A)	GSGQCTNYALLKLAGDV ESNPGP
1 3 7	口蹄疫ウイルス 2 A ペプチド (F 2 A)	GSGVKQTLNFDLLKLAG DVESNPGP
1 3 8	細胞質多角体病ウイルス 2 A ペプチド (BmCPV 2 A)	GSGDVFRSNYDLLKLCG DIESNPGP
1 3 9	B. mori 軟化病ウイルス 2 A ペプ チド (BmIFV 2 A)	GSGTLTRAKIEDELIRA GIESNPGP
1 4 0	二重 P 2 A-T 2 A ペプチド	GSGATNFSLLKQAGDVE ENPGPGSGEGRGSLLTC GDVEENPGP

10

20

30

40

【表 8 - 1】

表 8. 例示的な TCR 融合タンパク質

例示的な TCR 融合様式	各様式の例示的な配列番号、N末端リーダー配列最適化を伴う (+) または伴わない (-)															
	TCR 18168		TCR 0002		TCR 0014		TCR 0018		TCR 0022		TCR 0028		TCR 0038		TCR 0070	
	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+
アルファ-2A-ベータ	28	N/A	158	N/A	176	N/A	194	N/A	212	N/A	230	N/A	248	N/A	416	N/A
アルファ-2A-ベータ-GS	141	N/A	159	N/A	177	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
アルファ-2A-ベータ	142	N/A	160	N/A	178	N/A	196	N/A	214	N/A	232	N/A	250	N/A	417	N/A
アルファ-2A-ベータ-GS	143	N/A	161	N/A	179	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

10

20

30

【表 8 - 2】

ベータ ー リン 2 A ー アル フ ア	146	152	164	170	182	188	200	206	218	224	236	242	254	260	418	420
ベータ ー リン 2 A ー アル フ ア ー G S	147	153	165	171	183	189	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
ベータ ー 2 A ー アル フ ア	148	154	166	172	184	190	202	208	220	226	238	244	256	262	419	421
ベータ ー 2 A ー アル フ ア ー G S	149	155	167	173	185	191	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

10

20

30

【0176】

また、例えば、コドン / RNA 最適化、異種シグナル配列での置換、および mRNA 不安定性要素の排除によって最適化された本明細書に記載の TCR をコードするポリヌクレオチドも本明細書に提供される。mRNA においてコドン変化を導入することおよび / または阻害領域を排除することによって、組換え発現のための TCR (例えば、鎖、鎖、V ドメイン、および / または V ドメイン) をコードする最適化された核酸を生成する方法は、例えば、米国特許第 5,965,726 号、同第 6,174,666 号、同第 6,291,664 号、同第 6,414,132 号、および同第 6,794,498 号に記載される最適化方法を相応に適応させることによって行うことができる。例えば、RNA 内の潜在的なスプライス部位および不安定性要素 (例えば、A / T または A / U の豊富な要素) は、組換え発現のための RNA の安定性を増加させるために核酸配列によってコードされるアミノ酸を変化させずに変異することができる。変化は、例えば、同一のアミノ酸についての代替的なコドンを使用して、遺伝子コードの縮重を利用する。いくつかの実施形態では、1 つ以上のコドンを変化させて、例えば、元のアミノ酸と同様のアミノ酸と同様の化学構造および特性ならびに / または機能との保存的変異をコードすることが望ましくあり得る。そのような方法は、TCR の発現を、最適化されていないポリヌクレオチドによってコードされる TCR の発現に対して、少なくとも 1 倍、2 倍、3 倍、4 倍、

40

50

5 倍、10 倍、20 倍、30 倍、40 倍、50 倍、60 倍、70 倍、80 倍、90 倍、または 100 倍以上増加させることができる。

【0177】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載の TCR (例えば、鎖、鎖、V ドメイン、および/または V ドメイン) をコードする最適化されたポリヌクレオチド配列は、本明細書に記載の TCR (例えば、鎖、鎖、V ドメイン、および/または V ドメイン) をコードする最適化されていないポリヌクレオチド配列のアンチセンス (例えば、相補的) ポリヌクレオチドとハイブリダイズすることができる。具体的な実施形態では、本明細書に記載の TCR をコードする最適化されていないポリヌクレオチド配列のアンチセンスポリヌクレオチドと高ストリンジェンシー条件下で本明細書に記載の TCR をコードする最適化されたヌクレオチド配列。具体的な実施形態では、本明細書に記載の TCR をコードする最適化されたヌクレオチド配列は、本明細書に記載の TCR をコードする最適化されていないヌクレオチド配列のアンチセンスポリヌクレオチドと高ストリンジェンシー、中間、または低ストリンジェンシーハイブリダイゼーション条件下でハイブリダイズする。ハイブリダイゼーション条件に関する情報が記載されており、例えば、参照により本明細書に組み込まれる米国特許出願公開第 US 2005/0048549 号 (例えば、段落 72 ~ 73) を参照されたい。

10

【0178】

当該技術分野で既知の任意の方法によって、ポリヌクレオチドが得られ、ポリヌクレオチドのヌクレオチド配列が決定され得る。本明細書に記載の TCR、例えば、表 1 ~ 4 に記載の TCR およびこれらの TCR の修飾バージョンをコードするヌクレオチド配列は、当該技術分野で周知の方法を使用して決定され得る、すなわち、特定のアミノ酸をコードすることが知られているヌクレオチドコドン、TCR をコードする核酸を生成するような方法で組み立てられる。TCR をコードするそのようなポリヌクレオチドは、化学的に合成されたオリゴヌクレオチドから組み立てることができ (例えば、Kutmeier G et al., (1994), BioTechniques 17:242-6 に記載される)、これは、簡潔に言えば、TCR をコードする配列の一部を含有する重複ポリヌクレオチドの合成、これらのオリゴヌクレオチドのアニーリングおよびライゲーション、次いで、PCR によるライゲーションされたオリゴヌクレオチドの増幅を伴う。

20

【0179】

あるいは、本明細書に記載の TCR をコードするポリヌクレオチドは、当該技術分野で周知の方法 (例えば、PCR および他の分子クローニング方法) を使用して好適な源 (例えば、Tリンパ球) からの核酸から生成され得る。例えば、既知の配列の 3' および 5' 末端にハイブリダイズ可能な合成プライマーを使用した PCR 増幅は、関心の TCR を発現する T 細胞から得られたゲノム DNA を使用して行われ得る。そのような PCR 増幅方法は、TCR の鎖および/または鎖をコードする配列を含む核酸を得るために使用することができる。そのような PCR 増幅方法は、TCR の V ドメインおよび/または V ドメインをコードする配列を含む核酸を得るために使用することができる。増幅核酸は、例えば、キメラおよびヒト化 TCR を生成するために、宿主細胞における発現のためにおよび更なるクローニングのためにベクターにクローニングされ得る。

30

40

【0180】

特定の TCR をコードする核酸を含有するクローンは入手不可能であるが、TCR 分子の配列が既知である場合、TCR をコードする核酸は、化学的に合成され得るか、あるいは好適な供給源 (例えば、TCR cDNA ライブラリ、または TCR を発現する任意の組織もしくは細胞 (例えば、本明細書に記載の TCR を発現するように選択された Tリンパ球) から生成された cDNA ライブラリ、またはそれから単離された核酸、例えば、ポリ A⁺RNA) から、例えば、TCR をコードする cDNA ライブラリからの cDNA クローンを特定するために、配列の 3' および 5' 末端にハイブリダイズ可能な合成プライマーを使用した PCR 増幅によって、または特定の遺伝子配列に特異的なオリゴヌクレオチドプローブを使用したクローニングによって得ることができる。次いで、PCR によ

50

て生成された増幅核酸は、当該技術分野で周知の任意の方法を使用して、複製可能なクローニングベクターにクローニングされ得る。

【0181】

本明細書に記載のTCRをコードするDNAは、従来の手順を使用して、例えば、TCRの鎖および/または鎖をコードする遺伝子に特異的に結合することができるオリゴヌクレオチドプローブを使用することによって容易に単離および配列決定され得る。Tリンパ球は、そのようなDNAの供給源としての機能を果たし得る。単離されると、DNAは、発現ベクター中に配置され、次いで、これを、E. coli細胞、サルCOS細胞、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞（例えば、CHO GS System（商標）（Lonza）のCHO細胞）、またはTCRタンパク質を産生しない骨髓腫細胞などの宿主細胞にトランスフェクトし、組換え宿主細胞中でTCRの合成を得ることができる。

10

【0182】

全TCRを生成するために、VまたはVヌクレオチド配列、制限部位、および制限部位を保護するための近傍配列を含むPCRプライマーを使用して、VまたはV配列をクローン、例えば、個々のVもしくはVヌクレオチド配列のクローンまたは可動性リンカーによって結合されたTCRの可変領域を含有する単鎖TCRのクローンに増幅することができる。当業者に既知のクローニング技法を利用して、PCR増幅されたVドメインは、鎖定常領域を発現するベクターにクローニングすることができ、PCR増幅されたVドメインは、鎖定常領域を発現するベクターにクローニングすることができる。ある特定の実施形態では、VまたはVドメインを発現するためのベクターは、EF-1プロモーター、分泌シグナル、可変領域に対するクローニング部位、定常ドメイン、およびネオマイシンなどの選択マーカーを含む。次いで、鎖および鎖ベクターは、当業者に既知の技法を使用して、全TCRを発現する安定したまたは一過性の細胞株を生成するために、同時にまたは順次のいずれかで細胞株に同時トランスフェクトされる。VまたはVドメインはまた、必要な定常領域を発現する1つのベクターにクローニングすることができる。次いで、ベクターは、当業者に既知の技法を使用して、全TCRを発現する安定したまたは一過性の細胞株を生成するために細胞株にトランスフェクトされる。

20

【0183】

また、このDNAを、例えば、マウス配列の代わりにヒト鎖および鎖定常ドメインのコード配列で置換することによって、またはTCRコード配列に、非TCRポリペプチドのコード配列の全てまたは一部を共有結合させることによって修飾することもできる。

30

【0184】

本明細書に記載のTCRをコードするポリヌクレオチドに高、中間、または低ストリンジェンシーハイブリダイゼーション条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチドも提供される。具体的な実施形態では、本明細書に記載のポリヌクレオチドは、本明細書に記載のVドメインおよび/またはVドメインをコードするポリヌクレオチドと高、中間、または低ストリンジェンシーハイブリダイゼーション条件下でハイブリダイズする。

【0185】

ハイブリダイゼーション条件は、当該技術分野に記載されており、当業者に既知である。例えば、ストリンジェント条件下でのハイブリダイゼーションは、約45で6×塩化ナトリウム/クエン酸ナトリウム（SSC）中でのフィルター結合DNAとのハイブリダイゼーション、続いて、約50～65で0.2×SSC/0.1%SDS中の1回以上の洗浄を伴い得、高ストリンジェント条件下でのハイブリダイゼーションは、約45で6×SSC中でのフィルター結合核酸とのハイブリダイゼーション、続いて、約68で0.1×SSC/0.2%SDS中の1回以上の洗浄を伴い得る。他のストリンジェントハイブリダイゼーション条件下でのハイブリダイゼーションは、当業者に既知であり、記載されており、例えば、Ausubel FM et al., eds., (1989) Current Protocols in Molecular Biology, V

40

50

ol. I, Green Publishing Associates, Inc. and John Wiley & Sons, Inc., New York at pages 6.3.1 - 6.3.6 and 2.10.3を参照されたい。

【0186】

ある特定の態様では、NY-ESO-1ペプチドに結合する本明細書に記載のTCR、ならびに関連ポリヌクレオチドおよび発現ベクターを（例えば、組換えによって）発現する細胞（例えば、宿主細胞）が本明細書に提供される。宿主細胞、例えば、哺乳類細胞における組換え発現のためのそのようなTCRをコードするヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドを含むベクター（例えば、発現ベクター）が本明細書に提供される。また、本明細書に記載のTCR（例えば、ヒトまたはヒト化TCR）を組換えによって発現するためのそのようなベクターを含む宿主細胞も本明細書に提供される。特定の態様では、宿主細胞からそのようなTCRを発現することを含む、本明細書に記載のTCRを産生するための方法が本明細書に提供される。

10

【0187】

別の態様では、本明細書に記載の操作された細胞（例えば、異種および/または組換え核酸を含む細胞）を産生するための方法が本明細書に提供される。ある特定の実施形態では、本方法は、ベクターの細胞への導入を可能にする条件下で、細胞を本明細書に記載のベクターと接触させることを含む。ある特定の実施形態では、条件は、細胞にベクターを（例えば、リボソームまたは電気穿孔により）トランスフェクトすることを可能にする。一実施形態では、条件は、電気穿孔により細胞にmRNAベクターをトランスフェクトすることを可能にする。ある特定の実施形態では、ベクターはウイルスベクターであり、条件は細胞にウイルスベクターをトランスフェクトすることを可能にする。ある特定の実施形態では、ベクターは、インピトロまたはエキスピボで細胞に導入される。ある特定の実施形態では、ベクターは、インピボで細胞に導入される。

20

【0188】

NY-ESO-1ペプチドに結合する本明細書に記載のTCR（例えば、本明細書に記載の完全長TCR、TCRの鎖および/もしくは鎖、または単鎖TCR）の組換え発現は、TCRをコードするポリヌクレオチドを含有する発現ベクターの構築を伴う。本明細書に記載のTCRをコードするポリヌクレオチドが得られると、TCR分子の産生のためのベクターは、当該技術分野で周知の技法を使用した組換えDNA技術により産生され得る。したがって、ヌクレオチド配列をコードするTCRを含有するポリヌクレオチドを発現することによりタンパク質を調製するための方法が本明細書に記載される。当業者に周知の方法は、配列をコードするTCRならびに適切な転写および翻訳制御シグナルを含有する発現ベクターを構築するために使用することができる。これらの方法としては、例えば、インピトロ組換えDNA技法、合成技法、およびインピボ遺伝子組換えが挙げられる。プロモーターに作動可能に連結される、本明細書に記載のTCR分子（例えば、完全長TCR、TCRの鎖もしくは鎖、TCRのVもしくはV、またはもしくは鎖CDR）をコードするヌクレオチド配列を含む複製可能なベクターも提供される。

30

【0189】

ベクターは、一本鎖もしくは二本鎖であり得、合成されるかもしくは一部天然源から得ることができ、かつ天然、天然ではない、もしくは変更されたヌクレオチドを含有し得る、あらゆる種類のヌクレオチド（DNAおよびRNAを含むが、これらに限定されない）を含み得る。組換え発現ベクターは、天然に生じるもしくは天然に生じないヌクレオチド間連結、または両種類の連結を含み得る。一実施形態では、天然に生じないもしくは変更されたヌクレオチド、またはヌクレオチド間連結は、ベクターの転写または複製を妨げない。発現ベクターは、ウイルスベクター（例えば、レトロウイルスベクター、アデノウイルスベクター、アデノ関連ウイルスベクター、またはバキュロウイルスベクター）であり得る。ある特定の実施形態では、レトロウイルスベクターは、レンチウイルスベクター（例えば、HIV-1ゲノムの遺伝要素を含むベクター）またはウマ伝染性貧血ウイルスベクターである。ある特定の実施形態では、ベクターは、1つ以上のウイルスカプシドタン

40

50

パク質でパッケージされて、ウイルス粒子を提供する。

【0190】

発現ベクターは従来の技法により細胞（例えば、宿主細胞）に移行することができ、次いで、得られた細胞は、従来の技法により培養されて、本明細書に記載のTCRを産生することができる。したがって、宿主細胞中でそのような配列の発現のためのプロモーターに作動可能に連結される、本明細書に記載のTCR分子（例えば、完全長TCR、TCRの鎖もしくは鎖、TCRのVもしくはV、または鎖もしくは鎖CDR）をコードするポリヌクレオチドを含有する宿主細胞が提供される。ある特定の実施形態では、二重鎖TCRの発現のために、および鎖の両方をコードするベクターは、個別に、以下に詳述されるように、全TCR分子の発現のために宿主細胞において同時発現され得る。ある特定の態様では、宿主細胞は、本明細書に記載のTCRの鎖および鎖の両方をコードするポリヌクレオチドを含むベクターを含有する。具体的な実施形態では、宿主細胞は2つの異なるベクターを含有し、第1のベクターは、本明細書に記載のTCRの鎖または鎖可変領域をコードするポリヌクレオチドを含み、第2のベクターは、本明細書に記載のTCRの鎖または鎖可変領域をコードするポリヌクレオチドを含む。他の実施形態では、第1の宿主細胞は、本明細書に記載のTCRの鎖または鎖可変領域をコードするポリヌクレオチドを含む第1のベクターを含み、第2の宿主細胞は、本明細書に記載のTCRの鎖または鎖可変領域をコードするポリヌクレオチドを含む第2のベクターを含む。具体的な実施形態では、第1の細胞によって発現される鎖または鎖可変領域は、第2の細胞によって発現される鎖または鎖可変領域と会合して、本明細書に記載のTCRを形成する。ある特定の実施形態では、そのような第1の宿主細胞およびそのような第2の宿主細胞を含む宿主細胞の集団が本明細書に提供される。

10

20

【0191】

特定の実施形態では、本明細書に記載のTCRの鎖または鎖可変領域をコードするポリヌクレオチドを含む第1のベクターと、本明細書に記載のTCRの鎖または鎖可変領域をコードするポリヌクレオチドを含む第2のベクターと、を含むベクターの集団が本明細書に提供される。

【0192】

様々な宿主-発現ベクター系を利用して、本明細書に記載のTCR分子を発現することができる（例えば、米国特許第5,807,715号を参照されたい）。そのような宿主-発現系は関心のコード配列が産生され、続いて、精製することができるビヒクルを表すが、適切なヌクレオチドコード配列で形質転換するか、またはそれをトランスフェクトされた場合に、原位置で本明細書に記載のTCR分子を発現し得る細胞も表す。これらには、TCRコード配列を含有する組換えバクテリオファージDNA、プラスミドDNA、またはコスミドDNA発現ベクターで形質転換された細菌などの微生物（例えば、E.coliおよびB.subtilis）、TCRコード配列を含有する組換え酵母発現ベクターで形質転換された酵母（例えば、Saccharomyces Pichia）、TCRコード配列を含有する組換えウイルス発現ベクター（例えば、バキュロウイルス）に感染した昆虫細胞系、TCRコード配列を含有する組換えウイルス発現ベクター（例えば、カリフラワーモザイクウイルス、CaMV、タバコモザイクウイルス、TMV）に感染したまたは組換えプラスミド発現ベクター（例えば、Tiプラスミド）で形質転換された植物細胞株（例えば、Chlamydomonas reinhardtiiなどの緑藻類）、あるいは哺乳類細胞のゲノム由来のプロモーター（例えば、メタロチオネインプロモーター）または哺乳類ウイルス由来のプロモーター（例えば、アデノウイルス後期プロモーター、ワクシニアウイルス7.5Kプロモーター）を含有する組換え発現構築物を有する哺乳類細胞株（例えば、COS（例えば、COS1もしくはCOS）、CHO、BHK、MDCK、HEK293、NS0、PER.C6、VERO、CRL7030、HsS78Bst、HeLa、およびNIH3T3、HEK-293T、HepG2、SP210、R1.1、B-W、L-M、BSC1、BSC40、YB/20、およびBMT10細胞）が含まれるが、これらに限定されない。具体的な実施形態では、本明細書に記載

30

40

50

のTCRを発現するための細胞は、CHO細胞、例えば、CHO GS System (商標) (Lonza)のCHO細胞である。特定の実施形態では、本明細書に記載のTCRを発現するための細胞は、ヒト細胞、例えば、ヒト細胞株である。具体的な実施形態では、哺乳類発現ベクターは、pOptiVEC (商標)またはpcDNA3.3である。特定の実施形態では、Escherichia coliなどの細菌細胞、または特に全組換えTCR分子の発現のための真核細胞(例えば、哺乳類細胞)は、組換えTCR分子の発現に使用される。例えば、ヒトサイトメガロウイルスからの主要中間初期遺伝子プロモーター要素などのベクターと組み合わせたチャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞などの哺乳類細胞は、TCRの効果的な発現系である(Foecking MK & Hofstetter H (1986) Gene 45:101-5、およびCockett MI et al., (1990) Biotechnology 8(7):662-7)。ある特定の実施形態では、本明細書に記載のTCRは、CHO細胞またはNS0細胞によって産生される。具体的な実施形態では、本明細書に記載のTCRをコードするヌクレオチド配列の発現は、構成的プロモーター、誘導性プロモーター、または組織特異的プロモーターにより調節される。

【0193】

ある特定の実施形態では、哺乳類宿主細胞は、T細胞またはナチュラルキラー(NK)細胞などのリンパ球(例えば、ヒトリンパ球)である。ある特定の実施形態では、リンパ球は、T細胞である。任意の発達期の任意のT細胞を使用して、本明細書に開示されるTCRを発現することができる。例えば、ある特定の実施形態では、T細胞は、CD8⁺細胞傷害性T細胞、CD4⁺細胞傷害性T細胞、CD4⁺ヘルパーT細胞(例えば、Th1またはTh2細胞)、CD4/CD8二重陽性T細胞、腫瘍浸潤T細胞、胸腺細胞、メモリーT細胞、ナイーブT細胞、およびナチュラルキラーT細胞(例えば、インバリアントナチュラルキラーT細胞)からなる群から選択される。細胞性免疫系の前駆細胞(例えば、Tリンパ球の前駆体)も、これらの細胞がエフェクター細胞に分化、発達、または成熟し得るため、本明細書に開示されるTCRを提示するのに有用である。したがって、ある特定の実施形態では、哺乳類宿主細胞は、多能性幹細胞(例えば、胚性幹細胞、人工多能性幹細胞)、リンパ球系前駆細胞、または造血幹細胞(例えば、骨髓、臍帯血、または末梢血から単離および/または濃縮される)である。

【0194】

腫瘍、血液、骨髓、リンパ節、胸腺、または別の組織もしくは体液、またはアスレーシス産物を含むが、これらに限定されない多くの源から細胞を得ることができる。ある特定の実施形態では、細胞は、対象に機能性T細胞を残す治療後に直接患者から得られる。この点に関して、ある特定の癌治療、特に免疫系に損傷を与える薬物での治療後の、患者が治療から通常回復するであろう期間中の治療直後に、得られたT細胞の質がエキスピボで拡大するそれらの能力に最適であるか、または改善され得ることが観察された。同様に、本明細書に記載の方法を使用してエキスピボで操作した後、これらの細胞は、移植の増強およびインビボ拡大に好ましい状態であり得る。したがって、ある特定の実施形態では、細胞は、この回復期中の血液、骨髓、リンパ節、胸腺、または別の組織もしくは体液、またはアスレーシス産物から回収される。

【0195】

ある特定の実施形態では、哺乳類宿主細胞は、細胞表面上に本明細書に開示されるTCRを呈する細胞集団である。細胞集団は異種または同種であり得る。ある特定の実施形態では、集団の少なくとも50%(例えば、少なくとも60%、70%、80%、90%、95%、99%、99.5%、または99.9%)が本明細書に記載の細胞である。ある特定の実施形態では、集団は実質的に純粋であり、集団の少なくとも50%(例えば、少なくとも60%、70%、80%、90%、95%、99%、99.5%、または99.9%)が同種である。ある特定の実施形態では、集団は異種であり、混合細胞集団を含む(例えば、細胞は異なる細胞型、発達期、起源を有する、異なる方法によって単離、精製、もしくは濃縮される、異なる薬剤で刺激される、かつ/または異なる方法で操作される

10

20

30

40

50

)。ある特定の実施形態では、細胞は、末梢血単核細胞 (P B M C) (例えば、ヒト P B M C) の集団である。

【0196】

細菌系では、T C R分子を発現させることを目的とした使用に応じて、いくつかの発現ベクターが有利に選択され得る。例えば、T C R分子の薬学的組成物の生成のために、大量のそのようなT C Rが産生される場合、容易に精製される高レベルの融合タンパク質産物の発現を誘導するベクターが望ましい場合がある。そのようなベクターは、融合タンパク質が産生されるようにT C Rコード配列がlac Zコード領域とインフレームでベクターに個々にライゲーションされ得る、E . coli発現ベクターpUR278 (Rue ther U & Mueller - Hill B (1983) EMBO J 2:1791 - 1794)、pINベクター (Inouye S & Inouye M (1985) Nu c A c i d s R e s 13:3101 - 3109、Van Heeke G & Sch u s t e r S M (1989) J B i o l C h e m 24:5503 - 5509)等を含むが、これらに限定されない。例えば、pGEXベクターはまた、グルタチオン5 - トランスフェラーゼ (GST) との融合タンパク質として外来性ポリペプチドを発現するために使用することもできる。一般に、そのような融合タンパク質は、可溶性であり、マトリックスグルタチオンアガロースビーズへの吸着および結合、続いて遊離グルタチオンの存在下での溶出により、溶解した細胞から容易に精製することができる。pGEXベクターは、クローニングされた標的遺伝子産物がGST部分から放出され得るように、トロピンまたはXa因子プロテアーゼ切断部位を含むように設計されている。

10

20

【0197】

昆虫系では、例えば、Autographa californica核多角体病ウイルス (AcNPV) が、外来遺伝子を発現するためのベクターとして使用することができる。ウイルスは、Spodoptera frugiperda細胞中で成長する。T C Rコード配列は、ウイルスの非必須領域 (例えばポリヘドリン遺伝子) に個々にクローニングされ、AcNPVプロモーター (例えばポリヘドリンプロモーター) の制御下に置かれ得る。

【0198】

哺乳類宿主細胞では、いくつかのウイルスベースの発現系を利用することができる。アデノウイルスが発現ベクターとして使用される場合には、関心のT C Rコード配列は、アデノウイルス転写 / 翻訳制御複合体、例えば、後期プロモーターおよび三分裂 (tripartite) リーダー配列にライゲーションされ得る。次いで、このキメラ遺伝子は、インビトロまたはインビボ組換えによってアデノウイルスゲノムに挿入され得る。ウイルスゲノムの非必須領域 (例えば、領域E1またはE3) への挿入により、感染した宿主で生存可能であり、T C R分子を発現することができる組換えウイルスが得られるであろう (例えば、Logan J & Shenk T (1984) PNAS 81(12):3655 - 9を参照されたい)。特異的開始シグナルはまた、挿入したT C Rコード配列の効率的な翻訳にも必要とされ得る。これらのシグナルは、ATG開始コドンおよび隣接配列を含む。更に、開始コドンは、全挿入の翻訳を確実にするように、所望のコード配列のリーディングフレームと一致しなければならない。これらの外因性の翻訳制御シグナルおよび開始コドンは、天然および合成の両方の、様々な起源のものであり得る。発現の効率は、適切な転写エンハンサー要素、転写ターミネーター等の包含により増強され得る (例えば、Bitter G et al., (1987) Methods Enzymol. 153:516 - 544)。

30

40

【0199】

加えて、挿入された配列の発現を調節するか、または所望の特異的な形で遺伝子産物を修飾およびプロセシングする宿主細胞株を選択することができる。タンパク質産物のそのような修飾 (例えば、グリコシル化) およびプロセシング (例えば、切断) は、タンパク質の機能に重要であり得る。異なる宿主細胞は、タンパク質および遺伝子産物の翻訳後のプロセシングおよび修飾に対する独特かつ特異的な機構を有する。適切な細胞株または宿

50

主系を、発現した外来タンパク質の正しい修飾およびプロセッシングを確実にするために選択することができる。この目的を達成するために、遺伝子産物の一次転写物の適当なプロセッシング、グリコシル化、およびリン酸化のための細胞の機構を有する真核生物の宿主細胞を使用することができる。そのような哺乳類宿主細胞としては、CHO、VERO、BHK、HeLa、MDCK、HEK293、NIH3T3、W138、BT483、Hs578T、HTB2、BT20、およびT47D、NS0（任意の免疫グロブリン鎖を内因的に産生しないマウス骨髓腫細胞株）、CRL7030、COS（例えば、COS1またはCOS）、PER.C6、VERO、HsS78Bst、HEK-293T、HepG2、SP210、R1.1、B-W、L-M、BSC1、BSC40、YB/20、BMT10、およびHsS78Bst細胞が挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態では、本明細書に記載のTCR分子は、CHO細胞などの哺乳類細胞中で産生される。

【0200】

組換えTCRの長期間発現のため、安定した発現細胞が生成され得る。例えば、本明細書に記載のTCRを安定して発現する細胞株が操作され得る。具体的な実施形態では、本明細書に提供される細胞は、会合して本明細書に記載のTCRを形成する鎖または鎖可変領域および鎖または鎖可変領域を安定して発現する。

【0201】

ある特定の態様では、宿主細胞を、適切な発現制御要素（例えば、プロモーター、エンハンサー、配列、転写ターミネーター、ポリアデニル化部位等）により制御されたDNA、および選択可能なマーカーで形質転換することができる。外来DNA/ポリヌクレオチドの導入後、操作された細胞は、濃縮培養培地中で1～2日間成長させることができ、次いで選択培地に交換される。組換えプラスミド内の選択可能なマーカーは、選択への耐性を付与し、細胞が、その染色体中にプラスミドを安定して組み込み、焦点（これは、次にクローニングし、細胞株に拡大することができる）を形成するように成長することを可能にする。この方法は、本明細書に記載のTCRを発現する細胞株を操作するのに有利に使用することができる。そのような操作された細胞株は、TCR分子と直接または間接的に相互作用する組成物のスクリーニングおよび評価に特に有用であり得る。

【0202】

それぞれ、tk-、hgprt-、またはaprt-細胞において、単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ（Wigler Met al., (1977) Cell 11(1):223-32）、ヒポキサンチングアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ（Szybalska EH&Szybalski W (1962) PNAS 48(12):2026-2034）、およびアデニンホスホリボシルトランスフェラーゼ（Lowy I et al., (1980) Cell 22(3):817-23）（それらの各々は参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる）遺伝子を含むが、これらに限定されない、いくつかの選択系を使用することができる。また、以下の遺伝子に対する選択に基づいて代謝拮抗剤耐性を使用することができる：メトレキサートへの耐性を付与するdhfr（Wigler Met al., (1980) PNAS 77(6):3567-70、O'Hare K et al., (1981) PNAS 78:1527-31）；ミコフェノール酸への耐性を付与するgpt（Mulligan RC & Berg P (1981) PNAS 78(4):2072-6）；アミノグリコシドG-418への耐性を付与するneo（Wu GY&Wu CH (1991) Biotherapy 3:87-95、Tolstoshev P (1993) Ann Rev Pharmacol Toxicol 32:573-596、Mulligan RC (1993) Science 260:926-932、およびMorgan RA&Anderson WF (1993) Ann Rev Biochem 62:191-217、Nabel GJ & Felgner PL (1993) Trends Biotechnol 11(5):211-5）、およびハイグロマイシンへの耐性を付与するhygro（Santerre RF et al., (1984) Gene 30(

10

20

30

40

50

1 - 3) : 147 - 56) (それらの各々は参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる)。組換えDNA技術の当該技術分野で一般に知られている方法は、所望の組換えクローンを選択するために日常的に適用することができ、そのような方法は、例えば、A usubel FM et al., (eds.), Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, NY (1993)、Kriegler M, Gene Transfer and Expression, A Laboratory Manual, Stockton Press, NY (1990)、ならびにDracopoli NC et al., (eds.), Current Protocols in Human Genetics, John Wiley & Sons, NY (1994)の第12章および第13章、C olbere - Garapin F et al., (1981) J Mol Biol 150 : 1 - 14 (参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる)に記載されている。

10

20

30

40

50

【0203】

TCR分子の発現レベルは、ベクター増幅により増加させることができる(概説としては、Bebbington CR & Hentschel CCG, The use of vectors based on gene amplification for the expression of cloned genes in mammalian cells in DNA cloning, Vol. Vol. 3 (Academic Press, New York, 1987) (参照によりその全体が本明細書に組み込まれる)を参照されたい)。TCRを発現するベクター系のマーカーが増幅可能である場合、宿主細胞の培養中に存在する阻害剤のレベルの増加は、マーカー遺伝子のコピーの数が増加した宿主細胞の選択をもたらす。増幅された領域がTCR遺伝子と会合するため、抗体の産生も増加するであろう(Crouse GF et al., (1983) Mol Cell Biol 3 : 257 - 66、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる)。

【0204】

他の態様では、宿主細胞は、本明細書に記載のTCRをコードする配列を含むウイルスベクター(例えば、レトロウイルスベクター、アデノウイルスベクター、アデノ関連ウイルスベクター、またはパキウウイルスベクター)で形質導入され得る。ある特定の実施形態では、レトロウイルスベクターは、レンチウイルスベクター(例えば、HIV - 1ゲノムの遺伝要素を含むベクター)またはウマ伝染性貧血ウイルスベクターである。ある特定の実施形態では、ベクターは、1つ以上のウイルスカプシドタンパク質でパッケージされて、ウイルス粒子を提供する。

【0205】

ある特定の実施形態では、ベクターは、本明細書に記載のTCRをコードする配列に作動可能に連結される転写および/または翻訳制御配列(例えば、プロモーター、エンハンサー、および/またはコザック配列)を更に含む。あるいは、TCRをコードする配列は、転写および/または翻訳制御配列(例えば、プロモーター、エンハンサー、および/またはコザック配列)に作動可能に連結されなくてもよいが、宿主細胞ゲノムの遺伝子座に近傍する配列に相同な配列に近傍しており、TCRコード配列の組み込みは、ゲノム遺伝子座のまたはその付近の転写および/または翻訳制御配列からのコードされたTCRの発現を可能にする。

【0206】

宿主細胞に、本明細書に記載の2つ以上の発現ベクター、鎖由来ポリペプチドをコードする第1のベクター、および鎖由来ポリペプチドをコードする第2のベクターを同時移行する(例えば、同時トランスフェクトまたは同時導入する)ことができる。2つのベクターは、鎖および鎖ポリペプチドの等しい発現を可能にする同一の選択可能なマーカーを含有し得る。宿主細胞は、異なる量の2つ以上の発現ベクターを同時移行することができる。例えば、宿主細胞は、第1の発現ベクターと第2の発現ベクターの比率が1 :

1、1：2、1：3、1：4、1：5、1：6、1：7、1：8、1：9、1：10、1：12、1：15、1：20、1：25、1：30、1：35、1：40、1：45、または1：50のうちのいずれか1つで同時移行され得る。いくつかの実施形態では、および鎖のコード配列はDNAである。いくつかの実施形態では、および鎖のコード配列はRNAである。

【0207】

あるいは、鎖および鎖ポリペプチドの両方をコードし、発現することができる単一ベクターを使用することができる。鎖および鎖のコード配列は、cDNAまたはゲノムDNAを含み得る。発現ベクターは、モノシストロン性またはマルチシストロン性であり得る。マルチシストロン性核酸構築物は、2、3、4、5、6、7、8、9、10個以上、または2～5、5～10、もしくは10～20個の遺伝子/ヌクレオチド配列の範囲内でコードすることができる。例えば、2シストロン性核酸構築物は、以下の順序で、プロモーター、第1の遺伝子（例えば、本明細書に記載のTCRの鎖）、および第2の遺伝子（例えば、本明細書に記載のTCRの鎖）を含むことができる。そのような発現ベクターでは、両方の遺伝子の転写がプロモーターによって駆動され得る一方で、第1の遺伝子からのmRNAの翻訳は、キャップ依存的走査機構によって開始され得、第2の遺伝子からのmRNAの翻訳は、例えば、IRESによるキャップ非依存的機構によるものであり得る。あるいは、2つの遺伝子は、自己切断ペプチド（例えば、2Aペプチド）、または細胞内もしくは細胞外プロテアーゼにより認識されるペプチド配列によって作動可能に連結され得る。

10

20

【0208】

本明細書に記載のTCR分子が組換え発現によって産生されると、免疫グロブリン分子の精製のために当該技術分野で既知の任意の方法によって、例えば、クロマトグラフィー（例えば、イオン交換、親和性、およびサイズ排除カラムクロマトグラフィー）、遠心分離、吸収率較差溶解度によって、またはタンパク質の精製のための任意の他の標準の技法によって精製することができる。更に、本明細書に記載のTCRは、精製を容易にするために、本明細書に記載のまたはさなければ当該技術分野で既知の異種ポリペプチド配列に融合し得る。

【0209】

具体的な実施形態では、本明細書に記載のTCRは、単離されるか、または精製される。一般に、単離されたTCRは、単離されたTCRよりも異なる抗原特異性を有する他のTCRを実質的に含まないものである。例えば、特定の実施形態では、本明細書に記載のTCRの調製物は、細胞材料および/または化学的前駆体を実質的に含まない。「細胞材料を実質的に含まない」という用語は、TCRが、単離されるか、または組換えにより産生される細胞の細胞構成要素から分離されるTCRの調製物を含む。したがって、細胞材料を実質的に含まないTCRは、約30%、20%、10%、5%、2%、1%、0.5%、または0.1%未満（乾燥重量で）の異種タンパク質（本明細書では「汚染タンパク質」とも称される）および/またはTCRの変異型、例えば、TCRの異なる翻訳後の修飾型またはTCRの他の異なるバージョン（例えば、その断片）を有するTCRの調製物を含む。TCRが組換えにより産生される場合、それはまた、一般に、培養培地を実質的に含まない、すなわち、培養培地は、タンパク質調製物の体積の約20%、10%、2%、1%、0.5%、または0.1%未満を表す。TCRが化学的合成によって産生される場合、それは、一般に、化学的前駆体または他の化学物質を実質的に含まない、すなわち、それは、TCRの合成を伴う化学的前駆体または他の化学物質から分離される。したがって、TCRのそのような調製物は、約30%、20%、10%、または5%（乾燥重量で）未満の化学的前駆体または関心のTCR以外の化合物を有する。具体的な実施形態では、本明細書に記載のTCRは、単離されるか、または精製される。

30

40

【0210】

NY-ESO-1ペプチドに結合するTCRは、TCRの合成のための当該技術分野で既知の任意の方法によって、例えば、化学合成によってまたは組換え発現技法によって産

50

生することができる。本明細書に記載の方法は、特に明記しない限り、分子生物学、微生物学、遺伝分析、組換えDNA、有機化学、生化学、PCR、オリゴヌクレオチド合成および修飾、核酸ハイブリダイゼーション、ならびに当該技術分野の範囲内である関連分野における従来の技法を用いる。これらの技法は、本明細書で引用される参考文献に記載され、その文献で詳細に説明されている。例えば、Maniatis T et al., (1982) Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press、Sambrook J et al., (1989), Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Second Edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press、Sambrook J et al., (2001) Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY、Ausubel FM et al., Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons (1987および年次更新)、Current Protocols in Immunology, John Wiley & Sons (1987および年次更新) Gait (ed.) (1984) Oligonucleotide Synthesis: A Practical Approach, IRL Press、Eckstein (ed.) (1991) Oligonucleotides and Analogues: A Practical Approach, IRL Press、Birren B et al., (eds.) (1999) Genome Analysis: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press (それらの各々は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる)を参照されたい。

10

20

30

40

50

【0211】

具体的な実施形態では、本明細書に記載のTCRは、例えば、合成を介した作製、DNA配列の遺伝子操作を伴う任意の手段によって調製されるか、発現されるか、作製されるか、または単離されたTCR (例えば、組換えTCR) である。ある特定の実施形態では、そのようなTCRは、インビボで動物または哺乳動物 (例えば、ヒト) のTCR生殖系列レパトリー内で天然に存在しない配列 (例えば、DNA配列、RNA配列、またはアミノ酸配列) を含む。

【0212】

一態様では、NY-ESO-1ペプチドに結合するTCRを作製する方法が本明細書に提供され、本方法は、本明細書に記載の細胞または宿主細胞を培養することを含む。ある特定の態様では、NY-ESO-1ペプチドに結合するTCRを作製する方法が本明細書に提供され、本方法は、本明細書に記載の細胞または宿主細胞 (例えば、本明細書に記載のTCRをコードするポリヌクレオチドを含む細胞または宿主細胞) を使用してTCRを発現すること (例えば、組換えによって発現すること) を含む。特定の実施形態では、細胞は、単離された細胞である。特定の実施形態では、外因性ポリヌクレオチドは、細胞に導入されている。特定の実施形態では、本方法は、細胞または宿主細胞から得られたTCRを精製する工程を更に含む。

【0213】

本明細書に記載のTCRは、当該技術分野で既知の様々なファージ提示方法を使用して生成され得る。ファージ提示方法では、機能的TCRドメインは、それらをコードするポリヌクレオチド配列を有するファージ粒子の表面上に提示される。特に、V_H およびV_L ドメインをコードするDNA配列は、動物cDNAライブラリ (例えば、罹患組織のヒトまたはマウスcDNAライブラリ) から増幅される。V_H およびV_L ドメインをコードするDNAは、PCRによりペプチドリンカーと接続され、ファージミドベクターにクローニングされる。ベクターは、E. coliに電気穿孔処理され、E. coliはヘルパーファージに感染する。これらの方法で使用するファージは、典型的には、fdおよびM

13を含む繊維状ファージであり、V およびV ドメインは、通常、ファージ遺伝子IIまたは遺伝子VIIのいずれかに組換えにより融合される。特定の抗原に結合する抗原結合ドメインを発現しているファージは、ペプチドまたはペプチド-MHC複合体で、例えば、細胞の表面上に提示されたまたは固体表面もしくはビーズに捕捉されたそのような複合体を使用して、選択または特定することができる。本明細書に記載のTCRを複製するために使用され得るファージ提示方法の例は、Zhao Y et al., (2007) J Immunol 179: 5845-54 (参照によりその全体が本明細書に組み込まれる)に開示されるものを含む。

【0214】

上記参考文献に記載されているように、ファージ選択後、ファージからのTCRコード領域は、単離され、ヒトTCRを含む全TCRを生成するために使用され、例えば、以下に記載の、哺乳類細胞、昆虫細胞、植物細胞、酵母、および細菌を含む任意の所望の宿主で発現され得る。

10

【0215】

ある特定の実施形態では、全TCRを生成するために、V またはV ヌクレオチド配列、制限部位、および制限部位を保護するための近傍配列を含むPCRプライマーを使用して、V またはV 配列をテンプレート、例えば、ペプチドリinkerによって接続されたTCRの可変領域を含有する単鎖TCRのクローンから増幅することができる。当業者に既知のクローニング技法を利用して、PCR増幅されたV ドメインは、V 定常領域を発現するベクターにクローニングすることができ、PCR増幅されたV ドメインは、V 定常領域を発現するベクターにクローニングすることができる。次いで、鎖および鎖ベクターは、当業者に既知の技法を使用して、全TCRを発現する安定したまたは一過性の細胞株を生成するために、同時にまたは順次のいずれかで細胞株に同時トランスフェクトされる。V またはV ドメインはまた、必要な定常領域を発現する1つのベクターにクローニングすることができる。次いで、ベクターは、当業者に既知の技法を使用して、全TCRを発現する安定したまたは一過性の細胞株を生成するために細胞株にトランスフェクトされる。

20

【0216】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載のTCRの鎖および鎖をコードするポリヌクレオチドから、またはそれを含むベクターから全TCRを生成するために、TCRの鎖および鎖を含むポリペプチドは、ポリヌクレオチドまたはベクターから発現される。ポリペプチドは、任意選択で単離および/または精製される。ポリペプチドは、フリーン酵素と接触させられる。ある特定の実施形態では、フリーン切断部位が RX_1X_2R (式中、 X_1 は、KまたはRであり、 X_2 は、KまたはRである)のアミノ酸配列(配列番号31)を有する場合、ポリペプチドは、同時にまたは順次のいずれかで、カルボキシペプチダーゼと更に接触させられ、カルボキシペプチダーゼは、ポリペプチドのC末端から塩基性アミノ酸KまたはRを除去する。

30

【0217】

キメラTCRは、TCRの異なる部分が異なるTCR分子、例えば、異なる種からのTCRに由来する分子である。

40

【0218】

特定の実施形態では、本明細書に記載のTCRと同じ、配列番号1または2に記載のアミノ酸配列を含むペプチドのエピトープに結合する本明細書に記載のTCRは、ヒトTCRである。ヒトTCRは、当該技術分野で既知の任意の方法を使用して産生することができる。例えば、機能的な内因性TCRを発現することができないが、ヒトTCR遺伝子を発現することができるトランスジェニックマウスを使用することができる。具体的には、ヒト および 鎖TCR遺伝子は、ランダムに、または相同組換えによりマウス胚幹細胞に導入することができる。マウス および 鎖TCR遺伝子は、相同組換えによって、ヒトTCR遺伝子座の導入で別個にまたは同時に非機能性を付与され得る。特に、J_H領域のホモ接合性欠失は、内因性TCRの産生を妨げる。修飾した胚幹細胞を拡大し、胚盤胞

50

内に微量注入し、キメラマウスを産生する。次いで、キメラマウスを繁殖させて、ヒトTCRを発現するホモ接合性子孫を作出する。トランスジェニックマウスは、選択された抗原、例えば、抗原（例えば、NY-ESO-1ペプチド）の全てまたは一部で通常の様式で免疫化される。抗原に対して指向されるTCRを含むTリンパ球は、免疫化したトランスジェニックマウスから得ることができる。トランスジェニックマウスにより保有されるTヒトTCR導入遺伝子は、T細胞分化中に再配置される。したがって、そのような技法を使用して、インビボ免疫化から生じる治療に有用なTCRを産生することが可能である。

【0219】

NY-ESO-1ペプチドに結合するヒトTCRは、ヒトTCR配列に由来するTCRライブラリを使用したファージ提示方法または哺乳類提示を含む当該技術分野で既知の様々な方法によって作製することができる。

【0220】

5.6 キット

本明細書に記載の1つ以上のTCR、薬学的組成物もしくはそのコンジュゲート、本明細書に記載の1つ以上のTCRをコードするポリヌクレオチド（例えば、発現ベクター）、または本明細書に記載の1つ以上のTCRを発現する細胞を含むキットも提供される。具体的な実施形態では、本明細書に提供される1つ以上のTCR、ポリヌクレオチド、または細胞などの本明細書に記載の薬学的組成物の成分のうちの1つ以上で充填された1つ以上の容器を含む薬学的パックまたはキットが本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、キットは、本明細書に記載の薬学的組成物および本明細書に記載のものなどの任意の予防または治療薬を含有する。ある特定の実施形態では、キットは、例えば、フィトヘマアグルチニン（PHA）および/もしくはホルボール12-ミリステート13-アセテート（PMA）、または抗CD3抗体および抗CD28抗体などのTCR複合体刺激抗体などのT細胞マイトジェンを含有し得る。任意選択で、そのような容器（複数可）とともに、調合薬または生物学的製剤の製造、使用、または販売を規制する行政機関によって規定された様式の注意書きを含むことができ、この注意書きは、ヒトへの投与のための製造、使用、または販売の機関による承認を反映する。

【0221】

上記の方法で使用され得るキットも提供される。一実施形態では、キットは、1つ以上の容器中に、本明細書に記載のTCR、例えば、精製されたTCRを含む。具体的な実施形態では、本明細書に記載のキットは、対照抗原として、NY-ESO-1ペプチドを含む、実質的に単離されたペプチド-MHC複合体を含有する。別の具体的な実施形態では、本明細書に記載のキットは、NY-ESO-1ペプチドを含むペプチド-MHC複合体と反応しない対照TCRを更に含む。別の具体的な実施形態では、本明細書に記載のキットは、TCRのNY-ESO-1ペプチドを含むペプチド-MHC複合体への結合を検出するための1つ以上の要素を含有する（例えば、TCRは、蛍光化合物、酵素基質、放射性化合物、もしくは発光化合物などの検出可能な基質とコンジュゲートされ得るか、またはTCRを認識する結合分子は、検出可能な基質とコンジュゲートされ得る）。具体的な実施形態では、本明細書に提供されるキットは、組換えにより産生されたまたは化学的に合成したNY-ESO-1ペプチドを含むペプチド-MHC複合体を含むことができる。キットに提供されるNY-ESO-1ペプチドを含むペプチド-MHC複合体は、固体支持体（例えば、固体表面またはビーズ）に結合されるか、または脂質膜（例えば、リポソームまたは固定細胞）に組み込まれ得る。より具体的な実施形態では、上述のキットの検出手段は、NY-ESO-1ペプチドを含むペプチド-MHC複合体が結合される固体支持体を含む。そのようなキットは、TCRを認識する非結合レポーター標識結合分子も含み得る。この実施形態では、TCRのペプチド-MHC複合体への結合は、該レポーター標識結合分子の結合によって検出され得る。

【実施例】

【0222】

この項（すなわち、項 6）における実施例は、例証として提供されており、限定するものではない。

【0223】

6.1 実施例 1：マウス細胞における新規 NY - ESO - 1 TCR、TCR18168c の特徴付け。

SLLMWITQC（配列番号 1）-HLA-A*0201 に結合する新規 TCR は、専有哺乳類細胞 TCR 提示プラットフォームを使用して開発された。本明細書において TCR18168c と称される TCR は、それぞれ配列番号 3 および 4 に記載のアミノ酸配列を含む鎖可変領域（V）および鎖可変領域（V）を含む。TCR18168c は、マウス細胞株 AK - D10R3 の表面上にマウス定常領域に融合されたヒト可変領域を有する、キメラタンパク質として発現された。マウス定常領域は、マウス CD3 との適当なアンカーおよび相互作用、ならびにマウスシグナル伝達経路の適当な起動を確実にする。AK - D10R3 は、キメラ CD8（対応するマウス CD8 および膜貫通および細胞内領域に融合したヒト CD8 および細胞外領域）、および EGFP に作動可能に連結された、3 つの NFAT 結合部位を含む最小 IL - 2 プロモーターを含む T 細胞活性化レポーター構築物を発現する、マウス胸腺腫由来マウス TCR 陰性マウス CD8 陰性細胞株である。TCR18168c は、それぞれ配列番号 11 および 12 に記載のアミノ酸配列を含む鎖および鎖を含む。

10

【0224】

6.1.1 TCR18168c を発現する細胞のペプチド - MHC 四量体への結合

20

最初に、フローサイトメトリーを使用して、TCR18168c を発現する AK - D10R3 細胞を、同族ペプチド - MHC 四量体または陰性対照ペプチド - MHC 四量体への結合について試験した。簡潔に言えば、TCR18168c を発現する AK - D10R3 細胞を、96 ウェルアッセイプレートで平板培養し、APC 標識抗マウス TCR 鎖抗体（BD Biosciences、カタログ番号：553174、クローン H57 - 597）、および野生型 NY - ESO - 1 ペプチド SLLMWITQC（配列番号 1）（MBL、カタログ番号：T01064）、アンカー最適化 NY - ESO - 1 ペプチド SLLMWITQV（配列番号 2）（MBL、カタログ番号：TS - M105 - 1）、または陰性対照ペプチドで充填された PE 標識 HLA - A*0201 四量体とともにインキュベートした。TCR 陰性 AK - D10R3 細胞も対照として試験した。室温で 30 分間インキュベートした後、細胞を 2 回洗浄し、BD FACSCanto II サイトメーターを使用して、フローサイトメトリーにより分析した。TCR 発現（APC+）およびペプチド - MHC 結合（PE+）について細胞を分析した。

30

【0225】

図 1 に示されるように、細胞表面上で発現されると、TCR18168c は、野生型 NY - ESO - 1 ペプチド SLLMWITQC（配列番号 1）またはアンカー最適化ペプチド SLLMWITQV（配列番号 2）で充填された HLA - A*0201 四量体に結合したが、陰性対照四量体には結合しなかった。

【0226】

6.1.2 ペプチドパルス処理された T2 細胞を使用した TCR 発現 AK - D10R3 細胞の活性化

40

次に、TCR18168c を発現する AK - D10R3 細胞を、同族 NY - ESO - 1 ペプチドまたは同族対照ペプチドでパルス処理された T2 細胞によって活性化されるそれらの能力について試験した。簡潔に言えば、T2 細胞（Salter, EMBO J. 1986; 5(5): 943 - 9（参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）に記載のヒトリンパ芽球細胞）を、37 で 3 時間、50 μg / ml の野生型 NY - ESO - 1 ペプチド SLLMWITQC（配列番号 1）（P & E、特注）、アンカー最適化 NY - ESO - 1 ペプチド SLLMWITQV（配列番号 2）（IBA、カタログ番号：6 - 7013 - 901）、または陰性対照ペプチドでパルス処理した。次いで、TCR18168c を発現する合計 5.0×10^4 の AK - D10R3 細胞を、37 および 10% CO₂

50

で18時間、96ウェルアッセイプレート中で、 5.0×10^4 ペプチドパルス処理されたT2細胞とともにインキュベートした。TCR陰性AK-D10R3細胞を陰性対照として使用した。次いで、細胞を、室温で30分間、APC標識抗マウスTCR鎖抗体(BD Biosciences、カタログ番号: 553174、クローンH57-597)およびBV412標識抗マウスCD69抗体(Biolegend、カタログ番号: 104528、クローンH1.2F)で染色した。その後、細胞を2回洗浄し、BD FACSCanto IIサイトメーターを使用して、フローサイトメトリーにより分析した。TCR発現(APC+)およびT細胞活性化(EGFP+またはBV412+)について細胞を分析した。

【0227】

野生型またはアンカー最適化NY-ESO-1ペプチドでパルス処理されたT2細胞との相互作用の際に、TCR18168cを発現するAK-D10R3細胞は、IL-2-NFATレポーター構築物の活性化およびT細胞活性化マーカーCD69の上方制御を示した(図2)。AK-D10R3細胞の活性化は、TCR陰性AK-D10R3細胞が試験されたとき、またはTCR18168cを発現するAK-D10R3細胞が陰性対照ペプチドでパルス処理されたT2細胞とともにインキュベートされたとき、そのような活性化は観察されないか、または最小限しか観察されないため、NY-ESO-1 TCRとその同族ペプチド-MHC複合体との間の相互作用に依存する(図2)。

【0228】

6.2 実施例2: ヒトT細胞における新規NY-ESO-1 TCR、TCR18168の特徴付け

この実施例では、TCR18168と命名されたTCR18168cの完全ヒトバージョンを、一次ヒトT細胞またはヒトT細胞レポーター細胞株において発現させ、以下に記載するいくつかの機能的アッセイにおいて特徴付けした。TCR18168は、ヒト定常領域に融合されたTCR18168cのV_αおよびV_βを含む。具体的には、TCR18168は、それぞれ配列番号13および14に記載のアミノ酸配列を含む鎖および鎖を含む。HLA-A*0201との関連において、MART-1ペプチドと反応性であるTCR DMF4を対照として使用した。DMF4は、米国特許第7,915,036号(参照によりその全体が本明細書に組み込まれる)に記載されている。完全長TCR DMF4は、それぞれ配列番号20および21に記載のアミノ酸配列を含む鎖および鎖を含む。

【0229】

6.2.1 ペプチドパルス処理されたHLA発現K562標的細胞と共培養されたTCR18168を発現する一次ヒトT細胞の特徴付け

完全長ヒトTCR、TCR18168およびDMF4のメッセンジャーRNA(mRNA)を、mMESSAGE mMACHINE T7 Ultraキット(Ambion、カタログ番号: AMB13455)を使用して、インビトロ転写を介して生成した。TCR18168 mRNAを、順番に、TCR18168鎖、フーリン切断部位、P2A切断部位、およびTCR18168鎖をコードするベクターから発現させた。得られたTCR18168 mRNAは、配列番号28のアミノ酸配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む。DMF4 mRNAを、DMF4鎖、P2A切断部位、およびDMF4鎖をコードするベクターから発現させた。健常なドナーから単離され、ImmunoCult(商標)ヒトCD3/28 T細胞活性化因子(Stemcell Technologies)で前に拡大された一次ヒトT細胞を、7.5 μgのTCR mRNAと混合し、MaxCyte GT(MaxCyte)電気穿孔装置を使用して電気穿孔した。電気穿孔のおよそ20時間後、標的TCR発現を、NY-ESO-1ペプチドSLLMWITQC(配列番号1)(MBL、カタログ番号: T01064B)またはMART-1ペプチドELAGIGILTIV(配列番号22)(MBL、カタログ番号: T01022)のいずれかを含有するHLA-A*0201四量体でT細胞を染色することによって評価し、BD LSR Fortessaを使用してフローサイトメトリーに

10

20

30

40

50

より分析した。平行して、H L A - A 2 または H L A - B 7 を発現するようにレンチウイルスにより形質導入された K 5 6 2 細胞 (A T C C 、 カタログ番号 : C C L - 2 4 3) を、0 . 0 1、0 . 1、または 1 μ M の N Y - E S O - 1 ペプチド S L L M W I T Q C (配列番号 1) (G e n s c r i p t 、 特注)、1 μ M の M A R T - 1 ペプチド E L A G I G I L T V (配列番号 2 2) (G e n s c r i p t 、 特注)、または D M S O 単独 (ビヒクル対照) (F i s h e r S c i e n t i f i c 、 カタログ番号 : B P 2 3 1 - 1 0 0) でパルス処理した。T C R 1 8 1 6 8 発現または D M F 4 発現 T 細胞を、1 6 時間、K 5 6 2 標的細胞と共培養し、抗ヒト C D 2 5 抗体 (e B i o s c i e n c e 、 カタログ : 1 7 - 0 2 5 9 - 4 2) を使用してフローサイトメトリーにより活性化マーカー C D 2 5 の発現について、およびヒト I F N ガンマ E L I S A R e a d y - S e t - G o キット (e B i o s c i e n c e 、 カタログ番号 : 8 8 - 7 3 1 6 - 8 8) を使用して E L I S A により I F N の分泌について分析した。陽性対照として、T C R 1 8 1 6 8 発現または D M F 4 発現 T 細胞も、I m m u n o C u l t (商標) ヒト C D 3 / 2 8 T 細胞活性化因子 (S t e m c e l l T e c h n o l o g i e s) を使用して、標的細胞の不在化で 1 6 時間活性化し、次いで、フローサイトメトリーを使用して表面 C D 2 5 発現について検査した。

10

【 0 2 3 0 】

T C R 1 8 1 6 8 を発現するヒト T 細胞の四量体染色は、N Y - E S O - 1 ペプチド S L L M W I T Q C (配列番号 1) を含有する H L A - A * 0 2 0 1 四量体への特異的結合、および陰性対照 M A R T - 1 ペプチドを含有する H L A - A * 0 2 0 1 四量体への最小結合を示す (図 3 A)。対照的に、T C R D M F 4 を発現する T 細胞は、M A R T - 1 ペプチドを含有する H L A - A * 0 2 0 1 四量体にのみ結合した (図 3 A)。

20

【 0 2 3 1 】

N Y - E S O - 1 ペプチド S L L M W I T Q C (配列番号 1) でパルス処理された H L A - A 2 発現 K 5 6 2 細胞との共培養の 1 6 時間後、T C R 1 8 1 6 8 を発現する T 細胞は、C D 2 5 表面発現 (図 3 B) および I F N 分泌 (図 3 D) の用量依存的上方制御を示した。N Y - E S O - 1 ペプチドで充填された H L A - B 7 発現 K 5 6 2 細胞、または N Y - E S O - 1 ペプチドの不在化の H L A 発現 K 5 6 2 細胞と共培養したとき、T C R 1 8 1 6 8 発現 T 細胞は、C D 2 5 (図 3 B) または I F N (図 3 D) の上方制御を示さなかった。比較すると、特異的対照として、T C R D M F 4 を発現する T 細胞は、同族 M A R T - 1 ペプチドとパルス処理された H L A - A 2 発現 K 5 6 2 細胞と共培養された後にのみ増加した C D 2 5 発現 (図 3 C) および I F N 分泌 (図 3 E) を示した。

30

【 0 2 3 2 】

6 . 2 . 2 ペプチドパルス処理された T 2 標的細胞と共培養された T C R 1 8 1 6 8 を発現する一次ヒト T 細胞の特徴付け

次に、健常なドナーから単離され (6 . 2 . 1 項で利用したドナー細胞とは異なる)、I m m u n o C u l t (商標) ヒト C D 3 / 2 8 T 細胞活性化因子 (S t e m c e l l T e c h n o l o g i e s) で前に拡大された一次ヒト T 細胞を、上述の電気穿孔を使用してヒト T C R 1 8 1 6 8 または D M F 4 を発現するようにトランスフェクトし、内因的に H L A - A * 0 2 0 1 を発現する T 2 細胞を標的細胞として使用して同様の共培養研究において分析した。簡潔に言えは、T 2 細胞 (A T C C 、 カタログ番号 : 1 7 4 x C E M . T 2) を C e l l T r a c e (商標) 紫色色素 (T h e r m o F i s h e r 、 カタログ番号 : C 3 4 5 5 7) で標識し、1 μ M の N Y - E S O - 1 ペプチド S L L M W I T Q C (配列番号 1) (G e n s c r i p t 、 特注)、1 μ M の M A R T - 1 ペプチド E L A G I G I L T V (配列番号 2 2) (G e n s c r i p t 、 特注)、または D M S O 単独 (ビヒクル対照) (F i s h e r S c i e n t i f i c 、 カタログ番号 : B P 2 3 1 - 1 0 0) でパルス処理した。T C R 1 8 1 6 8 発現または D M F 4 発現 T 細胞を、1 6 時間、T 2 標的細胞と共培養し、次いで、抗ヒト C D 2 5 抗体 (e B i o s c i e n c e 、 カタログ番号 : 1 7 - 0 2 5 9 - 4 2) を使用してフローサイトメトリーにより C D 2 5 表面発現について分析した。陽性対照として、T C R 1 8 1 6 8 発現または D M F 4 発

40

50

現T細胞も、ImmunoCult（商標）ヒトCD3/28 T細胞活性化因子（Stem cell Technologies）を使用して、標的細胞の不在化で16時間活性化し、次いで、フローサイトメトリーを使用して表面CD25発現について検査した。Zombie NIR Live/Dead色素（Biolegend、カタログ番号：423105）を使用して生存T2細胞の消失（すなわち、CellTrace（商標）紫色色素陽性細胞の消失）を分析することにより、T2標的細胞死滅を測定した。

【0233】

TCR18168を発現するヒトT細胞は、同族NY-ESO-1ペプチドでパルス処理されたT2細胞と共培養された後、または抗CD3/CD28抗体により刺激された後、CD25表面発現の上方制御を示した（図4A）。加えて、CellTrace（商標）紫色色素陽性細胞の消失により測定されたとき、TCR18168発現T細胞は、同族NY-ESO-1ペプチドでパルス処理されたT2細胞のみを死滅させ、DMSOビヒクルまたはMART-1ペプチドでパルス処理されたT2細胞を死滅させなかった（図4C）。比較として、TCR DMF4を発現するT細胞は、同族MART-1ペプチドで充填されたT2細胞によってのみ活性化され（図4B）、同族MART-1ペプチドで充填されたT2細胞のみを死滅させた（図4C）。

【0234】

6.2.3 NFAT-ルシフェラーゼレポーターT細胞株を使用したTCR18168の特徴付け

TCR-陰性ジャーカット細胞（ATCC、カタログ番号：TIB-153）を、（i）NFAT応答要素および短CMV最小プロモーターの制御下のルシフェラーゼレポーター、ならびに（ii）TCR18168でレンチウイルスにより形質導入した。B16-F10細胞（ATCC、カタログ番号：CRL-6475）を、HLA-A*0201分子の1および2ドメイン、マウスH-2D^b分子の3ドメイン、およびヒト₂ミクログロブリンを含むAADを発現するようにレンチウイルスにより形質導入し、1nM~1μMのNY-ESO-1ペプチドSLLMWITQC（配列番号1）（Genscript、特注）、1μMのMART-1ペプチドELAGIGITV（配列番号22）（Genscript、特注）、またはDMSO（ビヒクル対照）（Fisher Scientific、カタログ番号：BP231-100）でパルス処理した。TCR発現ジャーカットレポーター細胞を、16時間、ペプチドパルス処理されたAAD発現B16細胞と共培養した。最大NFATレポーター活性の陽性対照として、TCR発現ジャーカットレポーター細胞も、16時間、PMAおよびイオノマイシン（eBioscience、カタログ番号：00-4970）を含有する細胞刺激カクテルで刺激した。ルシフェラーゼレポーター活性は、Nano-Glo Luciferase Assay Kit（Promega、カタログ番号：N1120）およびEnVision Multimode Plate Reader（Perkin Elmer）を使用して測定した。

【0235】

TCR18168を発現するジャーカットレポーター細胞は、DMSOまたはMART-1ペプチドでパルス処理されたAAD発現B16細胞の存在下で最小のルシフェラーゼレポーター活性を示した（図5A）。しかしながら、同族NY-ESO-1ペプチドでパルス処理されたAAD発現B16細胞と共培養したとき、TCR18168を発現するジャーカットレポーター細胞は、ペプチド特異的（図5A）および用量依存的（図5B）活性応答を示した。

【0236】

6.3 実施例3：TCR18168変異体の産生および特徴付け

この実施例では、TCR18168の変異体が生成され、結合およびT細胞活性化について特徴付けされた。これらの変異体は、マウス定常領域に融合されたヒト可変領域を含むキメラTCR、または完全ヒトTCRのいずれかとして試験された。

【0237】

10

20

30

40

50

6.3.1 TCR 鎖ガイド選択および/またはNNK CDR3グラフトを使用したTCRスクリーニング

簡潔に言えば、ガイド選択スクリーニングにおいて、TCR18168cの鎖は、ナীব臍帯血由来鎖ライブラリ、またはCDR3にランダム化変異を有するTCR18168cの鎖を含む2つの鎖ライブラリ(以下に記載の - NNK1および - NNK2ライブラリ)のいずれかに対してするクリーニングするためのガイドとして使用された。TCR18168c鎖および鎖ライブラリの発現構築物は、T2/pMHC+細胞の存在下でpMHC四量体結合およびAK-D10R3 T細胞活性化を査定するために、AK-D10R3細胞にレトロウイルスにより形質導入された。

【0238】

TCR18168c および 鎖のCDR3領域は、NNK CDR3グラフトによりランダム化された。NNKトリプレットコドン、N:A/C/G/TおよびK:G/Tヌクレオチドから構成され、32のコドンで20全ての標準アミノ酸を網羅することができる。

【0239】

二組の一本鎖NNKオリゴマーを鎖CDR3および鎖CDR3グラフトに使用した。オリゴマーライブラリ - NNK1および - NNK2(Microsynth、特注)を使用して、それぞれTCR18168c鎖CDR3の残基RELYS(配列番号266)およびGAGSY(配列番号267)をランダム化した。オリゴマーライブラリ - NNK1および - NNK2(Microsynth、特注)を使用して、それぞれTCR18168c鎖CDR3の残基GAGVT(配列番号268)およびAGVTD(配列番号269)をランダム化した。表9は、CDR3 およびCDR3配列をランダム化するために使用されたCDR3 NNKヌクレオチドオリゴマーの配列を提供する。一本鎖NNK CDR3ライブラリオリゴマーを逆プライミングPCR増幅に供して逆鎖を合成し、二本鎖オリゴマーを生成した。

10

20

【表 9】

表9. CDR3 NNKライブラリ情報

配列番号	ライブラリ	アミノ酸配列
270	α -NNK1	5'-TCG TCG GCA GCG TCA GAT GCT CTT CGT GTG CTG TGN NKN NKN NKN NKN NKG GGG CTG GGA GTT ACC AAC TCA CTT TCG GAT GAA GAG CCT CCG AGC CCA CGA GAC-3' (配列中、Nは、A、C、G、またはTであり、Kは、GまたはTである。)
271	α -NNK2	5'-TCG TCG GCA GCG TCA GAT GCT CTT CGT GTG CTG TGA GAG AAT TAT ACT CTN NKN NKN NKN NKN NKC AAC TCA CTT TCG GAT GAA GAG CCT CCG AGC CCA CGA GAC-3' (配列中、Nは、A、C、G、またはTであり、Kは、GまたはTである。)
272	β -NNK1	5'-TCG TCG GCA GCG TCA GAT GCT CTT CGT GTA GCG TTG GGN NKN NKN NKN NKN NKG ATA CGC AGT ATT TTG GGT GAA GAG CCT CCG AGC CCA CGA GAC-3' (配列中、Nは、A、C、G、またはTであり、Kは、GまたはTである。)
273	β -NNK2	5'-TCG TCG GCA GCG TCA GAT GCT CTT CGT GTA GCG TTG GGG GCN NKN NKN NKN NKN NKA CGC AGT ATT TTG GGT GAA GAG CCT CCG AGC CCA CGA GAC-3' (配列中、Nは、A、C、G、またはTであり、Kは、GまたはTである。)

10

20

30

40

【0240】

および CDR3領域がスタッパー配列によって置換されていることを除き、完全長および鎖配列を含有するレトロウイルス発現ベクターは、スタッパー配列を切除するように消化され、後にゲル精製された。次いで、二本鎖CDR3およびCDR3ライブラリオリゴマーを消化し、精製され直線化されたベクターのフレームワーク3とフレームワーク4との間にライゲーションして、完全長TCRおよび鎖配列を得た。

50

【0241】

再構成されたCDR3のランダム化TCR18168c発現構築物は、T2/pMHC + 細胞の存在下でpMHC四量体結合および細胞活性化を査定するために、AK-D10R3細胞にレトロウイルスにより形質導入された。

【0242】

ガイド選択および/またはNNK変異誘発を使用して、合計21のTCR18168c変異体：TCR0001、TCR0009、TCR0011、TCR0013、TCR0015、TCR0017、TCR0019、TCR0021、TCR0023、TCR0027、TCR0029、TCR0031、TCR0033、TCR0035、TCR0037、TCR0049、TCR0059、TCR0061、TCR0065、TCR0067、およびTCR0069を特定した。表4は、これらのキメラTCRおよびそれらのヒト対応物の可変領域の配列情報を提供する。

10

【0243】

6.3.2 NY-ESO-1 pMHC四量体のTCR発現AK-D10R3細胞への結合

NY-ESO-1標的化キメラTCR：TCR18168c、TCR0001、TCR0009、TCR0011、TCR0013、TCR0015、TCR0017、TCR0019、TCR0021、TCR0023、TCR0027、TCR0029、TCR0031、TCR0033、TCR0035、TCR0037、TCR0049、TCR0059、TCR0061、TCR0065、TCR0067、またはTCR0069を発現するAK-D10R3細胞は、SF-IMDM培地(BioConceptカタログ番号：1-28S07-1)を使用して、10%CO₂雰囲気下で、37℃で3日間拡大された。SSX-2またはTCR陰性AK-D10R3細胞に結合する参照TCRを発現するAK-D10R3細胞は、対照として使用された。1.0×10⁵細胞を96ウェルアッセイプレートの各ウェルで平板培養し、300×gおよび4℃で5分間遠心分離し、200μLのアッセイ緩衝液(2%FCSで補足された1×PBS)を使用して2回洗浄し、1.0×10⁵細胞/100μLの濃度でアッセイ緩衝液に再懸濁した。染色に関して、20μLの抗マウスTCR鎖-APC抗体(BD、カタログ番号：553174、クローンH57-597)(1:500)の原液および野生型NY-ESO-1ペプチドSLLMWITQC(配列番号1、社内で産生)(1:250)で充填されたPE標識HLA-A*0201四量体を各ウェルに添加した。室温で30分間インキュベートした後、上述のように細胞を2回洗浄し、BD FACSCanto IIサイトメーターを使用して、フローサイトメトリーにより分析した。TCR発現(APC+)対pMHC結合(PE+)について細胞をゲート設定した。FlowJoソフトウェアを使用してドットプロットを生成し、TCR+pMHC+細胞の割合(%)を決定した。

20

30

【0244】

図6に示されるように、試験したTCR18168cおよびTCR18168c変異体の各々は、野生型NY-ESO-1ペプチドSLLMWITQC(配列番号1)で充填されたHLA-A*0201四量体に結合した。

【0245】

6.3.3 NY-ESO-1+T2細胞によるTCR発現AK-D10R3細胞の活性化

IL-2-(NFAT)₃-EGFPレポーター構築物およびNY-ESO-1標的化キメラTCR：TCR18168c、TCR0001、TCR0009、TCR0011、TCR0013、TCR0015、TCR0017、TCR0019、TCR0021、TCR0023、TCR0027、TCR0029、TCR0031、TCR0033、TCR0035、TCR0037、TCR0049、TCR0059、TCR0061、TCR0065、TCR0067、またはTCR0069を発現するAK-D10R3細胞は、上述のようにSF-IMDM培地において培養された。平行して、T2標的細胞(Salter RD, EMBO J, 1986 May 5 (5): 943-9 P

40

50

M I D 3 5 2 2 2 2 3 により記載されるヒトリンパ芽球細胞)をNY - E S O - 1 抗原ペプチドでパルス処理した。T 2 細胞を、3 0 0 × g および 4 で5分間遠心分離し、1 × P B S を使用して洗浄し、 1.0×10^6 細胞 / 2 5 0 μ L の最終濃度で、5 0 μ g / m L のNY - E S O - 1 野生型抗原S L L M W I T Q C (配列番号1、社内で産生)で補足した1 × P B S に再懸濁した。T 2 細胞をS X X - 2 ペプチドK A S E K I F Y V (配列番号2 7 4) (P e p t i d e s & E l e p h a n t s、ロットE P 0 7 0 0 5 / 3 0 0 9 P 0 4)でパルス処理するか、またはペプチドなしは対照として機能した。ペプチド滴定に関して、T 2 細胞を、 1.0×10^6 細胞当たり2 4、2 . 4、0 . 2 4、2 . 4 × 10^{-2} 、2 . 4 × 10^{-3} 、2 . 4 × 10^{-4} 、2 . 4 × 10^{-5} 、2 . 4 × 10^{-6} 、2 . 4 × 10^{-7} 、2 . 4 × 10^{-8} 、2 . 4 × 10^{-9} 、2 . 4 × 10^{-10} 、2 . 4 × 10^{-11} 、2 . 4 × 10^{-12} 、または2 . 4 × 10^{-13} μ g のペプチドを使用して、NY - E S O - 1 抗原の用量範囲でパルス処理した。細胞を3 7 で3時間インキュベートし、上述のように1 × P B S を使用して2回洗浄し、S F - I M D M 培地を使用して、 5.0×10^6 細胞 / 2 0 m L の最終濃度で再懸濁した。

【0 2 4 6】

2 0 0 μ L (5.0×10^4 細胞) の T C R 発現 A K - D 1 0 R 3 細胞を9 6 ウェルアッセイプレートの各ウェルに添加し、3 0 0 × g で5分間遠心分離し、上清を破棄した。次に、2 0 0 μ L (5.0×10^4 細胞) の T 2 標的細胞懸濁液を各ウェルに添加した。A K - D 1 0 R 3 細胞を慎重に再懸濁し、1 0 % C O ₂ 雰囲気下で、3 7 で1 8 時間、T 2 細胞とともに共インキュベートした。共染色に関して、細胞懸濁液を3 0 0 × g で1 0 分間沈降させ、アッセイ緩衝液を使用して2回洗浄し、2 0 μ L / ウェルの染色溶液 (1 : 5 0 0 A P C 標識抗マウス T C R 鎖抗体で補足された1 × P B S) を使用して再懸濁し、室温で3 0 分間インキュベートした。後に、上述のようにアッセイ緩衝液を使用して細胞を2回洗浄し、8 0 μ L のアッセイ緩衝液に再懸濁し、B D F A C S C a n t o I I サイトメーターを使用してフローサイトメトリーにより分析した。T C R 発現 (A P C +) 対 T 細胞活性化 (E G F P +) について細胞をゲート設定した。F l o w J o ソフトウェアを使用してドットプロットを生成し、A P C + E G F P + 細胞の割合 (%) を決定した。このアッセイを三つ組で行った。

【0 2 4 7】

図 7 に示されるように、試験した T C R 1 8 1 6 8 c および T C R 1 8 1 6 8 c 変異体の各々は、野生型NY - E S O - 1 ペプチドS L L M W I T Q C (配列番号1)でパルス処理されたT 2 細胞の存在下で、A K - D 1 0 R 3 細胞におけるI L - 2 - N F A T レポーター構築物の活性化を媒介することができた (図 7)。

【0 2 4 8】

6 . 3 . 4 NY - E S O - 1 p M H C 四量体の T C R 発現 ジャーカット細胞への結合 NY - E S O - 1 標的化キメラ T C R : T C R 1 8 1 6 8 c、T C R 0 0 0 1、T C R 0 0 0 9、T C R 0 0 1 1、T C R 0 0 1 3、T C R 0 0 1 5、T C R 0 0 1 7、T C R 0 0 1 9、T C R 0 0 2 1、T C R 0 0 2 3、T C R 0 0 2 7、T C R 0 0 3 1、T C R 0 0 3 7、T C R 0 0 4 9、T C R 0 0 5 9、T C R 0 0 6 1、T C R 0 0 6 5、T C R 0 0 6 7、または T C R 0 0 6 9 を完全ヒト T C R に変換し、ヒト ジャーカット細胞において発現させた。各キメラ T C R に対応する完全ヒト T C R の名称は、表 4 に列挙される。発現構築物において、各 T C R の および 鎖は、P 2 A - フーリン部位を介して連結された。

【0 2 4 9】

T C R 発現 ジャーカット細胞を、L - グルタミン (B i o C o n c e p t カタログ番号 : 1 - 4 1 F 0 3 - I、ロット L A 0 3 4 8 5 P) で補足した R P M I 培地を使用して、1 0 % C O ₂ 雰囲気下で、3 7 で3日間拡大させた。T C R 陰性 ジャーカット細胞を対照として使用した。 1.0×10^5 細胞を9 6 ウェルアッセイプレートの各ウェルで平板培養し、3 0 0 × g および 4 で5分間遠心分離し、2 0 0 μ L のアッセイ緩衝液 (2 % F C S で補足された1 × P B S) を使用して2回洗浄し、 1.0×10^5 細胞 / 1 0 0

10

20

30

40

50

μLの濃度でアッセイ緩衝液に再懸濁した。TCR発現およびpMHC結合について細胞を独立して染色した。染色に関して、20μLの抗ヒトTCR-APC抗体(eBioscience、カタログ番号17-9985-42、クローンIP26)(1:200)の原液または野生型NY-ESO-1ペプチドSLLMWITQC(配列番号1)(MBL、カタログ番号:T01064、ロットT1606011)(1:250)で充填されたPE標識HLA-A*0201四量体を各ウェルに添加した。室温で30分間インキュベートした後、上述のように細胞を2回洗浄し、BD FACSCanto IIサイトメーターを使用して、フローサイトメトリーにより分析した。対照群において、細胞を、対照SXX-2抗原ペプチドKASEKIFYV(配列番号274)(MBL、カタログ番号TSM079-1、ロット001)(1:250)で充填されたPE標識HLA-A*0201四量体で染色した。TCR発現(APC+)対FSCまたはpMHC結合(PE+)対FSCについて細胞をゲート設定した。FlowJoソフトウェアを使用してドットプロットを生成し、TCR+またはpMHC+細胞の割合(%)を決定した。

10

【0250】

図8Aおよび8Bに示されるように、試験したTCR18168およびTCR18168変異体の各々は、完全ヒトTCRとしてジャーカット細胞の表面上に発現されたとき、野生型NY-ESO-1ペプチドSLLMWITQC(配列番号1)で充填されたHLA-A*0201四量体に結合した。

【0251】

6.3.5 ペプチドパルス処理されたT2標的細胞と共培養されたTCR18168変異体を発現する一次ヒトT細胞の特徴付け

20

TCR0002、TCR0014、TCR0018、TCR0022、TCR0028、TCR0038、TCR0070、またはHLA-A*0201四量体結合NY-ESO-1ペプチドSLLMWITQC(配列番号1)に特異的な参照TCRの および 鎖の融合構築物をコードするmRNA分子は、mMESSAGE mMACHINE T7 Ultraキット(Ambion、カタログ番号:AMB13455)を使用して、インビトロ転写により生成された。各mRNAを、5'から3'の順番に、TCR 鎖、フーリン切断部位、P2A切断部位、およびTCR 鎖をコードするベクターから発現させた。次いで、ヒト一次T細胞を、MaxCyte GT電気穿孔装置を使用して電気穿孔することによりこれらのmRNAの各々でトランスフェクトした。トランスフェクション効率は、APC SLLMWITQC(配列番号1)四量体HLA-A*0201(MBLカタログ番号T10605)を使用して、電気穿孔16時間後に評価された。96ウェル丸底プレートを使用して、Cell Trace Violet(CTV)で標識されたトランスフェクトされた一次T細胞を、1:1のエフェクター対標的比で、1000nMの高用量~12.8pMの低濃度(5x系列希釈)の様々な濃度のSLLMWITQC(配列番号1)ペプチドでパルス処理されているカルボキシフルオレセインスクシンイミジルエステル(CFSE)で標識されたT2標的細胞と共培養した。37 °Cおよび5%CO₂下での16時間の共培養後、試料ウェルをBD LSRT Fortessa(商標)細胞分析装置で分析して、細胞活性化(CD25、図9A~9H)、脱顆粒(CD107a、図10A~10H)、および生存細胞(図11A~11H)のバイオマーカーを査定した。FlowJo(登録商標)、Microsoft(登録商標)Excel(登録商標)、およびGraphPad Prismを使用して分析を行った。

30

40

【0252】

図9A~9Hに示されるように、試験した全てのNY-ESO-1特異的TCR(TCR0002、TCR0014、TCR0018、TCR0022、TCR0028、TCR0038、およびTCR0070、ならびに参照TCR)が、細胞表面CD25発現によって示されるように、細胞活性化を誘導した。CD25発現の割合は、高レベルのNY-ESO-1ペプチドがパルス処理に使用されたときに増加した。同様に、これらのTCRは全て、陰性対照に対して増加した細胞傷害能力および細胞脱顆粒(細胞表面上のCD107a発現により図10A~10Hに示される)を示した。図9A~9Hおよび10A

50

～ 10 H に示される実験の陰性対照は、M a r t - 1 ペプチド標的化 T C R、D M F 4 でトランスフェクトされたヒト一次 T 細胞であり、1 μ M の N Y - E S O - 1 でパルス処理された T 2 細胞と共培養された。加えて、試験した N Y - E S O - 1 特異的 T C R の各 1 つを発現する一次 T 細胞は、陰性対照に対して増加した細胞傷害性（生存標的 T 2 細胞の数の減少により図 1 1 A ～ 1 1 H に示される）を示した。1 μ M の M a r t - 1 ペプチドを、T 2 細胞をパルス処理するために陰性対照として使用した。

【0253】

6 . 3 . 6 ペプチド発現腫瘍細胞株と共培養された T C R 1 8 1 6 8 変異体を発現する一次ヒト T 細胞の特徴付け

6 . 3 . 5 項に記載の m R N A 分子を調製し、6 . 3 . 5 項と同じ方法を使用して、電気穿孔により一次 T 細胞にトランスフェクトした。次いで、T C R 発現 T 細胞を、様々なエフェクター対標的比で、内因性 N Y - E S O - 1 を発現する慢性骨髄性白血病細胞株 K 5 6 2 と共培養した。具体的には、K 5 6 2 細胞を C F S E で標識し、ヒト H L A - A * 0 2 0 1 および N Y - E S O - 1（タンパク質を過剰発現するために）で形質導入した。固定数の標的 K 5 6 2 細胞を 96 ウェル丸底組織培養プレートで平板培養し、三つ組で様々な量のトランスフェクトされた T 細胞と共培養した。共培養物を 37、5 % C O 2 で 16 時間インキュベートし、6 . 3 . 5 項に記載されるように、活性化（C D 2 5）、脱顆粒（C D 1 0 7 a）、および標的細胞生存のバイオマーカーを測定した。

【0254】

図 1 2 A ～ 1 2 H に示されるように、試験した全ての N Y - E S O - 1 特異的 T C R（T C R 0 0 0 2、T C R 0 0 1 4、T C R 0 0 1 8、T C R 0 0 2 2、T C R 0 0 2 8、T C R 0 0 3 8、および T C R 0 0 7 0、ならびに参照 T C R）が、細胞表面 C D 2 5 発現によって示されるように、様々なエフェクター対標的比下で、細胞活性化を誘導した。同様に、これらの T C R は全て、増加した細胞傷害能力および細胞脱顆粒（細胞表面上の C D 1 0 7 a 発現により図 1 3 A ～ 1 3 H に示される）を示した。C D 2 5 および C D 1 0 7 a の両方の発現を検出するために、D M F 4 でトランスフェクトされたヒト一次 T 細胞を陰性対照として使用した。加えて、試験した N Y - E S O - 1 特異的 T C R のいずれか 1 つを発現する一次 T 細胞は、5 : 1 および 10 : 1 のエフェクター : 標的比で、陰性対照に対して増加した細胞傷害性（生存標的 K 5 6 2 細胞の数の減少により図 1 4 A ～ 1 4 H に示される）を示した。細胞傷害性アッセイに関して、D M F 4 でトランスフェクトされた T 細胞を、標的細胞と共培養し、陰性対照として試験した。

【0255】

別の実験では、上述の参照 T C R : T C R 0 0 0 2、T C R 0 0 1 4、T C R 0 0 1 8、T C R 0 0 2 2、T C R 0 0 2 8、T C R 0 0 3 8、T C R 0 0 7 0 をコードする m R N A、または陰性対照 T C R D M F 4 をコードする m R N A でトランスフェクトされた T 細胞を、各々、5 : 1 のエフェクター - 標的比で、2 つの群の等しい数の K 5 6 2 標的細胞の混合物と共培養した。最初の K 5 6 2 細胞群（群 1）は、試験 T C R により認識される同族 H L A - ペプチド複合体を提示するために、ヒト H L A - A * 0 2 0 1 および N Y - E S O - 1 タンパク質で形質導入され、4 μ M C F S E で標識された。第 2 の K 5 6 2 細胞群（群 2）は、ヒト H L A - B * 0 7 0 2 で形質導入され、0 . 20 μ M C F S E で標識された。平行して、同一の K 5 6 2 細胞の混合物を調製したが、T 細胞と共培養しなかった。各場合において、各組の残存する生存 K 5 6 2 標的細胞の数をフローサイトメトリーにより決定し、そして T 細胞共培養混合物中の残存する生存群 1 細胞対残存する生存群 2 細胞の比率を決定し、非 T 細胞共培養した混合物中の残存する生存群 1 細胞対残存する生存群 2 細胞の比率を決定し、これらの 2 つの比の比率を計算し、1 から差し引き、100 % を乗じることにより、試験した各 T C R について「死滅パーセント」値を決定した。正の値は、群 2 の細胞と比較した群 1 の細胞の優先的死滅を示す。図 1 5 に示されるように、陰性対照を除く試験した全ての T C R は、ヒト H L A - A * 0 2 0 1 および N Y - E S O - 1 タンパク質で形質導入された K 5 6 2 細胞の実質的な優先的死滅をもたらした。陰性対照試料は、検出可能な優先的死滅を示さなかった。

【0256】

別の実験では、標的腫瘍細胞を、NY-ESO-1またはHLA-A*0201のいずれかを過剰発現することなく、TCR発現一次T細胞と共培養した。具体的には、内因性NY-ESO-1およびHLA-A*0201を発現する黒色腫細胞SLM2-melを標的細胞として使用し、CTVで標識した。固定数の標的細胞を、三つ組で、96丸底組織培養プレートにおいて、様々な数のTCRを発現するトランスフェクトされた一次T細胞と共培養した。共培養プレートを37℃、5%CO₂で16時間インキュベートし、本項および前項に記載の同じフローサイトメトリーを使用して、生存細胞の数を査定した。試験した全てのNY-ESO-1特異的TCR 2は、陰性対照に対して表面CD25（図16A～16F）およびCD107a（図17A～17F）の発現の割合を増加させた。図18A～18Fに示されるように、試験した全てのNY-ESO-1特異的TCRは、陰性対照に対して増加した細胞傷害性を示した。図16A～16F、17A～17F、および18A～18Fの陰性対照のように、PBSでトランスフェクトされたT細胞は、対応するエフェクター対標的比で標的細胞と共培養された。

10

【0257】

6.3.7 NY-ESO-1 TCR特異性プロファイルの特徴付け

この実施例は、本明細書に記載のいくつかのNY-ESO-1特異的TCRの標的抗原性を査定するためのスクリーニング方法の使用を例証する。

【0258】

簡潔に言えば、SLLMWITQC（配列番号1）のNY-ESO-1ペプチド配列と非常に類似した短ポリペプチド群を調製した。C末端にバリンを有するアンカー最適化変異型（SLLMWITQV、配列番号2）を、変異誘発の親配列として使用した。アンカー位置P2（L）およびP9（V）を除き、配列番号2の各位置は、個々に、19全ての他の可能性のある天然に生じるアミノ酸で置換され、合計133組の変更されたペプチド（表10に示される配列番号275～407）をもたらした。各TCRの特異性プロファイルは、133のペプチドのうちの1つまたは親配列番号2で充填されたT2標的細胞と共培養された後に、TCR発現エフェクター細胞の活性化を測定することにより評価された。

20

【0259】

エフェクター細胞（NY-ESO-AK-D10R3細胞）は、6.1項に記載のようにマウスTCR陰性胸腺腫細胞から生成され、キメラTCR：TCR0001、TCR0017、TCR0021、TCR0037、またはNY-ESO-1ペプチドSLLMWITQC（配列番号1）に特異的な参照TCR、キメラマウス/ヒトCD8、および3つのNFAT結合部位（3×NFAT）を含む最小IL-2プロモーターに連結されたEGFP-レポーター構築物で安定して形質導入された。細胞は、37℃および10%CO₂で、3%ウシ胎児血清（FCS；Amimed）、1%ペニシリン/ストレプトマイシン（SIGMA-ALDRICH, St. Louis, MO）、および50μMβ-メルカプトエタノール（Gibco, Fisher Scientific, UK）で補足されたSF-IMDM（Amimed, UK）において培養された。ATCCからのTap欠損T2（174×CEM.T2）細胞を呈する抗原は、37℃および5%CO₂で、10%FCSおよび1%ペニシリン/ストレプトマイシンで補足されたRPMI1640（SIGMA-ALDRICH）において維持された。

30

40

【0260】

ペプチド（Peptides and Elephants, Germanyから購入または社内で産生）はDMSOに懸濁され、濃度は4mg/mlに調整された。簡潔に言えば、T2細胞をPBS（Gibco）中で洗浄し、37℃および5%CO₂で2時間、1×10⁶細胞当たり80μgのペプチドとともにインキュベートした。インキュベーション後、T2細胞をPBS/2%FCS中で洗浄し、次いで、SF-IMDM培地に再懸濁した。関心のTCRを発現するエフェクター細胞を、2:1の比率で（96ウェルプレートのウェル当たり合計150,000細胞）、37℃および10%CO₂で、SF-I

50

M D M 培地において 1 6 時間、ペプチドパルス処理された T 2 細胞と共培養した。細胞を、2 % F B S / P B S 中で 2 回洗浄し、室温で 3 0 分間、抗マウス T C R - 鎖クローン H 5 7 - 5 9 7 (B D P h a r m i n g e n , S a n J o s e , C A , 1 : 5 0 0) で染色した。細胞を 2 回洗浄し、続いて B D F A C S C a n t o I I を使用して F A C S 分析を行った。

【 0 2 6 1 】

データ分析は F l o w J o V 1 0 ソフトウェアを使用して行った。活性化は、N Y - E S O A K - D 1 0 R 3 集団における E G F P 発現細胞の割合として計算された (A K - D 1 0 R 3 細胞は、T C R 発現に基づいて特定された)。背景活性化 (ペプチドは充填されていない) は、全てのペプチド充填試料から差し引かれた (変更されたおよび天然の配列)。背景が差し引かれた値の平均および平均値の標準誤差 (S E M) は、全ての複写物 (各 T C R について少なくとも 3 つの複写物) から計算され、値は天然配列ペプチドの値に正規化され、正規化された値は、表示目的のため最小 0 . 0 (ヒートマップのみ) および最大 1 . 0 (ヒートマップおよび棒チャートの両方) に刈り込まれた。正規化された値は、図 1 9 A (参照 T C R)、1 9 B (T C R 0 0 0 1)、1 9 C (T C R 0 0 1 7)、1 9 D (T C R 0 0 2 1)、および 1 9 E (T C R 0 0 3 7) のヒートマップ形式、ならびに図 2 0 A (参照 T C R)、2 0 B (T C R 0 0 0 1)、2 0 C (T C R 0 0 1 7)、2 0 D (T C R 0 0 2 1)、および 2 0 E (T C R 0 0 3 7) の棒チャート形式で示される。

【 0 2 6 2 】

ヒートマップおよび棒チャートは、試験した各 T C R の明確な特異性プロファイルを明らかにする。一般に、より大きい白の割合 (低正規化値) は、N Y - E S O - 1 同族ペプチドにおける変異に対する耐性が低いことを示し、上述のアッセイとの関連において、N Y - E S O - 1 同族ペプチドに対して高い特異性度を示す。図 1 9 A ~ 1 9 E に示されるように、T C R 0 0 0 1、T C R 0 0 1 7、T C R 0 0 2 1、および T C R 0 0 3 7 は全て、評価された変異ペプチドの参照 T C R よりも N Y - E S O - 1 同族ペプチドに対して実質的に高い特異性度を示した。同様に、図 2 0 A ~ 2 0 E の棒チャートは、参照 T C R と比較して、T C R 0 0 0 1、T C R 0 0 1 7、T C R 0 0 2 1、および T C R 0 0 3 7 の各々の変異ペプチドに対してより大きい低正規化活性化値の割合を明らかにする。

【 表 1 0 - 1 】

表 1 0 . キメラ T C R の特異性プロファイルを生成するために使用された変更されたペプチド

配列番号	標的ペプチド配列	配列番号	標的ペプチド配列	配列番号	標的ペプチド配列
275	ALLMWITQV	284	LLLMWITQV	293	YLLMWITQV
276	CLLMWITQV	285	MLLMWITQV	294	SLAMWITQV
277	DLLMWITQV	286	NLLMWITQV	295	SLCMWITQV
278	ELLMWITQV	287	PLLMWITQV	296	SLDMWITQV
279	FLLMWITQV	288	QLLMWITQV	297	SLEMWITQV
280	GLLMWITQV	289	RLLMWITQV	298	SLFMWITQV
281	HLLMWITQV	290	TLLMWITQV	299	SLGMWITQV
282	ILLMWITQV	291	VLLMWITQV	300	SLHMWITQV
283	KLLMWITQV	292	WLLMWITQV	301	SLIMWITQV

【表 10 - 2】

配列番号	標的ペプチド配列	配列番号	標的ペプチド配列	配列番号	標的ペプチド配列
302	SLKMWITQV	332	SLLMAITQV	362	SLLMWPTQV
303	SLMMWITQV	333	SLLMCITQV	363	SLLMWQTQV
304	SLNMWITQV	334	SLLMDITQV	364	SLLMWRTQV
305	SLPMWITQV	335	SLLMEITQV	365	SLLMWSTQV
306	SLQMWITQV	336	SLLMFITQV	366	SLLMWTTQV
307	SLRMWITQV	337	SLLMGITQV	367	SLLMWVTQV
308	SLSMWITQV	338	SLLMHITQV	368	SLLMWWTQV
309	SLTMWITQV	339	SLLMIITQV	369	SLLMWYTQV
310	SLVMWITQV	340	SLLMKITQV	370	SLLMWIAQV
311	SLWMWITQV	341	SLLMLITQV	371	SLLMWICQV
312	SLYMWITQV	342	SLLMMITQV	372	SLLMWIDQV
313	SLLAWITQV	343	SLLMNITQV	373	SLLMWIEQV
314	SLLCWITQV	344	SLLMPITQV	374	SLLMWIFQV
315	SLLDWITQV	345	SLLMQITQV	375	SLLMWIGQV
316	SLLEWITQV	346	SLLMRITQV	376	SLLMWIHQV
317	SLLFWITQV	347	SLLMSITQV	377	SLLMWIIQV
318	SLLGWITQV	348	SLLMTITQV	378	SLLMWIKQV
319	SLLHWITQV	349	SLLMVITQV	379	SLLMWILQV
320	SLLIWITQV	350	SLLMYITQV	380	SLLMWIMQV
321	SLLKWITQV	351	SLLMWATQV	381	SLLMWINQV
322	SLLLWITQV	352	SLLMWCTQV	382	SLLMWIPQV
323	SLLNWITQV	353	SLLMWDTQV	383	SLLMWIQQV
324	SLLPWITQV	354	SLLMWETQV	384	SLLMWIRQV
325	SLLQWITQV	355	SLLMWFTQV	385	SLLMWISQV
326	SLLRWITQV	356	SLLMWGTQV	386	SLLMWIVQV
327	SLLSWITQV	357	SLLMWHTQV	387	SLLMWIWQV
328	SLLTWITQV	358	SLLMWKTQV	388	SLLMWIYQV
329	SLLVWITQV	359	SLLMWLTQV	389	SLLMWITAV
330	SLLWWITQV	360	SLLMWMTQV	390	SLLMWITCV
331	SLLYWITQV	361	SLLMWNTQV	391	SLLMWITDV

10

20

30

40

【表 10 - 3】

配列番号	標的ペプチド配列
392	SLLMWITEV
393	SLLMWITFV
394	SLLMWITGV
395	SLLMWITHV
396	SLLMWITIV
397	SLLMWITKV
398	SLLMWITLV

配列番号	標的ペプチド配列
399	SLLMWITMV
400	SLLMWITNV
401	SLLMWITPV
402	SLLMWITRV
403	SLLMWITSV
404	SLLMWITTV
405	SLLMWITVV

* * *

配列番号	標的ペプチド配列
406	SLLMWITWV
407	SLLMWITYV
2	SLLMWITQV(対照)

10

【0263】

本発明の範囲は、本明細書に記載の具体的な実施形態に限定されるものではない。実際には、記載される修正に加えて本発明の様々な修正が、前述の説明および添付の図面から当業者に明らかになるであろう。そのような修正は、添付の特許請求の範囲内に収まるよう意図されている。

20

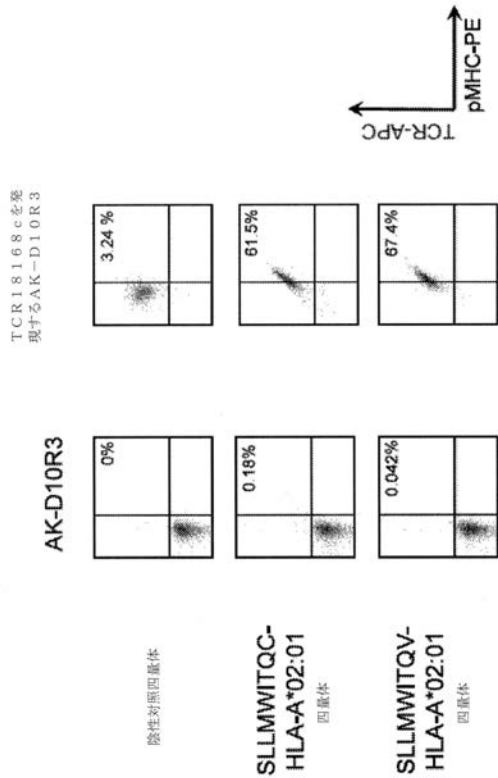
【0264】

本明細書に引用される全ての参考文献（例えば、出版物または特許または特許出願）は、各々の個別の参考文献（例えば、出版物または特許または特許出願）が全ての目的のために参照によりその全体が組み込まれると具体的かつ個別に示される場合と同じ程度に、参照によりそれらの全体がおよび全ての目的のために本明細書に組み込まれる。

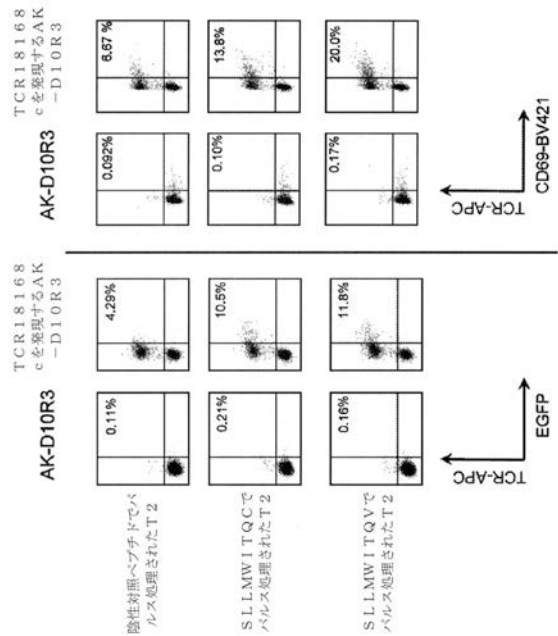
【0265】

他の実施形態は、以下の特許請求の範囲内である。

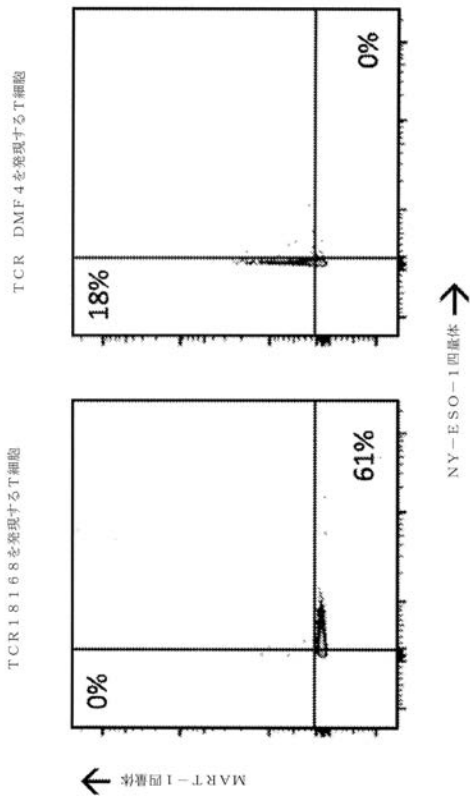
【図 1】



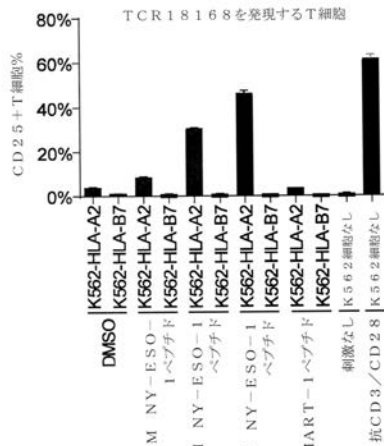
【図 2】



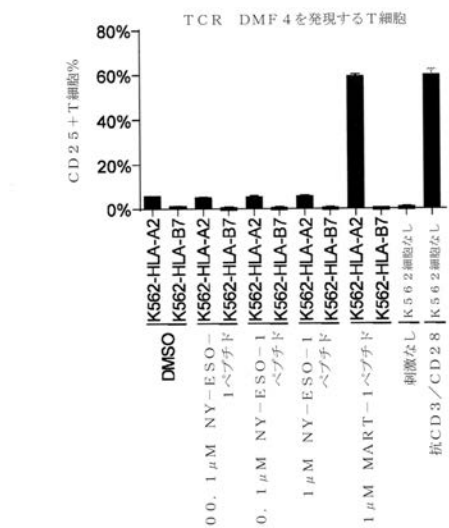
【図 3 A】



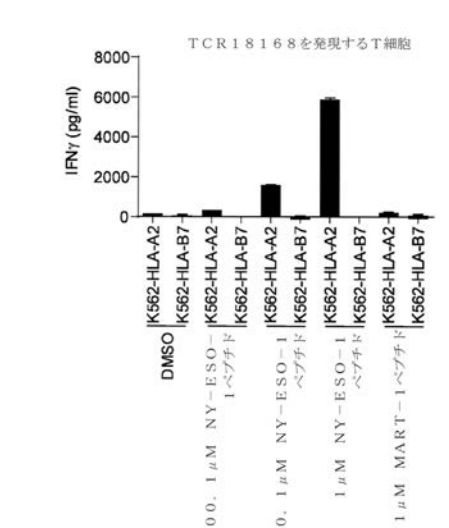
【図 3 B】



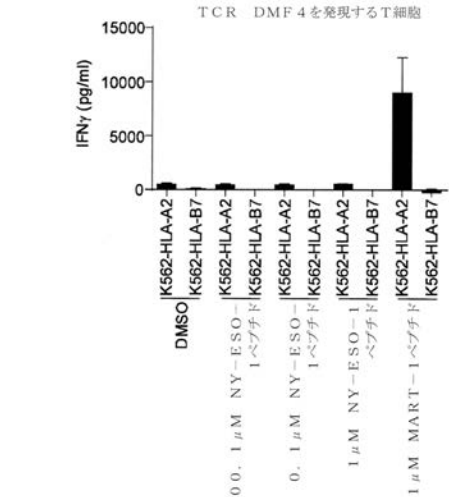
【 図 3 C 】



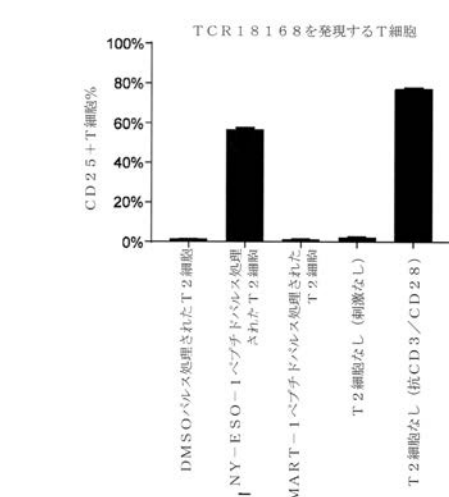
【 図 3 D 】



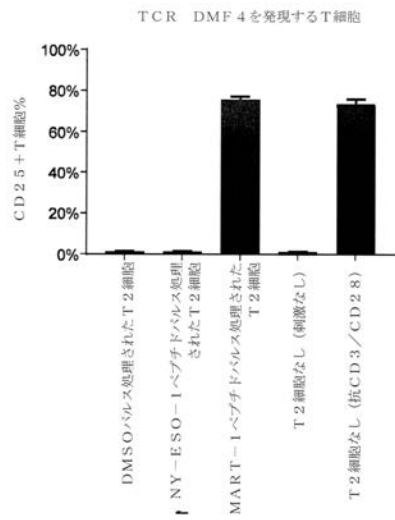
【 図 3 E 】



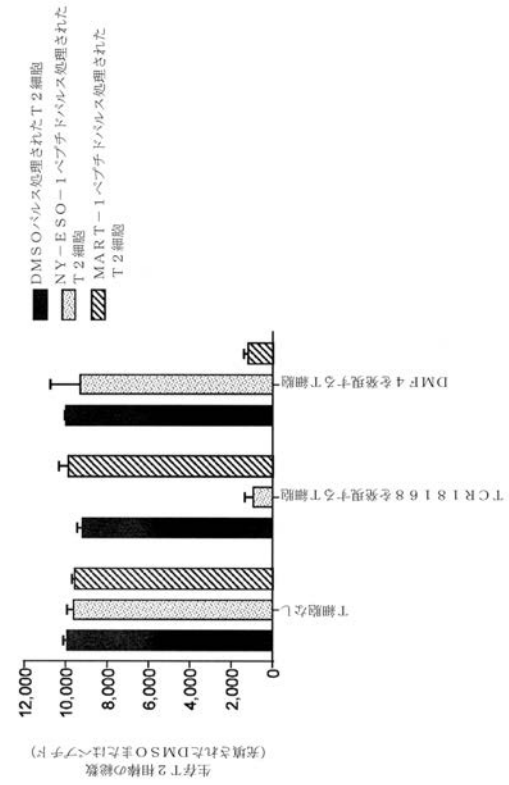
【 図 4 A 】



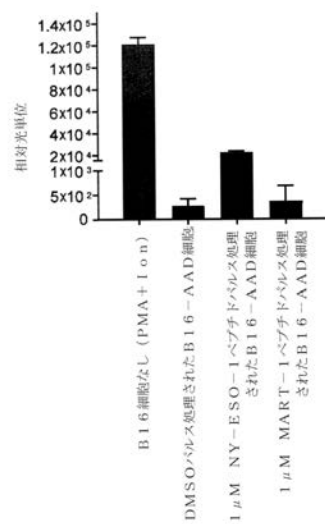
【図 4 B】



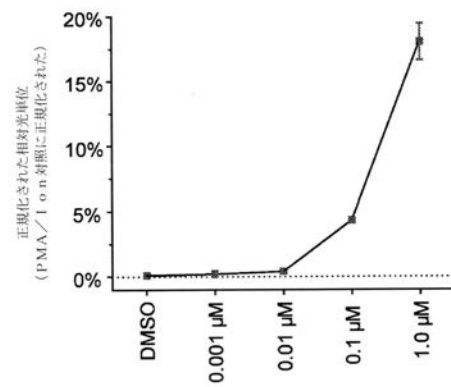
【図 4 C】



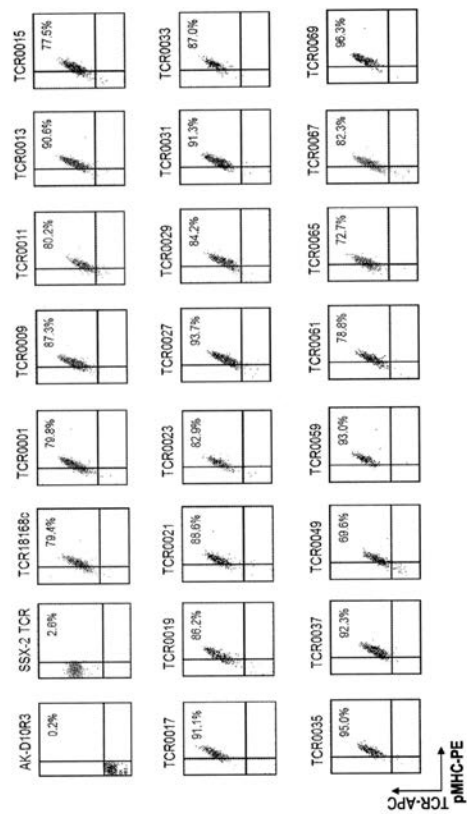
【図 5 A】



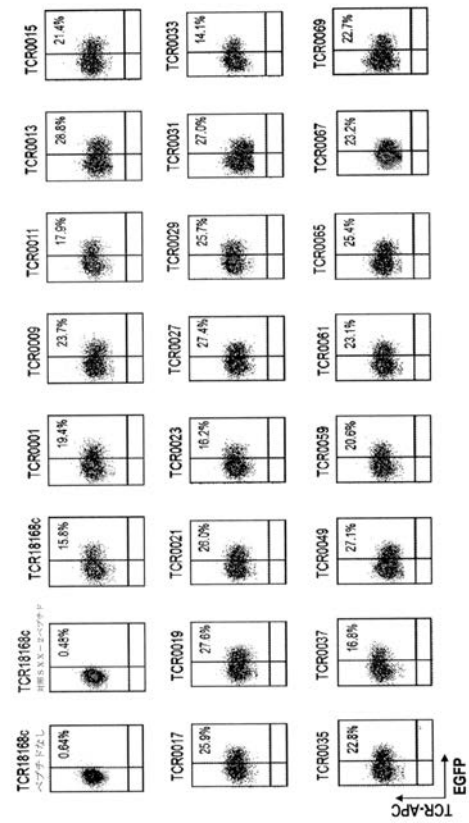
【図 5 B】



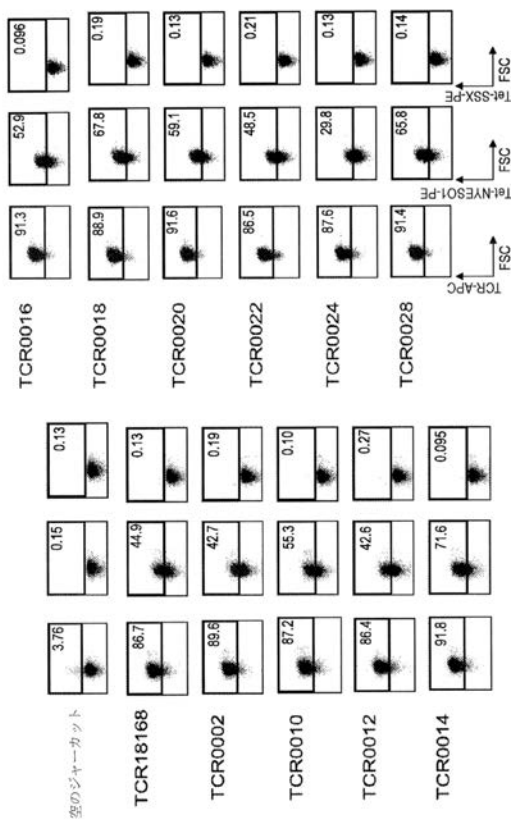
【図 6】



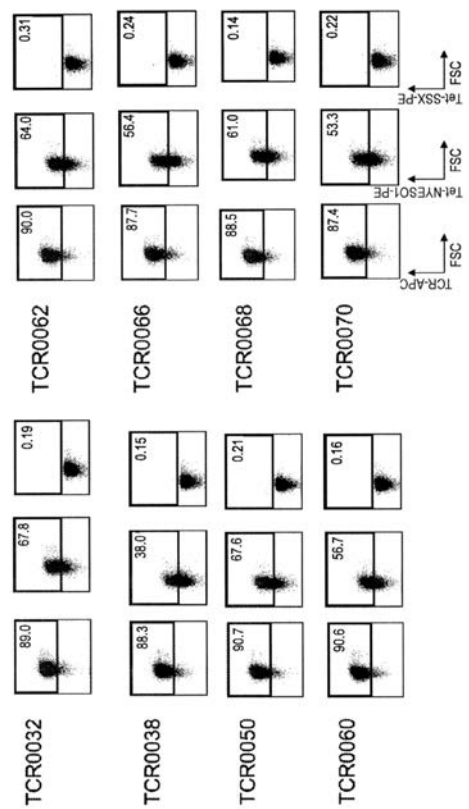
【図 7】



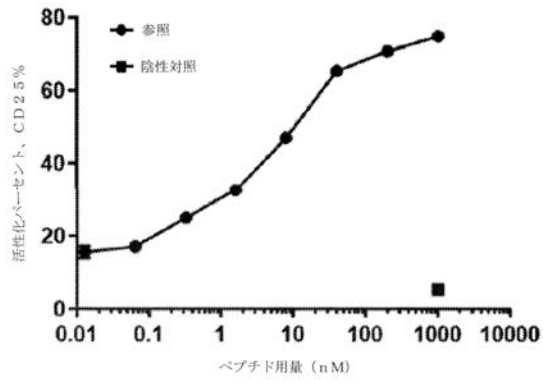
【図 8 A】



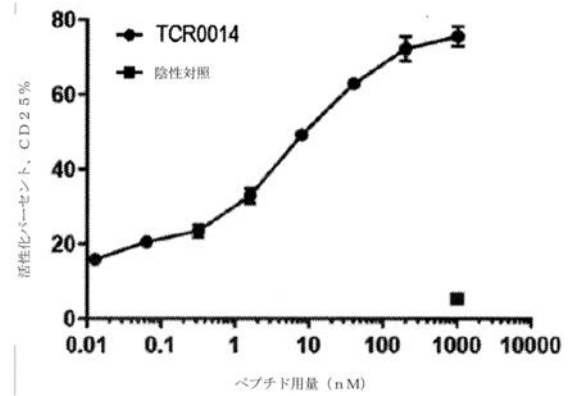
【図 8 B】



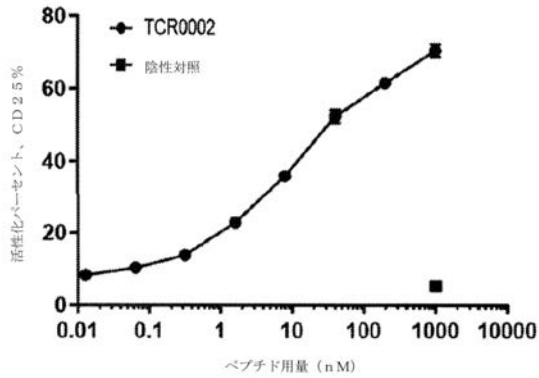
【図 9 A】



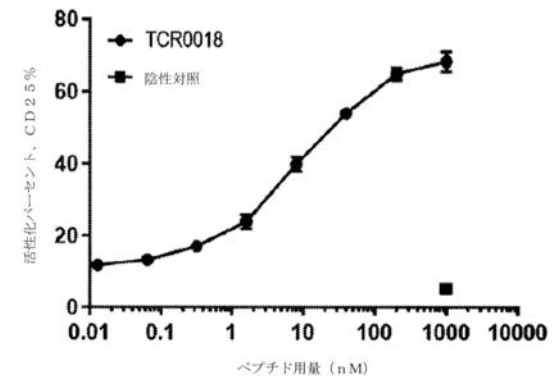
【図 9 C】



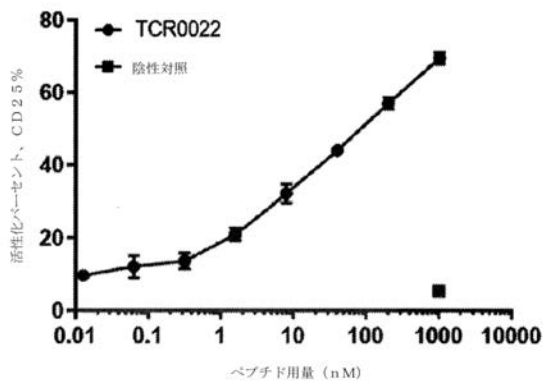
【図 9 B】



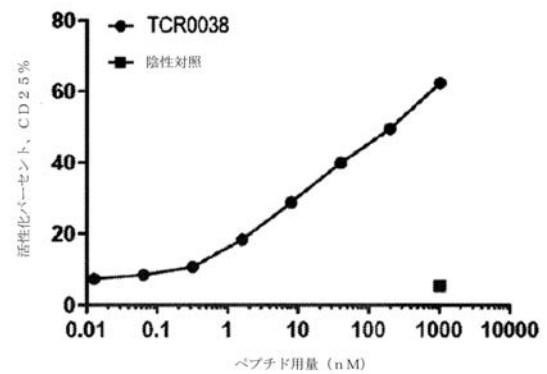
【図 9 D】



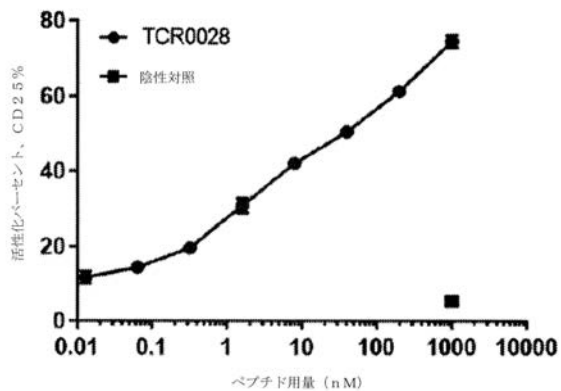
【図 9 E】



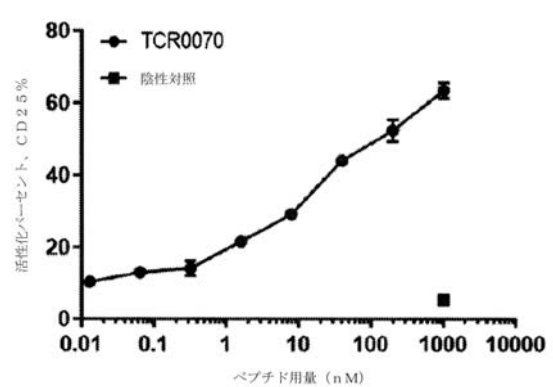
【図 9 G】



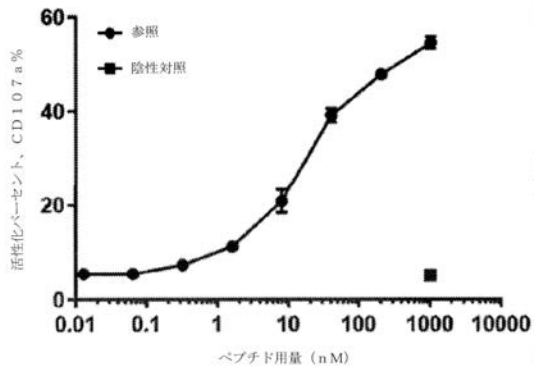
【図 9 F】



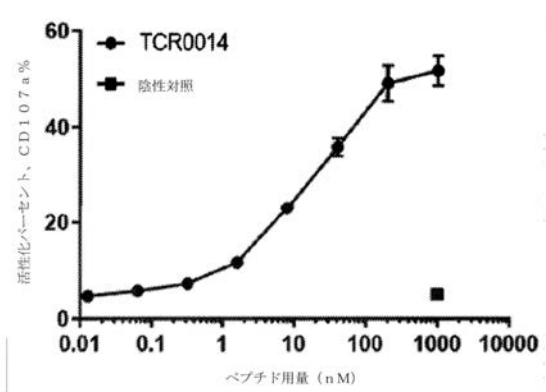
【図 9 H】



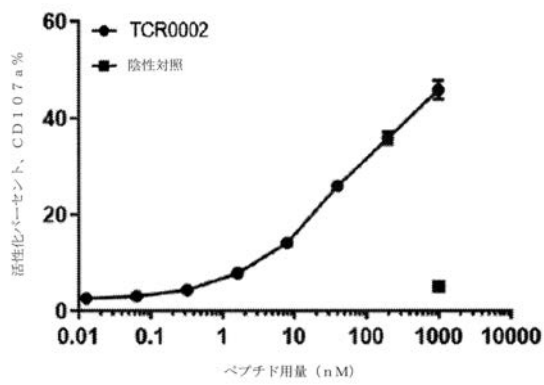
【図 10 A】



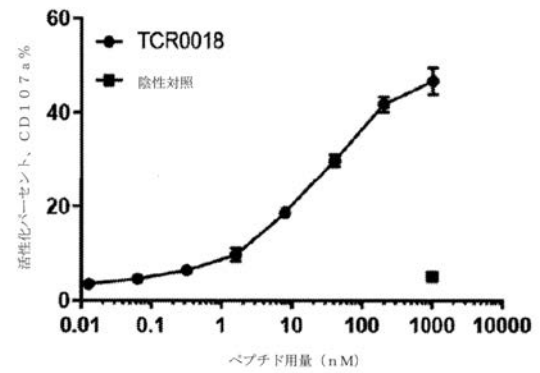
【図 10 C】



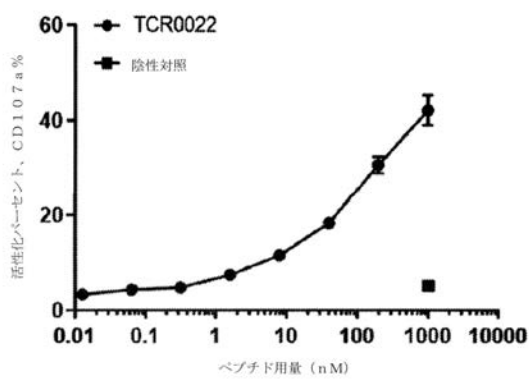
【図 10 B】



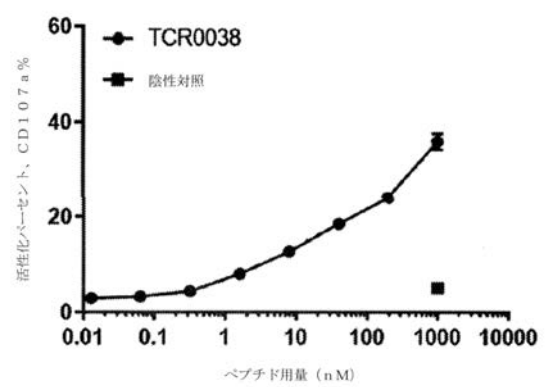
【図 10 D】



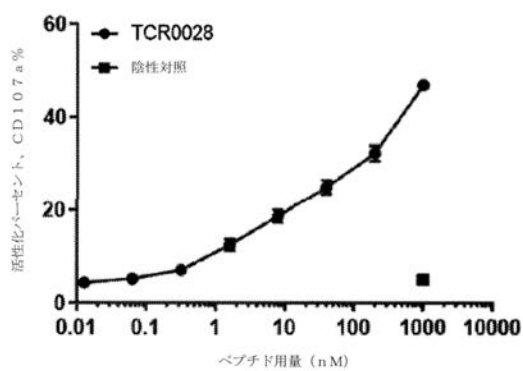
【図 10 E】



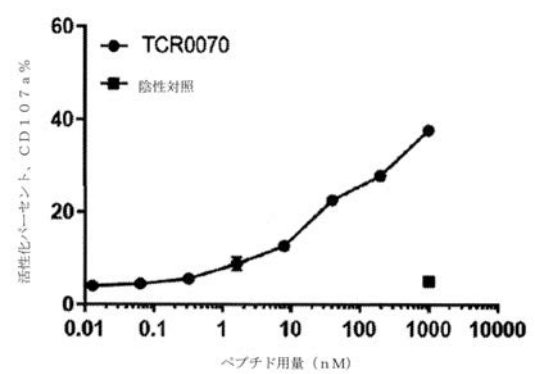
【図 10 G】



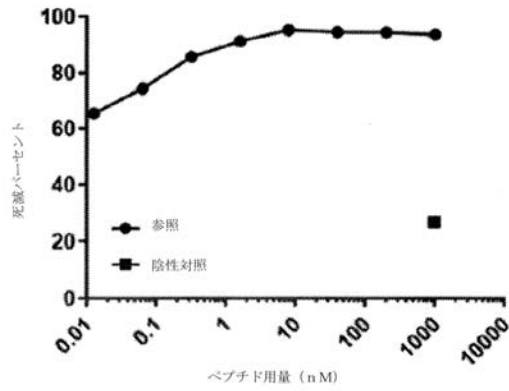
【図 10 F】



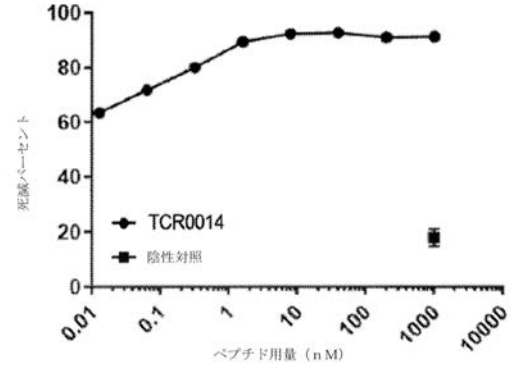
【図 10 H】



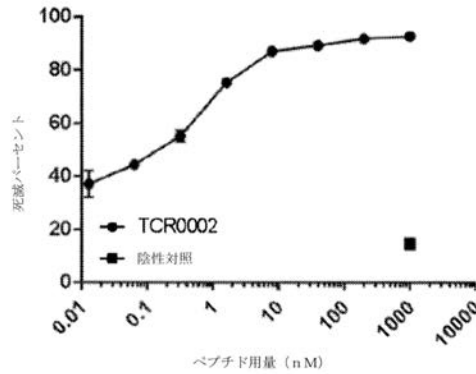
【図 1 1 A】



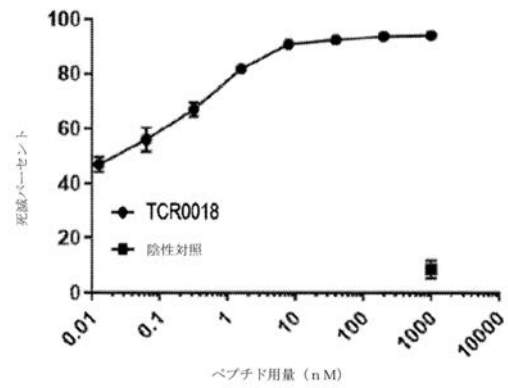
【図 1 1 C】



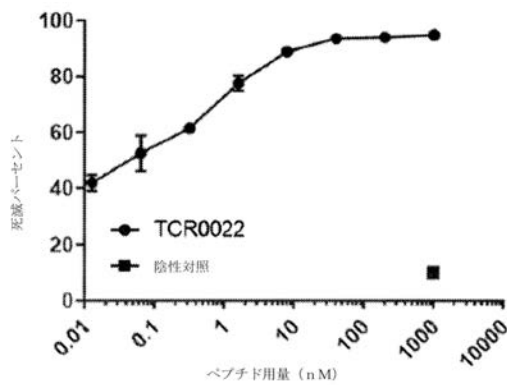
【図 1 1 B】



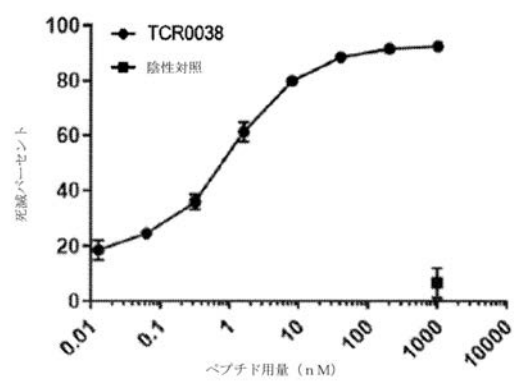
【図 1 1 D】



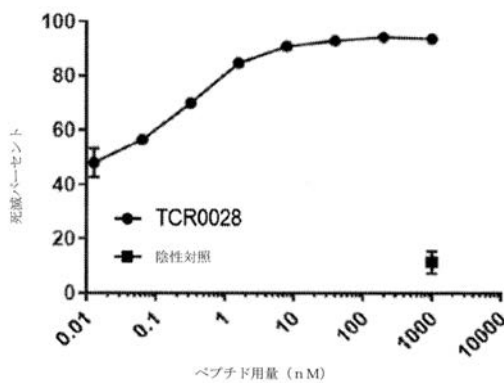
【図 1 1 E】



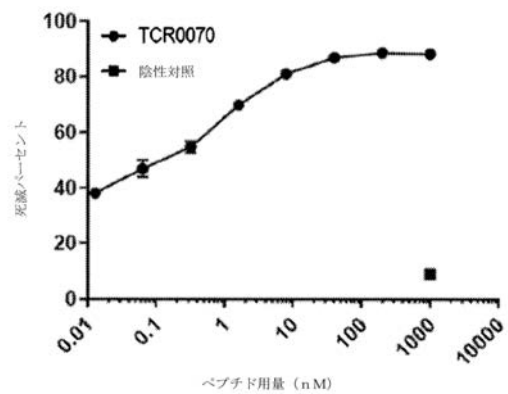
【図 1 1 G】



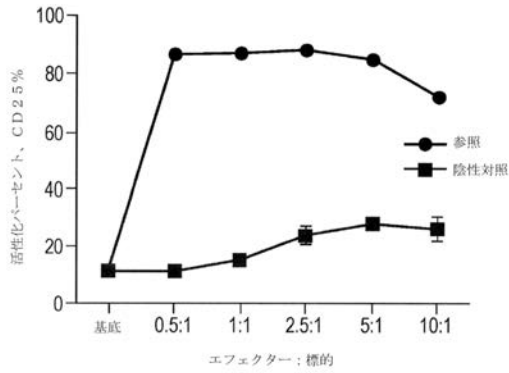
【図 1 1 F】



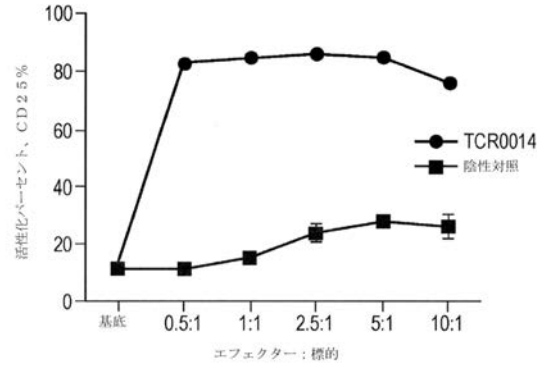
【図 1 1 H】



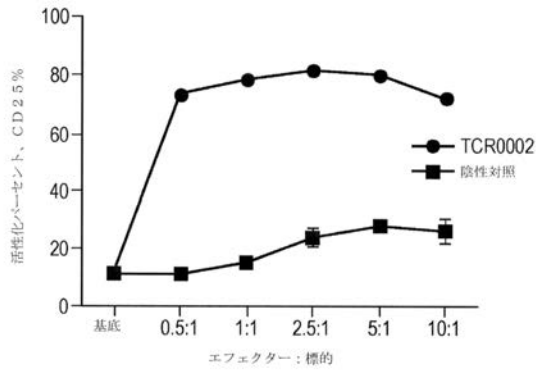
【図 1 2 A】



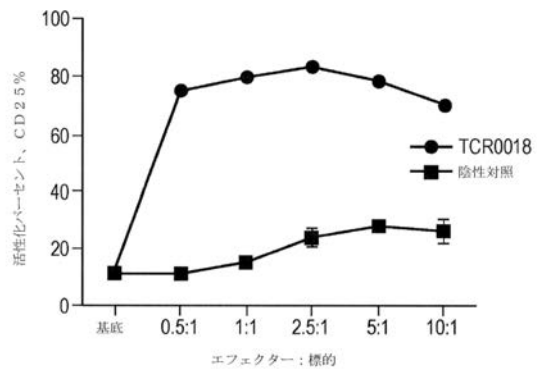
【図 1 2 C】



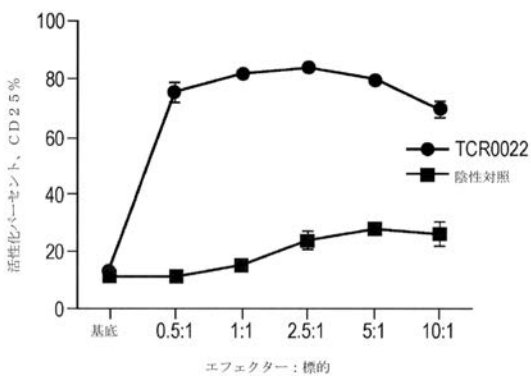
【図 1 2 B】



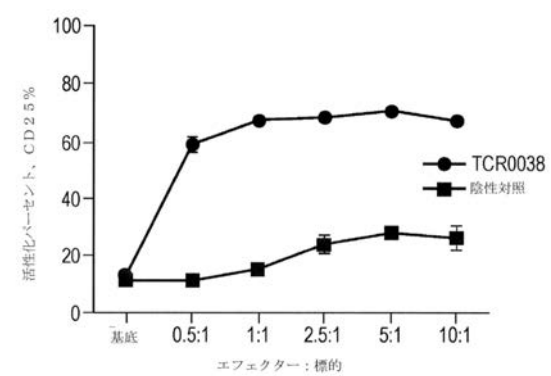
【図 1 2 D】



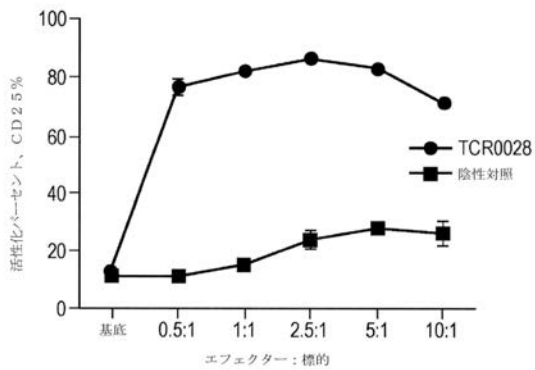
【図 1 2 E】



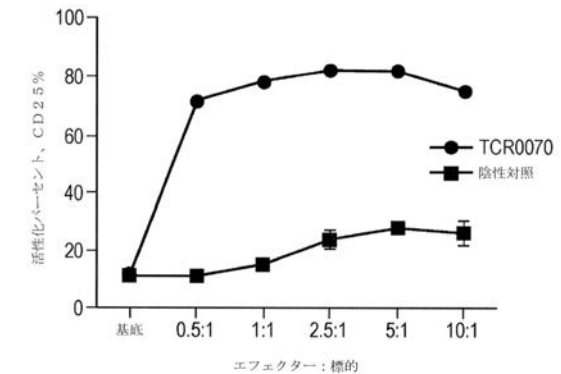
【図 1 2 G】



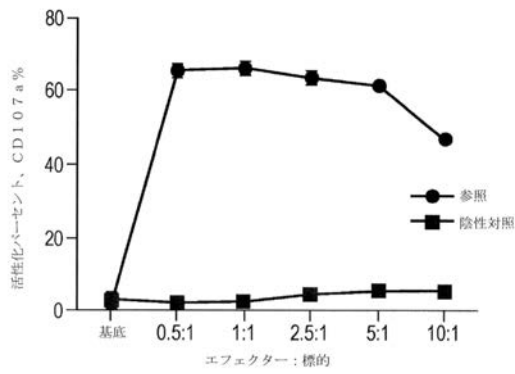
【図 1 2 F】



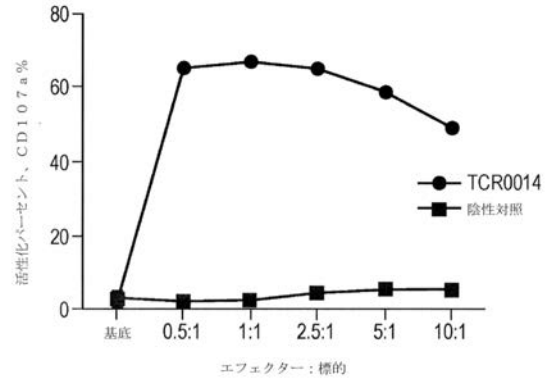
【図 1 2 H】



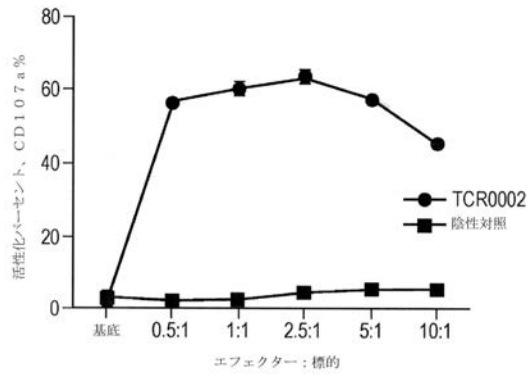
【図 1 3 A】



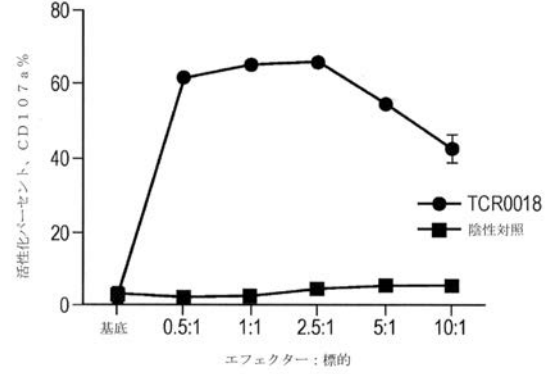
【図 1 3 C】



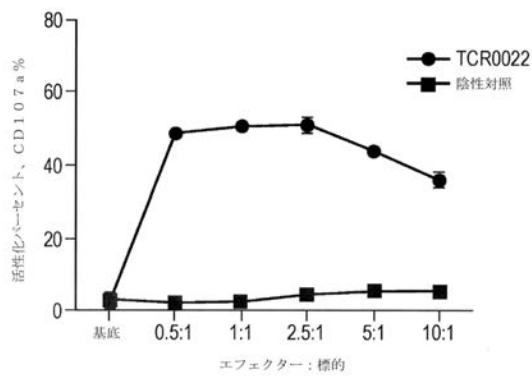
【図 1 3 B】



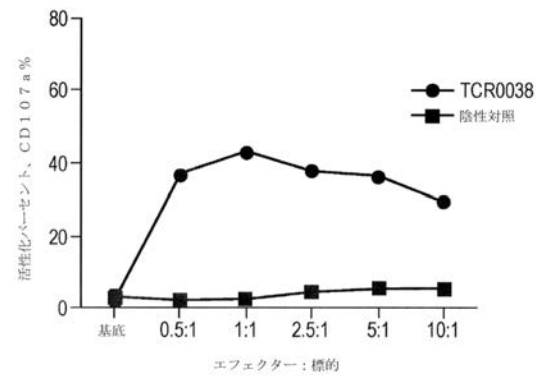
【図 1 3 D】



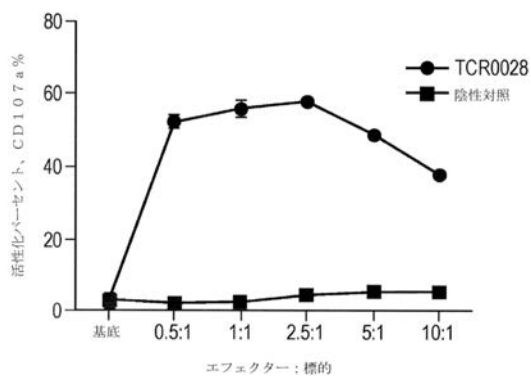
【図 1 3 E】



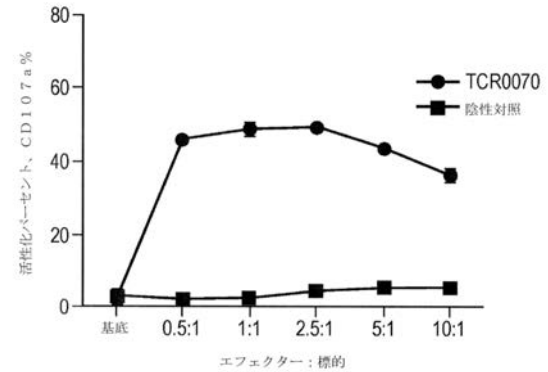
【図 1 3 G】



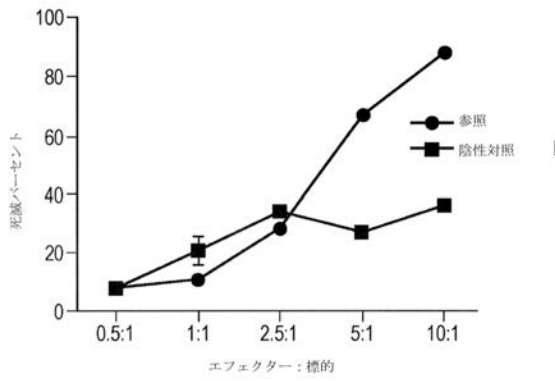
【図 1 3 F】



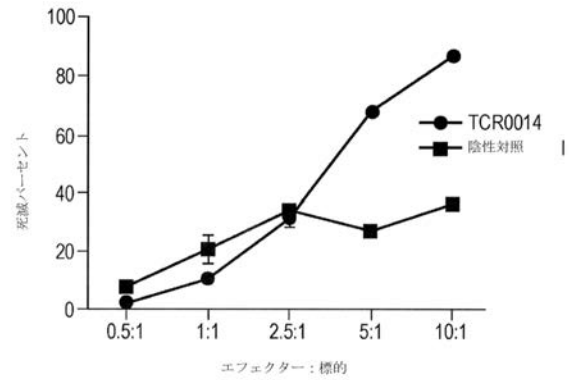
【図 1 3 H】



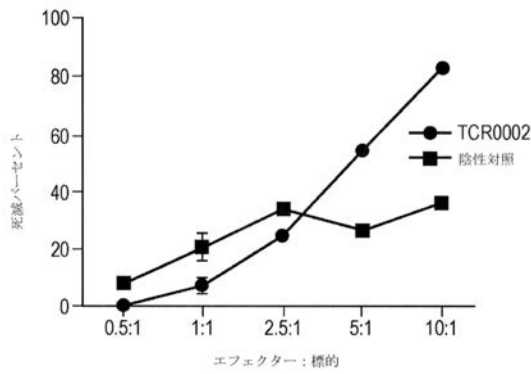
【図 1 4 A】



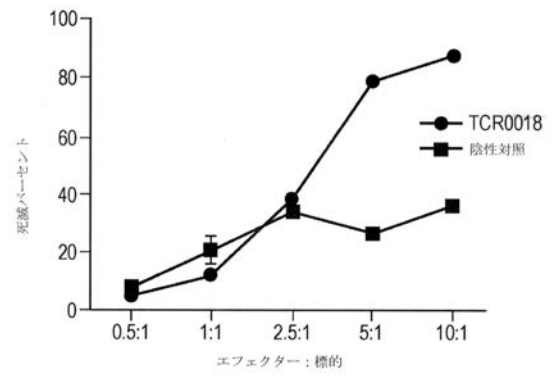
【図 1 4 C】



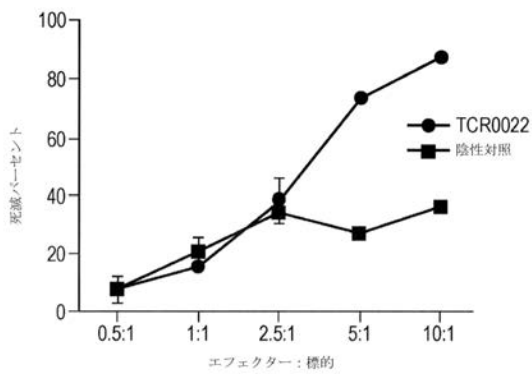
【図 1 4 B】



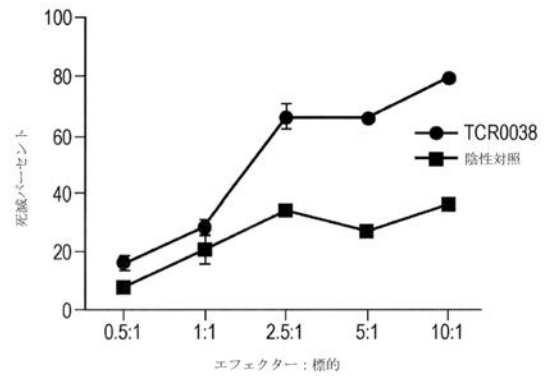
【図 1 4 D】



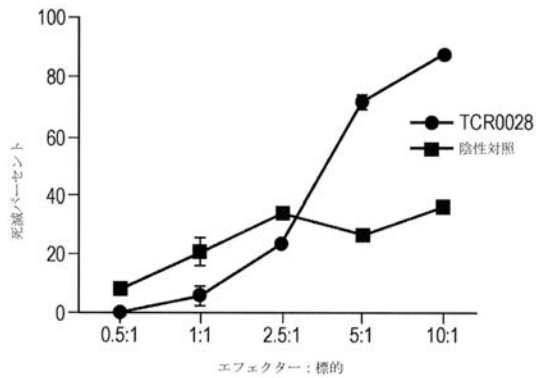
【図 1 4 E】



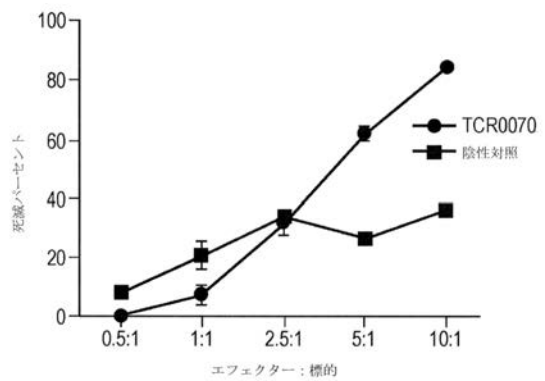
【図 1 4 G】



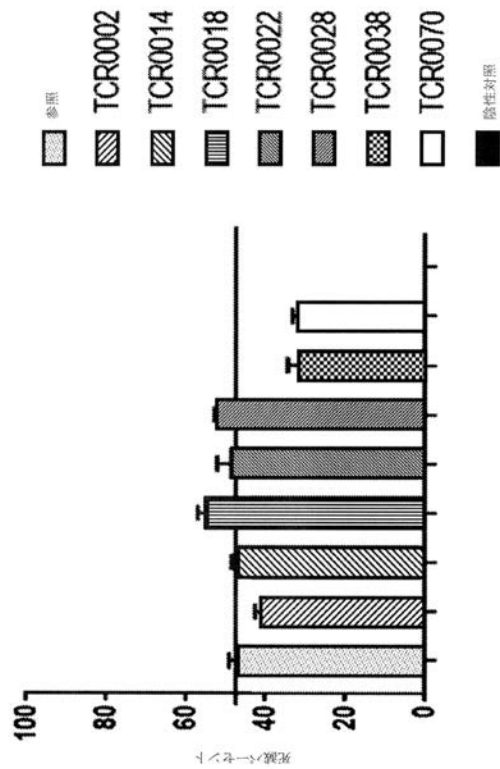
【図 1 4 F】



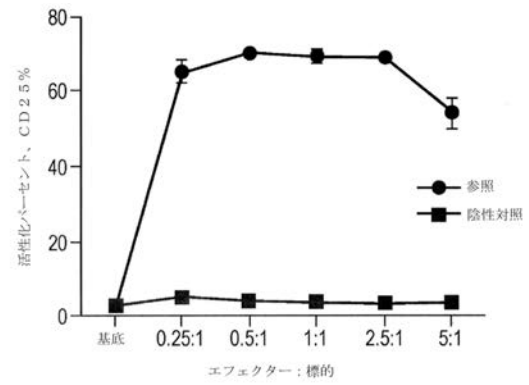
【図 1 4 H】



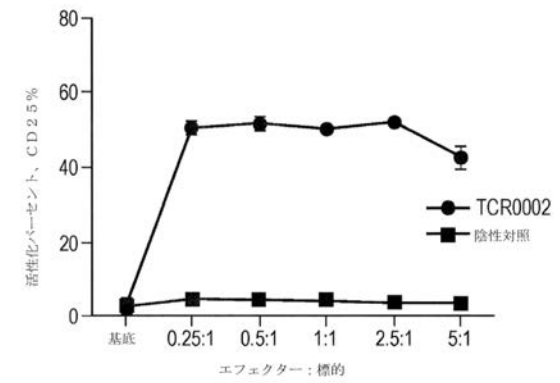
【図 15】



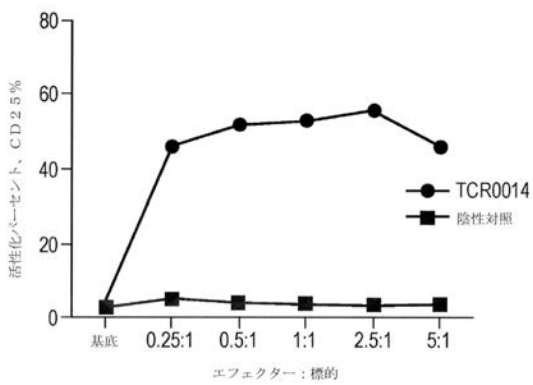
【図 16 A】



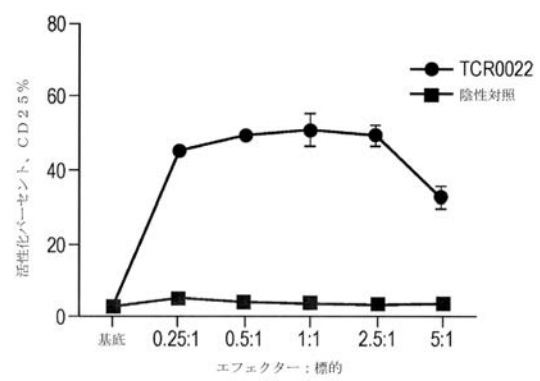
【図 16 B】



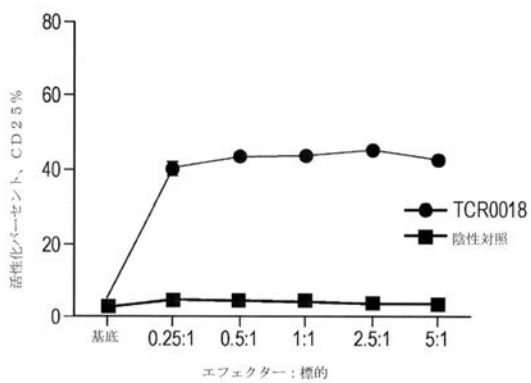
【図 16 C】



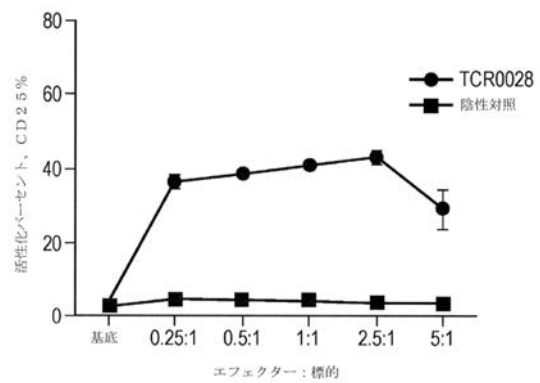
【図 16 E】



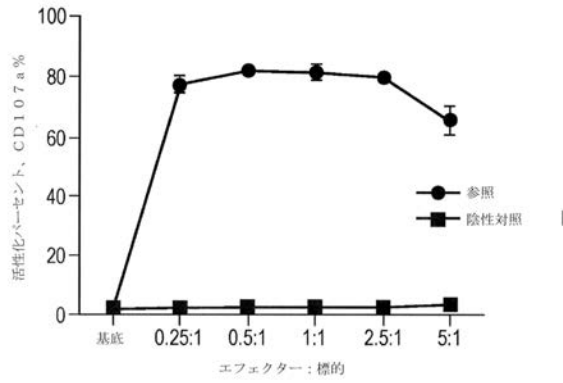
【図 16 D】



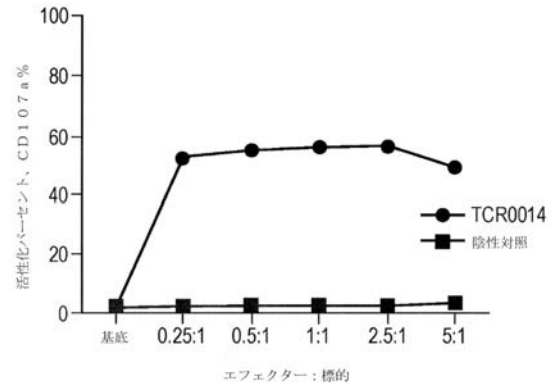
【図 16 F】



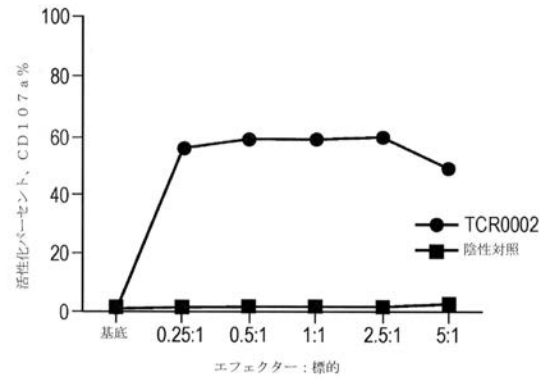
【図 17 A】



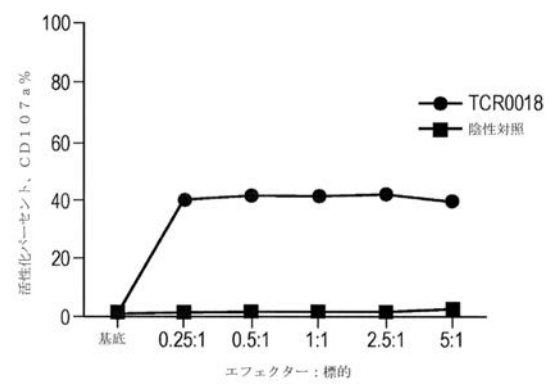
【図 17 C】



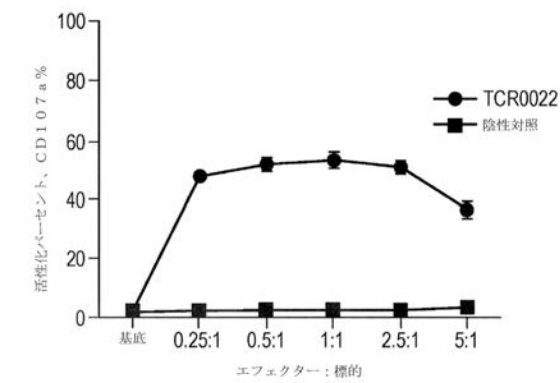
【図 17 B】



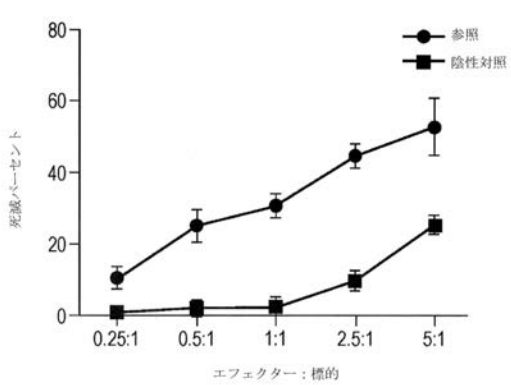
【図 17 D】



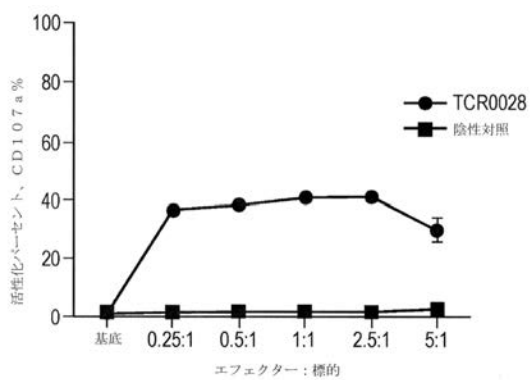
【図 17 E】



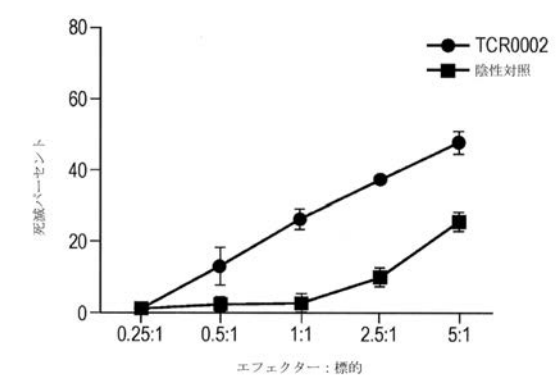
【図 18 A】



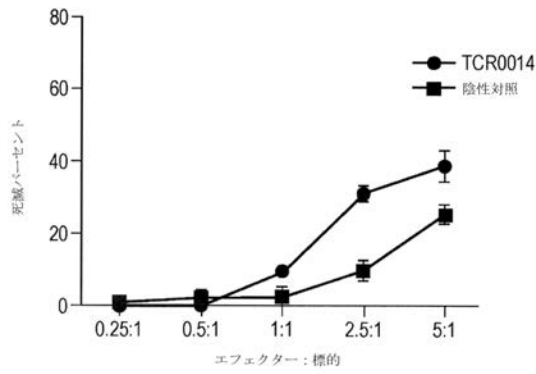
【図 17 F】



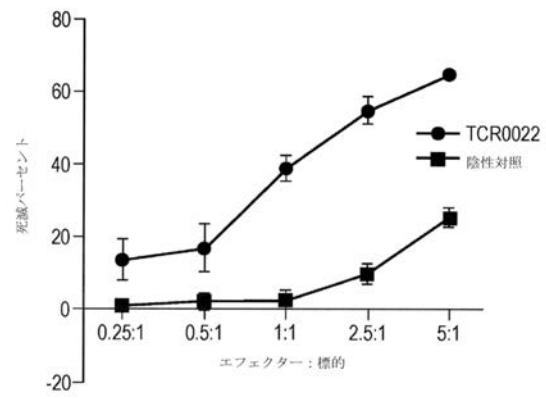
【図 18 B】



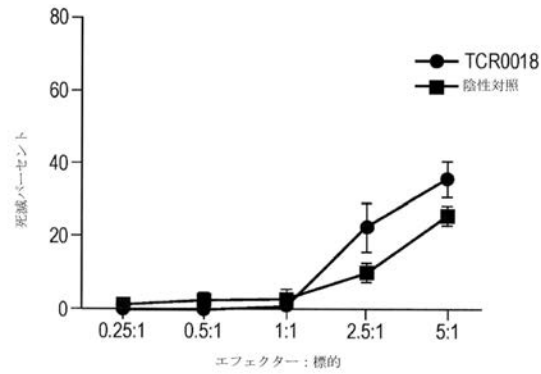
【図 18 C】



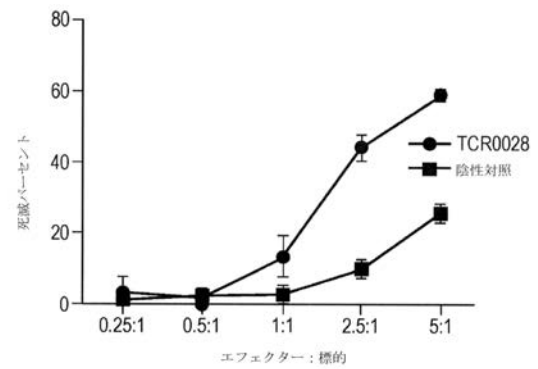
【図 18 E】



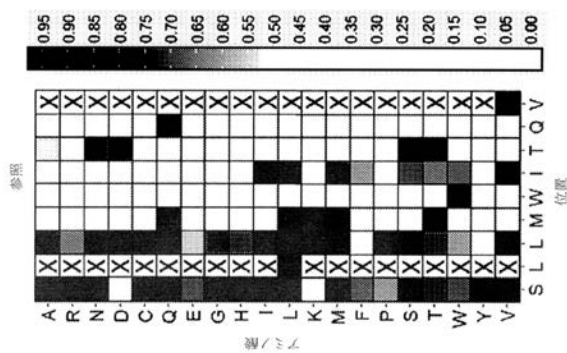
【図 18 D】



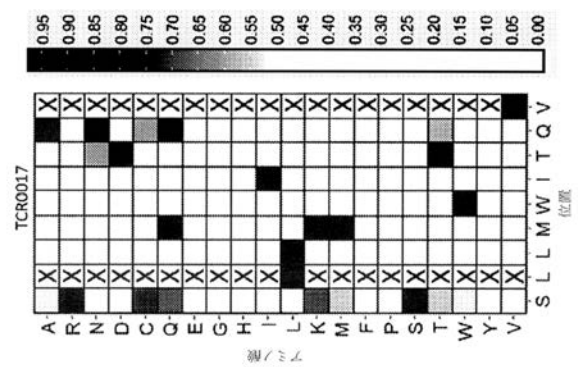
【図 18 F】



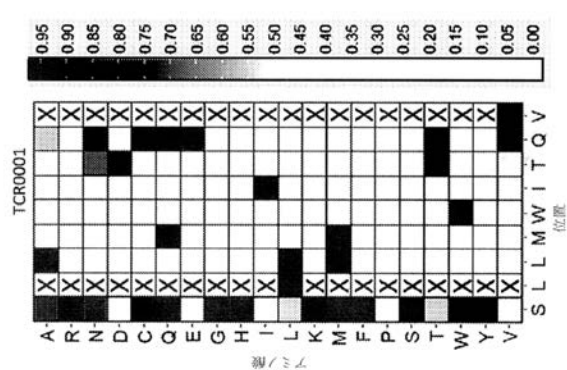
【図 19 A】



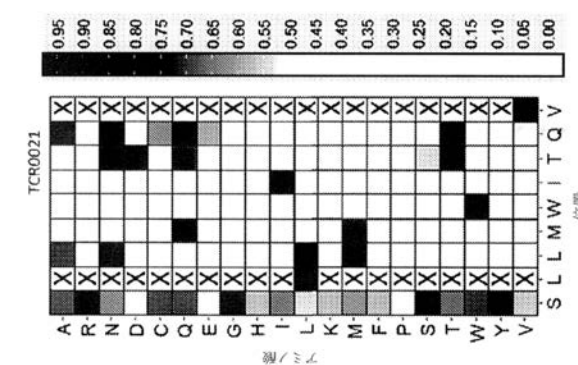
【図 19 C】



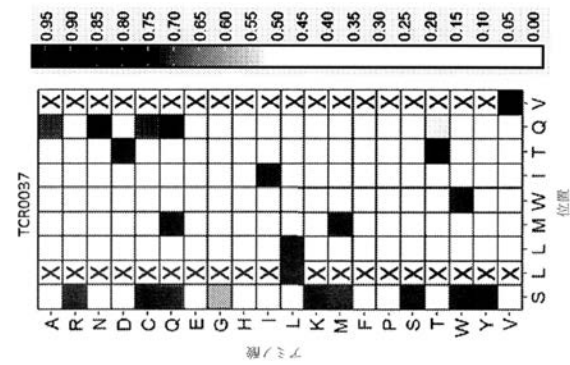
【図 19 B】



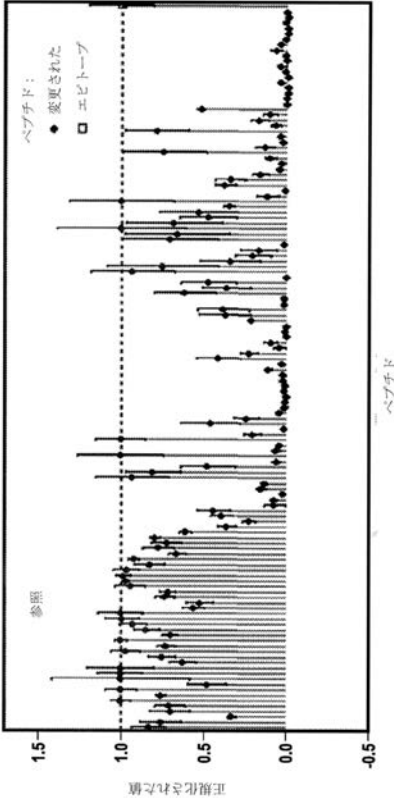
【図 19 D】



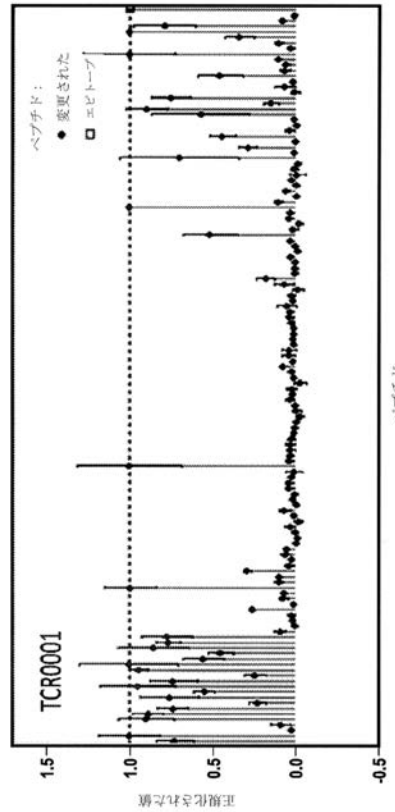
【図 19 E】



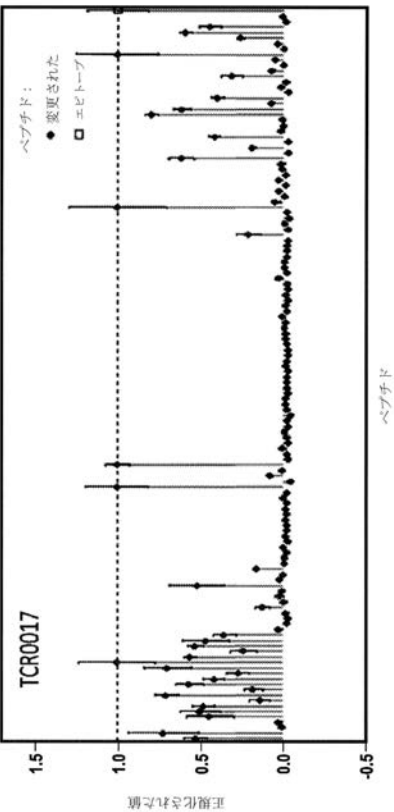
【図 20 A】



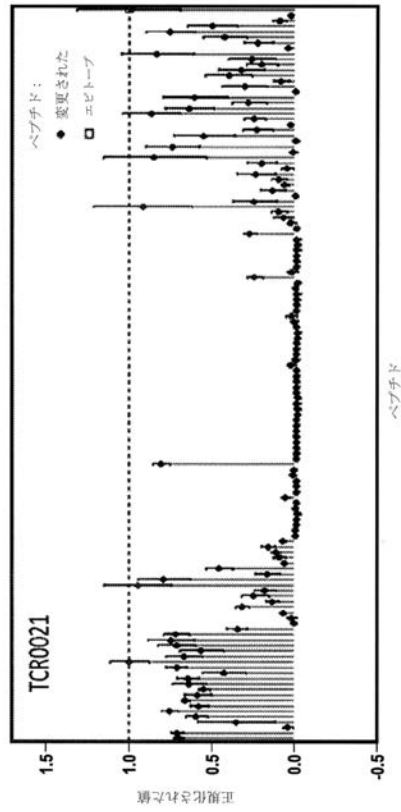
【図 20 B】



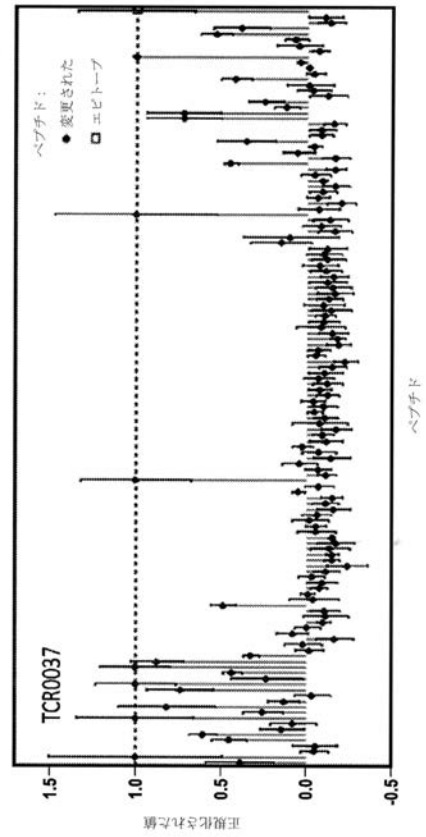
【図 20 C】



【図 20 D】



【図 20 E】



【配列表】

2020503883000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2018/013624

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07K14/725 C07K16/30 C12N5/16
ADD. A61K39/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07K A61K C12N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ROBBINS PAUL F ET AL: "Single and dual amino acid substitutions in TCR CDRs can enhance antigen-specific T cell functions", THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY, THE AMERICAN ASSOCIATION OF IMMUNOLOGISTS, US, vol. 180, no. 9, 1 May 2008 (2008-05-01), pages 6116-6131, XP002571412, ISSN: 0022-1767 whole document, especially the Abstract; page 6123, first full paragraph; Figure 5 -----	1-19, 26-55, 62-147
X	W0 2013/177247 A1 (US HEALTH [US]) 28 November 2013 (2013-11-28) cited in the application whole document, especially Examples 1, 8-9 and 12 ----- -/--	1-19, 26-55, 62-147

☒ 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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

31 May 2018

Date of mailing of the international search report

20/08/2018

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Luyten, Kattie

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2018/013624

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	NATHAN SINGH ET AL: "T cells targeting NY-ESO-1 demonstrate efficacy against disseminated neuroblastoma", ONCOIMMUNOLOGY, vol. 5, no. 1, 12 August 2015 (2015-08-12), page e1040216, XP055479759, DOI: 10.1080/2162402X.2015.1040216 whole document, especially the Abstract; Figures 2-3; page 10, last paragraph) -----	1-19, 26-55, 62-147
X	WO 2005/113595 A2 (AVIDEX LTD [GB]; BOULTER JONATHAN MICHAEL [GB]; JAKOBSEN BENT KARSTEN) 1 December 2005 (2005-12-01) whole document, especially Examples 2 and 5 -----	1-19, 26-55, 62-147
X	ZHAO Y ET AL: "PRIMARY HUMAN LYMPHOCYTES RETROVIRALLY TRANSDUCE WITH NY-ESO-1 ANTIGEN SPECIFIC TCR GENES RECOGNIZE AND KILL NY-ESO-1 POSITIVE MELANOMA AS WELL AS OTHER TUMORS", BLOOD, AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, US, no. 11, 16 November 2003 (2003-11-16), page 746A, XP009063052, ISSN: 0006-4971 the whole document -----	1-19, 26-55, 62-147
X	WO 2014/160030 A2 (HEALTH RESEARCH INC [US]) 2 October 2014 (2014-10-02) cited in the application whole document, especially paragraphs [0036, 0039]; Figures 3 and 5 -----	1-19, 26-55, 62-147
A	WO 2012/038055 A1 (UNICELL GMBH [DE]; UNIVERSITAETSMEDIZIN DER JOHANNES GUTENBERG UNI MAI) 29 March 2012 (2012-03-29) whole document, especially Example 3; Table 2; SEQ ID NO: 30; Figure 13 -----	1-19, 26-55, 62-147
X,P	WO 2017/109496 A1 (IMMUNOCORE LTD [GB]) 29 June 2017 (2017-06-29) whole document, especially Examples 1, 4-5; SEQ ID NO: 11-12 -----	1-19, 26-55, 62-147

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2018/013624

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

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
- a. ☐ forming part of the international application as filed:
- ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- ☐ on paper or in the form of an image file.
- b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- c. ☒ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
- ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).
- ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2018/013624**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-19, 27, 28, 31-55, 63, 64, 67-69(completely); 26, 29, 30, 62, 65, 66
70-147(partially)

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/ US2018/ 013624

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

1. claims: 1-19, 27, 28, 31-55, 63, 64, 67-69(completely); 26, 29, 30, 62, 65, 66, 70-147(partially)

an isolated T cell receptor (TCR) that binds to a peptide consisting of the amino acid sequence set forth in SEQ ID NO: 1 or 2, the TCR comprising an alpha-chain variable region (Valpha) comprising complementarity determining region CDR3alpha, wherein the CDR3alpha comprises the amino acid sequence set forth in SEQ ID NO: 61, 62, 63, 64, or 65; and/or the TCR comprising a beta chain variable region (Vbeta) comprising complementarity determining region CDR3beta, wherein the CDR3beta comprises the amino acid sequence set forth in SEQ ID NO: 10. Corresponding products and methods.

2. claims: 20-23, 56-59(completely); 26, 29, 30, 62, 65, 66, 70-147(partially)

an isolated T cell receptor (TCR) that binds to a peptide consisting of the amino acid sequence set forth in SEQ ID NO: 1 or 2, the TCR comprising an alpha chain variable region (Valpha) comprising an amino acid sequence at least 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, or 100% identical to the amino acid sequence set forth in SEQ ID NO: 18. Corresponding products and methods.

3. claims: 24, 25, 60, 61(completely); 26, 29, 30, 62, 65, 66, 70-147(partially)

an isolated T cell receptor (TCR) that binds to a peptide consisting of the amino acid sequence set forth in SEQ ID NO: 1 or 2, the TCR comprising a beta chain variable region (Vbeta) comprising an amino acid sequence at least 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, or 100% identical to the amino acid sequence set forth in SEQ ID NO: 19. Corresponding products and methods.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2018/013624

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 2013177247 A1	28-11-2013	AU	2013266421	A1		04-12-2014
		CA	2874486	A1		28-11-2013
		CN	104507963	A		08-04-2015
		CN	107881183	A		06-04-2018
		EP	2852613	A1		01-04-2015
		JP	2015525208	A		03-09-2015
		US	2015141347	A1		21-05-2015
		US	2017029483	A1		02-02-2017
		WO	2013177247	A1		28-11-2013

WO 2005113595 A2	01-12-2005	AT	417065	T		15-12-2008
		AU	2005245664	A1		01-12-2005
		CA	2566363	A1		01-12-2005
		DK	1765860	T3		09-03-2009
		EP	1765860	A2		28-03-2007
		JP	4773434	B2		14-09-2011
		JP	2008509090	A		27-03-2008
		NZ	550810	A		31-05-2009
		US	2011014169	A1		20-01-2011
		US	2011038842	A1		17-02-2011
		US	2011262414	A1		27-10-2011
		US	2013058908	A1		07-03-2013
		US	2015231202	A1		20-08-2015
		US	2016159881	A1		09-06-2016
		US	2017088599	A1		30-03-2017
		US	2018072788	A1		15-03-2018
		WO	2005113595	A2		01-12-2005

WO 2014160030 A2	02-10-2014	CA	2906587	A1		02-10-2014
		EP	2971045	A2		20-01-2016
		JP	2016512435	A		28-04-2016
		US	2016024174	A1		28-01-2016
		WO	2014160030	A2		02-10-2014

WO 2012038055 A1	29-03-2012	AU	2011304728	A1		14-03-2013
		AU	2016206329	A1		18-08-2016
		AU	2018201252	A1		15-03-2018
		BR	112013006718	A2		01-11-2016
		CA	2812153	A1		29-03-2012
		CN	103249430	A		14-08-2013
		CN	105255834	A		20-01-2016
		CY	1119332	T1		04-04-2018
		DK	2618835	T3		28-08-2017
		EP	2618835	A1		31-07-2013
		EP	3213765	A2		06-09-2017
		ES	2635335	T3		03-10-2017
		HR	P20171164	T1		20-10-2017
		JP	2013541332	A		14-11-2013
		JP	2016136939	A		04-08-2016
		LT	2618835	T		10-10-2017
		ME	02810	B		20-01-2018
		PL	2618835	T3		29-12-2017
		PT	2618835	T		08-08-2017
		SI	2618835	T1		30-10-2017
		US	2013273647	A1		17-10-2013
		US	2017112911	A1		27-04-2017
		WO	2012038055	A1		29-03-2012

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2018/013624

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
W0 2017109496 A1	29-06-2017	AU 2016375994 A1	05-07-2018
		CA 3009400 A1	29-06-2017
		SG 11201805268X A	30-07-2018
		W0 2017109496 A1	29-06-2017

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
C 1 2 N 15/864 (2006.01)	C 1 2 N 15/864 1 0 0 Z	4 C 0 8 7
C 1 2 N 1/15 (2006.01)	C 1 2 N 1/15	4 H 0 4 5
C 1 2 N 1/19 (2006.01)	C 1 2 N 1/19	
C 1 2 N 1/21 (2006.01)	C 1 2 N 1/21	
C 1 2 N 5/10 (2006.01)	C 1 2 N 5/10	
C 1 2 N 5/078 (2010.01)	C 1 2 N 5/078	
C 1 2 N 5/0783 (2010.01)	C 1 2 N 5/0783	
C 0 7 K 14/725 (2006.01)	C 0 7 K 14/725	
C 1 2 N 15/62 (2006.01)	C 1 2 N 15/62 Z	
C 0 7 K 19/00 (2006.01)	C 0 7 K 19/00	
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 E	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 T	
A 6 1 P 37/04 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/04	
A 6 1 K 31/425 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
A 6 1 K 31/405 (2006.01)	A 6 1 K 31/425	
A 6 1 K 31/4188 (2006.01)	A 6 1 K 31/405	
A 6 1 K 31/47 (2006.01)	A 6 1 K 31/4188	
A 6 1 K 39/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/47	
A 6 1 K 38/16 (2006.01)	A 6 1 K 39/00 H	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 38/16	
A 6 1 K 47/64 (2017.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 35/76 (2015.01)	A 6 1 K 47/64	
A 6 1 K 35/17 (2015.01)	A 6 1 K 35/76	
	A 6 1 K 35/17 Z	
	A 6 1 K 39/395 L	
	A 6 1 K 39/395 Y	

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, 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, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(72)発明者 フォルカー・ザイベルト

ドイツ・7 9 5 3 9・レラハ・トゥムリンガー・シュトラセ・2 6 1 ツェー

(72)発明者 コルネリア・アンネ・ムント

ドイツ・7 9 5 3 9・レラハ・ハングシュトラセ・3 4

(72)発明者 アーサー・アンドリュウ・ハーウィッツ

アメリカ合衆国・マサチューセッツ・0 1 7 3 0・ベッドフォード・フィッチデール・アヴェニュー・9

(72)発明者 マーク・エイドリアン・エクスレイ

アメリカ合衆国・マサチューセッツ・0 2 4 6 7・ブルックライン・レザボアー・ロード・2 0 1

(72)発明者 ベンジャミン・ジェイコブ・ウルフ

アメリカ合衆国・マサチューセッツ・0 2 1 3 0・ボストン・ジャマイカウェイ・ビー・4 7 8

(72)発明者 ダニエル・レーヴェンタール
アメリカ合衆国・マサチューセッツ・02155・メドフォード・シップ・アヴェニュー・18・
ユニット・1

(72)発明者 セバスチャン・ラルヴェ
フランス・68300・サン・ルイ・リュ・デ・セリジエ・5

(72)発明者 リード・マサカヤン
アメリカ合衆国・マサチューセッツ・01773・リンカーン・ウェルス・ロード・50・アパー
トメント#・ディー8

F ターム(参考) 4B065 AA94X AA94Y AB01 BA02 BC01 CA44
4C076 AA11 AA24 AA36 AA53 AA95 BB01 BB11 BB13 BB15 BB16
BB21 BB25 BB31 CC07 CC27 EE41 EE59 FF02 FF04
4C084 AA01 AA02 AA17 BA02 CA53 DA27 MA13 MA16 MA17 MA35
MA37 MA52 MA55 MA56 MA59 MA60 MA63 MA66 NA05 NA14
ZB091 ZB092 ZB261 ZB262 ZC411 ZC412 ZC751 ZC752
4C085 AA03 AA13 AA14 AA21 AA38 BB01 BB11 BB33 BB34 BB35
BB36 BB37 BB41 BB42 BB43 CC01 CC03 DD62 EE01 EE03
EE06 FF01 FF02 FF03 FF11 FF13 FF14 FF20 GG01 GG02
GG03 GG04 GG05 GG06 GG08 GG10
4C086 AA01 AA02 BC14 BC28 BC71 CB03 MA01 MA02 MA04 MA13
MA16 MA17 MA35 MA37 MA52 MA55 MA56 MA59 MA63 MA66
NA05 NA14 ZB09 ZB26 ZC41 ZC75
4C087 AA01 AA02 BB65 BC83 CA04 CA12 MA02 MA13 MA16 MA17
MA35 MA37 MA52 MA55 MA56 MA59 MA63 MA66 NA05 NA14
ZB09 ZB26 ZC41 ZC75
4H045 AA10 AA30 BA10 BA41 BA71 BA72 CA42 DA50 EA20 FA74