

(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 1	テーマコード (参考)
C 12 N 15/12 (2006.01)	C 12 N 15/12	4 B 065
C 12 N 15/63 (2006.01)	C 12 N 15/63	Z N A Z 4 C 076
C 12 N 15/861 (2006.01)	C 12 N 15/861	Z 4 C 084
C 12 N 15/867 (2006.01)	C 12 N 15/867	Z 4 C 085
C 12 N 15/866 (2006.01)	C 12 N 15/866	Z 4 C 086

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)	(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 O 2 4 2 1, レキシントン, フォーブス ロード 3
(86) (22) 出願日	平成30年1月12日 (2018.1.12)	(74) 代理人	100108453 弁理士 村山 靖彦
(85) 翻訳文提出日	令和1年7月30日 (2019.7.30)	(74) 代理人	100110364 弁理士 実広 信哉
(86) 國際出願番号	PCT/US2018/013624	(74) 代理人	100133400 弁理士 阿部 達彦
(87) 國際公開番号	W02018/132739	(72) 発明者	マルク・ファン・デイク オランダ・3735カーハー・ボス・エン ・ダイン・トルハイスマーン・8アーネ
(87) 國際公開日	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)		

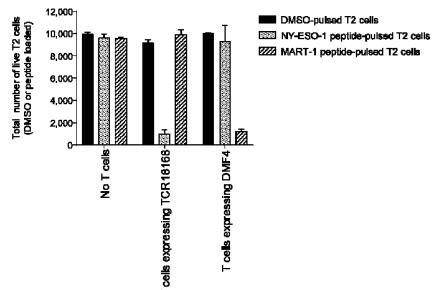
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 NY-E SO - 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 SO - 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 (T C R) であって、前記 T C R が、相補性決定領域 C D R 3 を含む 鎖可変領域 (V) 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、単離された T 細胞受容体。

【請求項 2】

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 1 に記載の単離された T C R 。

【請求項 3】

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 1 または 2 に記載の単離された T C R 。

【請求項 4】

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 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の単離された T C R 。

【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 C D R 1 および C D R 2 を含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の単離された T C R 。

【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 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 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の単離された T C R 。

【請求項 7】

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 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の単離された T C R 。

【請求項 8】

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 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の単離された T C R 。

【請求項 9】

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 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の単離された T C R 。

【請求項 10】

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 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の単離された T C R 。

【請求項 11】

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 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の単離された T C R 。

【請求項 12】

前記 T C R が、C D R 3 を含む 鎖可変領域 (V) 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 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の単離された T C R 。

10

20

30

40

50

【請求項 1 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 1 2 に記載の単離された T C R。

【請求項 1 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 1 2 または 1 3 に記載の単離された T C R。

【請求項 1 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 1 2 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の単離された T C R。

【請求項 1 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単離された T 細胞受容体 (T C R) であって、前記 T C R が、相補性決定領域 C D R 3 を含む 鎖可変領域 (V) 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、単離された T 細胞受容体。

10

【請求項 1 7】

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 1 6 に記載の単離された T C R。

【請求項 1 8】

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 1 6 または 1 7 に記載の単離された T C R。

20

【請求項 1 9】

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 1 6 ~ 1 8 のいずれか一項に記載の単離された T C R。

【請求項 2 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単離された T 細胞受容体 (T C R) であって、前記 T C R 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 鎖可変領域 (V) を含む、単離された T 細胞受容体。

【請求項 2 1】

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 2 0 に記載の単離された T C R。

30

【請求項 2 2】

前記 T C R 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 鎖可変領域 (V) を含む、請求項 2 0 または 2 1 に記載の単離された T C R。

【請求項 2 3】

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 2 2 に記載の単離された T C R。

【請求項 2 4】

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) であって、前記 T C R 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 鎖可変領域 (V) を含む、単離された T 細胞受容体。

40

【請求項 2 5】

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 2 4 に記載の単離された T C R。

【請求項 2 6】

前記 T C R が、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、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

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。
10

【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。
20

【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、6 6 および 4、6 7 および 4、6 8 および 4、6 9 および 4、7 0 および 4、7 1 および 4、7 2 および 4、7 3 および 4、7 4 および 4、7 5 および 4、7 6 および 4、7 7 および 4、7 8 および 4、7 9 および 4、8 0 および 4、8 1 および 4、8 2 および 4、8 3 および 4、8 4 および 4、8 5 および 4、または 8 6 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。
30

【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。
40

【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
50

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T C R。

【請求項 3 3】

; 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。
10
20
30

【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。
40

【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 31～35のいずれか一項に記載の単離された TCR。

【請求項 37】

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であつて、前記 V が、相補性決定領域 CDR3 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、ポリペプチド。

【請求項 38】

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 37 に記載のポリペプチド。

【請求項 39】

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 37 または 38 に記載のポリペプチド。

10

【請求項 40】

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 37～39 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 41】

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 37～40 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

20

【請求項 42】

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 37～41 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 43】

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 37～42 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

30

【請求項 44】

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 37～43 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 45】

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 44 に記載のポリペプチド。

【請求項 46】

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 37～45 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

40

【請求項 47】

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 46 に記載のポリペプチド。

【請求項 48】

前記 V が、CDR3 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 37～47 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 49】

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

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 6 3】

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 C DR1 、 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 6 4】

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 6 3 に記載のポリペプチド。

【請求項 6 5】

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 6 6】

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 6 7】

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 6 8】

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 6 7 に記載のポリペプチド。

【請求項 6 9】

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】

; 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
 ず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

10

20

30

40

50

、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。

【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 1 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

20

30

40

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、または单鎖 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 の細胞と共に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 の細胞と共に培養されると、(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 9 8 に記載の単離された T C R またはポリペプチド。

【請求項 1 0 0】

前記結合部分が抗体である、請求項 9 9 に記載の単離された T C R またはポリペプチド。

【請求項 1 0 1】

前記結合部分が抗体 F c 領域である、請求項 9 9 に記載の単離された T C R またはポリペプチド。

【請求項 1 0 2】

単離されたポリヌクレオチドであって、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 の

(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 1 0 3】

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 1 0 2 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 1 0 4】

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 1 0 2 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 1 0 5】

前記第 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、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 1 0 2 ~ 1 0 4 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 1 0 6】

前記リンカーが、タンパク質分解切断部位を含む、請求項 1 0 5 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 1 0 7】

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 1 0 6 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 1 0 8】

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 1 0 7 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 1 0 9】

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 1 0 8 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 1 1 0】

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 1 0 7 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 1 1 1】

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 1 1 0 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 1 1 2】

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 1 1 1 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 1 1 3】

10

20

30

40

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2A切断部位を含む、請求項107～112のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

【請求項114】

前記フーリン切断部位が、配列番号132に記載のアミノ酸配列を含み、前記2A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113に記載のポリヌクレオチド。

【請求項115】

前記第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、請求項102～114のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

【請求項116】

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、請求項102、103、および105～115のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

【請求項117】

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コードする、請求項116に記載のポリヌクレオチド。

【請求項118】

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、請求項102および104～115のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

【請求項119】

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；

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コードする、請求項118に記載のポリヌクレオチド。

【請求項120】

請求項37～101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121】

請求項102～120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122】

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 121 に記載の単離されたベクター。

【請求項 123】

請求項 102 ~ 120 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 121 もしくは 122 に記載のベクターを含む、操作された細胞。

【請求項 124】

請求項 1 ~ 36 および 92 ~ 101 のいずれか一項に記載の TCR を、前記細胞表面上に提示する、操作された細胞。

【請求項 125】

前記細胞が前記 TCR を発現する、請求項 124 に記載の操作された細胞。

【請求項 126】

前記細胞がヒトリンパ球である、請求項 123 ~ 125 のいずれか一項に記載の操作された細胞。

【請求項 127】

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 (NKT) 細胞、インバリアントナチュラルキラー-T (iNKT) 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、請求項 123 ~ 126 のいずれか一項に記載の操作された細胞。

【請求項 128】

請求項 1 ~ 36 および 92 ~ 101 のいずれか一項に記載の単離された TCR、請求項 37 ~ 101 のいずれか一項に記載のポリペプチド、請求項 102 ~ 120 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド、請求項 121 もしくは 122 に記載のベクター、または請求項 123 ~ 127 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 129】

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 を產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 TCR が產生されるように、請求項 123 ~ 127 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 130】

請求項 129 に記載の方法により產生される、単離された TCR。

【請求項 131】

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 を発現する操作された細胞を产生する方法であって、細胞を、請求項 121 または 122 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 132】

前記細胞がヒトリンパ球である、請求項 131 に記載の方法。

【請求項 133】

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 (NKT) 細胞、インバリアントナチュラルキラー-T (iNKT) 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、請求項 131 または 132 に記載の方法。

【請求項 134】

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 ~ 36 および 92 ~ 101 のいずれか一項に記載の単離された TCR、請求項 37 ~ 101 のいずれか一項に記載のポリペプチド、請求項 102 ~ 120 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド、請求項 121 もしくは 122 に記載のベクター、請求項 123 ~ 127 のいずれか一項に記載の操作された細胞、または請求項 128 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。

【請求項 1 4 2】

前記阻害剤が、エパカドスタッフ、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。 30

【請求項 1 4 3】

前記阻害剤がエパカドスタッフである、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。

【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。 40

【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、2017年1月13日に出願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／精巣抗原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。20

【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。30

【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。40

【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、12050

～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、単離されたTCR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。

【0008】

ある特定の実施形態では、TCRは、CDR3を含む鎖可変領域(V)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TCR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。
10

【0009】

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(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TCR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。
20

【0010】

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(TCR)を提供し、このTCR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、TCR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19に記載のアミノ酸配列を含む。
30

【0011】

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(TCR)を提供し、このTCR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19に記載のアミノ酸配列を含む。

【0012】

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、TCRは、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、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、
40

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。

【0 0 1 3】

別の態様では、本開示は、相補性決定領域 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、を含む、単離された T C R を提供し、 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。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、6 6 および 4、6 7 および 4、6 8 および 4、6 9 および 4、7 0 および 4、7 1 および 4、7 2 および 4、7 3 および 4、7 4 および 4、7 5 および 4、7 6 および 4、7 7 および 4、7 8 および 4、7 9 および 4、8 0 および 4、8 1 および 4、8 2 および 4、8 3 および 4、8 4 および 4、8 5 および 4、または 8 6 および 4 に記載のアミノ酸配列を含む。
10
20

【0 0 1 4】

ある特定の実施形態では、 T C R は、配列番号 1 5、2 6、または 9 2 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 2 6 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 6 または 1 7 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 1 6 に記載のアミノ酸配列を含む。

【0 0 1 5】

別の態様では、本開示は、 鎖および 鎖を含む単離された T C R を提供し、 鎖は、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み、 鎖は、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。ある特定の実施形態では、 鎖は、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み、 鎖は、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。
30

【0 0 1 6】

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、 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 3 および 9 7；1 3 および 9 8；1 3 および 9 9；1 3 および 1 0 0；1 3 および 1 0 1；1 3 および 1 0 2；1 3 および 1 0 3；1 3 および 1 0 4；9 3 および 1 4；9 3 および 2 5；9 3 および 9 7；9 3 および 9 8；9 3 および 9 9；9 3 および 1 0 0；9 3 および 1 0 1；9 3 および 1 0 2；9 3 および 1 0 3；9 3 および 1 0 4；9 4 および 1 4；9 4 および 2 5；9 4 および 9 7；9 4 および 9 8；9 4 および 9 9；9 4 および 1 0 0；9 4 および 1 0 1；9 4 および 1 0 2；9 4 および 1 0 3；9 4 および 1 0 4；9 5 および 1 4；9 5 および 2 5；9 5 および 9 7；9 5 および 9 8；9 5 および 9 9；9 5 および 1 0 0；9 5 および 1 0 1；9 5 および 1 0 2；9 5 および 1 0 3；9 5 および 1 0 4；9 6 および 1 4；9 6 および 2 5；9 6 および 9 7；9 6 および 9 8；9 6 および 9 9；9 6 および 1 0 0；9 6 および 1 0 1；9 6 および 1 0 2；9 6 および 1 0 3；9 6 および 1 0 4；1 0 5 および 1 4；1 0 5 および 2 5；1 0 5 および 9 7；1 0 5 および 9 8；1 0 5 および 9 9；
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。
ある特定の実施形態では、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。ある特定の実施形態では、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 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。ある特定の実施形

10

20

30

40

50

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】

10

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、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】

20

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、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】

30

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】

40

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】

50

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

、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。

【0024】

別の態様では、本開示は、T C R 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 C D R 1 、C D R 2 、および C D R 3 を含み、V は、C D R 1 、C D R 2 、および C D R 3 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 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。

【0025】

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。

【0026】

別の態様では、本開示は、T C R 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 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 1

10

20

30

40

50

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。

〔 0 0 2 7 〕

; 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 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 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 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、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ンカーを更に含む。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 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。

【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。

【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。ある特定の実施形態では、ポリペプチドは、

(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。

【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；

(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

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

【 0 0 3 4 】

ある特定の実施形態では、ペプチドは、H L A - A * 0 2 0 1との関連において呈される。ある特定の実施形態では、T C R は、T 細胞の表面上で発現され、T 細胞は、H L A - A * 0 2 0 1との関連において呈されるペプチドを提示する第 2 の細胞と共に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、H L A - A * 0 2 0 1との関連において呈されるペプチドを提示する第 2 の細胞と共に培養されると、(a) 増加した C D 6 9 表面発現、(b) 増加した C D 2 5 表面発現、(c) 増加した C D 1 0 7 a 表面発現、(d) 増加した I F N 分泌、または(e) 増加した活性化 T 細胞核内因子 (N F A T) 活性化を示す。ある特定の実施形態では、T 細胞は、H L A - A * 0 2 0 1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

【 0 0 3 5 】

ある特定の実施形態では、T C R 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 F c 領域である。

【 0 0 3 6 】

別の様子では、本開示は、本明細書に開示される T C R の
(a) V₁ をコードする第 1 の核酸配列および / もしくは V₂ をコードする第 2 の核酸配列、または
20

(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。

【 0 0 3 7 】

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。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 2 A 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 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。ある特定の実施形態では、フーリン切断部位は、配列番号 1 3 2 に記載のアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、2 A 切断部位は、配列番号 3 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。ある特定の実施形態では、2 A 切断部位は、豚テシオウイルス - 1 2 A (P 2 A) 切断部位を含む。ある特定の実施形態では、P 2 A 切断部位は、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。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 2 A 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 1 3 2 に記載のアミノ酸配列を含み、2 A 切断部位は、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。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 G l y - S e r 3' をコードする核酸配列を更に含む。
30

【 0 0 3 8 】

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 、 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。ある特定の実施形態では、ポリヌクレオチドは、
40

10

20

30

40

50

(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。

【 0 0 3 9 】

ある特定の実施形態では、ポリヌクレオチドは、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。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 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。
20

【 0 0 4 0 】

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。

【 0 0 4 1 】

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

【 0 0 4 2 】

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 T C R 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 T C R を発現する。ある特定の実施形態では、細胞はヒトリソルバ球である。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。
40

【 0 0 4 3 】

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 T C R 、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。

【 0 0 4 4 】

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 を產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 T C R が產生されるように、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產生された、単離された T C R 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產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。

20

【 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、エパカドスタッフ、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、エパカドスタッフである。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

【 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、急性骨髓性白血病、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、慢性骨髓性白血病、骨髄腫（例えば、慢性骨髓癌）、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

40

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-E SO-1ペプチドS L L M W I T Q C（配列番号1）、MHCアンカー最適化NY-E SO-1ペプチドS L L M W I T Q V（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】50 μg / mlの野生型NY-E SO-1ペプチドS L L M W I T Q C（配列番号1）、アンカー最適化NY-E SO-1ペプチドS L L M W I T Q V（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細胞と共に培養した後の、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-E SO-1TCR、TCR18168、またはMART-1TCR 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細胞と共に培養した。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-E SO-1ペプチドS L L M W I T Q C（配列番号1）またはMART-1ペプチドELAGIGILTV（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-E SO-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-E SO-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標的細胞と共に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1 μMのNY-E SO-1ペプチド、または1 μM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標的細胞と共に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 」) K 5 6 2 標的細胞を、D M S O ビヒクル、0 . 0 1、0 . 1、もしくは 1 μ M の N Y - E S O - 1 ペプチド、または 1 μ M の M A R T - 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 C D 3 / 抗 C D 2 8 抗体(最大活性化レベル)で刺激した、C D 2 5 + T 細胞の割合も示す。

【図 3 D】図 3 D 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、E L I S A により測定した I F N 的濃度を示す棒グラフである。

【図 3 E】図 3 E 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、E L I S A により測定した I F N 的濃度を示す棒グラフである。

【図 4 A】図 3 A ~ 3 E 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、T C R 1 8 1 6 8 または M A R T - 1 T C R D M F 4 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、1 6 時間、C e l l T r a c e (商標)の紫色色素標識した、ペプチドパルス処理された T 2 細胞と共に培養した。表面 C D 2 5 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 4 A は、D M S O ビヒクル、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)、または 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)でパルス処理された T 2 標的細胞と共に培養した後にフローサイトメトリーにより測定した、C D 2 5 + T 細胞の割合を示す棒グラフである。T 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 C D 3 / 抗 C D 2 8 抗体(最大活性化レベル)で刺激した、C D 2 5 + T 細胞の割合も示す。

【図 4 B】図 4 B は、D M S O ビヒクル、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)、または 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)でパルス処理された T 2 標的細胞と共に培養した後にフローサイトメトリーにより測定した、C D 2 5 + T 細胞の割合を示す棒グラフである。T 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 C D 3 / 抗 C D 2 8 抗体(最大活性化レベル)で刺激した、C D 2 5 + T 細胞の割合も示す。

【図 4 C】図 4 C は、T 細胞の不在下または T C R 1 8 1 6 8 もしくは D M F 4 を発現する T 細胞の存在下での、生存 T 2 細胞の総数を示す棒グラフである。図に示されるように、T 2 細胞は、共培養研究前に、D M S O 、N Y - E S O - 1 ペプチド、または M A R T - 1 ペプチドでパルス処理された。

【図 5 A】T C R 1 8 1 6 8 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 T C R 隆性ジャーカット - N F A T - ルシフェラーゼレポーター細胞株が、分析前に1 6 時間、A A D 発現ペプチドパルス処理された B 1 6 細胞と共に培養された研究からの結果を示すグラフである。A A D は、H L A - A * 0 2 0 1 分子の 1 および 2 ドメイン、マウス H - 2 D ^b 分子の 3 ドメイン、ならびにヒト ₂ ミクログロブリンを含むキメラ分子である。図 5 A は、ホルボール 1 2 - ミリステート 1 3 - アセテート (P M A) およびイオノマイシン(最大 N F A T - ルシフェラーゼ発現を表す)で刺激された T C R 1 8 1 6 8 発現ジャーカットレポーター細胞、または D M S O 、陰性対照 M A R T - 1 ペプチド、もしくは N Y - E S O - 1 ペプチド(標的ペプチド)でパルス処理された A A D 発現 B 1 6 細胞により產生された相対光単位を示す棒グラフである。

【図 5 B】図 5 B は、P M A およびイオノマイシン対照群により產生された平均相対光単位に正規化された、様々な濃度の N Y - E S O - 1 標的ペプチドでパルス処理された A A D 発現 B 1 6 細胞と共に培養された T C R 1 8 1 6 8 発現ジャーカットレポーター細胞により產生された相対光単位を示す線グラフである。x 軸は、A A D 発現 B 1 6 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 N Y - E S O - 1 ペプチド S L L M W I T Q C (配列番号 1)で充填された A P C 標識抗マウス T C R 鎖抗体および P E 標識 H L A - A * 0 2 0 1 四量体を使用した、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

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】 $50\mu\text{g}/\text{ml}$ 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細胞と共に培養した後の、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細胞と共に培養した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細胞と共に培養した後の、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

10

20

30

40

50

ペプチドでパルス処理されたT2細胞と共に培養した後の、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。
10

【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。
20

【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。
30

【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。
40

【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。
50

【図12C】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12C: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12D】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12D: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12E】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12E: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12F】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12F: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。 10

【図12G】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12G: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12H】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12H: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13A】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標的細胞と共に培養した後の、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13A: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。 20

【図13B】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13B: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13C】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13C: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。 30

【図13D】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13D: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13E】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13E: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13F】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13F: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13G】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13G: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。 40

【図13H】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13H: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14A】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(100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14A: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 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14B】示されるTCR候補のそれぞれの死滅パーセント値（図14B：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14C】示されるTCR候補のそれぞれの死滅パーセント値（図14C：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14D】示されるTCR候補のそれぞれの死滅パーセント値（図14D：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14E】示されるTCR候補のそれぞれの死滅パーセント値（図14E：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14F】示されるTCR候補のそれぞれの死滅パーセント値（図14F：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14G】示されるTCR候補のそれぞれの死滅パーセント値（図14G：TCR0038）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14H】示されるTCR候補のそれぞれの死滅パーセント値（図14H：TCR0070）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15】5：1のエフェクター：標的比でTCRトランスフェクトされたT細胞と共に培養した後の、HLA-B*0702形質導入されたK562細胞に対するHLA-A*0201-およびNY-ESO-1形質導入されたK562細胞の優先的死滅パーセントを示すグラフである。

【図16A】様々な比率でHLA-A*0201およびNY-ESO-1の内因性レベルを表すSLM2-mel黒色腫細胞とTCRトランスフェクトされたT細胞と共に培養した後の、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。示されるTCR候補のそれぞれの活性化パーセント値（図16A：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16B】示されるTCR候補のそれぞれの活性化パーセント値（図16B：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16C】示されるTCR候補のそれぞれの活性化パーセント値（図16C：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16D】示されるTCR候補のそれぞれの活性化パーセント値（図16D：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16E】示されるTCR候補のそれぞれの活性化パーセント値（図16E：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16F】示されるTCR候補のそれぞれの活性化パーセント値（図16F：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17A】トランスフェクトされたT細胞が様々な比率でSLM2-mel細胞と共に培養されたときの、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。示されるTCR候補のそれぞれの活性化パーセント値（図17A）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。
10

【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。
20

【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。
30

【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)と共に培養された。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プ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
40

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-merr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-merr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-merr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-merr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。

【0052】

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%～10%上回り（例えば、最大5%～10%上回る）、かつ5%～10%下回る（例えば、最大5%～10%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。

【0053】

本明細書で使用される場合、「NY-ESO-1」という用語は、CTAG1AまたはCTAG1B遺伝子によってコードされたヒト癌／精巣抗原を指す。

【0054】

本明細書で使用される場合、「T細胞受容体」および「TCR」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CDRまたは可変領域を含む分子を指す。TCRの例としては、完全長TCR、TCR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TCR、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、操作されたジスルフィド結合によって連結されたTCR鎖、单一のTCR可変ドメイン、单一のペプチド-MHC特異的TCR、多特異的TCR（二重特異的TCRを含む）、TCR融合物、共刺激領域を含むTCR、ヒトTCR、ヒト化TCR、キメラTCR、組換えにより產生されたTCR、ならびに合成TCR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、TCRは、完全長鎖および完全長鎖を含む完全長TCRである。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）を欠く可溶性TCRである。ある特定の実施形態では、TCRは、PCT公開第WO2003/020763号、同第WO2004/033685号、または同第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）に記載される構造を有するscTCRなど、ペプチドリンカーによって連結されたV_αおよびV_βを含む単鎖TCR（scTCR）である。ある特定の実施形態では、TCRは、膜貫通領域を含む。ある特定の実施形態では、TCRは、共刺激シグナル伝達領域を含む。

【0055】

本明細書で使用される場合、「完全長TCR」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TCRを指し、それらの各々は、TCR膜貫通領域およびTCR細胞質領域を含むTCR可変領域およびTCR定常領域を含む。ある特定の実施形態では、完全長TCRは、1つまたは2つの未修飾TCR鎖、例えば、未修飾の、_α、_β、またはTCR鎖を含む。ある特定の実施形態では、完全長TCRは、キメラTCR鎖および／または未修飾TCR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TCR鎖など、1つまたは2つの変更されたTCR鎖を含む。ある特定の実施形態では、完全長TCRは、成熟完全長TCR鎖および成熟完全長TCR鎖を含む。ある特定の実施形態では、完全長TCRは、成熟完全長TCR鎖および成熟完全長TCR鎖を含む。

【0056】

本明細書で使用される場合、「TCR可変領域」という用語は、TCR鎖のTRA_C遺伝子、TCR_α鎖のTRBC1もしくはTRBC2遺伝子のいずれか、TCR_β鎖のTRDC遺伝子、またはTCR_γ鎖のTRGC1もしくはTRGC2遺伝子のいずれかによってコードされない成熟TCRポリペプチド鎖（例えば、TCR_δ鎖または鎖）の部分を指す。いくつかの実施形態では、TCR_δ鎖のTCR可変領域は、TRA_Vおよび／またはTRA_J遺伝子によってコードされる成熟TCR_δ鎖ポリペプチドの全てのアミノ酸を包含し、TCR_γ鎖のTCR可変領域は、TRBV、TRBD、および／またはTRBJ遺伝子によってコードされる成熟TCR_γ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) Le Franc and Le Franc, 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)。T C R 可変領域は、一般に、フレームワーク領域(F R)1、2、3、および4、ならびに相補性決定領域(C D R)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、T C R 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、T C R 鎖の可変領域を指す。

【0059】

T C Rとの関連において本明細書で使用される場合、「C D R」または「相補性決定領域」という用語は、T C R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、C D R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、C D R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、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る。ある特定の実施形態では、T C Rの鎖および鎖C D R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

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、T C R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「F R」という用語は、T C R可変領域の一部であるが、C D R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、T C R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、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(T C R 鎖の)のいずれか、T R D C 遺伝子(T C R 鎖の)、またはT R G C 1もしくはT R G C 2 遺伝子(T C R 鎖の)のいずれかによってコードされるT C Rの部分を指す。ある特定の実施形態では、T C R 定常領域は、膜貫通領域および細胞質領域を欠いている。T C R 定常領域は、T R A V、T R A J、T R B V、T R B D、T R B J、T R D V、T R D D、T R D J、T R G V、またはT R G J 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「M H C」という用語は、互換的に使用され、M H C クラスI分子および/またはM H C 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 ミクログロブリン鎖の二量体を指し、「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 のそのパートナーヨーに対する親和性は、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 KineX 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 et al . , (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 、それらの各々は参考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、 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 et al . , ; 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 , ed Carter C W 、 R o v e r s i P et al . , (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 ）（それらの各々は参考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、 C h a m p e M et al . (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 （それらの各々は参考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するために、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、Karl in S & Altschul SF (1993) PNAS 90: 5873 - 5877 にあるように修正されたKarl in 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nccb.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。

【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。

【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、組換え產生された抗体、单一特異的抗体、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、單ードメイン抗体、一価抗体、单鎖抗体または单鎖Fv (scFv)、ラクダ化抗体、アフィボディ、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

10

20

30

40

50

、抗抗 Ig 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、Ig G、Ig E、Ig M、Ig D、Ig A、もしくは Ig Y)、任意のクラス(例えば、Ig G₁、Ig G₂、Ig G₃、Ig G₄、Ig A₁、もしくは Ig A₂)、または任意のサブクラス(例えば、Ig G_{2a}もしくは Ig 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、Ig G 抗体、またはそのクラス(例えば、ヒト Ig G₁もしくは Ig 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】

10

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。

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	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVS GNPYLFWYVQYPNRGLQFLKYITGDN LVKGSGFEEAFNKSQTSHLKKPSAL VSDSALYFCAVRELYSGAGSYQLTGFK GTKLSVIP
4	TCR1816 8 β鎖可変領域	QKPSRDICQRGTSLTIQCQVDSQLVTMM FWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYES GFVIDKFPISRPNLTFSTLTVDNSMSPED DSSIYLCSVGAGVTDTQYFGPGTRLTVL
5	TCR1816 8 CDR1α	VSGNPY
6	TCR1816 8 CDR2α	YITGDNLV
7	TCR1816 8 CDR3α	RELYSGAGSYQLT
8	TCR1816 8 CDR1β	SQVTM
9	TCR1816 8 CDR2β	ANQGSEA
10	TCR1816 8 CDR3β	SVGGAGVTDTQY

10

20

30

【表1-2】

11	TCR1816 8 α鎖キメラ 完全長配列	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVS GNPYLFWYVQYPNRGLQFLKYITGDN LVKGSGFEAEFNKSQTSHLKKPSAL VSDSALYFCAVRELYSGAGSYQLTGFK GTKLSVIPYIQNPEPAVYQLKDPRSQD STLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITD KTVLDMKAMD SKSNGAIAWSNQTSFTC QDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSF ETDMNLNFQNL SVMGLRILLKVAGFN LLMTLRLWSS
12	TCR1816 8 β鎖キメラ 完全長配列	QKPSRDICQRGTSLTIQCQVD SQVTMM FWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYES GFVIDKFPISRPNLTFS TLTVSNMSPE DSSIYLC SVGGAGVTDTQYFGPGTRLT VLEDLRNVTPPKVSLFEP SKAEIANKQ KATLVCLARGFFPDHVELSWWVNGKEV HSGVSTD P QAYKESNYSYCLSSRLRVS ATFWHNPRNHFR CQVQFHGLSEEDKWP EGSPKPVTQNISAEAWGRADCGITSAS YHQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVS GLVLMAMVKKKNS
13	TCR1816 8 α鎖ヒト完 全長配列	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVS GNPYLFWYVQYPNRGLQFLKYITGDN LVKGSGFEAEFNKSQTSHLKKPSAL VSDSALYFCAVRELYSGAGSYQLTGFK GTKLSVIPNIQNPDP AVYQLRDSKSSD KSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITD KTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFAC ANAFNNSIIIPEDTFFPSPESSCDVKLV EKSFETDTNLNFQNL SVIGFRILLKV AGFNL LMTLRLWSS

10

20

30

40

【表1-3】

14	TCR1816 8 β鎖ヒト完 全長配列	QKPSRDICQRGTSLTIQCQVDSQVTMM FWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYES GFVIDKFPISRPNLTFSTLTVDNSMSPE DSSIYLCGVGGAGVTDTQYFGPGTRLT VLEDLNKVFPPPEVAVFEPSEAEISHTQ KATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEV HSGVSTDPLKEQPALNDSRYCLSSR LRVSATFWQNPARNHRCQVQFYGLSEN DEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGF TSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYA VLVSALVLMAMVKRKDF
25	TCR1816 8 β鎖ヒト完 全長配列	QKPSRDICQRGTSLTIQCQVDSQVTMM FWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYES GFVIDKFPISRPNLTFSTLTVDNSMSPE DSSIYLCGVGGAGVTDTQYFGPGTRLT VLEDLNKVFPPPEVAVFEPSEAEISHTQ KATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEV HSGVSTDPLKEQPALNDSRYCLSSR LRVSATFWQNPARNHRCQVQFYGLSEN DEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGF TSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYA VLVSALVLMAMVKRKDSRG
15	TCR α鎖定 常領域 (TRA C*01)	XIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTD FDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRS MDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSI IPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDT NLNFQNLSVIGFRILLKVAGFNLLMT 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	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 K V A G F N L L M T L R L W S S
16	TCR β 鎖定常領域 (TRB C1*01)	EDLNKVFPPPEVAVFEPSEAEISHTQKA TLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHS GVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLR VSATFWQNPRNHFRCCQVQFYGLSENDE WTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTS VSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVL VSALVLMAMVKRKDF
17	TCR β 鎖定常領域 (TRB C2*01)	EDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKA TLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHS GVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLR VSATFWQNPRNHFRCCQVQFYGLSENDE WTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTS ESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVL VSALVLMAMVKRKDSRG
18	TCR α 鎖生殖系列配列TR AV3*01	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVS GNPYLFWYVQYPNRGLQFLKYITGDN LVKGSGFEAEFNKSQTSFHLKKPSAL VSDSALYFCAV
19	TCR β 鎖生殖系列配列TR BV29-1*01	QKPSRDICQRGTSLTIQCQVDSQVTMM FWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYES GFVIDKFPISRPNLTFSTLTUVSNMSPE 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	MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPE DQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFW YVQYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYG FEAEFNKSQTTSFHLKKPSALVSDSALY FCAVRELYSGAGSYQLTFGKGTKLSVI PNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFT DFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMR SMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNS IIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETD TNLNQNLNSVIGFRILLKVAGFNLLM TLRLWSSRAKRSGSGATNFSLLKQAGD VEENPGPMLSLLLLLGLGSVFSAVIS QKPSRDICQRGTSLTIQCQVDSQVTMM FWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYES GFVIDKFPISRPNLTFSTLTVDNSMSPE DSSIYLCVGAGVTDTQYFGPGTRLT VLEDLNKVFPPPEVAVFEPSEAEISHTQ KATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEV HSGVSTDPAQPLKEQPALNDSRYCLSSR LRVSATFWQNPRNHRCQVQFYGLSEN DEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGF TSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYA VLVSALVLMAMVKRKDF
20	DMF4 α鎖 完全長配列	GQQLNQSPQSMFIQEGEDVSMNCTSSS IFNTWLWYKQDPGEGPVLLIALYKAGE LTSNGRLTAQFGITRKDSFLNISASIP SDVGIYFCAGGTGNQFYFGTGTSLTVI PNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFT DFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMR SMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNS IIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETD TNLNQNLNSVIGFRILLKVAGFNLLM TLRLWSS

10

20

30

40

【表 1 - 6】

21	DMF 4 β 鎖 完全長配列	DAGITQSPRHKVTEGTPTVTLRCHQTE NHRYMYWYRQDPGHGLRLIHYSYGVKD TDKGEVSDGYSVSRSKTEDFLLTLESA TSSQTSVYFCAISEVGVGQPQHFGDGT RLSILEDLNKVFPPPEVAVFEPSEAEIS HTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNG KEVHSGVSTDPLKEQPALNDSTRYCL SSRLRVSATFWQNPRNHFRQCQVQFYGL SENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRAD CGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKAT LYAVLVSALVLMAMVKRKDF
39	TCR 1816 8 CDR 3 α	AVRELYSGAGSYQLT
40	TCR 0002 CDR 3 α	AVRDIKGAGSYQLT
41	TCR 0010 CDR 3 α	AVRDSFEGAGSYQLT
42	TCR 0012 CDR 3 α	AVRGLLNGAGSYQLT
43	TCR 0014 CDR 3 α	AVRDLFTGAGSYQLT
44	TCR 0016 CDR 3 α	AVRDGRTGAGSYQLT
45	TCR 0018 CDR 3 α	AVRDLSDGAGSYQLT
46	TCR 0020 CDR 3 α	AVRSSYEGAGRYQLT
47	TCR 0022 CDR 3 α	AVRDDLVGAGSYQLT
48	TCR 0024 CDR 3 α	AVRDQALGAGSYQLT

10

20

30

40

【表 1 - 7】

4 9	TCR 0028 CDR 3 α	AVRDMANGAGSYQLT
5 0	TCR 0030 CDR 3 α	AVRDASKAGAGSYQLT
5 1	TCR 0032 CDR 3 α	AVRDLFCGAGSYQLT
5 2	TCR 0034 CDR 3 α	AVRDLRGAGSYQLT
5 3	TCR 0036 CDR 3 α	AVRDLTTGAGSYQLT
5 4	TCR 0038 CDR 3 α	AVRDVASGAGSYQLT
5 5	TCR 0050 CDR 3 α	AVRELYSVAVRYQLT
5 6	TCR 0060 CDR 3 α	AVRELYSRGVKWQLT
5 7	TCR 0062 CDR 3 α	AVRELYSTTFGWQLT
5 8	TCR 0066 CDR 3 α	AVRELYSALVTYQLT
5 9	TCR 0068 CDR 3 α	AVRELYSPRLMWQLT
6 0	TCR 0070 CDR 3 α	AVRELYSATVDYQLT

10

20

30

【表1-8】

6 1	CDR 3 α ニンセンサス1	AVR X 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	CDR 3 α ニンセンサス2	AVR X 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	CDR 3 α ニンセンサス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	CDR 3 α ニンセンサス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	CDR 3 α ニンセンサス5	AVRD 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】

6 6	TCR0002 α鎖可変領域	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVS GNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN LVKGSGFEAEFNKSQTSHLKKPSAL VSDSALYFCAVRDIKSGAGSYQLTFGK GTKLSVIP	
6 7	TCR0010 α鎖可変領域	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVS GNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN LVKGSGFEAEFNKSQTSHLKKPSAL VSDSALYFCAVRDSFEGAGSYQLTFGK GTKLSVIP	10
6 8	TCR0012 α鎖可変領域	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVS GNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN LVKGSGFEAEFNKSQTSHLKKPSAL VSDSALYFCAVRGLLNGAGSYQLTFGK GTKLSVIP	20
6 9	TCR0014 α鎖可変領域	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVS GNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN LVKGSGFEAEFNKSQTSHLKKPSAL VSDSALYFCAVRDLFTGAGSYQLTFGK GTKLSVIP	
7 0	TCR0016 α鎖可変領域	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVS GNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN LVKGSGFEAEFNKSQTSHLKKPSAL VSDSALYFCAVRDGRTGAGSYQLTFGK GTKLSVIP	30
7 1	TCR0018 α鎖可変領域	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVS GNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN LVKGSGFEAEFNKSQTSHLKKPSAL VSDSALYFCAVRDLSDGAGSYQLTFGK GTKLSVIP	40

【表 1 - 10】

72	TCR0020 α鎖可変領域	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVS GNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN LVKGSGFEAEFNKSQTSHLKKPSAL VSDSALYFCAVRSSYEGAGRYQLTFGK GTKLSVIP	
73	TCR0022 α鎖可変領域	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVS GNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN LVKGSGFEAEFNKSQTSHLKKPSAL VSDSALYFCAVRDDLVGAGSYQLTFGK GTKLSVIP	10
74	TCR0024 α鎖可変領域	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVS GNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN LVKGSGFEAEFNKSQTSHLKKPSAL VSDSALYFCAVRDQALGAGSYQLTFGK GTKLSVIP	20
75	TCR0028 α鎖可変領域	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVS GNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN LVKGSGFEAEFNKSQTSHLKKPSAL VSDSALYFCAVRDMANGAGSYQLTFGK GTKLSVIP	
76	TCR0030 α鎖可変領域	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVS GNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN LVKGSGFEAEFNKSQTSHLKKPSAL VSDSALYFCAVRDSKAGAGSYQLTFGK GTKLSVIP	30
77	TCR0032 α鎖可変領域	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVS GNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN LVKGSGFEAEFNKSQTSHLKKPSAL VSDSALYFCAVRDLFCGAGSYQLTFGK GTKLSVIP	40

【表 1 - 11】

78	TCR0034 α鎖可変領域	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVS GNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN LVKGSGFEAEFNKSQTSHLKKPSAL VSDSALYFCAVRDLRGAGSYQLTFGK GTKLSVIP	
79	TCR0036 α鎖可変領域	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVS GNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN LVKGSGFEAEFNKSQTSHLKKPSAL VSDSALYFCAVRDLTGAGSYQLTFGK GTKLSVIP	10
80	TCR0038 α鎖可変領域	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVS GNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN LVKGSGFEAEFNKSQTSHLKKPSAL VSDSALYFCAVRDVASGAGSYQLTFGK GTKLSVIP	20
81	TCR0050 α鎖可変領域	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVS GNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN LVKGSGFEAEFNKSQTSHLKKPSAL VSDSALYFCAVRELYSVAVRYQLTFGK GTKLSVIP	
82	TCR0060 α鎖可変領域	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVS GNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN LVKGSGFEAEFNKSQTSHLKKPSAL VSDSALYFCAVRELYSRGVKWQLTFGK GTKLSVIP	30
83	TCR0062 α鎖可変領域	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVS GNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN LVKGSGFEAEFNKSQTSHLKKPSAL VSDSALYFCAVRELYSTTFGWQLTFGK GTKLSVIP	40

【表1-12】

84	TCR0066 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 A L V T Y Q L T F G K G T K L S V I P	
85	TCR0068 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 P R L M W Q L T F G K G T K L S V I P	10
86	TCR0070 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 A T V D Y Q L T F G K G T K L S V I P	20
87	V αコンセンサス1	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 X ₁ X ₂ X ₃ X ₄ X ₅ X ₆ X ₇ X ₈ X ₉ Q L T F G K G T K L S V I P (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)。	30 40

【表1-13】

88	V _α コンセンサス2	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 X ₁ X ₂ X ₃ X ₄ 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、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)。
89	V _α コンセンサス3	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 X ₁ X ₂ X ₃ X ₄ X ₅ Q L T F G K G T K L S V I P (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)。
90	V _α コンセンサス4	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 X ₁ X ₂ X ₃ X ₄ 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)。

10

20

30

40

【表 1 - 14】

9 1	V α コンセンサス 5	<p>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 X₁ X₂ X₃ G A G S Y Q L T F G K G T K L S V I P (配列中、 X₁は、D、L、M、I、またはVであり、 X₂は、L、A、K、S、またはFであり、 X₃は、V、N、S、D、またはTである)。</p>	10
9 2	TCR α 鎮定常領域 (マウス)	<p>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 K V A G F N L L M T L R L W S S</p>	20
9 3	追加のC-末端GSを有するTCR 18168 α 鎮ヒト完全長配列	<p>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 K V A G F N L L M T L R L W S S G S</p>	30
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 鎮ヒト完全長配列	<p>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 K V A G F N L L M T L R L W S S R A K R</p>	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	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 K V A G F N L L M T L R L W S S R A	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	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 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
97	追加のC末端G Sを有するTC R18168 β 鎖ヒト完全長 配列	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 E D L N K V F P P E V A V F E P S E A E I S H T Q K A T L V C L A T G F F P D H V E L S W W V N G K E V H S G V S T D P Q P L K E Q P A L N D S R Y C L S S R L R V S A T F W Q N P R N H F R C Q V Q F Y G L S E N D E W T Q D R A K P V T Q I V S A E A W G R A D C G F T S V S Y Q Q G V L S A T I L Y E I L L G K A T L Y A V L V S A L V L M A M V K R K D F G S	30 40

【表 1 - 16】

98	追加のC末端G Sを有するTC R 1 8 1 6 8 β 鎖ヒト完全長 配列	QKPSRDICQRGTSLTIQCQVDSQVTMM FWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYES GFVIDKFPISRPNLTFSTLTVDNSMSPE DSSIYLCVGAGVTDTQYFGPGTRLT VLEDLNKVFPPPEAVFEPSEAEISHTQ KATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEV HSGVSTDPLKEQPALNDSDRYCLSSR LRVSATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSEN DEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGF TSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYA VLVSALVLMAMVKRKDSRGGS	10
99	切断後に追加の C末端フーリン 残基を有するT CR 1 8 1 6 8 β 鎖ヒト完全長 配列	QKPSRDICQRGTSLTIQCQVDSQVTMM FWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYES GFVIDKFPISRPNLTFSTLTVDNSMSPE DSSIYLCVGAGVTDTQYFGPGTRLT VLEDLNKVFPPPEAVFEPSEAEISHTQ KATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEV HSGVSTDPLKEQPALNDSDRYCLSSR LRVSATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSEN DEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGF TSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYA VLVSALVLMAMVKRKDFRAKR	20
100	切断後に追加の C末端フーリン 残基を有するT CR 1 8 1 6 8 β 鎖ヒト完全長 配列	QKPSRDICQRGTSLTIQCQVDSQVTMM FWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYES GFVIDKFPISRPNLTFSTLTVDNSMSPE DSSIYLCVGAGVTDTQYFGPGTRLT VLEDLNKVFPPPEAVFEPSEAEISHTQ KATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEV HSGVSTDPLKEQPALNDSDRYCLSSR LRVSATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSEN DEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGF TSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYA VLVSALVLMAMVKRKDSRGRAKR	30 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	QKPSRDICQRGTSLTIQCQVDSQVTMM FWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYES GFVIDKFPISRPNLTFSTLTVDNSMSPE DSSIYLCVGGAGVTDTQYFGPGTRLT VLEDLNKVFPPPEVAVFEPSEAEISHTQ KATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEV HSGVSTDPLKEQPALNDSRYCLSSR LRVSATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSEN DEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGF TSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYA VLVSALVLMAMVKRKDFRGSGATNFSL KQAGDVEENPG	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	QKPSRDICQRGTSLTIQCQVDSQVTMM FWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYES GFVIDKFPISRPNLTFSTLTVDNSMSPE DSSIYLCVGGAGVTDTQYFGPGTRLT VLEDLNKVFPPPEVAVFEPSEAEISHTQ KATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEV HSGVSTDPLKEQPALNDSRYCLSSR LRVSATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSEN DEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGF TSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYA VLVSALVLMAMVKRKDSRGRA	20
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	QKPSRDICQRGTSLTIQCQVDSQVTMM FWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYES GFVIDKFPISRPNLTFSTLTVDNSMSPE DSSIYLCVGGAGVTDTQYFGPGTRLT VLEDLNKVFPPPEVAVFEPSEAEISHTQ KATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEV HSGVSTDPLKEQPALNDSRYCLSSR LRVSATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSEN DEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGF TSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYA VLVSALVLMAMVKRKDFGSGATNFSL KQAGDVEENPG	30

40

20

30

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	QKPSRDICQRGTSLTIQCQVDSQVTMM FWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYES GFVIDKFPISRPNLTFSTLTVDNSMSPE DSSIYLCGVGGAGVTDTQYFGPGTRLT VLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQ KATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEV HSGVSTDPLQPLKEQPALNDSRYCLSSR LRVSATFWQNPRLNFRCQVQFYGLSEN DEWTQDRAKPVQTQIVSAEAWGRADCGF TSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYA VLVSALVLMAMVKRKDSRGSGATNFS LLKQAGDVEENPG	10
105	TCR0002 α 鎖ヒト完全長 配列	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVS GNPYLFWYVQYPNRGLQFLKYITGDN LVKGSGFEAEFNKSQTSFHLKKPSAL VSDSALYFCAVRDIKSGAGSYQLTFGK GTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSD KSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSVDVYITD KTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFAC ANAFNNSIIIPEDTFFPSPESSCDVKLV EKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLKV AGFNLMLTRLWSS	20
106	追加のC-末端 GSを有するT CR0002 α 鎖ヒト完全長 配列	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVS GNPYLFWYVQYPNRGLQFLKYITGDN LVKGSGFEAEFNKSQTSFHLKKPSAL VSDSALYFCAVRDIKSGAGSYQLTFGK GTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSD KSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSVDVYITD KTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFAC ANAFNNSIIIPEDTFFPSPESSCDVKLV EKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLKV AGFNLMLTRLWSSGS	30 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	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 I K 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 K V A G F N L L M T L R L W S S R A K R	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	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 I K 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 K V A G F N L L M T L R L W S S R A	20
109	切断後に追加の C末端P 2 A残 基を有するTC R0002 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 I K 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 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	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 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 K V A G F N L L M T L R L W S S	20
112	切断後に追加のC末端フーリン残基を有する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 K V A G F N L L M T L R L W S S R A K R	30 40

【表 1 - 21】

113	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 K V A G F N L L M T L R L W S S R A	10
114	切断後に追加の C末端P 2 A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 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
115	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 K V A G F N L L M T L R L W S S	30 40

【表1-22】

116	切断後に追加の C末端フーリン 残基を有するT CR0018 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 K V A G F N L L M T L R L W S S R A K R	10
117	切断後に追加の C末端フーリン 残基を有するT CR0018 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 K V A G F N L L M T L R L W S S R A	20
118	切断後に追加の C末端P2A残 基を有するTC R0018 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 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	30 40

【表 1 - 2 3】

120	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 K V A G F N L L M T L R L W S S	10
121	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 K V A G F N L L M T L R L W S S R A K R	20
122	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 K V A G F N L L M T L R L W S S R A	30 40

【表 1 - 24】

123	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 K V A G F N L L M T L R L W S S G G A T N F S L L K Q A G D V E E N P G	10
125	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 K V A G F N L L M T L R L W S S	20
126	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 K V A G F N L L M T L R L W S S R A K R	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	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 K V A G F N L L M T L R L W S S R A	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	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 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
408	TCR0038 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 V A 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 K V A G F N L L M T L R L W S S	30 40

【表1-26】

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	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVS GNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN LVKGSGFEAEFNKSQTSHLKKPSAL VSDSALYFCAVRDVASGAGSYQLTFGK GTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSD KSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITD KTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKDFAC ANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLV EKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLKV AGFNLLMTLRLWSSRAKR
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	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVS GNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN LVKGSGFEAEFNKSQTSHLKKPSAL VSDSALYFCAVRDVASGAGSYQLTFGK GTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSD KSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITD KTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKDFAC ANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLV EKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLKV AGFNLLMTLRLWSSRA
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	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVS GNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN LVKGSGFEAEFNKSQTSHLKKPSAL VSDSALYFCAVRDVASGAGSYQLTFGK GTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSD KSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITD KTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKDFAC ANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLV EKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLKV AGFNLLMTLRLWSSGSGATNFSLLKQA GDVEENPG

10

20

30

40

【表 1 - 27】

412	TCR0070 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 A T V D 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 K V A G F N L L M T L R L W S S
413	切断後に追加のC末端フーリン残基を有するTCR0070 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 A T V D 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 K V A G F N L L M T L R L W S S R A K R
414	切断後に追加のC末端フーリン残基を有するTCR0070 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 A T V D 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 K V A G F N L L M T L R L W S S R A

10

20

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	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVS GNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN LVKGSGFEAEFNKSQTSHLKKPSAL VSDSALYFCAVRELYSATVDYQLTFGK GTKLSVIIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSD KSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITD KTVLDMRSMDFKNSAVAWSNKSDFAC ANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLV EKSFETDTNLNFQNL SVIGFRILLKV AGFNL LMTLRLWSSGGATNFSLLKQA GDVEENPG
130	二重P2A-T 2Aペプチド	ATNFSLLKQAGDVEENPGPEGRGSLLT CGDVEENPGP
131	フーリン切断部 位	R X 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)
132	フーリン切断部 位	RAKRS
133	フーリン切断部 位	R X 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
135	Those a signaウ イルス2Aペプ チド(T2A)	GSGEGRGSLLTCGDVEENPGP
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

10

20

30

40

【表 1 - 29】

138	細胞質多角体病 ウイルス 2Aペ プチド (B m C P V 2A)	G S G D V F R S N Y D L L K L C G D I E S N P G P
139	B. mori 軟 化病ウイルス 2 Aペプチド (B m I F V 2 A)	G S G T L T R A K I E D E L I R A G I E S N P G P
140	二重P 2A-T 2Aペプチド	G S G A T N F S L L K Q A G D V E E N P G P G S G E G R G S L L T C G D V E E N P G P
141	追加のC末端G S を有するTC R 18168 α 鎖-フーリン 切断部位-P 2 A切断部位-T CR 18168 β 鎖配列 (リ ーダー配列は太字 である)	MASAPISMLAMLFTLSQLRAQSVAQPEDQVNVAEGNPLT VKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGS YGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCAVRELYSGAG SYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLF TDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKNSAVA WSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLNFQNLQVIGFRILLKVAGFNLLMTLRLWSSRAKRSG SGATNFSLLKQAGDVEENPGPMLSLLLLLGLGSVFSAVI SQKPSRDICQRGTSLTIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLT LIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTSTLTVSNMSPED SSIYLCVGAGVTDTQYFGPGTRLTVLEDLNKVFPPPEVAV FEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELWWVNGKEVH SGVSTDPPQLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPURNHF RCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGF TSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVK RKDFGS
142	TCR 1816 8 α 鎖-P 2 A切断部位-T CR 18168 β 鎖配列 (リーダー配列 は太字である)	MASAPISMLAMLFTLSQLRAQSVAQPEDQVNVAEGNPLT VKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGS YGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCAVRELYSGAG SYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLF TDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKNSAVA WSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLNFQNLQVIGFRILLKVAGFNLLMTLRLWSSSGSGATN FSLLKQAGDVEENPGPMLSLLLLLGLGSVFSAVISQKPS RDICQRGTSLTIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTIA NQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTSTLTVSNMSPEDSSIY CSVGGAGVTDTQYFGPGTRLTVLEDLNKVFPPPEVAVFEPSE AEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELWWVNGKEVHSGVST DPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPURNHFRCQV QFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVS YOOGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF

10

20

30

40

【表1-30】

143	追加のC末端G Sを有するT C R 1 8 1 6 8 α 鎖-P 2 A切 断部位-T C R 1 8 1 6 8 β 鎖配列 (リーダー配列 は太字である)	MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCAVRELYSGAGSYQLTFGKGTLKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLNVIGFRILLKVAGFNLLMTLRLWSSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMLSLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTSLTIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATA NQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTNSTLTVSNMSPEDSSIYLCSVGGAGVTDTQYFGPGRTRTVLEDLNKVFPPPEAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFPDHVELWWVNGKEVHSVSTDPAQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPBNHFRCCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDFRAKRSRGSGATNFSSLKQAGDVEENPGPMSAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCAVRELYSGAGSYQLTFGKGTLKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLNVIGFRILLKVAGFNLLMTLRLWSSGS
146	T C R 1 8 1 6 8 β 鎖-フー リン切断部位- P 2 A切断部位 - T C R 1 8 1 6 8 α 鎖配列 (リーダー配列 は太字である)	MLSLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTSLTIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATA NQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTNSTLTVSNMSPEDSSIYLCSVGGAGVTDTQYFGPGRTRTVLEDLNKVFPPPEAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFPDHVELWWVNGKEVHSVSTDPAQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPBNHFRCCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDFRAKRSRGSGATNFSSLKQAGDVEENPGPMSAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCAVRELYSGAGSYQLTFGKGTLKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLNVIGFRILLKVAGFNLLMTLRLWSS
147	追加のC末端G Sを有するT C R 1 8 1 6 8 β 鎖-フーリン 切断部位-P 2 A切断部位-T C R 1 8 1 6 8 α 鎖配列(リ ー ダ ー 配 列 は 太 字 で ある)	MLSLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTSLTIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATA NQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTNSTLTVSNMSPEDSSIYLCSVGGAGVTDTQYFGPGRTRTVLEDLNKVFPPPEAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFPDHVELWWVNGKEVHSVSTDPAQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPBNHFRCCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDFRAKRSRGSGATNFSSLKQAGDVEENPGPMSAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCAVRELYSGAGSYQLTFGKGTLKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLNVIGFRILLKVAGFNLLMTLRLWSSGS

10

20

30

40

【表 1 - 31】

148	T C R 1 8 1 6 8 β鎖-P 2 A切断部位-T C R 1 8 1 6 8 α鎖配列 (リーダー配列 は太字である)	MLSLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDIQRGTSLTIQCQVD SQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGEATYESGFVIDKF PISRPNLTFSTLTVPNMSPEDSSIYLCSVGGAGVTDTQYFGP GTRLTVELDNLKVFPPEAVFEPSEAEISHTQKATLVCLAT GFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPLKEQPALNDSR YCLSSRLRVSATFWQNPRNHRCQVQFYGLSENDEWTQD RAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILL GKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDFGSGATNFSLLKQAGD VEENPGPMASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVN AEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITG DNLVKGSYGFEEAFNKSQTSHLKKPSALVSDSALYFCAV RELYSGAGSYQLTFGKGTKLVIPNIQNPDAVYQLRDSKS SDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDF KSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKL VEKSFETDTNLNFQNLIGFRILLKVAAGFNLLMTRLWS S
149	追加のC末端G Sを有するT C R 1 8 1 6 8 β鎖-P 2 A切 断部位-T C R 1 8 1 6 8 α 鎖配列 (リーダー配列 は太字である)	MLSLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDIQRGTSLTIQCQVD SQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGEATYESGFVIDKF PISRPNLTFSTLTVPNMSPEDSSIYLCSVGGAGVTDTQYFGP GTRLTVELDNLKVFPPEAVFEPSEAEISHTQKATLVCLAT GFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPLKEQPALNDSR YCLSSRLRVSATFWQNPRNHRCQVQFYGLSENDEWTQD RAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILL GKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDFGSGATNFSLLKQAGD VEENPGPMASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVN AEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITG DNLVKGSYGFEEAFNKSQTSHLKKPSALVSDSALYFCAV RELYSGAGSYQLTFGKGTKLVIPNIQNPDAVYQLRDSKS SDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDF KSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKL VEKSFETDTNLNFQNLIGFRILLKVAAGFNLLMTRLWS SGS
152	最適化されたN 末端リーダー配 列を有するT C R 1 8 1 6 8 β鎖-フーリン 切断部位-P 2 A切断部位-T C R 1 8 1 6 8 α鎖配列(リー ダ-配列は太字 である)	MKSVLLTTLLVPAHLVAAVISQKPSRDIQRGTSLTIQC QVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGEATYESGFVI DKFPISRPNLTFSTLTVPNMSPEDSSIYLCSVGGAGVTDTQY FGPGTRLTVELDNLKVFPPEAVFEPSEAEISHTQKATLVCL ATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPLKEQPALNDS RYCLSSRLRVSATFWQNPRNHRCQVQFYGLSENDEWTQ DRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEIL LGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDFRAKRSQSGATNFSL LKQAGDVEENPGPMASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQP EDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQF LLKYITGDNLVKGSYGFEEAFNKSQTSHLKKPSALVSDSA LYFCAVRELYSGAGSYQLTFGKGTKLVIPNIQNPDAVYQ LRDSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPE SSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLIGFRILLKVAAGFNLL MTLRLWSS

10

20

30

40

【表 1 - 3 2】

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G Sを有するTCR18 168 β鎖-フーリン切断部位-P2A切断部位-TCR1 8168 α鎖配列(リーダー配列は太字である)	MKSVLLTLLVPAHLVAAVISQKPSRDIQRGTSLTIQC QVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIA TANQGSEATYESGFVI DKFPISRPNLTSTLTNSMSPEDSSIYLCVGGAGVTDTQY FGPGTRLTVLEDLNKVFPPPEAVFEPSEAEISHTQKATLVCL ATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPLKEQPALNDS RYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCCQVQFYGLSENDEWTQ DRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEIL LGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDFRSGATNFSL LKQAGDVEENPGPMASAPISMMLFTLSGLRAQSVAQP EDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQF LLKYITGDNLVKGSYGFEEAFNKSQTSHLKKPSALVSDSA LYFCARRELYSGAGSYQLTFGKGTKLVIPNIQNPDPAVYQ LRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLD MRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNIIPEDTFFPSPE SSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLIGFRILLKVAGFNLL MTLRLWSSGS	10
154	最適化されたN 末端リーダー配列を有するTCR18168 β鎖-P2A切断部位-TCR1 18168 α鎖配列(リーダー配列は太字である)	MKSVLLTLLVPAHLVAAVISQKPSRDIQRGTSLTIQC QVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIA TANQGSEATYESGFVI DKFPISRPNLTSTLTNSMSPEDSSIYLCVGGAGVTDTQY FGPGTRLTVLEDLNKVFPPPEAVFEPSEAEISHTQKATLVCL ATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPLKEQPALNDS RYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCCQVQFYGLSENDEWTQ DRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEIL LGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDFRSGATNFSL LKQAGDVEENPGPMASAPISMMLFTLSGLRAQSVAQP EDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQF LLKYITGDNLVKGSYGFEEAFNKSQTSHLKKPSALVSDSA LYFCARRELYSGAGSYQLTFGKGTKLVIPNIQNPDPAVYQ LRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLD MRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNIIPEDTFFPSPE SSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLIGFRILLKVAGFNLL MTLRLWSSGS	20
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G Sを有するTCR18 168 β鎖-P2A切断部位-TCR181 68 α鎖配列(リーダー配列は太字である)	MKSVLLTLLVPAHLVAAVISQKPSRDIQRGTSLTIQC QVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIA TANQGSEATYESGFVI DKFPISRPNLTSTLTNSMSPEDSSIYLCVGGAGVTDTQY FGPGTRLTVLEDLNKVFPPPEAVFEPSEAEISHTQKATLVCL ATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPLKEQPALNDS RYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCCQVQFYGLSENDEWTQ DRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEIL LGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDFRSGATNFSL LKQAGDVEENPGPMASAPISMMLFTLSGLRAQSVAQP EDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQF LLKYITGDNLVKGSYGFEEAFNKSQTSHLKKPSALVSDSA LYFCARRELYSGAGSYQLTFGKGTKLVIPNIQNPDPAVYQ LRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLD MRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNIIPEDTFFPSPE SSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLIGFRILLKVAGFNLL MTLRLWSSGS	30

【表1 - 33】

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 YGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCAVRDIKGAG SYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLF TDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKNSAVA WSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLNFQNLIVIGFRILLKVAGFNLLMTRLWSSRAKRSG SGATNFSLLKQAGDVEENPGPMLSLLLLLGLGSVFSAVI SQKPSRDIQCQRGTSLTIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLT LIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVDNMSPED SSIYLCVGAGVTDTQYFGPGTRLTLEDLNKVFPPPEAV FEPSEAEISHTQKATLVC LATGFFPDHVELSWWVNGKEVH SGVSTDPPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHF RCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADC TSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVK RKDF
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 YGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCAVRDIKGAG SYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLF TDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKNSAVA WSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLNFQNLIVIGFRILLKVAGFNLLMTRLWSSRAKRSG SGATNFSLLKQAGDVEENPGPMLSLLLLLGLGSVFSAVI SQKPSRDIQCQRGTSLTIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLT LIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVDNMSPED SSIYLCVGAGVTDTQYFGPGTRLTLEDLNKVFPPPEAV FEPSEAEISHTQKATLVC LATGFFPDHVELSWWVNGKEVH SGVSTDPPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHF RCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADC TSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVK RKDFGS
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 YGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCAVRDIKGAG SYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLF TDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKNSAVA WSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLNFQNLIVIGFRILLKVAGFNLLMTRLWSSSGSGATN FSLLKQAGDVEENPGPMLSLLLLLGLGSVFSAVISQKPS RDICQRGTSLTIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATA NQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVDNMSPEDSSIYL CSVGGAGVTDTQYFGPGTRLTLEDLNKVFPPPEAVFEPSE AEISHTQKATLVC LATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVST DPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQV QFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADC GFTSVS YQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRDF

10

20

30

40

【表1-34】

161	追加のC末端G Sを有するT C R 0 0 0 2 α 鎖-P 2 A切断 部位-T C R 0 0 0 2 β鎖配 列 (リーダー配列 は太字である)	<p>MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCAVRDIKGAGSYQLTFGKGTLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVGFRILLKVAGFNLLMTLRLWSSSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMLSLLLLLLGGSVFSAVISQKPSRDICQRGTSLTIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSVLTVSNMSPEDSSIYLCSVGGAGVTDTQYFGPGRTRLTVLEDLNKVFPPPEAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPPQLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRLFHRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDFRAKRSRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMAIASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCAVRDIKGAGSYQLTFGKGTLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVGFRILLKVAGFNLLMTLRLWSSGS</p>
164	T C R 0 0 0 2 β鎖-フーリン 切断部位-P 2 A切断部位-T C R 0 0 0 2 α鎖配列 (リー ダー配列は太字 である)	<p>MLSLLLLLGGSVFSAVISQKPSRDICQRGTSLTIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSVLTVSNMSPEDSSIYLCSVGGAGVTDTQYFGPGRTRLTVLEDLNKVFPPPEAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPPQLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRLFHRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDFRAKRSRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMAIASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCAVRDIKGAGSYQLTFGKGTLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVGFRILLKVAGFNLLMTLRLWSSGS</p>
165	追加のC末端G Sを有するT C R 0 0 0 2 β 鎖-フーリン切 断部位-P 2 A 切断部位-T C R 0 0 0 2 α 鎖配列 (リーダ ー配列は太字で ある)	<p>MLSLLLLLGGSVFSAVISQKPSRDICQRGTSLTIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSVLTVSNMSPEDSSIYLCSVGGAGVTDTQYFGPGRTRLTVLEDLNKVFPPPEAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPPQLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRLFHRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDFRAKRSRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMAIASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCAVRDIKGAGSYQLTFGKGTLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVGFRILLKVAGFNLLMTLRLWSSGS</p>

10

20

30

40

【表1-35】

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)	MLSLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTSLTIQCQVD SQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVIDKF PISRPNLTFSTLTVPNMSPEDSSIYLCSVGAGVTDTQYFGP GTRLTLEDLNKVFPPPEAVFEPSEAEISHTQKATLVCLAT GFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPLKEQPALNDSR YCLSSRLRVSATFWQNPQRNFRCQVQFYGLSENDEWTQD RAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILL GKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDFGSGATNFSLLKQAGD VEENPGPMASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVN AEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLKYITG DNLVKGSYGFEEAFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCAV RDIKGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKS SDKSVCLTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDF KSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKL VEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLKVAGFNLLMTRLWS S
167	追加のC末端GSを有するTCR0002 β鎖-P2A切断部位-TCR0002 α鎖配列 (リーダー配列は太字である)	MLSLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTSLTIQCQVD SQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVIDKF PISRPNLTFSTLTVPNMSPEDSSIYLCSVGAGVTDTQYFGP GTRLTLEDLNKVFPPPEAVFEPSEAEISHTQKATLVCLAT GFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPLKEQPALNDSR YCLSSRLRVSATFWQNPQRNFRCQVQFYGLSENDEWTQD RAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILL GKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDFGSGATNFSLLKQAGD VEENPGPMASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVN AEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLKYITG DNLVKGSYGFEEAFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCAV RDIKGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKS SDKSVCLTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDF KSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKL VEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLKVAGFNLLMTRLWS SGS
170	最適化されたN末端リーダー配列を有するTCR0002 β鎖-フーリン切断部位-P2A切断部位-TCR0002 α鎖配列(リーダー配列は太字である)	MKSVLLLTLLVPAHLVAAVISQKPSRDICQRGTSLTIQC QVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVI DKFPISRPNLTFSTLTVPNMSPEDSSIYLCSVGAGVTDTQY FGPGTRLTLEDLNKVFPPPEAVFEPSEAEISHTQKATLVCL ATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPLKEQPALNDS RYCLSSRLRVSATFWQNPQRNFRCQVQFYGLSENDEWTQ DRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEIL LGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDFRAKRSGSGATNFSL LKQAGDVEENPGPMASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQP EDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQF LLKYITGDLVKGSYGFEEAFNKSQTSFHLKKPSALVSDSA LYFCAVRDIKGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQ LRDSKSSDKSVCLTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLD MRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPE SSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLKVAGFNLL MTRLWSS

10

20

30

40

【表1-36】

171	最適化されたN 末端リーダー配列および追加のC末端G Sを有するTCR00 O2 β鎖-フーリン切断部位 -P2A切断部位-TCR00 O2 α鎖配列 (リーダー配列は太字である)	MKSVLLTTLLVPAHLVAAVISQKPSRDIQRGTSLT QC QVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVI DKFPISRPNLTFSTLTNSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTDTQY FGPGTRLTLEDLNKVFPPPEAVFEPSEAEISHTQKATLVCL ATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDQPQLKEQPALNDS RYCLSSRLRVSATFWQNPQRNFRCQVQFYGLSENDEWTQ DRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEIL LGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDFRGSGATNFSLLKQAG DVEENPGPMASAPISMAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVN VAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYIT GDNLVKGSYGFEEAFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCA VRDIKSGAGSYQLTGFKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSK SSDKSVCCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMSRD FKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVK LVEKSFETDTNLNFQNLIGFRILLKVAGFNLLMTLRLW SS
172	最適化されたN 末端リーダー配列を有するTCR0002 β鎖-P2A切断部位-TCR00 O02 α鎖配列 (リーダー配列は太字である)	MKSVLLTTLLVPAHLVAAVISQKPSRDIQRGTSLT QC QVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVI DKFPISRPNLTFSTLTNSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTDTQY FGPGTRLTLEDLNKVFPPPEAVFEPSEAEISHTQKATLVCL ATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDQPQLKEQPALNDS RYCLSSRLRVSATFWQNPQRNFRCQVQFYGLSENDEWTQ DRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEIL LGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDFRGSGATNFSLLKQAG DVEENPGPMASAPISMAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVN VAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYIT GDNLVKGSYGFEEAFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCA VRDIKSGAGSYQLTGFKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSK SSDKSVCCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMSRD FKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVK LVEKSFETDTNLNFQNLIGFRILLKVAGFNLLMTLRLW SS
173	最適化されたN 末端リーダー配列および追加のC末端G Sを有するTCR00 O2 β鎖-P2A切断部位-TCR0002 α鎖配列 (リーダー配列は太字である)	MKSVLLTTLLVPAHLVAAVISQKPSRDIQRGTSLT QC QVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVI DKFPISRPNLTFSTLTNSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTDTQY FGPGTRLTLEDLNKVFPPPEAVFEPSEAEISHTQKATLVCL ATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDQPQLKEQPALNDS RYCLSSRLRVSATFWQNPQRNFRCQVQFYGLSENDEWTQ DRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEIL LGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDFRGSGATNFSLLKQAG DVEENPGPMASAPISMAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVN VAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYIT GDNLVKGSYGFEEAFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCA VRDIKSGAGSYQLTGFKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSK SSDKSVCCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMSRD FKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVK LVEKSFETDTNLNFQNLIGFRILLKVAGFNLLMTLRLW SS

10

20

30

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 VKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGS YGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCAVRDLFTGAG SYQLTFGKGTLVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLF TDFDSQTNVSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVA WSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLFQNLNVIGFRILLKVAGFNLLMTLRLWSSRAKRSG SGATNFSLLKQAGDVEENPGPMLSLLLLLLGLGSVFSAVI SQKPSRDICQRGTSLTIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLT LIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTSTLTVSNMSPED SSIYLCVGAGVDTQYFGPGTRLTLEDLNKVFPPAVE FEPSEAEISHTQKATLVC LATGFPDHVELSWWVNGKEVH SGVSTDQPQLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHF RCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGF TSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVK RKDF
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 VKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGS YGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCAVRDLFTGAG SYQLTFGKGTLVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLF TDFDSQTNVSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVA WSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLFQNLNVIGFRILLKVAGFNLLMTLRLWSSRAKRSG SGATNFSLLKQAGDVEENPGPMLSLLLLLLGLGSVFSAVI SQKPSRDICQRGTSLTIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLT LIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTSTLTVSNMSPED SSIYLCVGAGVDTQYFGPGTRLTLEDLNKVFPPAVE FEPSEAEISHTQKATLVC LATGFPDHVELSWWVNGKEVH SGVSTDQPQLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHF RCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGF TSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVK RKDFGS
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 VKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGS YGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCAVRDLFTGAG SYQLTFGKGTLVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLF TDFDSQTNVSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVA WSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLFQNLNVIGFRILLKVAGFNLLMTLRLWSSGSGATN FSLLKQAGDVEENPGPMLSLLLLLLGLGSVFSAVISQKPS RDICQRGTSLTIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTIA NQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTSTLTVSNMSPEDSSIYL CSVGGAGVDTQYFGPGTRLTLEDLNKVFPPAVE AEISHTQKATLVC LATGFPDHVELSWWVNGKEVHSGVST DPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFCQV QFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSV YQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRDF

10

20

30

40

【表1-38】

179	追加のC末端G Sを有するT C R 0 0 1 4 α 鎖-P 2 A切断 部位-T C R O 0 1 4 β鎖配 列 (リーダー配列 は太字である)	MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNVAEGNPLT VKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLKYITGDNLVKGS YGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCAVRDLFTGAG SYQLTFGKGTLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLF TDFDSQTNSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVA WSNKSDFAACANAFNNSIIPEDTFFPSESSCDVKLVEKSFET DTNLFQNLNVIGFRILLKVAGFNLLMTLRLWSSSGSGATN FSLLKQAGDVEENPGPMLSLLLLLLGGSVFSAVISQKPS RDICQRGTSLTIQCQVDSQVTMMFWYRQPGQSLTLIATA NQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTNSTLTIVSNMSPEDSSIYL CSVGGAGVTDTQYFGPGTRLTIVLEDLNKVFPPPEAVFEPSE AEISHTQKATLVCLATGFPDHVELSWWVNGKEVHGVST DPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPBNHFRCQV QFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCFTSVS YQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRDKF GS
182	T C R 0 0 1 4 β鎖-フーリン 切断部位-P 2 A切断部位-T C R 0 0 1 4 α鎖配列(リーダー配列は太字である)	MLSLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTSLTIQCQVD SQVTMMFWYRQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVIDKF PISRPNLTNSTLTIVSNMSPEDSSIYLCSVGGAGVTDTQYFGP GTRLTIVLEDLNKVFPPPEAVFEPSEAEISHTQKATLVCLAT GFPDHVELSWWVNGKEVHGVSTDPPQLKEQPALNDSR YCLSSRLRVSATFWQNPBNHFRCQVQFYGLSENDEWTQD RAKPVTQIVSAEAWGRADCFTSVSYQQGVLSATILYEILL GKATLYAVLVSALVLMAMVKRDKFRAKRGSGATNFSLL KQAGDVEENPGPMAIASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPE DQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFL LKYITGDNLVKGSYGFEEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSAL YFCAVRDLFTGAGSYQLTFGKGTLSVIPNIQNPDPAVYQL RDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNSQSKDSDVYITDKTVLDM RSMDFKSNSAVAWSNKSDFAACANAFNNSIIPEDTFFPSESS CDVKLVEKSFETDTNLFQNLNVIGFRILLKVAGFNLLMT LRLWSS
183	追加のC末端G Sを有するT C R 0 0 1 4 β 鎖-フーリン切 断部位-P 2 A 切断部位-T C R 0 0 1 4 α 鎖配列(リーダ ー配列は太字で ある)	MLSLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTSLTIQCQVD SQVTMMFWYRQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVIDKF PISRPNLTNSTLTIVSNMSPEDSSIYLCSVGGAGVTDTQYFGP GTRLTIVLEDLNKVFPPPEAVFEPSEAEISHTQKATLVCLAT GFPDHVELSWWVNGKEVHGVSTDPPQLKEQPALNDSR YCLSSRLRVSATFWQNPBNHFRCQVQFYGLSENDEWTQD RAKPVTQIVSAEAWGRADCFTSVSYQQGVLSATILYEILL GKATLYAVLVSALVLMAMVKRDKFRAKRGSGATNFSLL KQAGDVEENPGPMAIASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPE DQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFL LKYITGDNLVKGSYGFEEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSAL YFCAVRDLFTGAGSYQLTFGKGTLSVIPNIQNPDPAVYQL RDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNSQSKDSDVYITDKTVLDM RSMDFKSNSAVAWSNKSDFAACANAFNNSIIPEDTFFPSESS CDVKLVEKSFETDTNLFQNLNVIGFRILLKVAGFNLLMT LRLWSSGS

10

20

30

40

【表1-39】

184	TCR0014 β鎖-P2A切 断部位-TCR 0014 α鎖 配列 (リーダー配列 は太字である)	MLSLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDIQRGTSLTIQCQVD SQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVIDKF PISRPNLTFSTLTVPNMSPEDSSIYLCVGAGVTDTQYFGP GTRLTVELEDLNKVFPPPEAVFEPSEAEISHTQKATLVCLAT GFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPLKEQPALNDSR YCLSSRLRVSATFWQNPWNHFRQVQFYGLSENDEWTQD RAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILL GKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDFGSGATNFSLLKQAGD VEENPGPMASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVN AEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLKYITG DNLVKGSYGFEEAFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCAV RDLTGAGSYQLTFGKTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKS SDKSVCLFTDFDSQTNVSKDSDVYITDKTVLDMRSMDF KSNSAVAWSNKDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKL VEKSFETDTNLNFQNLIGFRILLKVAGFNLLMTLRLWS S
185	追加のC末端G S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)	MLSLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDIQRGTSLTIQCQVD SQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVIDKF PISRPNLTFSTLTVPNMSPEDSSIYLCVGAGVTDTQYFGP GTRLTVELEDLNKVFPPPEAVFEPSEAEISHTQKATLVCLAT GFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPLKEQPALNDSR YCLSSRLRVSATFWQNPWNHFRQVQFYGLSENDEWTQD RAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILL GKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDFGSGATNFSLLKQAGD VEENPGPMASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVN AEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLKYITG DNLVKGSYGFEEAFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCAV RDLTGAGSYQLTFGKTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKS SDKSVCLFTDFDSQTNVSKDSDVYITDKTVLDMRSMDF KSNSAVAWSNKDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKL VEKSFETDTNLNFQNLIGFRILLKVAGFNLLMTLRLWS SGS
188	最適化されたN 末端リーダー配 列を有する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)	MKSVLLTTLLVPAHLVAAVISQKPSRDIQRGTSLTIQC QVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVI DKFPISRPNLTFSTLTVPNMSPEDSSIYLCVGAGVTDTQY FGPGTRLTVELEDLNKVFPPPEAVFEPSEAEISHTQKATLVCL ATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPLKEQPALNDS RYCLSSRLRVSATFWQNPWNHFRQVQFYGLSENDEWTQ DRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEIL LGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDFRAKRSGSGATNFSL LKQAGDVEENPGPMASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQP EDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQF LLKYITGDNLVKGSYGFEEAFNKSQTSFHLKKPSALVSDSA LYFCAVRDLFTGAGSYQLTFGKTKLSVIPNIQNPDPAVYQ LRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSKDSDVYITDKTVLD MRSMDFKSNSAVAWSNKDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPE SSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLIGFRILLKVAGFNLL MTLRLWSS

10

20

30

40

【表1-40】

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G S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)	MKSVLLLTLLVPAHLVAAVISQKPSRDIQRGTSLTIQC QVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVI DKFPISRPNLTSTLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTDTQY FGPGTRLTLEDLNKVFPPEAVFEPSEAEISHTQKATLVCL ATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDQPQLKEQPALNDS RYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCCQVQFYGLSENDEWTQ DRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEIL LGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDFRSGSGATNFSL LKQAGDVEENPGPMASAPISMMLFTSGLRAQSVAQP EDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQF LLKYITGDNLVKGSYGFEEAFNKSQTSHLKKPSALVSDSA LYFCAVRDLFTGAGSYQLTFGKGTKLVIPNIQNPDPAVYQ LRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSVDYITDKTVLD MRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPE SSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLIGFRILLKVAGFNLL MTLRLWSSGS
190	最適化されたN 末端リーダー配列を有するTCR00 14 β鎖-P2A切断部位-TCR00 014 α鎖配列 (リーダー配列は太字である)	MKSVLLLTLLVPAHLVAAVISQKPSRDIQRGTSLTIQC QVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVI DKFPISRPNLTSTLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTDTQY FGPGTRLTLEDLNKVFPPEAVFEPSEAEISHTQKATLVCL ATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDQPQLKEQPALNDS RYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCCQVQFYGLSENDEWTQ DRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEIL LGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDFRSGSGATNFSL KQAGDVEENPGPMASAPISMMLFTSGLRAQSVAQP EDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQF LLKYITGDNLVKGSYGFEEAFNKSQTSHLKKPSALVSDA LYFCAVRDLFTGAGSYQLTFGKGTKLVIPNIQNPDPAVYQ LRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSVDYITDKTVLD MRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPE SSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLIGFRILLKVAGFNLL MTLRLWSSGS
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G Sを有するTCR00 14 β鎖-P2A切断部位-TCR00 14 α鎖配列 (リーダー配列は太字である)	MKSVLLLTLLVPAHLVAAVISQKPSRDIQRGTSLTIQC QVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVI DKFPISRPNLTSTLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTDTQY FGPGTRLTLEDLNKVFPPEAVFEPSEAEISHTQKATLVCL ATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDQPQLKEQPALNDS RYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCCQVQFYGLSENDEWTQ DRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEIL LGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDFRSGSGATNFSL KQAGDVEENPGPMASAPISMMLFTSGLRAQSVAQP EDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQF LLKYITGDNLVKGSYGFEEAFNKSQTSHLKKPSALVSDA LYFCAVRDLFTGAGSYQLTFGKGTKLVIPNIQNPDPAVYQ LRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSVDYITDKTVLD MRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPE SSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLIGFRILLKVAGFNLL MTLRLWSSGS

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）	MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSGYFEEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCAVRDLSDGA GSYQLTGFKGKGTLSVIPNIQNPDAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNL SVIGFRILLKVAGFNLLMTLRLWSSRAKRSGSGATNFSL LKQAGDVEENPGPMLSLLLLLGLGSVFSAVI SQKPSRDICQRGTSLTIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIA TANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLT VSNMSPEDSSIYLCSVGGAGVTDQYFGPGTRLT VLEDLNKVFPP EVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFPDHVEL WWVNGKEVH SGVSTD PQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSA TFWQNPRNH RCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPTQIV SAEAWGRADCGF TSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMV RKDF
196	TCR0018 α鎖-P2 A切 断部位-T C R 0018 β鎖 配列 (リーダー配列 は太字である)	MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSGYFEEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCAVRDLSDGA GSYQLTGFKGKGTLSVIPNIQNPDAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNL SVIGFRILLKVAGFNLLMTLRLWSSSGSGATNFSL LKQAGDVEENPGPMLSLLLLLGLGSVFSAVI SQKPSRDICQRGTSLTIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIA TANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLT VSNMSPEDSSIYLCSVGGAGVTDQYFGPGTRLT VLEDLNKVFPP EVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFPDHVEL WWVNGKEVH SGVSTD PQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSA TFWQNPRNH RCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPTQIV SAEAWGRADCGFTSVS YQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMV RKDF
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）	MLSLLLLLGLGSVFSAVI SQKPSRDICQRGTSLTIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIA TANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLT VSNMSPEDSSIYLCSVGGAGVTDQYFGPGTRLT VLEDLNKVFPP EVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFPDHVEL WWVNGKEVH SGVSTD PQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSA TFWQNPRNH RCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPTQIV SAEAWGRADCGFTSVS YQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMV RKDF

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)	MLSLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDIQRGTSLTIQCQVD SQVTMMFWYRQQPGQSLTLIA TANQGSEATYESGFVIDKF PISRPNLTFSTLT VSNMSPEDSSIYLCSVGAGVTDTQYFGP GTRLT VLEDLNKVFPP EVA VFEPSEAEISHTQKATLVCL AT GFPDHDHVELSWWVNGKEVHSGVSTD PQLKEQPALNDSR YCLSSRLRVSATFWQNPRNHFCQVQFYGLSENDEWTQD RAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILL GKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDFGSGATNFSLLKQAGD VEENPGPMASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVN AEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITG DNLVKGSYGF EA FNKSQTSHLKKPSALVSDSALYFCAV RDLSDGAGSYQLT FKGTKL SVIPNIQNPDP AVYQLRDSKS SDKSVCLFTDFDSQTNV SQSKD SDVYITDKTVLD MRSMDF KSNSAVAWSNKSDFACANAFNN SIIPEDTFFPSPESSCDV VEKSFETDTNLNFQNL SVIGFRILLKVAGFNLLMTLRLWS S
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)	MKSVLLLTLLVPAHLVAAVISQKPSRDIQRGTSLTIQC QVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIA TANQGSEATYESGFVI DKFPISRPNLTFSTLT VSNMSPEDSSIYLCSVGAGVTDTQY FGPGTRLT VLEDLNKVFPP EVA VFEPSEAEISHTQKATLVCL ATGFPDHDHVELSWWVNGKEVHSGVSTD PQLKEQPALNDS RYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFCQVQFYGLSENDEWTQ DRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEIL LGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDFRAKRGSGATNFSL LKQAGDVEENPGPMASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQP EDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQF LLKYITDNLVKGSYGF EA FNKSQTSHLKKPSALVSDS LYFCAVRDLSDGAGSYQLT FKGTKL SVIPNIQNPDP AVYQ LRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNV SQSKD SDVYITDKTV L MRSMDFKNSNSAVAWSNKSDFACANAFNN SIIPEDTFFPSPE SSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNL SVIGFRILLKVAGFNLL MTLRLWSS
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-TCR 0018 α鎖配列 (リーダー配列は太字である)	MKSVLLLTLLVPAHLVAAVISQKPSRDIQRGTSLTIQC QVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIA TANQGSEATYESGFVI DKFPISRPNLTFSTLT VSNMSPEDSSIYLCSVGAGVTDTQY FGPGTRLT VLEDLNKVFPP EVA VFEPSEAEISHTQKATLVCL ATGFPDHDHVELSWWVNGKEVHSGVSTD PQLKEQPALNDS RYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFCQVQFYGLSENDEWTQ DRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEIL LGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDFGSGATNFSLLKQAG DVEENPGPMASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVN VAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYIT GDNLVKGSYGF EA FNKSQTSHLKKPSALVSDSALYFC VRDLSDGAGSYQLT FKGTKL SVIPNIQNPDP AVYQLRDSK SSDKSVCLFTDFDSQTNV SQSKD SDVYITDKTVLD MRSMD FKSNSAVAWSNKSDFACANAFNN SIIPEDTFFPSPESSCDV LVEKSFETDTNLNFQNL SVIGFRILLKVAGFNLLMTLRLW SS

10

20

30

40

【表1-43】

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）	MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSGYFEAEFNKSQTSHLKKPSALVSDSALYFCAVRDDLGVAGSYQLTFGKGTKLVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSIGFRILLKVAGFNLLMTLRLWSSRAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMLSLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTSLTIQCQVDQVMMFWYRQQPGQSLTLIAATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTSTLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTDTQYFGPGTRLTLEDLNKVFPPPEAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDTPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPURNHRCQVRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF
214	TCR0022 α鎖—P2 A切 断部位—TCR 0022 β鎖 配列 (リーダー配列 は太字である)	MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSGYFEAEFNKSQTSHLKKPSALVSDSALYFCAVRDDLGVAGSYQLTFGKGTKLVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSIGFRILLKVAGFNLLMTLRLWSSSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMLSLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTSLTIQCQVDQVMMFWYRQQPGQSLTLIAATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTSTLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTDTQYFGPGTRLTLEDLNKVFPPPEAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDTPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPURNHRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF
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）	MLSLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTSLTIQCQVDSQVMMFWYRQQPGQSLTLIAATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTSTLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTDTQYFGPGTRLTLEDLNKVFPPPEAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDTPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPURNHRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDFRAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLKYITGDNLVKGSGYFEAEFNKSQTSHLKKPSALVSDSALYFCAVRDDLGVAGSYQLTFGKGTKLVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSIGFRILLKVAGFNLLMTLRLWSS

10

20

30

40

【表 1 - 4 4】

220	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)	<p>MLSLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDIQRGTSLTIQCQVD SQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVIDKF PISRPNLTFSTLTVPNMSPEDSSIYLCSVGAGVTDTQYFGP GTRLTVLEDLNKVFPPPEAVFEPSEAEISHTQKATLVCLAT GFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPLKEQPALNDSR YCLSSRLRVSATFWQNPQRNHFCRQVQFYGLSENDEWTQD RAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILL GKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDFGSGATNFSLLKQAGD VEENPGPMASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVN AEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLKYITG DNLVKGGSYGEAEFNKSQTSHLKKPSALVSDSALYFCAV RDDLGAGSYQLTFGKGTKLSPNIPNIQNPDPAVYQLRDSKS SDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDLDRSMDF KSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDV VEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLKVAGFNLLMTRLWS S</p>
224	最適化されたN末端リーダー配列を有するTCR R0022 β鎖-フーリン切断部位-P2A 切断部位-TCR R0022 α鎖配列(リーダー配列は太字である)	<p>MKSVLLLTLLVPAHLVAAVISQKPSRDIQRGTSLTIQC QVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVI DKFPISRPNLTFSTLTVPNMSPEDSSIYLCSVGAGVTDTQY FGPGTRLTVLEDLNKVFPPPEAVFEPSEAEISHTQKATLVCL ATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPLKEQPALNDS RYCLSSRLRVSATFWQNPQRNHFCRQVQFYGLSENDEWTQ DRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEIL LGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDFRAKRGSGATNFSL LKQAGDVEENPGPMASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQP EDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQF LLKYITGDNLVKGGSYGEAEFNKSQTSHLKKPSALVSDSA LYFCAVRDDLGVAGSYQLTFGKGTKLSPNIPNIQNPDPAVY QLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLD MRSMDFKNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPE SSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLKVAGFNLL MTLRLWSS</p>
226	最適化されたN末端リーダー配列を有するTCR R0022 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)	<p>MKSVLLLTLLVPAHLVAAVISQKPSRDIQRGTSLTIQC QVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVI DKFPISRPNLTFSTLTVPNMSPEDSSIYLCSVGAGVTDTQY FGPGTRLTVLEDLNKVFPPPEAVFEPSEAEISHTQKATLVCL ATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPLKEQPALNDS RYCLSSRLRVSATFWQNPQRNHFCRQVQFYGLSENDEWTQ DRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEIL LGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDFGSGATNFSLLKQAG DVEENPGPMASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVN VAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLKYIT GDNLVKGGSYGEAEFNKSQTSHLKKPSALVSDSALYFC VRDDLGVAGSYQLTFGKGTKLSPNIPNIQNPDPAVYQLRDS KSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDLDRSM DFKNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDV KLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLKVAGFNLLMTLRL WSS</p>

10

20

30

40

【表 1 - 45】

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）	MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWVVQYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSGYFEEAEFNKSQTSHLKKPSALVSDSALYFCAVRDMANGAGSYQLTGFKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDLDRSMDFKNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLNSIGFRILLKVAGFNLLMTLRLWSSRAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMLSLLLLLGLGSVFSAVI
232	TCR0028 α鎖-P2 A切 断部位-T C R 0028 β鎖 配列 (リーダー配列 は太字である)	MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWVVQYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSGYFEEAEFNKSQTSHLKKPSALVSDSALYFCAVRDMANGAGSYQLTGFKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDLDRSMDFKNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLNSIGFRILLKVAGFNLLMTLRLWSSSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMLSLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTSLTIQCQVD
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）	MLSLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTSLTIQCQVD

10

20

30

40

【表1-46】

238	T C R 0 0 2 8 β鎖-P2A切断部位-T C R 0 0 2 8 α鎖配列 (リーダー配列は太字である)	MLSLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTSLTIQCQVD SQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVIDKF PISRPNLTFSTLTVPNMSPEDSSIYLCSVGGAGVTDTQYFGP GTRLTVLEDLNKVFPPPEAVFEPSEAEISHTQKATLVCLAT GFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPLKEQPALNDSR YCLSSRLRVSATFWQNPRNHFCQVQFYGLSENDEWTQD RAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILL GKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDFGSGATNFSLLKQAGD VEENPGPMASAPISMAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVN V AEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLKYITG DNLLVKGSYGFEAEFNKSQTSHLKKPSALVSDSALYFCAV RDMANAGAGSYQLTGFKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSK SSDKSVCVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMD FKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDV LVEKSFETDTNLNFQNLQVIGFRILLKVAGFNLLMTLRLW SS
242	最適化されたN末端リーダー配列を有するT C R 0 0 2 8 β鎖-フーリン切断部位-P2A切断部位-T C R 0 0 2 8 α鎖配列(リーダー配列は太字である)	MKSVLLLTLLVPAHLVAAVISQKPSRDICQRGTSLTIQC QVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVI DKFPISRPNLTFSTLTVPNMSPEDSSIYLCSVGGAGVTDTQY FGPGTRLTVLEDLNKVFPPPEAVFEPSEAEISHTQKATLVCL ATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPLKEQPALNDS RYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFCQVQFYGLSENDEWTQ DRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEIL LGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDFRAKRGSGATNFSL LKQAGDVEENPGPMASAPISMAMLFTLSGLRAQSVAQP EDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQF LLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSHLKKPSALVSDSA LYFCAVRDMANAGAGSYQLTGFKGTKLSVIPNIQNPDPAVY QLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLD MRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPE SSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLQVIGFRILLKVAGFNLL MTLRLWSS
244	最適化されたN末端リーダー配列を有するT C R 0 0 2 8 β鎖-P2A切断部位-T C R 0 0 2 8 α鎖配列 (リーダー配列は太字である)	MKSVLLLTLLVPAHLVAAVISQKPSRDICQRGTSLTIQC QVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVI DKFPISRPNLTFSTLTVPNMSPEDSSIYLCSVGGAGVTDTQY FGPGTRLTVLEDLNKVFPPPEAVFEPSEAEISHTQKATLVCL ATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPLKEQPALNDS RYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFCQVQFYGLSENDEWTQ DRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEIL LGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDFGSGATNFSLLKQAG DVEENPGPMASAPISMAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVN VAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLKYIT GDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSHLKKPSALVSDSALYFCAV RDMANAGAGSYQLTGFKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDS KSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMD FKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDV KLVEKSFETDTNLNFQNLQVIGFRILLKVAGFNLLMTLRL WSS

10

20

30

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）	MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSGYFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCAVRDVASGA GSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKNSAVA WSNKSDFACANAFNNSHIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLIGFRILLKVAGFNLLMTLRLWSSRAKRSGSGATNFQNLQAGDVEENPGPMLSLLLLLLGLGSVFSAVI SQKPSRDIQCQRTSLTIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIA TANQGSEA TYESGFVIDKFPISRPNLTFS TTLTVSNMSPED SSIYLCVGAGVTD TQYFGPGTRLT VLEDLNKVF PPEVAV FEPSEAEISHTQKATLVCLAT GFFPDHVEL WWVNGKEVH SGVSTD PQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSA TFWQNPRNH RCQVQFYGLSENDEWTQDRAK PVTQIV SAEAWGRADCGF TSVSYQQGVLS SATILYE ILLGKATLY AVLVSALV LAMVK RKDF
250	TCR0038 α鎖—P2 A切 断部位—T C R 0038 β鎖 配列 (リーダー配列 は太字である)	MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSGYFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCAVRDVASGA GSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKNSAVA WSNKSDFACANAFNNSHIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLIGFRILLKVAGFNLLMTLRLWSSSGATNFQNLQAGDVEENPGPMLSLLLLLLGLGSVFSAVISQKPS RDICQRTSLTIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIA TANQGSEA TYESGFVIDKFPISRPNLTFS TTLTVSNMSPED SSIYLCVGAGVTD TQYFGPGTRLT VLEDLNKVF PPEVAV FEPSEAEISHTQKATLVCLAT GFFPDHVEL WWVNGKEVH SGVSTD PQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSA TFWQNPRNH RCQVQFYGLSENDEWTQDRAK PVTQIV SAEAWGRADCGFTSV YQQGVLS SATILYE ILLGKATLY AVLVSALV LAMVK RKDF
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）	MLSLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDIQCQRTSLTIQCQVD SQVTMMFWYRQQPGQSLTLIA TANQGSEA TYESGFVIDKF PI SRPNLTFS TTLTVSNMSPED SSIYLCVGAGVTD TQYFGP GTRLT VLEDLNKVF PPEVAV FEPSEAEISHTQKATLVCLAT GFFPDHVEL WWVNGKEVH SGVSTD PQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSA TFWQNPRNH RCQVQFYGLSENDEWTQDRAK PVTQIV SAEAWGRADCGFTSV YQQGVLS SATILYE ILLGKATLY AVLVSALV LAMVK RKDF RAK RS YCLSSRLRVSA TFWQNPRNH RCQVQFYGLSENDEWTQDRAK PVTQIV SAEAWGRADCGFTSV YQQGVLS SATILYE ILLGKATLY AVLVSALV LAMVK RKDF RAK RS YCLSSRLRVSA TFWQNPRNH RCQVQFYGLSENDEWTQDRAK PVTQIV SAEAWGRADCGFTSV YQQGVLS SATILYE ILLGKATLY AVLVSALV LAMVK RKDF

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)	<p>MLSLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDIQRGTSLTIQCQVD SQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVIDKF PISRPNLTFSTLTVPNMSPEDSSIYLCVGGAGVTDTQYFGP GTRLTVLEDLNKVFPPPEAVFEPSEAEISHTQKATLVCLAT GFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPLKEQPALNDSR YCLSSRLRVSATFWQNPRNHFCQVQFYGLSENDEWTQD RAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILL GKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDFGSGATNFSLLKQAGD VEENPGPMASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVN AEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLKYITG DNLVKGSYGFEEAFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCAV RDVASGAGSYQLTGFKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKS SDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDLDRSMDF KSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKL VEKSFETDTNLNFQNLIGFRILLKVAGFNLLMTLRLWS S</p>
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)	<p>MKSVLLTTLLVPAHLVAAVISQKPSRDIQRGTSLTIQC QVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVI DKFPISRPNLTFSTLTVPNMSPEDSSIYLCVGGAGVTDTQY FGPGTRLTVLEDLNKVFPPPEAVFEPSEAEISHTQKATLVCL ATGFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPLKEQPALNDS RYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFCQVQFYGLSENDEWTQ DRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEIL LGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDFRAKRGSGATNFSL LKQAGDVEENPGPMASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQP EDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQF LLKYITGDNLVKGSYGFEEAFNKSQTSFHLKKPSALVSDSA LYFCAVRDVASGAGSYQLTGFKGTKLSVIPNIQNPDPAVY QLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLD MRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPE SSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLIGFRILLKVAGFNLL MTLRLWSS</p>
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-TCR 0038 α鎖配列 (リーダー配列は太字である)	<p>MKSVLLTTLLVPAHLVAAVISQKPSRDIQRGTSLTIQC QVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVI DKFPISRPNLTFSTLTVPNMSPEDSSIYLCVGGAGVTDTQY FGPGTRLTVLEDLNKVFPPPEAVFEPSEAEISHTQKATLVCL ATGFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPLKEQPALNDS RYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFCQVQFYGLSENDEWTQ DRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEIL LGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDFGSGATNFSLLKQAG DVEENPGPMASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVN VAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLKYIT GDNLVKGSYGFEEAFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFC VRDVASGAGSYQLTGFKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDS KSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDLDRSM DFKSNNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDV KLVEKSFETDTNLNFQNLIGFRILLKVAGFNLLMTLRL WSS</p>

10

20

30

40

【表 1 - 4 9】

416	TCR0070 α 鎖ーフーリン 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）	MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSGYGFEEAFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCAVRELYSATVDYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLKVAGFNLLMTLRLWSSRAKRSGSGATNFNSLLKQAGDVEENPGPMLSLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTSLTIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATAQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVDNSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTDTQYFGPGTRLTVLEDLNKVFPPPEAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFPDHVELWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF
417	TCR0070 α 鎖－P2 A切 断部位－TCR 0070 β 鎖 配列 (リーダー配列 は太字である)	MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSGYGFEEAFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCAVRELYSATVDYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLKVAGFNLLMTLRLWSSSGSGATNFNSLLKQAGDVEENPGPMLSLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTSLTIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATAQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVDNSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTDTQYFGPGTRLTVLEDLNKVFPPPEAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFPDHVELWWVNGKEVHSGVSTDQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF
418	TCR0070 β 鎖ーフーリン 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）	MLSLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTSLTIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATAQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVDNSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTDTQYFGPGRLTVLEDLNKVFPPPEAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFPDHVELWWVNGKEVHSGVSTDQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDFRAKRSRGSGATNFSSLKQAGDVEENPGPMASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLKYITGDNLVKGSGYGFEEAFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCAVRELYSATVDYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLKVAGFNLLMTLRLWSS

10

20

30

40

【表1-50】

419	T C R 0 0 7 0 β鎖-P 2 A切 断部位-T C R 0 0 7 0 α鎖 配列 (リーダー配列 は太字である)	M L S L L L L G L G S V F S A V I S 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 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 E D L N K V F P P E V A V F E P S E A E I S H T Q K A T L V C L A T G F P D H V E L S W W V N G K E V H S G V S T D P Q P L K E Q P A L N D S R Y C L S S R L R V S A T F W Q N P R N H F R C Q V Q F Y G L S E N D E W T Q D R A K P V T Q I V S A E A W G R A D C G F T S V S Y Q Q G V L S A T I L Y E I L L G K A T L Y A V L V S A L V L M A M V K R K D F G S G A T N F S L L K Q A G D V E E N P G P M A S A P I S M L A M L F T L S G L R A 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 A T V D 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 K V A G F N L L M T L R L W S S
420	最適化されたN 末端リーダー配 列を有するT C R 0 0 7 0 β 鎖-フーリン切 断部位-P 2 A 切断部位-T C R 0 0 7 0 α 鎖配列(リーダ ー配列は太字で ある)	M K S V L L L T T L L V P A H L V A A V I S 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 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 E D L N K V F P P E V A V F E P S E A E I S H T Q K A T L V C L A T G F F P D H V E L S W W V N G K E V H S G V S T D P Q P L K E Q P A L N D S R Y C L S S R L R V S A T F W Q N P R N H F R C Q V Q F Y G L S E N D E W T Q D R A K P V T Q I V S A E A W G R A D C G F T S V S Y Q Q G V L S A T I L Y E I L L G K A T L Y A V L V S A L V L M A M V K R K D F R A K R S G S G A T N F S L L K Q A G D V E E N P G P M A S A P I S M L A M L F T L S G L R A 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 A T V D 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 K V A G F N L L M T L R L W S S
421	最適化されたN 末端リーダー配 列を有するT C R 0 0 7 0 β 鎖-P 2 A切断 部位-T C R 0 0 7 0 α鎖配 列 (リーダー配列 は太字である)	M K S V L L L T T L L V P A H L V A A V I S 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 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 E D L N K V F P P E V A V F E P S E A E I S H T Q K A T L V C L A T G F F P D H V E L S W W V N G K E V H S G V S T D P Q P L K E Q P A L N D S R Y C L S S R L R V S A T F W Q N P R N H F R C Q V Q F Y G L S E N D E W T Q D R A K P V T Q I V S A E A W G R A D C G F T S V S Y Q Q G V L S A T I L Y E I L L G K A T L Y A V L V S A L V L M A M V K R K D F G S G A T N F S L L K Q A G D V E E N P G P M A S A P I S M L A M L F T L S G L R A 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 A T V D 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 K V A G F N L L M T L R L W S S

* C D R は、I M G T 番号付けシステムに従い定義される (Lefranc et al., Dev Co
mp Immunol. 2003; 27 (1) : 55-77.)

10

20

30

40

【表2】

表2. 例示的なN Y-E S O-1 T C R のアルファ鎖 C D R 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、Lefranc et al., Dev Comp Immunol.

1. 2003; 27 (1) : 55-77に従い定義される。

10

20

30

【表3】

表3. 例示的なN Y-E S O-1 T C R のベータ鎖 C D R 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)

* C D R は、Lefranc et al., Dev Comp Immunol.

2003; 27 (1) : 55-77に従い定義される。

10

20

30

【表4】

表4. 例示的なNY-E SO-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

10

20

30

40

【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-E SO-1 ₁₅₇₋₁₆₅	S L L M W I T Q C
2	NY-E SO-1 ₁₅₇₋₁₆₅ アンカー最適化ペプチド	S L L M W I T Q V
22	MART-1アンカー最適化ペプチド	E L A G I G I L T V

【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

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 (1 9 9 9) (上掲) および L e f r a n c M - P e t a l . , (1 9 9 9) (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。

【 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。

【 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。

【 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

10

20

30

40

50

D R 1 、 C D R 2 、および C D R 3 アミノ酸配列を含む。一実施形態では、各 C D R は、 I M G T 番号付けシステムに従い定義される。一実施形態では、各 C D R は、 K a b a t 番号付けシステムに従い定義される。一実施形態では、各 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る。一実施形態では、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独立して定義されるか、または例えば、 T C R の同族抗原（例えば、ペプチド - 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 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、

- (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 6 1 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 1 0 のアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む。

【 0 0 8 7 】

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 6 2 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 1 0 のアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む。

【 0 0 8 8 】

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 6 3 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 1 0 のアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む。

【 0 0 8 9 】

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 6 4 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

10

20

30

40

50

- (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。

【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 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 65 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。

【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 TCR (譬如、単離された TCR) (譬如、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、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 CDR3 を含む。

【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 TCR (譬如、単離された TCR) (譬如、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。

【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 TCR (譬如、単離された TCR) (譬如、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、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 CDR1、CDR2、および CDR3 アミノ酸配列を有する V を含む。

【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 TCR (譬如、単離された TCR) (譬如、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 8、9、および 10 に記載の CDR1、CDR2、および CDR3 アミノ酸配列を有する V を含む。

【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 TCR (譬如、単離された TCR) (譬如、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、CDR1、CDR2、および CDR

10

20

30

40

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

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 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。

【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。

【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。

【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

10

20

30

40

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 (例えれば、単離された T C R) (例えれば、 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 (例えれば、単離された T C R) (例えれば、 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 (例えれば、単離された T C R) (例えれば、 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 % (例えれば、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、SLLMWITQCC（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。

【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更に含み、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認識配列の部分を更に含み、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。

【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

10

20

30

40

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、G S 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更に含み、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、R A K R（配列番号 3 0）または R A K R S（配列番号 1 3 2）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、R A のアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、鎖は、G S 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 2 A 認識配列の部分を更に含み、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 P r o 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、P 2 A (G S G A T N F S L L K Q A G D V E E N P G P (配列番号 1 3 4))であり、任意選択で、切断部位は、C 末端で、隣接して P r o の N 末端のペプチド結合である。

【 0 1 1 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、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 1 3 および 1 4 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 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 1 3 および 2 5 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 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 1 1 および 1 2 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 R A、R A K R（配列番号 3 0）、または R A K R S（配列番号 1 3 2）のアミノ酸配列を更に含むか、または 鎖は、C 末端に R A、R A K R（配列番号 3 0）、または R A K R S（配列番号 1 3 2）のアミノ酸配列を更に含む。

【 0 1 1 4 】

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 T C R を提供し、鎖は、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み、鎖は、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、G l y - S e r 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。

【 0 1 1 5 】

任意の種からの任意の T C R 定常領域は、本明細書に開示される T C R において使用され得る。ある特定の実施形態では、T C R は、ヒト、または T C R 定常領域を含む。ある特定の実施形態では、T C R は、野生型定常領域を含む。ある特定の実施形態では、T C R 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、T C R は、配列番号 1 5 の 鎖定常領域を含む 鎖を含む。いくつかの実施形態では、T C R は、配列番号 2 6 の 鎖定常領域を含む 鎖を含む。いくつかの

10

20

30

40

50

実施形態では、T C R は、配列番号 9 2 の 鎖定常領域を含む 鎖を含む。いくつかの実施形態では、T C R は、配列番号 1 6 または 1 7 の 鎖定常領域を含む 鎖を含む。

【 0 1 1 6 】

10
20
30
40
50

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を產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を產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、Loest 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。ペプチドリン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

10

20

30

40

50

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 7,052,906 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 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

【 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。30

【 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40

に、 T C R の 鎖、 2 A 切断部位、 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 末端に、 T C R の 鎖、 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 末端に、 T C R の 鎖、 フーリン切断部位、 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 末端に、 T C R の 鎖、 フーリン要素、 および T C R の 鎖を含む。例示的な融合 T C R 配列を表 8 に示す。

【 0 1 2 3 】

別の態様では、上述の T C R 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 T C R 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 M H C （例えば、 H L A - A * 0 2 0 1 ）と複合体を形成する。ある特定の実施形態では、 T C R は、インビボで動物または哺乳動物（例えば、ヒト）の T C R 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

【 0 1 2 4 】

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 T C R 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 T C R 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、 C D 3 （例えば、 C D 3 鎖、 C D 3 鎖、 および 2 つの C D 3 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 T C R がこれらのエフェクター細胞を N Y - E S O - 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ます。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（ N K ）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 T C R 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、 C D 8 + 細胞傷害性 T 細胞、 C D 4 + 細胞傷害性 T 細胞、 C D 4 + ヘルパー T 細胞（例えば、 T h 1 または T h 2 細胞）、 C D 4 / C D 8 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 T C R 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、骨髄、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。

20

【 0 1 2 5 】

腫瘍、血液、骨髄、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、骨髄、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。

30

【 0 1 2 6 】

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 T C R を

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 (P B M C) (例えば、ヒト P B M 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、C D 25⁺ 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 C D 25 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 C D 25 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、C T L A - 4、P D - 1、T I M - 3、L A G - 3、T I G I T 、V I S T A 、B T L A 、T I G I T 、C D 137 、または C E A C A M 1) 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、I F N 、T N F 、I L - 17 A 、I L - 2 、I L - 3 、I L - 4 、G M - C S F 、I L - 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、P C T 公開第 W O 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クスピードで刺激され得る。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、T C R / C D 3 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 C D 3 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ー分子を刺激する第 2 の薬剤 (例えば、C D 28 のリガンドまたは抗 C D 28 抗体) と接触させられる。ある特定の実施形態では、細胞は、C D 3 および C D 28 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 C D 3 抗体および抗 C D 28 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、I L - 2 または I L - 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、C a²⁺ 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 - ミリストート 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 T C R に結合するペプチド (例えば、N Y - E S O - 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M H C 分子 (例えば、H L A 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TCRを発現し、細胞表面上にTCRを呈する。TCR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TCRの提示を可能にしえる。例えば、TCR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、TCR鎖および／もしくは鎖、またはそれらの断片（例えば、V、V、CDR3および／またはCDR3）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

【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、またはエピソーム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TCR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。20

【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、TCR鎖またはその断片（例えば、VまたはCDR3）を含むポリペプチドをコードし、第2の配列は、TCR鎖またはその断片（例えば、VまたはCDR3）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（IRE）、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。30

【0132】

50

30

40

50

あるいは、ある特定の実施形態では、細胞は T C R を発現しないが、代わりに T C R は、化学手段により、または T C R 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、T C R 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 T C R 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、T C R 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。

【 0 1 3 3 】

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ーゼ（例えば、カスパーーゼ - 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ーゼ - 9 ポリペプチド（例えば、カスパーーゼ - 9 の C A R D ドメインは削除される）を含む。

10

【 0 1 3 4 】

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、P C T 公開第 W O 2 0 1 5 / 1 2 3 5 2 7 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

【 0 1 3 5 】

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）F K 5 0 6 を使用して、F K 5 0 6 結合タンパク質（F K B P；例えば、F K B P 1 2 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）シクロスボリン A を使用して、シクロスボ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 , 0 8 9 , 5 2 0 号、K o p y t e k , S . J . , et al . , C hem i s t r y & B i o l o g y 7 : 3 1 3 - 3 2 1 (2 0 0 0) 、 G est w i c k i , J . E . , et al . , C o m b i n a t o r i a l C hem . & H i g h T h r o u g h p u t S creen i n g 1 0 : 6 6 7 - 6 7 5 (2 0 0 7) 、 C l a c k s o n T C hem B i o l D rug D es 6 7 : 4 4 0 - 2 (2 0 0 6) 、 および S ch r e i b e r , et al . , C hem i c a l B i o l o g y F rom S mal l M o lec u l e s t o S y st e m s B i o l o g y a nd D rug D es i g n (W i l e y , 2 0 0 7) (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

【0136】

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：C₇₈H₉₈N₄₀O₂₀；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	GVQVETISPAGDGRTFPKRGQTCVVHY TGMLEDGKKVDSSRDRNKPFKFMGLGK QEVI RGWE EGVAQMSVGQRRAKLTISP DYAYGATGHPGII PPHATLVFDVELL KLE
24	カスパーゼ-9	GFGDVGALESLRGNADLAYILSMEPC GHCLIINNVNFCRESGLRTRTGSNID CEKLRRRFSSLHFMVEVKGDLTAKKM VLALLELAQQDHGALDCCVVVILSHG CQASHLQFPGAVYGTDGCPVSVEKIV NIFNGTSCPSLGGKPKLFFIQACGGE QKDHGFEVASTSPEDESPGSNPEPDA TPFQEGLRTFDQLDAISSLPTPSDIF VSYSTFPGFVSWRDPKSGSWYVETLD DIFEQWAHSEDLQSLLRVANAVSVK GIYKQMPGCFNFLRKKLFFKTS

【0137】

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（IRE）、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クア配列によって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

10

20

30

40

50

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。

【0138】

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-80度、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5,580,714号および同第6,740,484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TCR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

【0139】

5.4 使用方法

別の様では、本開示は、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（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。TCRのNY-ESO-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TCR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TCR、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、NY-ESO-1ペプチド（例えば、NY-ESO-1ペプチドを含むペプチド-MHC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、NY-ESO-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NY-ESO-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を対象に投与することを含む。

20

【0140】

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TCR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TCR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

【0141】

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、FKB P12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、FKB P12リガンド（例えば、AP1903）を投与する工程を更に含む。ある特定の実施形態では、FKB P12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）を特定した後に投与される。

40

【0142】

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、B105192）、シクロホスファミド、5-フルオロウラシル、シスプラチナ、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せからなる群から選択され得る。

10

【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。ある特定の実施形態では、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。

20

【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、WO 2004 078776、WO 2013 177247、WO 2014 160030、およびWO 2010 106431（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。

30

【0145】

ある特定の実施形態では、癌は、急性リンパ球性癌、急性骨髓性白血病、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、慢性骨髓性白血病、骨髓腫（例えば、慢性骨髓癌）、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、多発性骨髓腫、上咽頭癌、非ホジキンリンパ腫、卵巣癌、脾臓癌、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、黑色腫、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。ある特定の実施形態では、癌は、多発性骨髓腫、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。

40

【0146】

ある特定の実施形態では、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

50

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-93655 8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、ペムプロリズマブ（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。

10

20

30

40

50

【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US2013/0202623A1号、米国公開第US2013/0291136A1号、米国公開第US2014/0044738A1号、米国公開第US2014/0356363A1号、米国公開第US2016/0075783A1号、ならびにPCT公開第WO2013/033091A1号、PCT公開第WO2015/036394A1号、PCT公開第WO2014/179664A2号、PCT公開第WO2014/209804A1号、PCT公開第WO2014/206107A1号、PCT公開第WO2015/058573A1号、PCT公開第WO2015/085847A1号、PCT公開第WO2015/200119A1号、PCT公開第WO2016/015685A1号、およびPCT公開第WO2016/020856A1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

マブである。ある特定の実施形態では、抗 P D - L 1 抗体は、アベルマブ (M S B 0 0 1 0 7 1 8 C 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 P D - L 1 抗体は、 Bristol - Myers Squibb により開発された M D X - 1 1 0 5 である。ある特定の実施形態では、抗 P D - L 1 抗体は、 Amp l i mm u n e および G S K により開発された A M P - 2 2 4 である。

【 0 1 5 0 】

本明細書に開示される治療方法に使用され得る抗 P D - L 1 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 , 9 4 3 , 7 4 3 号、米国特許第 8 , 1 6 8 , 1 7 9 号、米国特許第 . 8 , 2 1 7 , 1 4 9 号、米国特許第 8 , 5 5 2 , 1 5 4 号、米国特許第 8 , 7 7 9 , 1 0 8 号、米国特許第 8 , 9 8 1 , 0 6 3 号、米国特許第 9 , 1 7 5 , 0 8 2 号、米国公開第 U S 2 0 1 0 / 0 2 0 3 0 5 6 A 1 号、米国公開第 U S 2 0 0 3 / 0 2 3 2 3 2 3 A 1 号、米国公開第 U S 2 0 1 3 / 0 3 2 3 2 4 9 A 1 号、米国公開第 U S 2 0 1 4 / 0 3 4 1 9 1 7 A 1 号、米国公開第 U S 2 0 1 4 / 0 0 4 4 7 3 8 A 1 号、米国公開第 U S 2 0 1 5 / 0 2 0 3 5 8 0 A 1 号、米国公開第 U S 2 0 1 5 / 0 2 2 5 4 8 3 A 1 号、米国公開第 U S 2 0 1 5 / 0 3 4 6 2 0 8 A 1 号、米国公開第 U S 2 0 1 5 / 0 3 5 5 1 8 4 A 1 号、ならびに P C T 公開第 W O 2 0 1 4 / 1 0 0 0 7 9 A 1 号、P C T 公開第 W O 2 0 1 4 / 0 2 2 7 5 8 A 1 号、P C T 公開第 W O 2 0 1 4 / 0 5 5 8 9 7 A 2 号、P C T 公開第 W O 2 0 1 5 / 0 6 1 6 6 8 A 1 号、P C T 公開第 W O 2 0 1 5 / 1 0 9 1 2 4 A 1 号、P C T 公開第 W O 2 0 1 5 / 1 9 5 1 6 3 A 1 号、P C T 公開第 W O 2 0 1 6 / 0 0 0 6 1 9 A 1 号、および P C T 公開第 W O 2 0 1 6 / 0 3 0 3 5 0 A 1 号。

【 0 1 5 1 】

ある特定の実施形態では、本明細書に開示される T C R 、細胞、または薬学的組成物は、 I D O (インドールアミン - (2 , 3) - ジオキシゲナーゼ) および / または T D O (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、エパカドスタッフ (Incyte Corp ; 例えば、 P C T 公開第 W O 2 0 1 0 / 0 0 5 9 5 8 号、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる) 、 F 0 0 1 2 8 7 (Flexus Biosciences / Bristol - Myers Squibb) 、インドキシモド (NewLink Genetics) 、および N L G 9 1 9 (NewLink Genetics) からなる群から選択される。一実施形態では、化合物は、エパカドスタッフである。別の実施形態では、化合物は、 F 0 0 1 2 8 7 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、 N L G 9 1 9 である。具体的な実施形態では、本明細書に開示される T C R 、細胞、または薬学的組成物は、癌を治療するための I D O 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 I D O 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、 I D O 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 T C R 、細胞、または薬学的組成物および本明細書に記載の I D O 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、 I D O 阻害剤は、経口投与される。特定の実施形態では、阻害剤は、エパカドスタッフ (Incyte Corporation) 、 F 0 0 1 2 8 7 (Flexus Biosciences / Bristol - Myers Squibb) 、インドキシモド (NewLink Genetics) 、および N L G 9 1 9 (NewLink Genetics) からなる群から選択される。エパカドスタッフは、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、 P C T 公開第 W O 2 0 1 0 / 0 0 5 9 5 8 号に記載されている。一実施形態では、阻害剤は、エパカドスタッフである。別の実施形態では、阻害剤は、 F 0 0 1 2 8 7 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。

10

20

30

40

50

別の実施形態では、阻害剤は、N L G 9 1 9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T C R、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、D N Aワクチン、またはR N A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T C R、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(H S P)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、酸化的ストレス、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:H S P - 1 1 0 、 - 9 0 、 - 7 0 、 - 6 0 、および - 2 8 に分類されている。H S P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(D C)などの抗原を呈する細胞(A P C)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。H S P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ヤ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、H S P抗原複合体は、抗原が抗腫瘍C D 8 + およびC D 4 + T細胞の活性化を引き起こすM H CクラスIおよびクラスI I分子に結合するペプチドへと処理される、抗原提示細胞(A P C)によって取り込まれる。腫瘍調製物由来のH S P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

30

【0153】

熱ショックタンパク質ペプチド複合体(H S P P C)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。H S P P C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。H S P P Cは、膜受容体(主にC D 9 1)を介するA P CによってまたはT o 1 1様受容体への結合によって効率よく獲得される。H S P P Cの内在性は、ナチュラルキラー細胞(N K)、単球、ならびにT h 1およびT h 2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A P C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H S P P C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h s p 6 0 、h s p 7 0 、またはh s p 9 0 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、H S P P Cは、h s c 7 0 、h s p 7 0 、h s p 9 0 、h s p 1 1 0 、g r p 1 7 0 、g p 9 6 、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。

【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(H S P P C)は、組換え熱ショックタンパク質(例えば、h s p 7 0 またはh s c 7 0)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、D w o r n i c z a k a n d M i r a u l t , N u c l e i c A c i d s R e s . 1 5 : 5 1 8 1 - 5 1 9 7 (1 9 8 7) およびG e n B a n k 受入番号P 1 1 1 4 2 および/またはY 0 0 3 7 1 (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h s c 7 0配列を使用して、組換えD N A技術により产生され得る。ある特定の実施形態では、H s p 7 0配列は、H u n t a n d M o r i m o t o P r o c . N a t l . A c a d . S c i . U . S . A . 8 2 (1 9) , 6 4 5 5 - 6 4 5 9 (1 9 8 5) およびG e n B a n k 受入番号P 0 D M V 8 および/またはM 1 1 7 1 7 (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D N A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、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產生される。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產生される。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产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(IFNA)、モンタニドISA(不完全セピックアジュバント)、Ribiアジュバント系(RAS)、TiterMax、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、t o l l 様受容体（T L R）リガンド、マンナン結合レクチン（M B L）リガンド、S T I N G アゴニスト、サポリンなどの免疫刺激複合体、Q u i l A、Q S - 2 1、Q S - 7、I S C O M A T R I X 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、C p G オリゴヌクレオチドおよび二本鎖R N A 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Q S - 2 1 S T I M U L O N である。

【0160】

10

ある特定の実施形態では、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、または薬学的組成物は、腫瘍微小環境（T M E）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、T M E 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-、インターフェロン-、インターフェロン-、腫瘍壊死因子スーパーファミリーメンバー14（T N F S F 1 4））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（C C L 2 1）およびC - X - C モチーフケモカイン10（C X C L 1 0））である。ある特定の実施形態では、T M E 条件調整剤は、パターン認識受容体（P R R）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、T L R 9（例えば、C p G）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、S T I N G（例えば、c G A M P）の合成アゴニストである。

20

【0161】

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、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、I D O 阻害剤、ワクチン、アジュバント、および／またはT M E 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、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、非経口投与され、I D O 阻害剤は、経口投与される。

【0162】

30

本明細書に記載の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、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、静脈内送達される。ある特定の実施形態では、本明細書に記載の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、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、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、腫瘍流入領域リンパ節内に送達される。

40

【0163】

状態の治療および／または予防に有効であろう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】

50

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

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T C Rは、酵素結合免疫吸着測定法（E L I S A）、免疫沈降、またはウェスタンプ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N Y - E S O - 1ペプチドを含むペプチド-M H C複合体のレベルおよび／またはN Y - E S O - 1ペプチドを含むペプチド-M H C複合体を提示する細胞の数をアッセイするためにも使用され得る。好適なT C R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（¹²⁵I）、¹²¹I）、炭素（¹⁴C）、硫黄（³⁵S）、トリチウム（³H）、インジウム（¹²¹In）、およびテクネチウム（⁹⁹Tc）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T C Rを標識することができる。あるいは、本明細書に記載のT C Rを認識する分子を、本明細書に記載のT C Rと組み合わせて標識し、使用して、生物学的試料中のN Y - E S O - 1ペプチドを含むペプチド-M H C複合体および／またはN Y - E S O - 1ペプチドを含むペプチド-M H C複合体を提示する細胞の数を検出することができる。

10

【0166】

N Y - E S O - 1ペプチドを含むペプチド-M H C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N Y - E S O - 1ペプチドを含むペプチド-M H C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N Y - E S O - 1ペプチドを含むペプチド-M H C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。

20

【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N Y - E S O - 1ペプチドを含むペプチド-M H C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。

30

【0168】

本明細書に記載のT C Rは、当業者に周知のおよび標準の、本説明に基づいたインピトロおよびインピボでの適用を含む、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。N Y - E S O - 1ペプチドを含むペプチド-M H C複合体を提示する細胞に関連する障害（例えば、N Y - E S O - 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ピ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。インピボ適用としては、N Y - E S O - 1ペプチドを含むペプチド-M H C複合体を提示する細胞、組織、または臓器（例えば、N Y - E S O - 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 T C R は、生検試料の免疫組織化学における N Y - E S O - 1 ペプチドを含むペプチド - M H C 複合体および / または 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 T C R 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 (F A C S) 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 T C R 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、アミノクマリン、フルオレセイン、およびテキサスレッド、A l e x a F l u o r 色素、C y 色素および D y L i g h t 色素を含む。本明細書に記載の T C R は、同位体 ³ H、¹⁴ C、³² P、³⁵ S、³⁶ Cl、⁵¹ Cr、⁵⁷ Co、⁵⁸ Co、⁵⁹ Fe、⁶⁷ Cu、⁹⁰ Y、⁹⁹ T c、¹¹¹ I n、¹¹⁷ Lu、¹²¹ I、¹²⁴ I、¹²⁵ I、¹³¹ I、¹⁹⁸ Au 10 、²¹¹ At、²¹³ Bi、²²⁵ Ac、および¹⁸⁶ Re 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、T C R の、N Y - E S O - 1 ペプチドを含むペプチド - M H C 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、T C R と N Y - E S O - 1 ペプチドを含むペプチド - M H C 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 T C R と接触させることにより達成され得る。T C R とペプチド - M H C 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。N Y - E S O - 1 ペプチドを含むペプチド - M H C 複合体に対する本明細書に記載の T C R の特異的結合に照らして、T C R は、N Y - E S O - 1 ペプチドを含むペプチド - M H C 複合体を提示する細胞を検出するために使用され得る。本明細書に記載の T C R 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、N Y - E S O - 1 ペプチドを含むペプチド - M H C 複合体またはペプチド - M H C 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 T C R 、および 1 つ以上の追加の免疫化学的試薬を含み得る。 20 30

【 0 1 7 0 】

5 . 5 T C R を產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、N Y - E S O - 1 ペプチドに結合する本明細書に記載の T C R (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 . c o l i 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 T C R 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。 40

【 0 1 7 1 】

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、c D N A 分子などの「単離された」核酸分子は、組換え技法によって產生されるとき、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 T C R をコードする核酸分 50

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

【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、RX₁X₂R（配列番号 29）のコンセンサス配列（配列中、X₁ は、任意のアミノ酸であり得、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、X₁ 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、RX₁X₂RS（配列番号 131）のコンセンサス配列（配列中、X₁ は、任意のアミノ酸であり得、X₂ は、K または R である）を有する。ある特定の

30

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132）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133）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。2A切断部位は、一般に、X₁ X₂ E X₃ N P G P（配列番号32）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、2A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、2A切断部位は、配列番号33～38、130、および134～140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、2A切断部位は、配列番号33に記載のアミノ酸配列を有する豚テシオウイルス-1 2A（P2A）切断部位である。ある特定の実施形態では、2A切断部位は、配列番号134に記載のアミノ酸配列を有する豚テシオウイルス-1 2A（P2A）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28をコードする核酸配列を含む。

【表7】

表7. 例示的な2A切断部位。

配列番号	説明	アミノ酸配列
33	豚テシオウイルス-1 2A (P2A)	A TNF SLLKQAGDVEENPGP
34	those-a-signaウイルス 2Aペプチド (T2A)	E GRG SLLTCGDVEENPGP
35	ウマ鼻炎Aウイルス 2Aペプチド (E2A)	Q CTNY ALLKLAGDVESNPGP
36	口蹄疫ウイルス 2Aペプチド (F2A)	V KQT LNFDLLKLAGDVESNPGP
37	細胞質多角体病ウイルス 2Aペプチド (BmCPV 2A)	D VFR SNYD L LKLCGDI ESNPGP
38	B. mori軟化病ウイルス 2Aペプチド (BmIFV 2A)	T LTRAK I EDELIRAGIE SNPGP
130	二重P2A-T2Aペプチド	A TNF SLLKQAGDVEENPGPEGRG SLLTCGDVEENPGP
134	豚テシオウイルス-1 2A (P2A)	G SGATNF SLLKQAGDVEENPGP
135	Those-a-signaウイルス 2Aペプチド (T2A)	G SGEGRG SLLTCGDVEENPGP
136	ウマ鼻炎Aウイルス 2Aペプチド (E2A)	G SGQCTNY ALLKLAGDVESNPGP
137	口蹄疫ウイルス 2Aペプチド (F2A)	G SGVKQT LNFDLLKLAGDVE SNPGP
138	細胞質多角体病ウイルス 2Aペプチド (BmCPV 2A)	G SGDVFR SNYD L LKLCGDIESNPGP
139	B. mori軟化病ウイルス 2Aペプチド (BmIFV 2A)	G SGTLTRAK I EDELIRAGIE SNPGP
140	二重P2A-T2Aペプチド	G SGATNF SLLKQAGDVEENPGPGSGEGRG SLLTCGDVEENPGP

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 アーフ 一リン -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 アーフ 一リン -2A -ベー タ-G S	141	N/A	159	N/A	177	N/A	N/A	N/A								
アルフ ア-2 A-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 ア-2 A-ベ ータ- G S	143	N/A	161	N/A	179	N/A	N/A	N/A								

10

20

30

【表8-2】

ベータ ーフー ¹⁰ リン 2 A- アルフ ア	146	152	164	170	182	188	200	206	218	224	236	242	254	260	418	420
ベータ ーフー ²⁰ リン 2 A- アルフ ア-G S	147	153	165	171	183	189	N/A									
ベータ -2 A -アル ファ ³⁰	148	154	166	172	184	190	202	208	220	226	238	244	256	262	419	421
ベータ -2 A -アル ファ- G S	149	155	167	173	185	191	N/A									

【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T C R（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T C R（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T C R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エンシー条件下で本明細書に記載のT C R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T C R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エンシー、中間、または低ストリンジエ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U S 2 0 0 5 / 0 0 4 8 5 4 9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T C R、例えば、表1～4に記載のT C RおよびこれらのT C R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は、T C R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。T C R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、K u t m e i e r G e t a l . , (1 9 9 4) , B i o T e c h n i q u e s 1 7 : 2 4 2 - 6 に記載される）、これは、簡潔に言えば、T C R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、P C Rによるライゲーションされたオリゴヌクレオチドの增幅を伴う。20

【0179】

あるいは、本明細書に記載のT C R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、P C R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P C R增幅は、関心のT C Rを発現するT細胞から得られたゲノムD N Aを使用して行われ得る。そのようなP C R增幅方法は、T C R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P C R增幅方法は、T C R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。增幅核酸は、例えば、キメラおよびヒト化T C R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

【0180】

特定のT C R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、T C R分子の配列が既知である場合、T C R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、T C R c D N Aライプラリ、またはT C R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T C R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c D N Aライプラリ、またはそれから単離された核酸、例えば、P o r i A⁺ R N A）から、例えば、T C Rをコードするc D N Aライプラリからのc D N A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P C R增幅によって、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、P C Rによっ40

10

20

30

40

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リーニングされ得る。

【0181】

本明細書に記載のT C RをコードするD N Aは、従来の手順を使用して、例えば、T C R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リソバ球は、そのようなD N Aの供給源としての機能を果たし得る。単離されると、D N Aは、発現ベクター中に配置され、次いで、これを、E . c o l i細胞、サルC O S細胞、チャイニーズハムスター卵巣(C H O)細胞(例えば、C H O G S S y s t e m(商標)(L o n z a)のC H O細胞)、またはT C Rタンパク質を産生しない骨髄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T C Rの合成を得ることができる。

10

【0182】

全T C R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P C R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T C Rの可変領域を含有する単鎖T C R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、P C R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、P C R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、E F - 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T C R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T C R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】

30

また、このD N A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T C Rコード配列に、非T C R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。

【0184】

本明細書に記載のT C R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エ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エ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。

40

【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、ストリンジエント条件下でのハイブリダイゼーションは、約45度6×塩化ナトリウム/クエン酸ナトリウム(S S C)中でのフィルター結合D N Aとのハイブリダイゼーション、続いて、約50~65度0.2×S S C/0.1%S D S中の1回以上の洗浄を伴い得、高ストリンジエント条件下でのハイブリダイゼーションは、約45度6×S S C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度0.1×S S C/0.2%S D S中の1回以上の洗浄を伴い得る。他のストリンジエ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 F M et al . , eds . , (1989) Current Protocols in Molecular Biology , V

50

o l . I , G r e e n P u b l i s h i n g A s s o c i a t e s , I n c . a n d
J o h n W i l l e y & S o n s , I n c . , N e w Y o r k a t p a g e s
6 . 3 . 1 - 6 . 3 . 6 a n d 2 . 1 0 . 3 を 参 照 さ れ た い 。

【 0 1 8 6 】

ある特定の態様では、N Y - E S O - 1ペプチドに結合する本明細書に記載のT C R、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T C R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T C R（例えば、ヒトまたはヒト化T C R）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T C Rを発現することを含む、本明細書に記載のT C Rを産生するための方法が本明細書に提供される。

【 0 1 8 7 】

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、リポ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m R N A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、インビトロまたはエク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、インビボで細胞に導入される。

【 0 1 8 8 】

N Y - E S O - 1ペプチドに結合する本明細書に記載のT C R（例えば、本明細書に記載の完全長T C R、T C Rの鎖および／もしくは鎖、または単鎖T C R）の組換え発現は、T C R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T C Rをコードするポリヌクレオチドが得られると、T C R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D N A技術により產生され得る。したがって、ヌクレオチド配列をコードするT C R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T C R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、インビトロ組換えD N A技法、合成技法、およびインビ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T C R分子（例えば、完全長T C R、T C Rの鎖もしくは鎖、T C RのVもしくはV、またはもしくは鎖C D R）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。

【 0 1 8 9 】

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（D N AおよびR N A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、H I V - 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

10

20

30

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T C Rを產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T C R分子（例えば、完全長T C R、T C Rの鎖もしくは鎖、T C RのVもしくはV、またはもしくは鎖C D R）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T C R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T C R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T C R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T C R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T C R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T C R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T C R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T C R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

30

40

50

【0191】

特定の実施形態では、本明細書に記載のT C R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T C R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T C R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T C R分子を発現し得る細胞も表す。これらには、T C Rコード配列を含有する組換えバクテリオファージD N A、プラスミドD N A、またはコスミドD N A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）、T C R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）、T C R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、T C R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、C a M V、タバコモザイクウイルス、T M V）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、T i 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、C O S（例えば、C O S 1もしくはC O S）、C H O、B H K、M D C K、H E K 2 9 3、N S 0、P E R . C 6、V E R O、C R L 7 0 3 0、H s S 7 8 B s t、H e L a、およびN I H 3 T 3、H E K - 2 9 3 T、H e p G 2、S P 2 1 0、R 1 . 1、B - W、L - M、B S C 1、B S C 4 0、Y B / 2 0、およびB M T 1 0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

の T C R を発現するための細胞は、 C H O 細胞、例えば、 C H O G S S y s t e m (商標) (L o n z a) の C H O 細胞である。特定の実施形態では、本明細書に記載の T C R 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、 p O p t i V E C (商標) または p c D N A 3 . 3 である。特定の実施形態では、 E s c h e r i c h i a c o l i などの細菌細胞、または特に全組換え T C R 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 T C R 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(C H O)細胞などの哺乳類細胞は、 T C R の効果的な発現系である(F o e c k i n g M K & H o f s t e t t e r H (1 9 8 6) G e n e 4 5 : 1 0 1 - 5 、および C o c k e t t M I e t a l . , (1 9 9 0) B i o t e c h n o l o g y 8 (7) : 6 6 2 - 7)。ある特定の実施形態では、本明細書に記載の T C R は、 C H O 細胞または N S 0 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 T C R 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。

【 0 1 9 3 】

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(N K)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 T C R 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、 C D 8 ⁺ 細胞傷害性 T 細胞、 C D 4 ⁺ 細胞傷害性 T 細胞、 C D 4 ⁺ ヘルパー T 細胞(例えば、 T h 1 または T h 2 細胞)、 C D 4 / C D 8 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 T C R 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、骨髄、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。

【 0 1 9 4 】

腫瘍、血液、骨髄、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、骨髄、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。

【 0 1 9 5 】

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 T C R 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 5 0 % (例えば、少なくとも 6 0 % 、 7 0 % 、 8 0 % 、 9 0 % 、 9 5 % 、 9 9 % 、 9 9 . 5 % 、または 9 9 . 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 5 0 % (例えば、少なくとも 6 0 % 、 7 0 % 、 8 0 % 、 9 0 % 、 9 5 % 、 9 9 % 、 9 9 . 5 % 、または 9 9 . 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（PBM C）（例えば、ヒトPBM C）の集団である。

【0196】

細菌系では、TCR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、TCR分子の薬学的組成物の生成のために、大量のそのようなTCR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TCRコード配列がlacZ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 10 ther U&Mueller-Hill B (1983) EMBO J 2:1791-1794)、pINベクター (Inouye S & Inouye M (1985) Nucleic Acids Res 13:3101-3109, Van Heeke G & Schuster SM (1989) J Biol Chem 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ニ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、トロンビンまたは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。 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。TCR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TCR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オ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、TCR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TCR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

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シング、グリコシリ化、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髄腫細胞株）、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產生される。

10

【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。

20

【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。

20

【0202】

それぞれ、tk-、hprt-、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 M et al., (1977) Cell 11:11(1):223-32）、ヒポキサンチングアミニホスホリボシルトランスクレオチド（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クレオチド（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 M et 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(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、Ausubel F M 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、 Colbere-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

【 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、またはバキュロウイルスベクター) 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。
30

【 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。
40

【 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 :
50

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產生されると、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も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。

30

【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產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が組換えにより产生される場合、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产生される場合、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。

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

【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、インビオで動物または哺乳動物（例えば、ヒト）のTCR生殖系レパー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。
30

【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。
40

【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およびV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およびV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されるファージは、典型的には、fdおよびM
50

13を含む纖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VI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を作製するために使用され得るファージ提示方法の例は、Zhaoyetal.(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宿主で発現され得る。

【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、ペプチドリンカーによって接続されたTCRの可変領域を含有する単鎖TCRのクローニング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。

【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、フーリン酵素と接触させられる。ある特定の実施形態では、フーリン切断部位がRX₁X₂R(式中、X₁は、KまたはRであり、X₂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。

【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。

【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产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の產生を妨げる。修飾した胚幹細胞を拡大し、胚盤胞

10

20

30

40

50

内に微量注入し、キメラマウスを產生する。次いで、キメラマウスを繁殖させて、ヒト T C R 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、N Y - E S O - 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 T C R 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 T C R 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、インビオ免疫化から生じる治療に有用な T C R を產生することが可能である。

【 0 2 1 9 】

N Y - E S O - 1 ペプチドに結合するヒト T C R は、ヒト T C R 配列に由来する T C R ライブライ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。10

【 0 2 2 0 】

5 . 6 キット

本明細書に記載の 1 つ以上の T C R 、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 T C R 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 T C R 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 T C R 、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（ P H A ）および／もしくはホルボール 1 2 - ミリストート 1 3 - アセテート（ P M A ）、または抗 C D 3 抗体および抗 C D 2 8 抗体などの T C R 複合体刺激抗体などの T 細胞マイトイエンを含有し得る。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。20

【 0 2 2 1 】

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 T C R 、例えば、精製された T C R 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、N Y - E S O - 1 ペプチドを含む、実質的に単離されたペプチド - M H C 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、N Y - E S O - 1 ペプチドを含むペプチド - M H C 複合体と反応しない対照 T C R 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、T C R の N Y - E S O - 1 ペプチドを含むペプチド - M H C 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、T C R 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 T C R 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、組換えにより產生されたまたは化学的に合成した N Y - E S O - 1 ペプチドを含むペプチド - M H C 複合体を含むことができる。キットに提供される N Y - E S O - 1 ペプチドを含むペプチド - M H C 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、N Y - E S O - 1 ペプチドを含むペプチド - M H C 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、T C R 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、T C R のペプチド - M H C 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。40

【 実施例 】

【 0 2 2 2 】

10

20

30

40

50

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提示プラットホ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

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。

20

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, EMBOJ. 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度3時間、50μg/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 5×10^4 のAK-D10R3細胞を、37度および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】

10

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】

20

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およびV鎖を含む。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。

30

【0229】

30

6.2.1 ペプチドパルス処理されたHLA発現K562標的細胞と共に培養された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 Ultron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ELAGIGILTV(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

40

50

より分析した。平行して、HLA-A2またはHLA-B7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K562細胞(ATCC、カタログ番号：CCL-243)を、0.01、0.1、または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ELAGIGILT(配列番号22)(Genscript、特注)、またはDMSO単独(ビヒクル対照)(Fisher Scientific、カタログ番号：BP231-100)でパルス処理した。TCR18168発現またはDMF4発現T細胞を、16時間、K562標的細胞と共に培養し、抗ヒトCD25抗体(eBioscience、カタログ：17-0259-42)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CD25の発現について、およびヒトIFNガンマELISA Ready-Set-Goキット(eBioscience、カタログ番号：88-7316-88)を使用してELISAによりIFNの分泌について分析した。陽性対照として、TCR18168発現またはDMF4発現T細胞も、ImmunoCult(商標)ヒトCD3/28 T細胞活性化因子(Stemcell 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。

10

【0230】

TCR18168を発現するヒトT細胞の四量体染色は、NY-ESO-1ペプチドSLLMWITQC(配列番号1)を含有するHLA-A*0201四量体への特異的結合、および陰性対照MART-1ペプチドを含有するHLA-A*0201四量体への最小結合を示す(図3A)。対照的に、TCR DMF4を発現するT細胞は、MART-1ペプチドを含有するHLA-A*0201四量体にのみ結合した(図3A)。

20

【0231】

NY-ESO-1ペプチドSLLMWITQC(配列番号1)でパルス処理されたHLA-A2発現K562細胞との共培養の16時間後、TCR18168を発現するT細胞は、CD25表面発現(図3B)およびIFN 分泌(図3D)の用量依存的上方制御を示した。NY-ESO-1ペプチドで充填されたHLA-B7発現K562細胞、またはNY-ESO-1ペプチドの不在化のHLA発現K562細胞と共に培養したとき、TCR18168発現T細胞は、CD25(図3B)またはIFN(図3D)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、TCR DMF4を発現するT細胞は、同族MART-1ペプチドとパルス処理されたHLA-A2発現K562細胞と共に培養された後にのみ増加したCD25発現(図3C)およびIFN 分泌(図3E)を示した。

30

【0232】

6.2.2 ペプチドパルス処理されたT2標的細胞と共に培養されたTCR18168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)、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、上述の電気穿孔を使用してヒトTCR18168またはDMF4を発現するようにトランスフェクトし、内因的にHLA-A*0201を発現するT2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、T2細胞(ATCC、カタログ番号：174xC EM.T2)をCellTrace(商標)紫色色素(Thermo Fisher、カタログ番号：C34557)で標識し、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ELAGIGILT(配列番号22)(Genscript、特注)、またはDMSO単独(ビヒクル対照)(Fisher Scientific、カタログ番号：BP231-100)でパルス処理した。TCR18168発現またはDMF4発現T細胞を、16時間、T2標的細胞と共に培養し、次いで、抗ヒトCD25抗体(eBioscience、カタログ番号：17-0259-42)を使用してフローサイトメトリーによりCD25表面発現について分析した。陽性対照として、TCR18168発現またはDMF4発

40

50

現T細胞も、ImmunoCult(商標)ヒトCD3/28 T細胞活性化因子(S tem 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細胞と共に培養された後、または抗CD3/CD28抗体により刺激された後にのみ、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)。

10

【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 - 隣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ELAGIGILTV(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細胞と共に培養した。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力クテルで刺激した。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。

20

30

【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細胞と共に培養したとき、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。

40

【0236】

6.3 実施例3: TCR18168変異体の產生および特徴付け

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】

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、ナイーブ臍帯血由来 鎖ライプラリ、または CDR3 にランダム化変異を有する TCR18168c の鎖を含む 2 つの鎖ライプラリ（以下に記載の -NNK1 および -NNK2 ライプラリ）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 鎖ライプ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は、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 N NK オリゴマーを 鎖 CDR3 および 鎖 CDR3 グラフトに使用した。オリゴマーライプラリ -NNK1 および -NNK2 (Microsynth、特注) を使用して、それぞれ TCR18168c 鎖 CDR3 の残基 R E L Y S (配列番号 266) および G A G S Y (配列番号 267) をランダム化した。オリゴマーライプラリ -NNK1 および -NNK2 (Microsynth、特注) を使用して、それぞれ TCR18168c 鎖 CDR3 の残基 G A G V T (配列番号 268) および A G V T D (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 N NK ヌクレオチドオリゴマーの配列を提供する。一本鎖 N NK CDR3 ライプ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 領域がスタッフラ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、スタッフラ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 C D R 3 のランダム化 T C R 1 8 1 6 8 c 発現構築物は、T 2 / p M H C + 細胞の存在下で p M H C 四量体結合および細胞活性化を査定するために、A K - D 1 0 R 3 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 N N K 変異誘発を使用して、合計 2 1 の T C R 1 8 1 6 8 c 変異体 : 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 2 9 、 T C R 0 0 3 1 、 T C R 0 0 3 3 、 T C R 0 0 3 5 、 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 、 および T C R 0 0 6 9 を特定した。表 4 は、これらのキメラ T C R 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 N Y - E S O - 1 p M H C 四量体の T C R 発現 A K - D 1 0 R 3 細胞への結合

N Y - 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 2 9 、 T C R 0 0 3 1 、 T C R 0 0 3 3 、 T C R 0 0 3 5 、 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 を発見する A K - D 1 0 R 3 細胞は、 S F - I M D M 培地 (B i o C o n c e p t カタログ番号 : 1 - 2 8 S 0 7 - 1) を使用して、 1 0 % C O ₂ 霧囲気下で、 3 7 ℃ で 3 日間拡大された。 S S X - 2 または T C R 陰性 A K - D 1 0 R 3 細胞に結合する参照 T C R を発見する A K - D 1 0 R 3 細胞は、対照として使用された。 1 . 0 × 1 0 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 × 1 0 ⁵ 細胞 / 1 0 0 μ L の濃度でアッセイ緩衝液に再懸濁した。染色に関して、 2 0 μ L の抗マウス T C R 鎖 - A P C 抗体 (B D 、 カタログ番号 : 5 5 3 1 7 4 、 クローン H 5 7 - 5 9 7) (1 : 5 0 0) の原液および野生型 N Y - E S O - 1 ペプチド S L L M W I T Q C (配列番号 1 、 社内で產生) (1 : 2 5 0) で充填された P E 標識 H L A - A * 0 2 0 1 四量体を各ウェルに添加した。室温で 3 0 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、 B D F A C S C a n t o 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。 T C R 発現 (A P C +) 対 p M H C 結合 (P E +) 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、 T C R + p M H C + 細胞の割合 (%) を決定した。
20

【0244】

図 6 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 N Y - E S O - 1 ペプチド S L L M W I T Q C (配列番号 1) で充填された H L A - A * 0 2 0 1 四量体に結合した。

【0245】

6 . 3 . 3 N Y - E S O - 1 + T 2 細胞による T C R 発現 A K - D 1 0 R 3 細胞の活性化
40

I L - 2 - (N F A T) ₃ - E G F P レポーター構築物および N Y - 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 2 9 、 T C R 0 0 3 1 、 T C R 0 0 3 3 、 T C R 0 0 3 5 、 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 を発見する A K - D 1 0 R 3 細胞は、上述のように S F - I M D M 培地において培養された。平行して、 T 2 標的細胞 (S a l t e r R D , E M B O J , 1 9 8 6 May 5 (5) : 9 4 3 - 9 P)
50

MID 3522223により記載されるヒトリンパ芽球細胞)をNY-ESO-1抗原ペプチドでパルス処理した。T2細胞を、 $300 \times g$ および4で5分間遠心分離し、 $1 \times PBS$ を使用して洗浄し、 1.0×10^6 細胞/ $250 \mu L$ の最終濃度で、 $50 \mu g/mL$ のNY-ESO-1野生型抗原SLLMWITQC(配列番号1、社内で產生)で補足した $1 \times PBS$ に再懸濁した。T2細胞をSXX-2ペプチドKASEKIFYV(配列番号274)(Peptides & Elephants、ロットEP07005/3009P04)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、T2細胞を、 1.0×10^6 細胞当たり 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 $2.4 \times 10^{-13} \mu g$ のペプチドを使用して、NY-ESO-1抗原の用量範囲でパルス処理した。細胞を37で3時間インキュベートし、上述のように $1 \times PBS$ を使用して2回洗浄し、SF-IMDM培地を使用して、 5.0×10^6 細胞/ $20 mL$ の最終濃度で再懸濁した。
10

【0246】

$200 \mu L$ (5.0×10^4 細胞)のTCR発現AK-D10R3細胞を96ウェルアッセイプレートの各ウェルに添加し、 $300 \times g$ で5分間遠心分離し、上清を破棄した。次に、 $200 \mu L$ (5.0×10^4 細胞)のT2標的細胞懸濁液を各ウェルに添加した。AK-D10R3細胞を慎重に再懸濁し、 $10\% CO_2$ 雰囲気下で、37で18時間、T2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 $300 \times g$ で10分間沈降させ、アッセイ緩衝液を使用して2回洗浄し、 $20 \mu L$ /ウェルの染色溶液(1:500APC標識抗マウスTCR鎖抗体で補足された $1 \times PBS$)を使用して再懸濁し、室温で30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、 $80 \mu L$ のアッセイ緩衝液に再懸濁し、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T細胞活性化(EGFP+)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、APC+EGFP+細胞の割合(%)を決定した。このアッセイを三つ組で行った。
20

【0247】

図7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)でパルス処理されたT2細胞の存在下で、AK-D10R3細胞におけるIL-2-NFAT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)。
30

【0248】

6.3.4 NY-ESO-1 pMHC四量体のTCR発現ジャーカット細胞への結合
NY-ESO-1標的化キメラTCR:TCR18168c、TCR0001、TCR0009、TCR0011、TCR0013、TCR0015、TCR0017、TCR0019、TCR0021、TCR0023、TCR0027、TCR0031、TCR0037、TCR0049、TCR0059、TCR0061、TCR0065、TCR0067、またはTCR0069を完全ヒトTCR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TCRに対応する完全ヒトTCRの名称は、表4に列挙される。発現構築物において、各TCRのおよび鎖は、P2A-フーリン部位を介して連結された。
40

【0249】

TCR発現ジャーカット細胞を、L-グルタミン(BioConceptカタログ番号:1-41F03-I、ロットLA03485P)で補足した RPMI培地を使用して、 $10\% CO_2$ 雰囲気下で、37で3日間拡大させた。TCR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96ウェルアッセイプレートの各ウェルで平板培養し、 $300 \times g$ および4で5分間遠心分離し、 $200 \mu L$ のアッセイ緩衝液(2% FCSで補足された $1 \times PBS$)を使用して2回洗浄し、 1.0×10^5 細胞/ 100 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、 $20\mu\text{L}$ 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。

【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 標的細胞と共に培養された TCR18168 変異体を発現する一次ヒト T 細胞の特徴付け

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 mACHINE T7 Ultra Kit (Ambion、カタログ番号 : A MB13455) を使用して、インピ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、CellTrace 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、100 nM の高用量 ~ 12.8 pM の低濃度 ($5 \times$ 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 標的細胞と共に培養した。37 および 5% CO₂ 下での 16 時間の共培養後、試料ウェルを BD LSRFortessa (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。

【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

10

20

30

40

50

~10Hに示される実験の陰性対照は、Mart-1ペプチド標的化TCR、DMF4でトランスフェクトされたヒト一次T細胞であり、1μMのNY-ESO-1でパルス処理されたT2細胞と共に培養された。加えて、試験したNY-ESO-1特異的TCR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T2細胞の数の減少により図11A~11Hに示される）を示した。1μMのMart-1ペプチドを、T2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に培養されたTCR18168変異体を発現する一次ヒトT細胞の特徴付け

6.3.5項に記載のmRNA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、TCR発現T細胞を、様々なエフェクター対標的比で、内因性NY-ESO-1を発現する慢性骨髄性白血病細胞株K562と共に培養した。具体的には、K562細胞をCFSEで標識し、ヒトHLA-A*0201およびNY-ESO-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K562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細胞と共に培養した。共培養物を37%、5%C02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（CD25）、脱顆粒（CD107a）、および標的細胞生存のバイオマーカーを測定した。

【0254】

図12A~12H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、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TCR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CD107a発現により図13A~13Hに示される）を示した。CD25およびCD107aの両方の発現を検出するために、DMF4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NY-ESO-1特異的TCR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K562細胞の数の減少により図14A~14Hに示される）を示した。細胞傷害性アッセイに関して、DMF4でトランスフェクトされたT細胞を、標的細胞と共に培養し、陰性対照として試験した。

【0255】

別の実験では、上述の参照TCR：TCR0002、TCR0014、TCR0018、TCR0022、TCR0028、TCR0038、TCR0070をコードするmRNA、または陰性対照TCR DMF4をコードするmRNA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K562標的細胞の混合物と共に培養した。最初のK562細胞群（群1）は、試験TCRにより認識される同族HLA-Aペプチド複合体を提示するために、ヒトHLA-A*0201およびNY-ESO-1タンパク質で形質導入され、4μM CFSEで標識された。第2のK562細胞群（群2）は、ヒトHLA-B*0702で形質導入され、0.20μM CFSEで標識された。平行して、同一のK562細胞の混合物を調製したが、T細胞と共に培養しなかった。各場合において、各組の残存する生存K562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TCR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15に示されるように、陰性対照を除く試験した全てのTCRは、ヒトHLA-A*0201およびNY-ESO-1タンパク質で形質導入されたK562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。

10

20

30

40

50

【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細胞と共に培養した。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細胞と共に培養した。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TCR2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。
10

【0257】

6.3.7 NY-ESO-1 TCR特異性プロファイルの特徴付け

【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標的細胞と共に培養された後に、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50μM-メルカプトエタノール(Gibco, Fisher Scientific, UK)で補足されたSFIMDM(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

【0260】

ペプチド(Peptides and Elephants, Germanyから購入または社内で產生)はDMSOに懸濁され、濃度は4mg/mlに調整された。簡潔に言え
え
ば、T2細胞をPBS(Gibco)中で洗浄し、37および5%CO₂で2時間、

M D M 培地において 16 時間、ペプチドパルス処理された T 2 細胞と共に培養した。細胞を、2% F B S / P B S 中で 2 回洗浄し、室温で 30 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	LLL MWITQV	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

10

20

30

40

【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

20

【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。

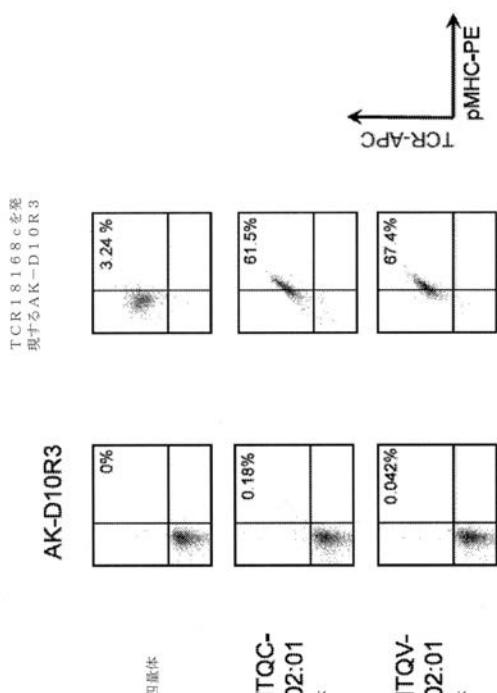
【0264】

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。

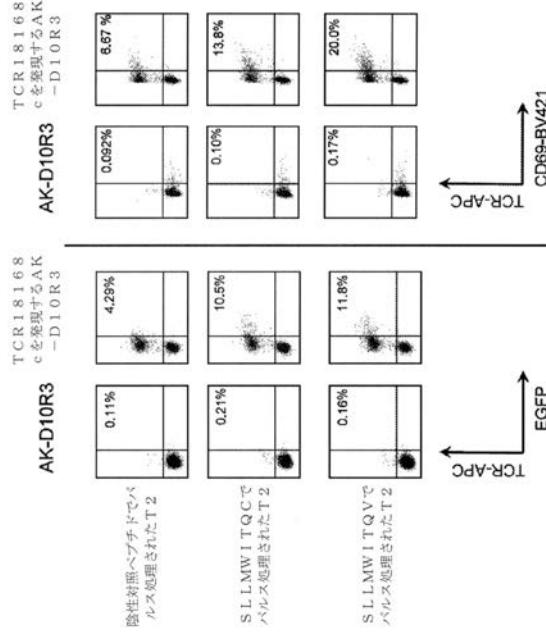
【0265】

他の実施形態は、以下の特許請求の範囲内である。

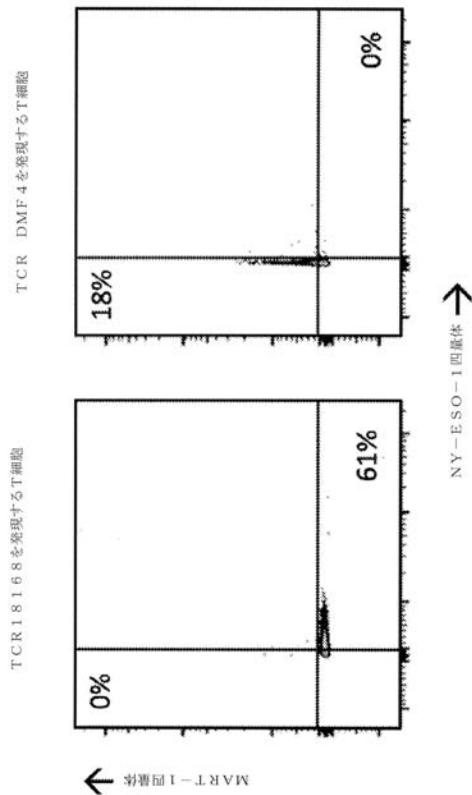
【図1】



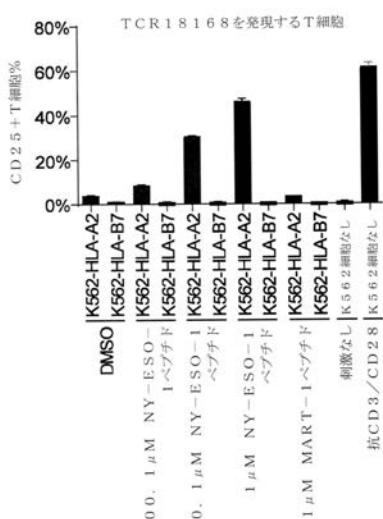
【 図 2 】



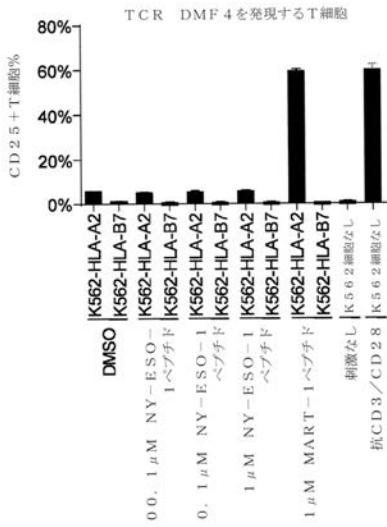
【図3A】



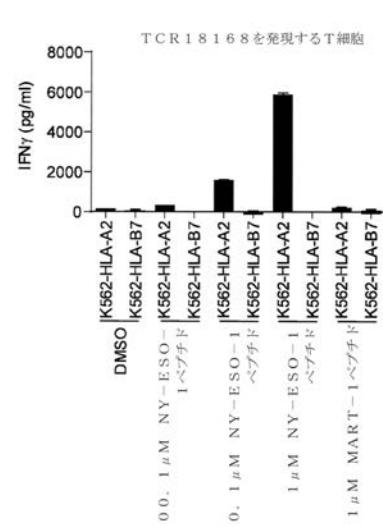
【図3B】



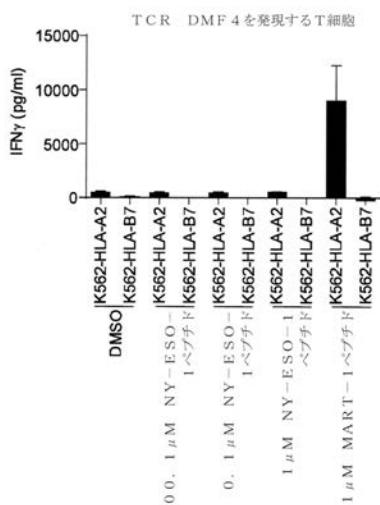
【図 3 C】



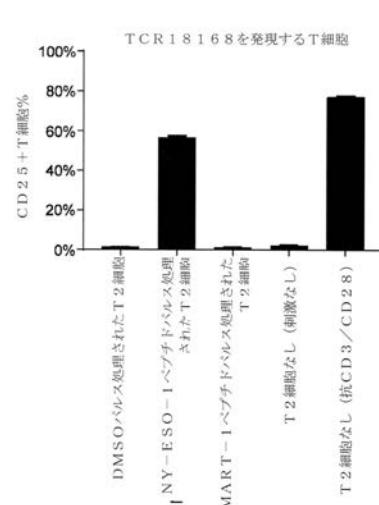
【図 3 D】



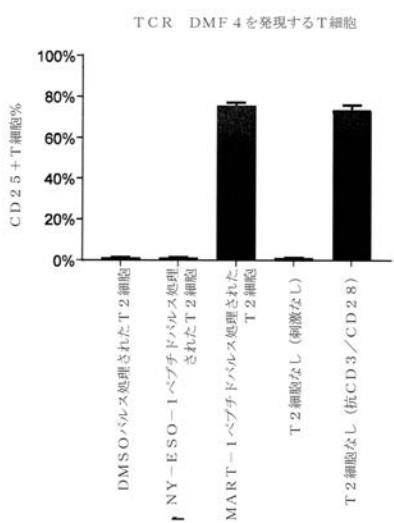
【図 3 E】



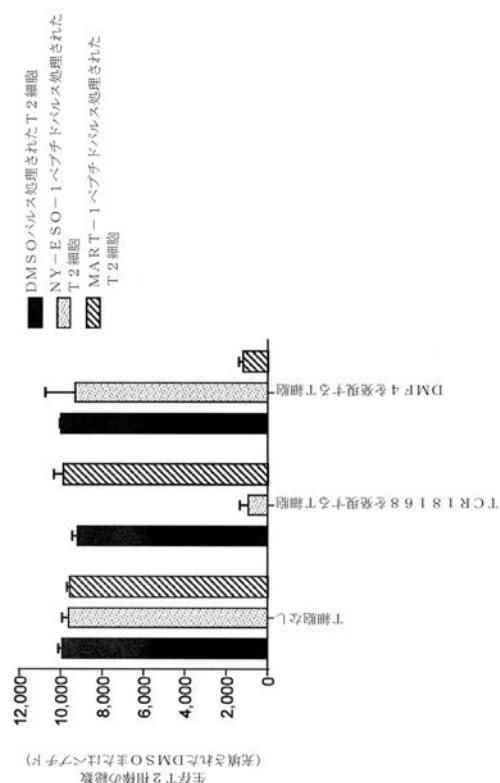
【図 4 A】



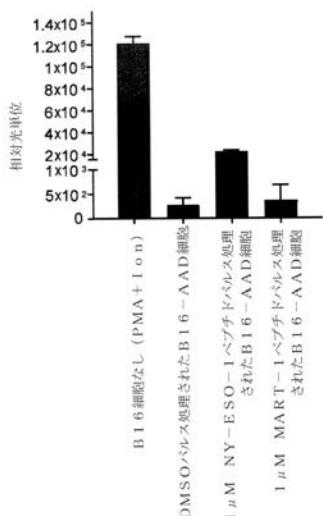
【図 4 B】



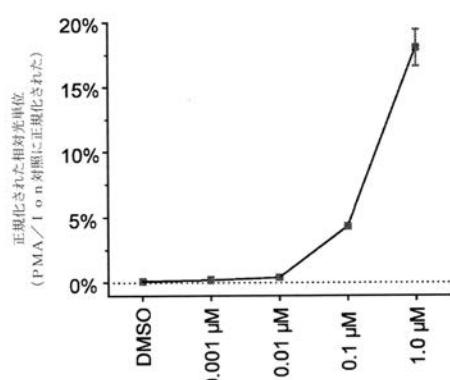
【図 4 C】



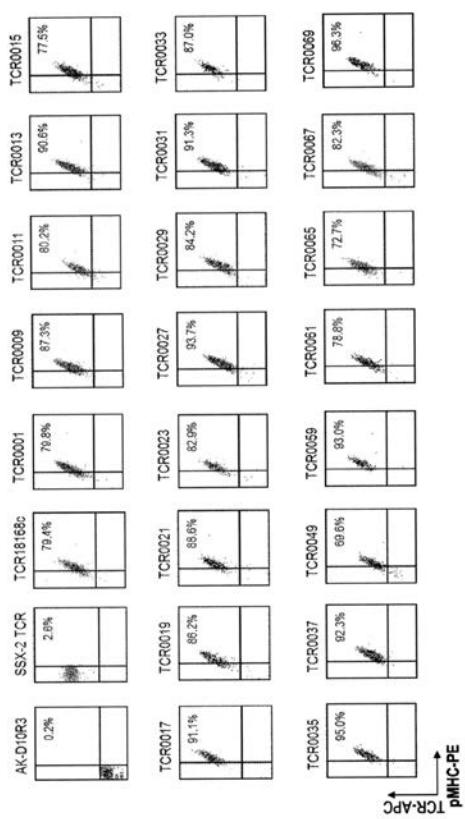
【図 5 A】



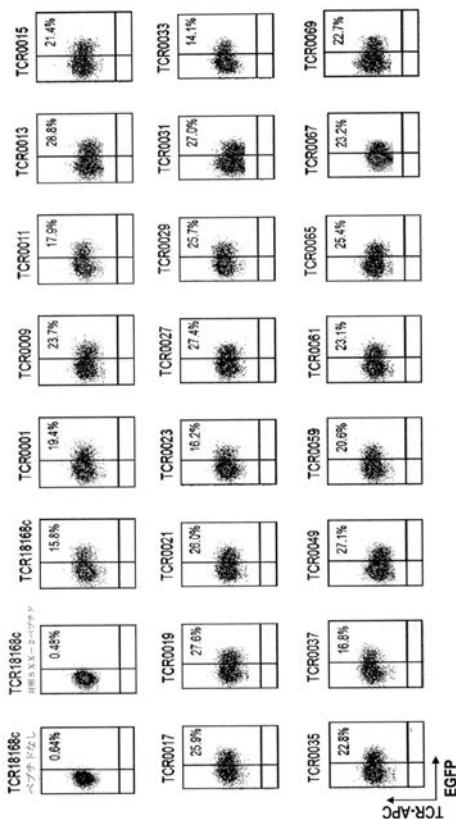
【図 5 B】



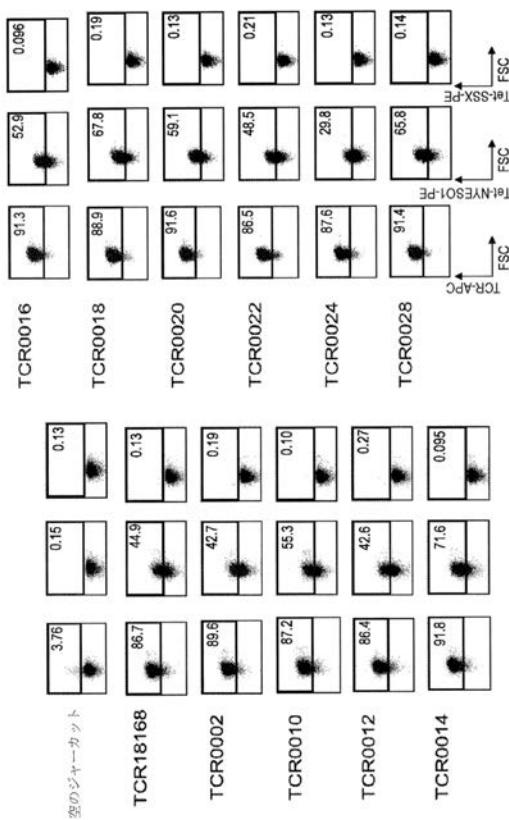
【図6】



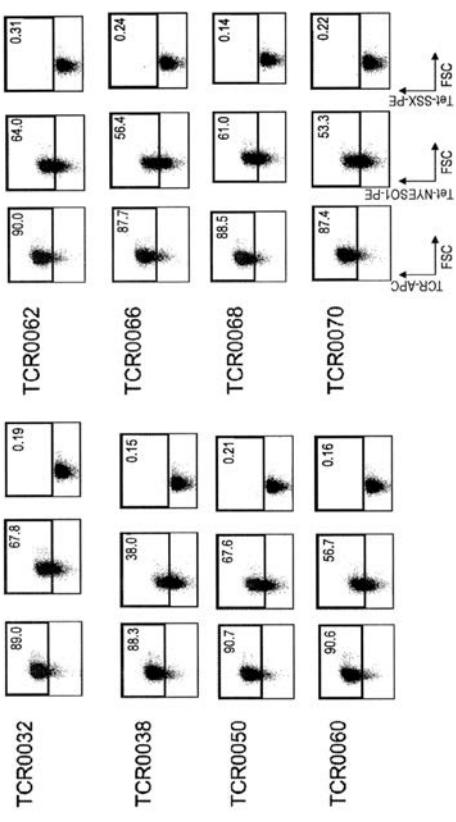
【 図 7 】



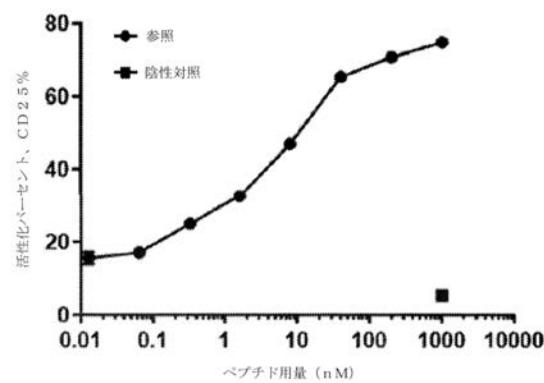
【 図 8 A 】



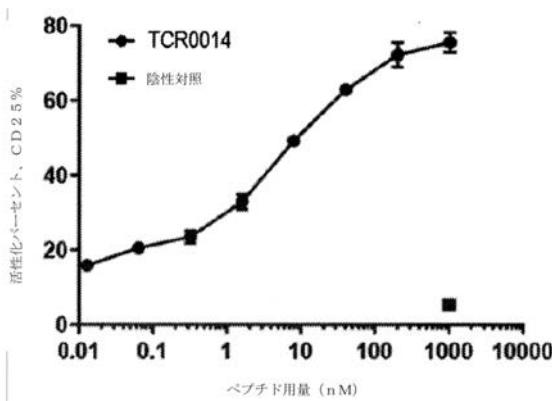
【図 8 B】



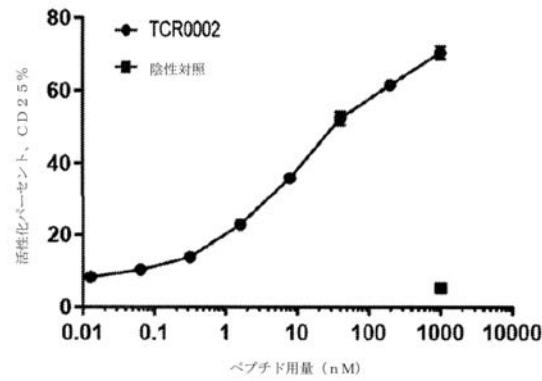
【図 9 A】



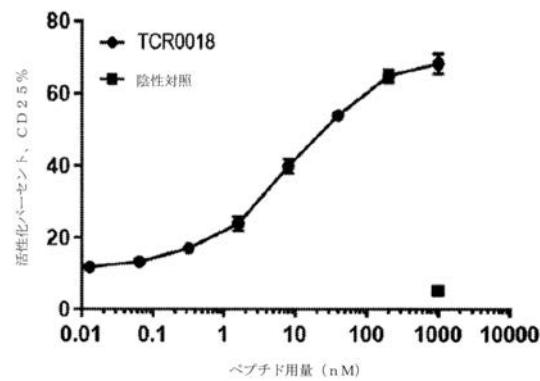
【図 9 C】



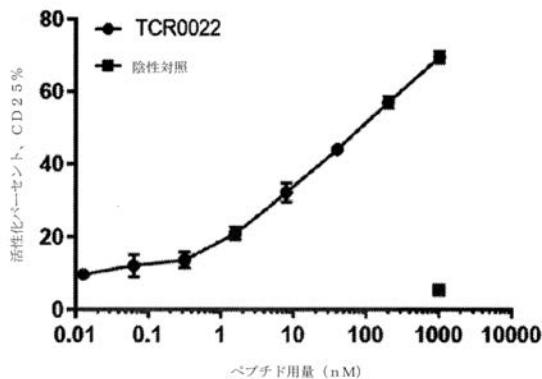
【図 9 B】



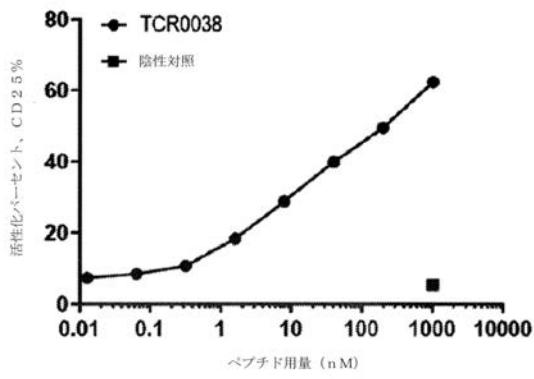
【図 9 D】



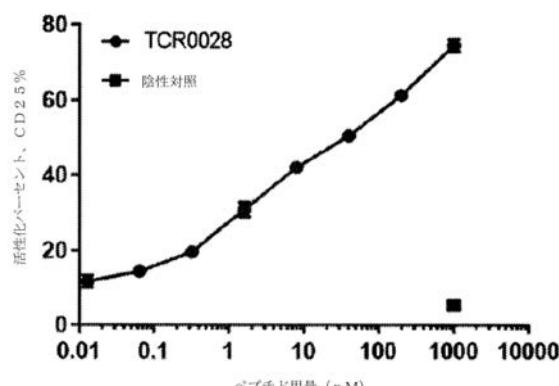
【図 9 E】



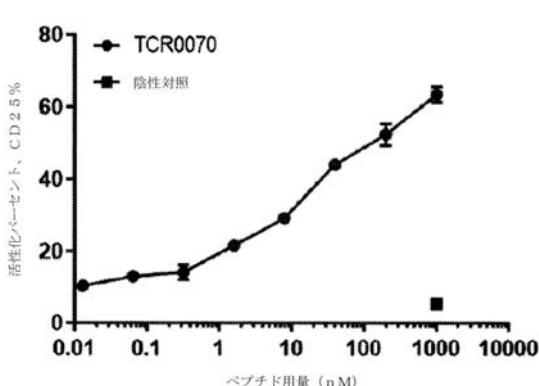
【図 9 G】



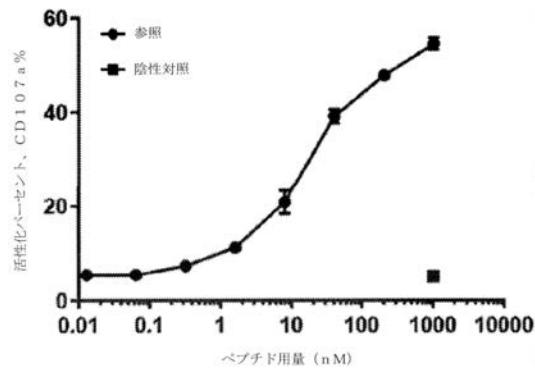
【図 9 F】



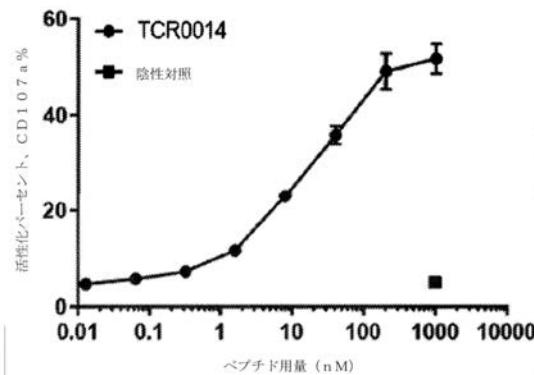
【図 9 H】



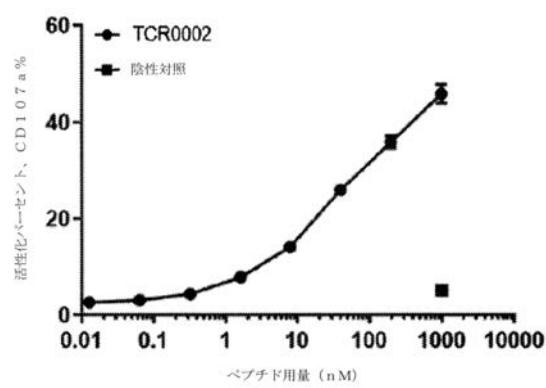
【図 10 A】



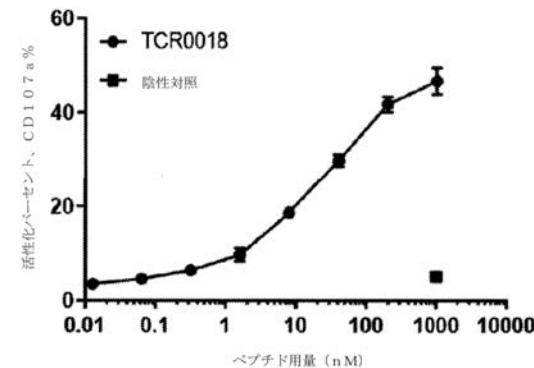
【図 10 C】



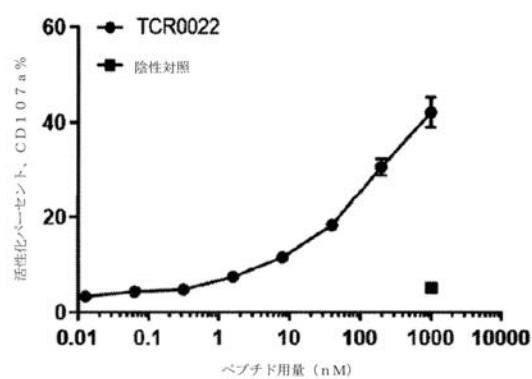
【図 10 B】



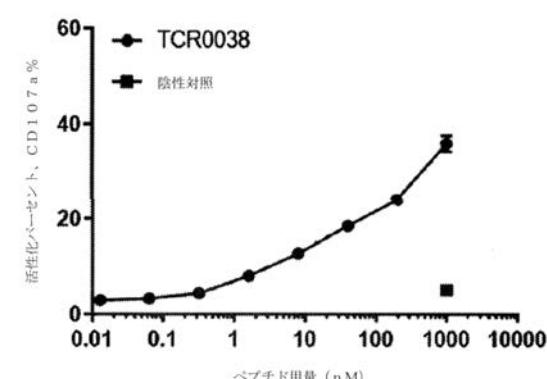
【図 10 D】



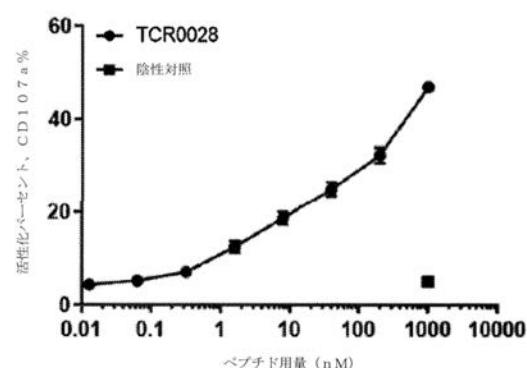
【図 10 E】



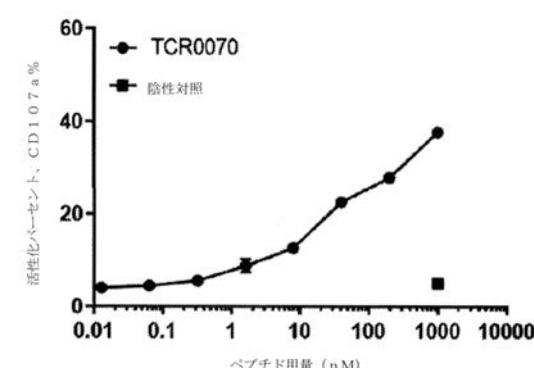
【図 10 G】



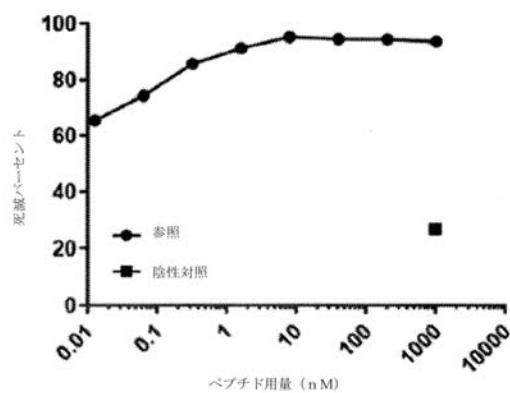
【図 10 F】



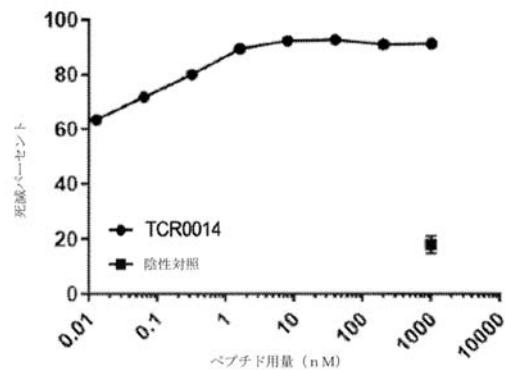
【図 10 H】



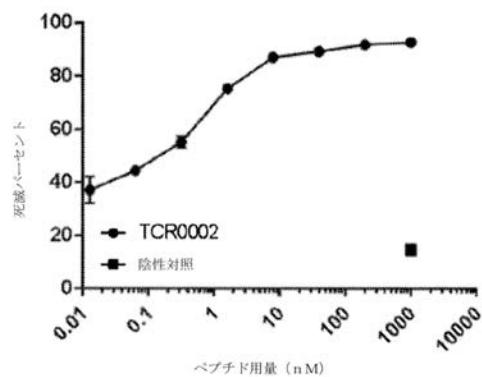
【図 1 1 A】



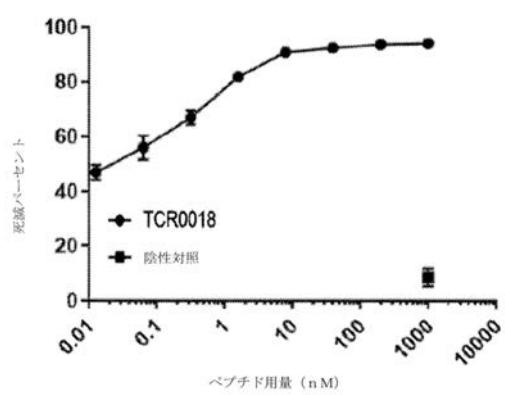
【図 1 1 C】



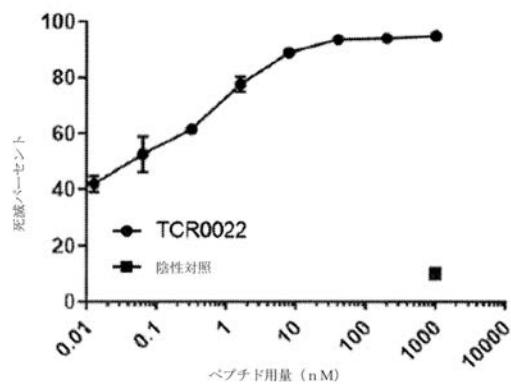
【図 1 1 B】



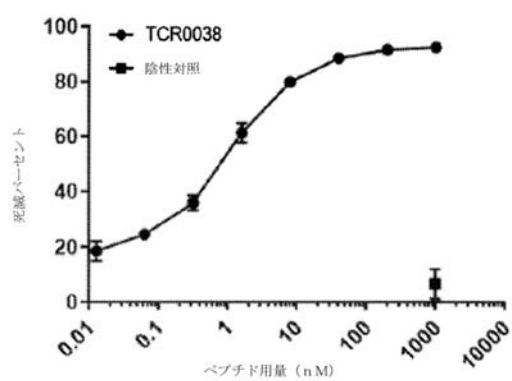
【図 1 1 D】



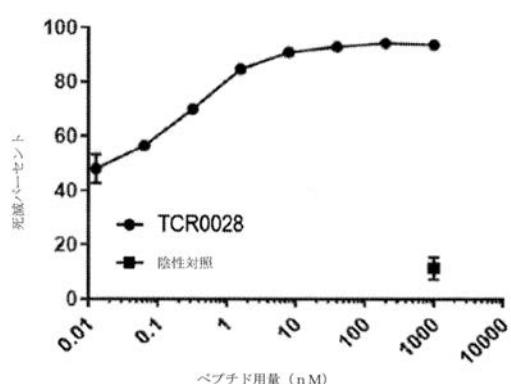
【図 1 1 E】



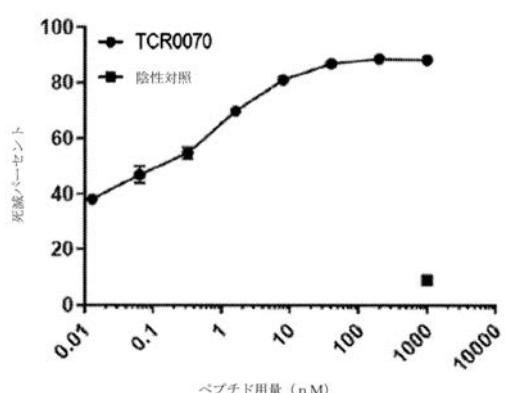
【図 1 1 G】



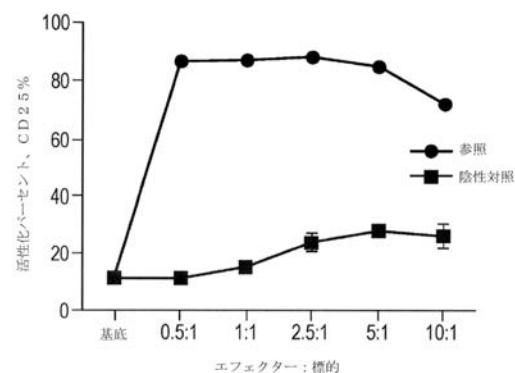
【図 1 1 F】



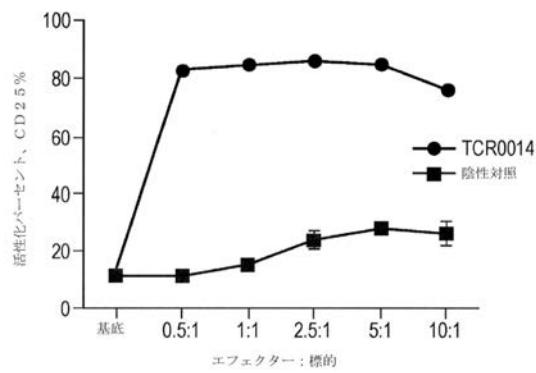
【図 1 1 H】



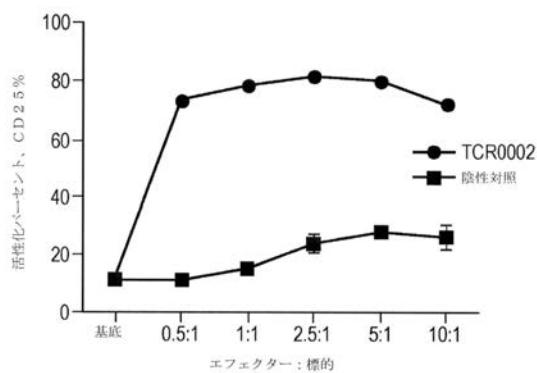
【図 1 2 A】



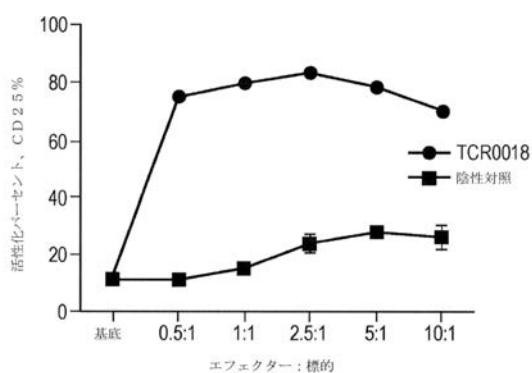
【図 1 2 C】



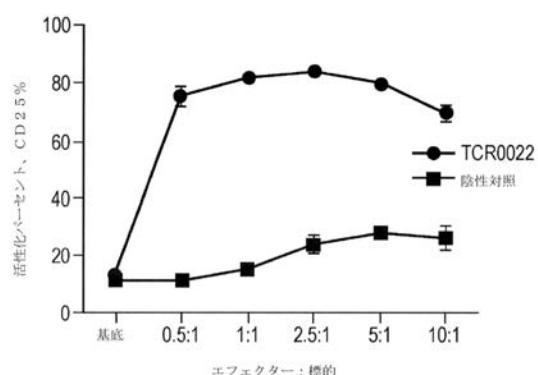
【図 1 2 B】



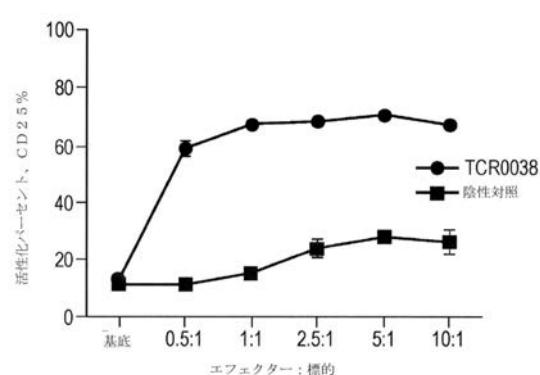
【図 1 2 D】



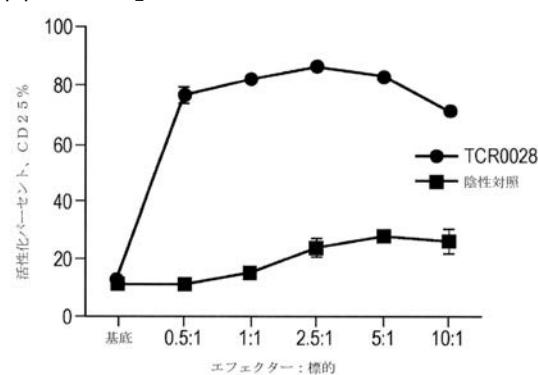
【図 1 2 E】



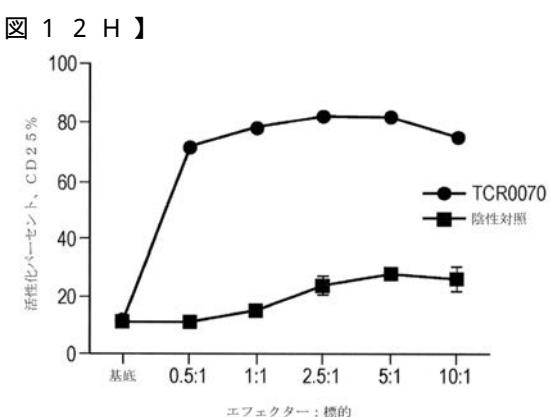
【図 1 2 G】



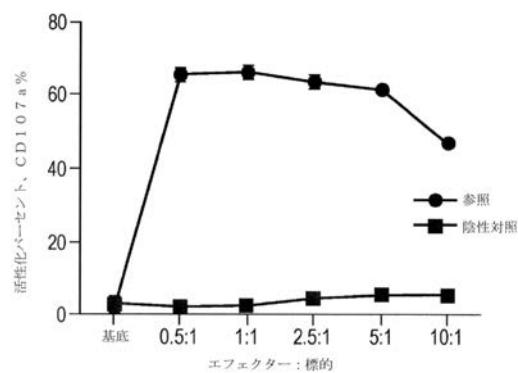
【図 1 2 F】



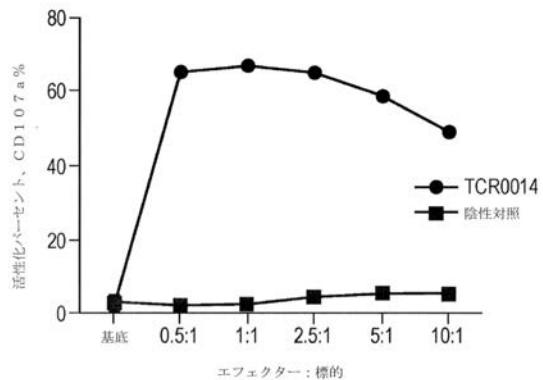
【図 1 2 H】



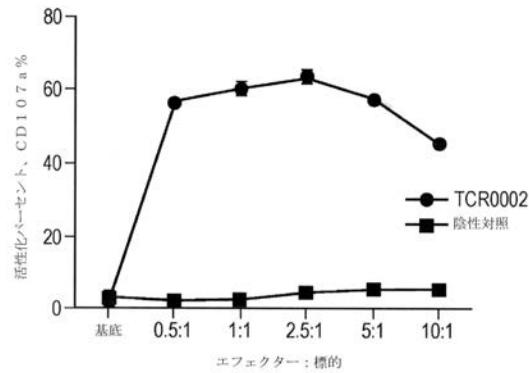
【図 1 3 A】



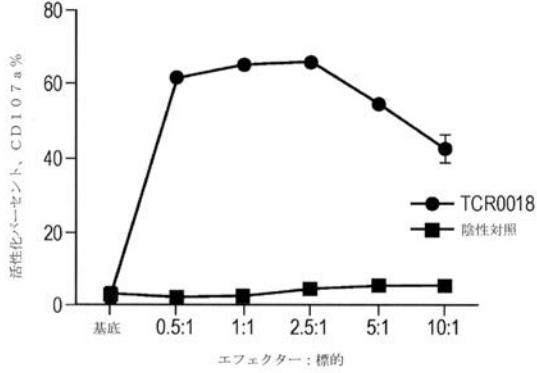
【図 1 3 C】



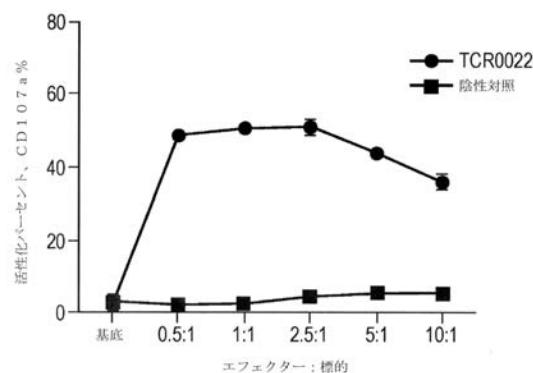
【図 1 3 B】



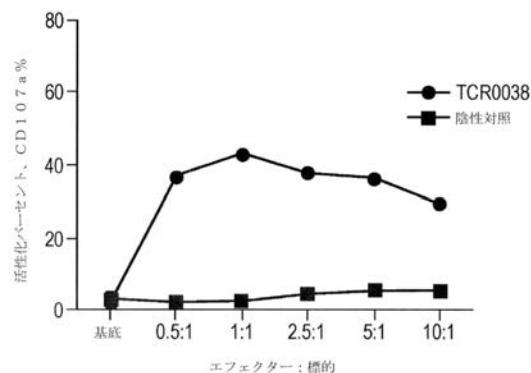
【図 1 3 D】



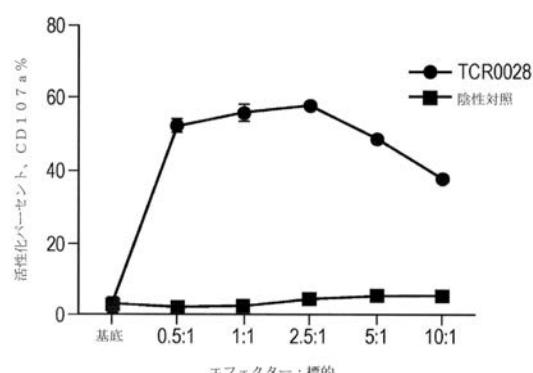
【図 1 3 E】



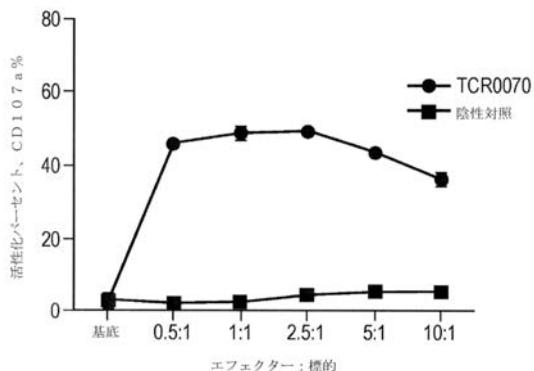
【図 1 3 G】



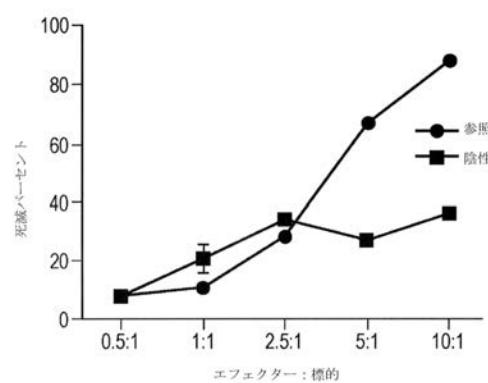
【図 1 3 F】



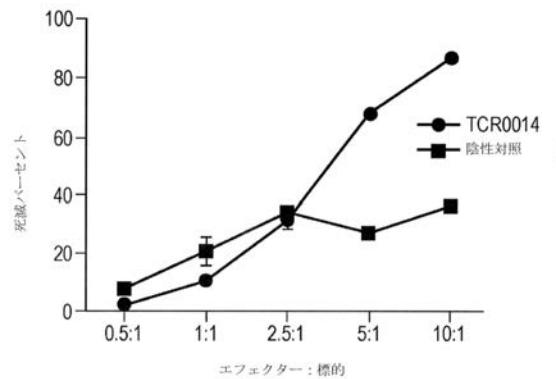
【図 1 3 H】



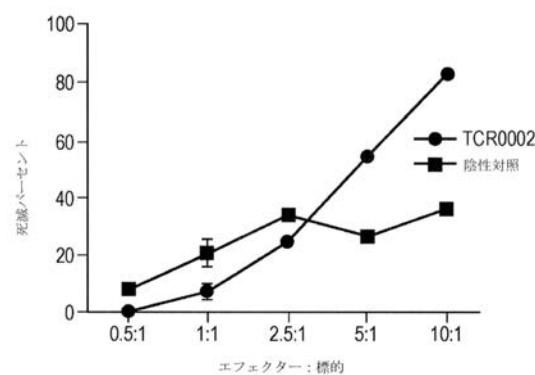
【図 1 4 A】



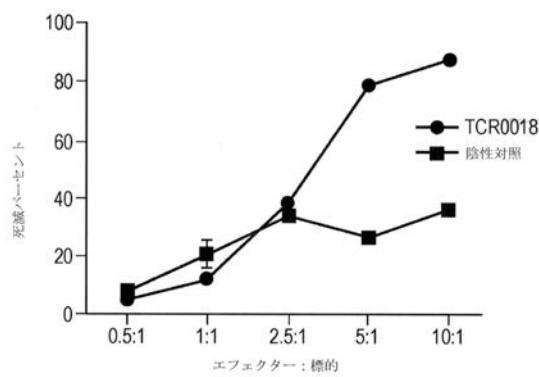
【図 1 4 C】



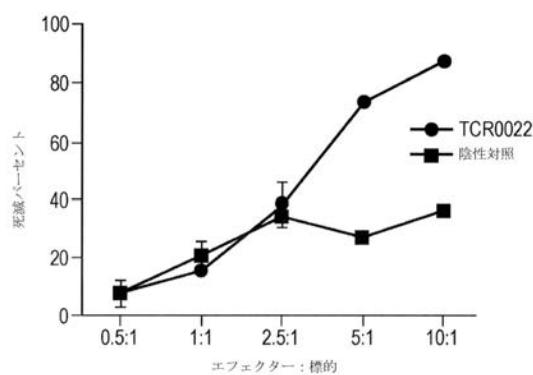
【図 1 4 B】



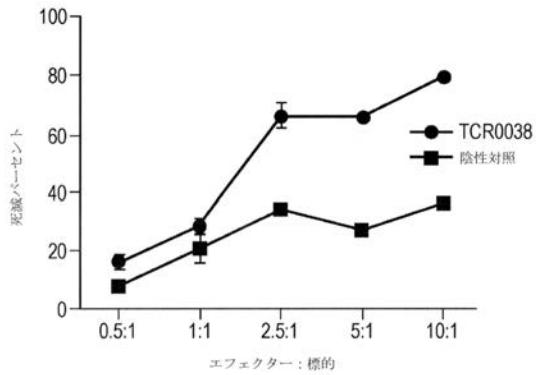
【図 1 4 D】



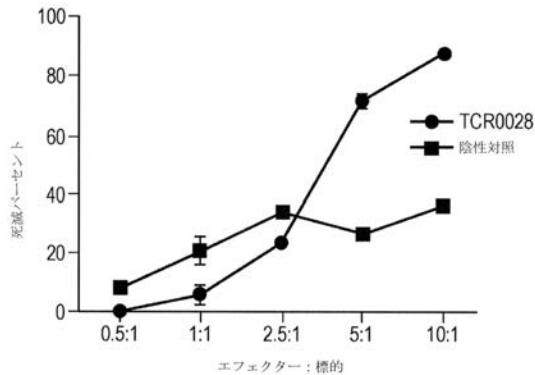
【図 1 4 E】



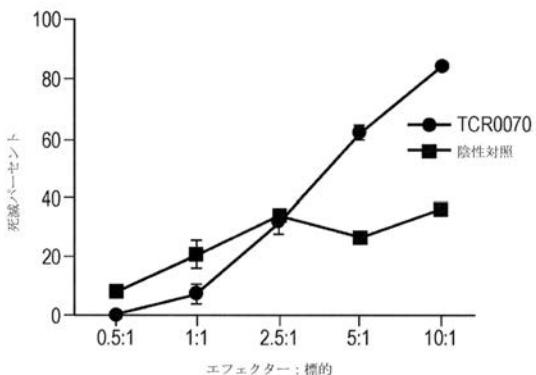
【図 1 4 G】



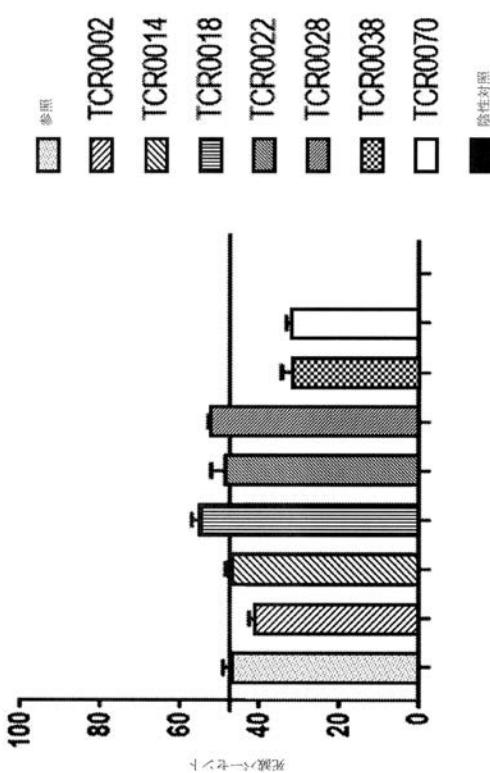
【図 1 4 F】



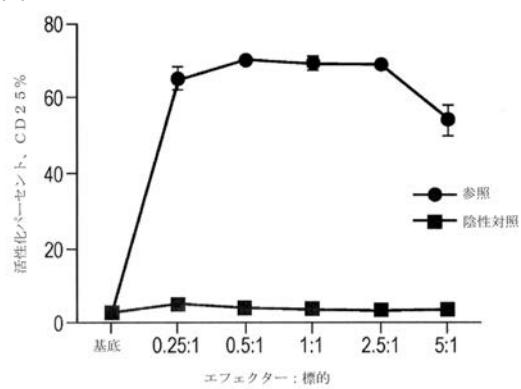
【図 1 4 H】



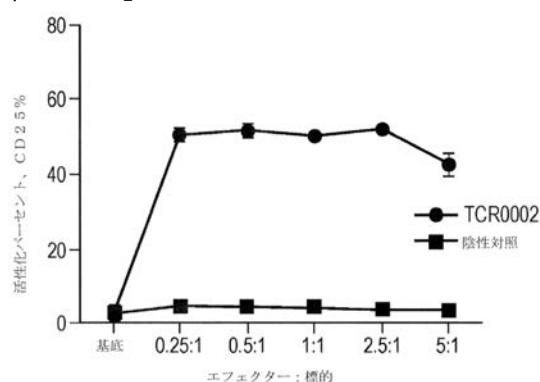
【図15】



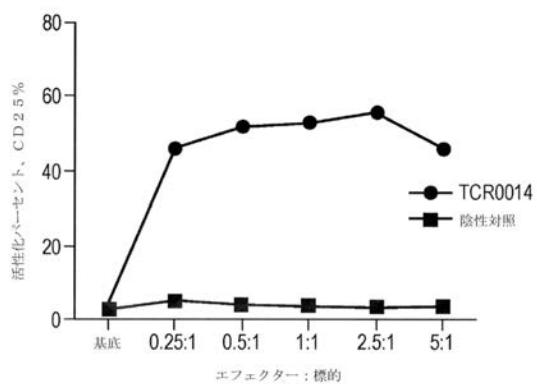
【図16A】



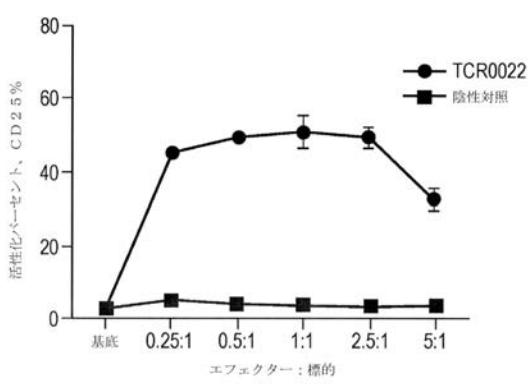
【図16B】



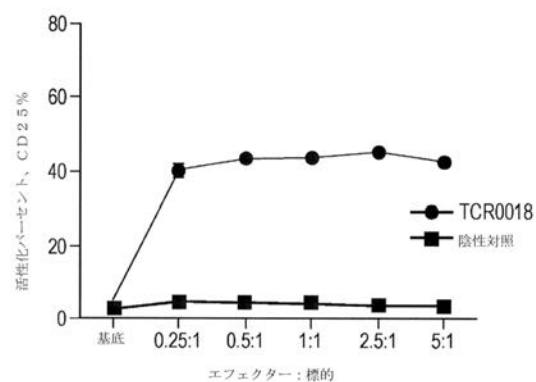
【図16C】



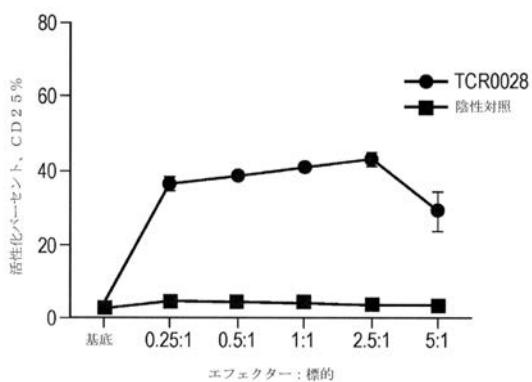
【図16E】



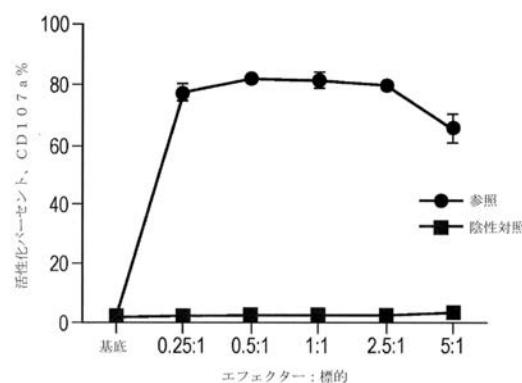
【図16D】



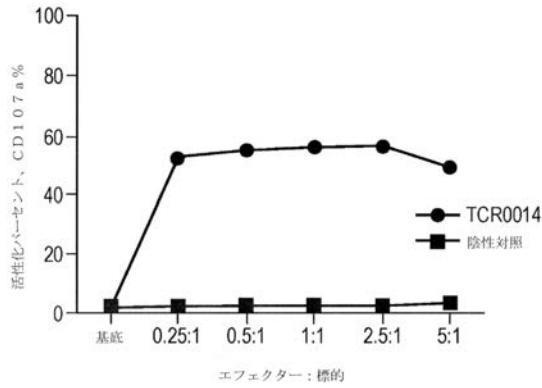
【図16F】



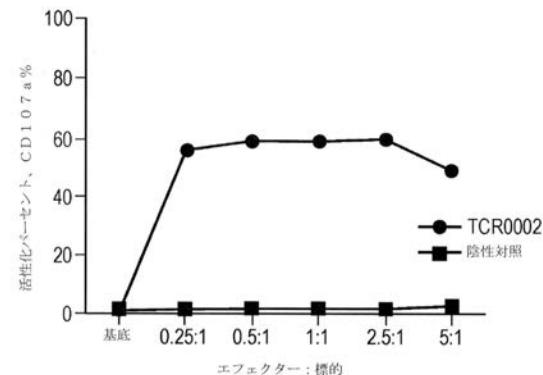
【図 17 A】



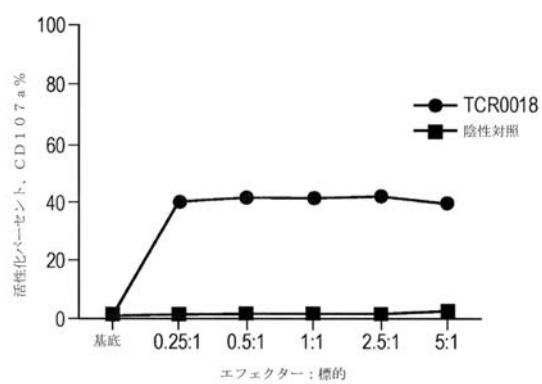
【図 17 C】



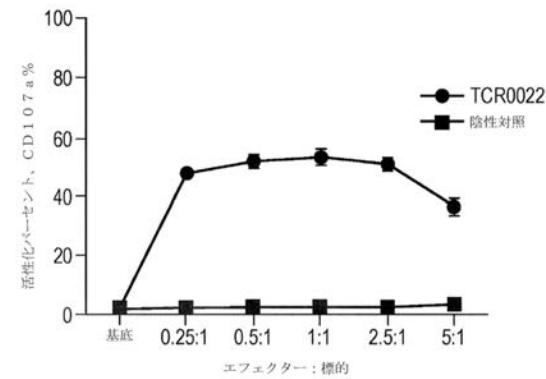
【図 17 B】



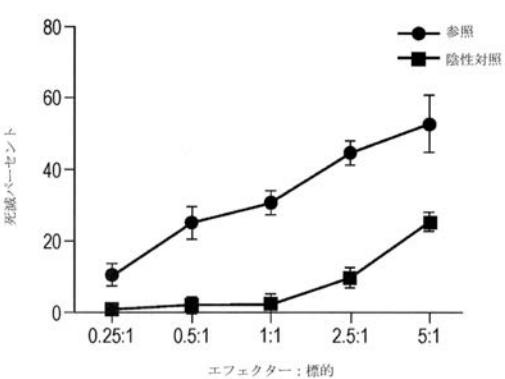
【図 17 D】



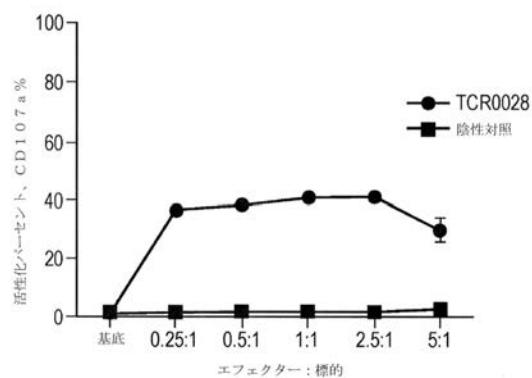
【図 17 E】



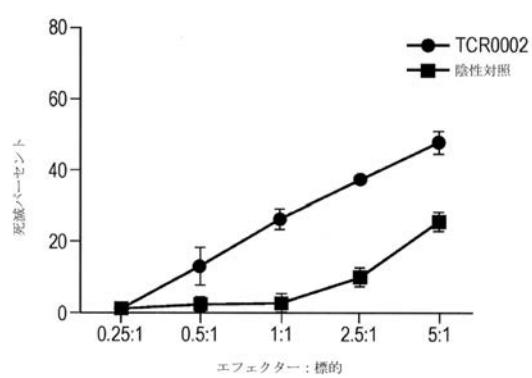
【図 18 A】



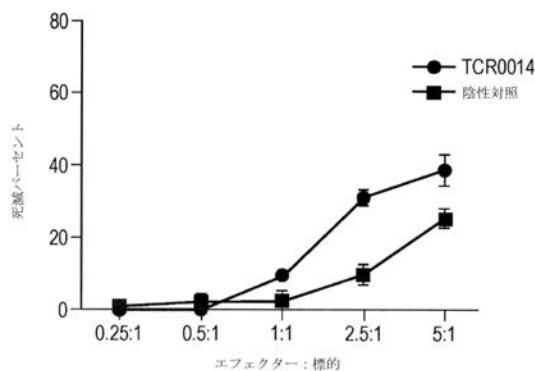
【図 17 F】



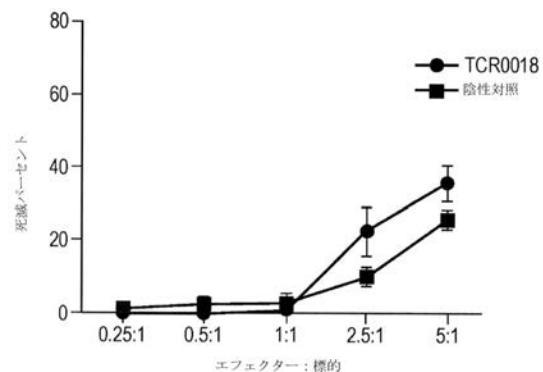
【図 18 B】



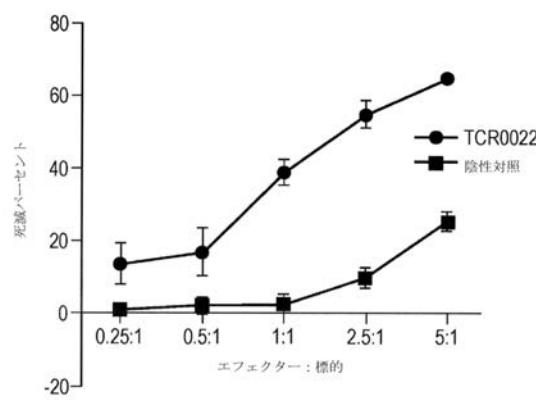
【 18C 】



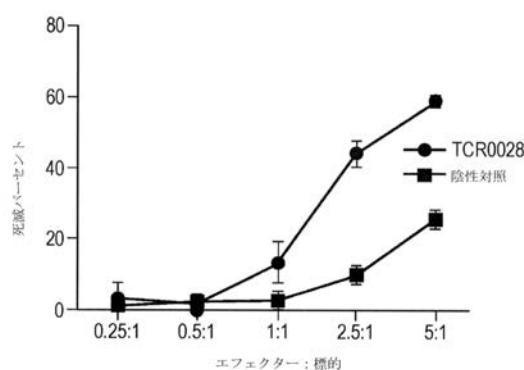
【 図 1 8 D 】



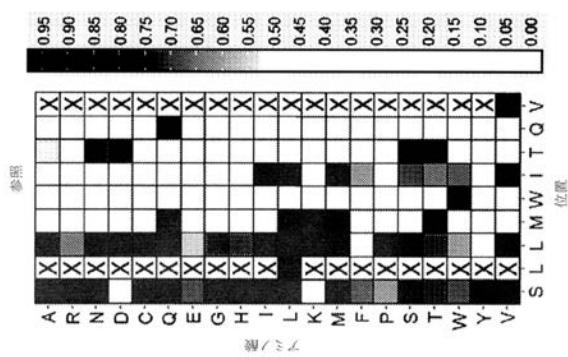
【 図 1 8 E 】



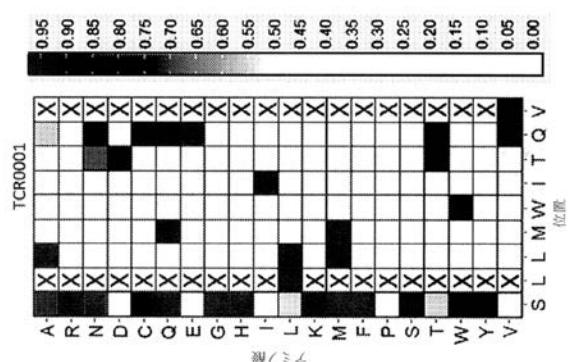
【 図 1 8 F 】



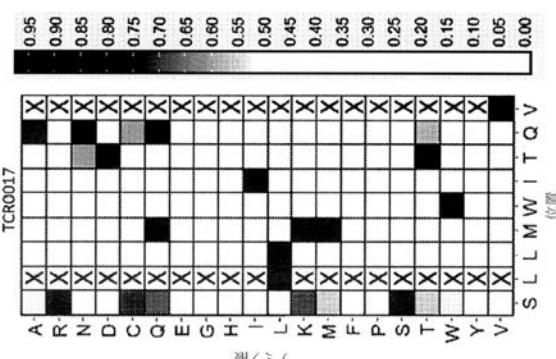
【図19A】



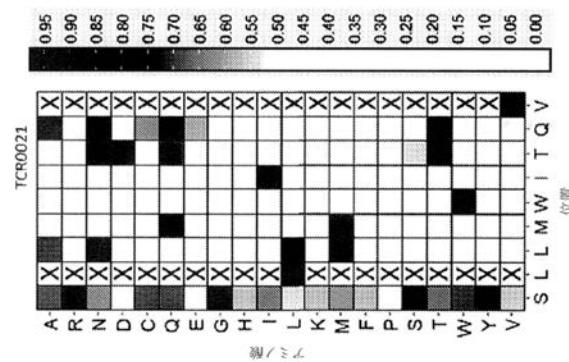
【図19B】



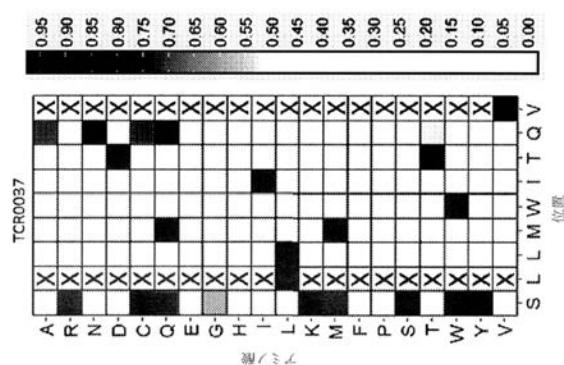
【図19C】



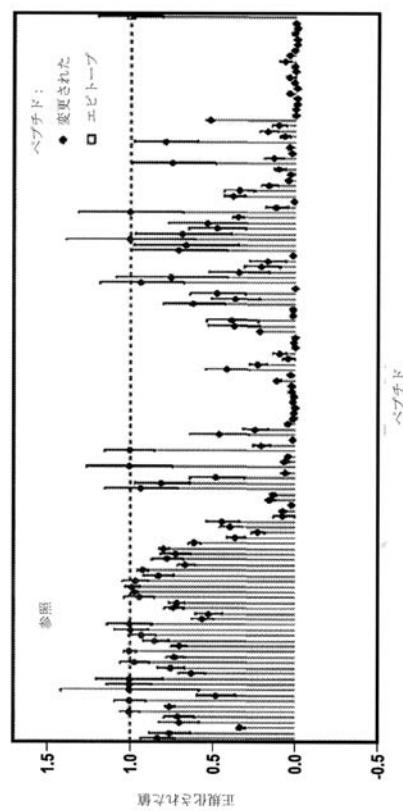
【図19D】



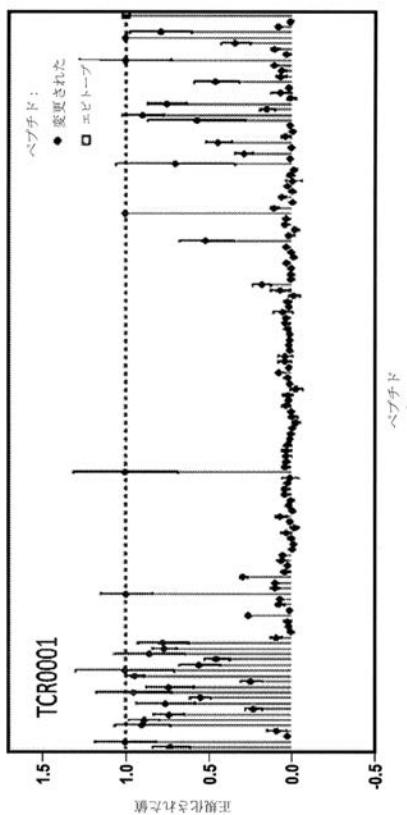
【図 19 E】



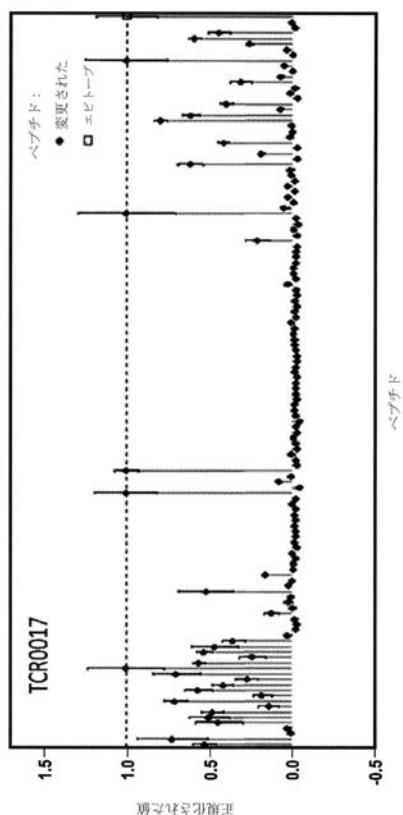
【図 20 A】



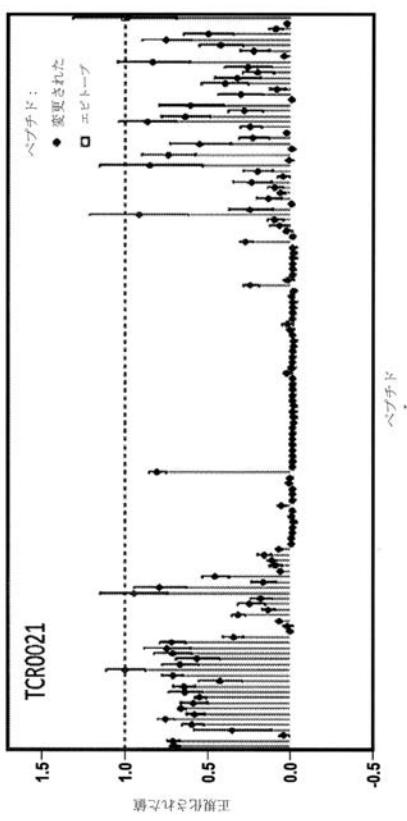
【図 20 B】



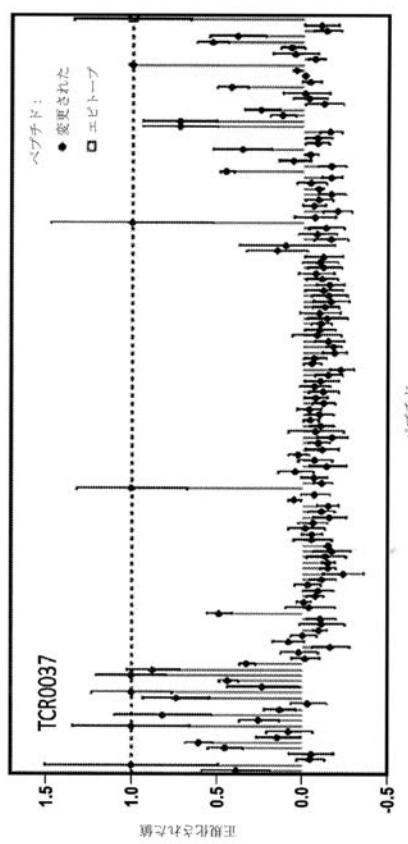
【図 20 C】



【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 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category*</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">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</td> <td style="padding: 2px;">1-19, 26-55, 62-147</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">----- WO 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</td> <td style="padding: 2px;">1-19, 26-55, 62-147</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="padding: 2px;">----- -/-</td> <td style="padding: 2px;"></td> </tr> </tbody> </table>			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	----- WO 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		----- -/-	
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	----- WO 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												
	----- -/-													
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.												
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed														
T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family														
Date of the actual completion of the international search 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.O. 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 TRANSDUCED 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]; UNIVERSITAETS MEDIZIN 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 (V_{alpha}) comprising complementarity determining region CDR3_{alpha}, wherein the CDR3_{alpha} 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 (V_{beta}) comprising complementarity determining region CDR3_{beta}, wherein the CDR3_{beta} 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 (V_{alpha}) 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 (V_{beta}) 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 CA 2874486 A1 CN 104507963 A CN 107881183 A EP 2852613 A1 JP 2015525208 A US 2015141347 A1 US 2017029483 A1 WO 2013177247 A1		04-12-2014 28-11-2013 08-04-2015 06-04-2018 01-04-2015 03-09-2015 21-05-2015 02-02-2017 28-11-2013
WO 2005113595	A2	01-12-2005	AT 417065 T AU 2005245664 A1 CA 2566363 A1 DK 1765860 T3 EP 1765860 A2 JP 4773434 B2 JP 2008509090 A NZ 550810 A US 2011014169 A1 US 2011038842 A1 US 2011262414 A1 US 2013058908 A1 US 2015231202 A1 US 2016159881 A1 US 2017088599 A1 US 2018072788 A1 WO 2005113595 A2		15-12-2008 01-12-2005 01-12-2005 09-03-2009 28-03-2007 14-09-2011 27-03-2008 31-05-2009 20-01-2011 17-02-2011 27-10-2011 07-03-2013 20-08-2015 09-06-2016 30-03-2017 15-03-2018 01-12-2005
WO 2014160030	A2	02-10-2014	CA 2906587 A1 EP 2971045 A2 JP 2016512435 A US 2016024174 A1 WO 2014160030 A2		02-10-2014 20-01-2016 28-04-2016 28-01-2016 02-10-2014
WO 2012038055	A1	29-03-2012	AU 2011304728 A1 AU 2016206329 A1 AU 2018201252 A1 BR 112013006718 A2 CA 2812153 A1 CN 103249430 A CN 105255834 A CY 1119332 T1 DK 2618835 T3 EP 2618835 A1 EP 3213765 A2 ES 2635335 T3 HR P20171164 T1 JP 2013541332 A JP 2016136939 A LT 2618835 T ME 02810 B PL 2618835 T3 PT 2618835 T SI 2618835 T1 US 2013273647 A1 US 2017112911 A1 WO 2012038055 A1		14-03-2013 18-08-2016 15-03-2018 01-11-2016 29-03-2012 14-08-2013 20-01-2016 04-04-2018 28-08-2017 31-07-2013 06-09-2017 03-10-2017 20-10-2017 14-11-2013 04-08-2016 10-10-2017 20-01-2018 29-12-2017 08-08-2017 30-10-2017 17-10-2013 27-04-2017 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
WO 2017109496 A1	29-06-2017	AU 2016375994 A1 CA 3009400 A1 SG 11201805268X A WO 2017109496 A1	05-07-2018 29-06-2017 30-07-2018 29-06-2017
<hr/>			

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,R0,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・79539・レラハ・トゥムリンガー・シュトラーセ・261ツェー

(72) 発明者 コルネリア・アンネ・ムント

ドイツ・79539・レラハ・ハングシュトラーセ・34

(72) 発明者 アーサー・アンドリュー・ハーウィット

アメリカ合衆国・マサチューセッツ・01730・ベドフォード・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・02467・ブルックライン・レザボアー・ロード・201

(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・02130・ボストン・ジャマイカウェイ・ビー・478

(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