

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-512470
(P2024-512470A)

(43)公表日 令和6年3月19日(2024.3.19)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 1 2 N	15/62 (2006.01)	C 1 2 N	15/62	Z	4 C 0 7 6
C 1 2 N	15/12 (2006.01)	C 1 2 N	15/12	Z N A	4 C 0 8 4
C 1 2 N	15/63 (2006.01)	C 1 2 N	15/63	Z	4 C 0 8 5
C 1 2 N	15/11 (2006.01)	C 1 2 N	15/11	Z	4 H 0 4 5
C 0 7 K	19/00 (2006.01)	C 0 7 K	19/00		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全114頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2023-556962(P2023-556962)			(71)出願人	518310628
(86)(22)出願日	令和4年3月17日(2022.3.17)				キュー バイオファーマ, インコーポレイテッド
(85)翻訳文提出日	令和5年10月26日(2023.10.26)				アメリカ合衆国 0 2 1 3 5 マサチューセッツ州 ボストン ゲスト ストリート 4 0
(86)国際出願番号	PCT/US2022/020819			(74)代理人	100102978
(87)国際公開番号	WO2022/197971				弁理士 清水 初志
(87)国際公開日	令和4年9月22日(2022.9.22)			(74)代理人	100205707
(31)優先権主張番号	63/163,270				弁理士 小寺 秀紀
(32)優先日	令和3年3月19日(2021.3.19)			(74)代理人	100160923
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)				弁理士 山口 裕孝
(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,最終頁に続く			(74)代理人	100119507
					弁理士 刑部 俊
				(74)代理人	100142929
					最終頁に続く

(54)【発明の名称】 T細胞調節ポリペプチド及びその使用方法

(57)【要約】

本開示は、T細胞調節ポリペプチド（TMP）を提供する。当該TMPは、MOD、クラスII HLAポリペプチド（クラスII HLA重鎖ポリペプチド及びβ2-ミクロglobulinポリペプチド）、ならびにT細胞受容体にエピトープを提示するKRASペプチド（例えば、がん関連変異を含むKRASペプチド）を含む。TMPは、T細胞の活性を調節するのに有用であり、かつ個体における免疫応答を調節するのに有用である。

【選択図】 図1A

FIG. 1A

β2M (wild-type)
IQRTPKIQVY SRHPAENGKS NFLNCYVSGF HPSDIEVDLLKNGERIEKVE
HSDLSFSKDW SFYLLYYTEF TPTEKDEYAC
RVNHVTLSPQ KIVKWDRDM (SEQ ID NO:448)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一本鎖の T 細胞調節ポリペプチド (TMP) であって、以下：

i) がん細胞上に発現される K R A S エピトープを含む K R A S ペプチドであって、約 7 アミノ酸長～約 16 アミノ酸長であり、任意で、8 アミノ酸長～12 アミノ酸長である、前記 K R A S ペプチドと；

i i) β 2-ミクログロブリン (β 2 M) ポリペプチドである、第 1 の主要組織適合性複合体 (M H C) ポリペプチドと；

i i i) M H C クラス I 重鎖ポリペプチドである、第 2 の M H C ポリペプチドと；

i v) 1 つ以上の免疫調節ポリペプチドと；

v) 免疫グロブリン (I g) F c ポリペプチドと

を含み、

前記 TMP が、

(a) 少なくとも 1 つの剛性ペプチドリンカーを含み、任意で、前記 TMP が、前記 I g F c ポリペプチドと前記 1 つ以上の免疫調節ポリペプチドの 1 つとの間に剛性ペプチドリンカーを含み、かつ／または

(b) 2～14 個のアミノ酸を含む少なくとも 1 つの短い可動性ペプチドリンカーを含み、任意で、前記 TMP が、前記 I g F c ポリペプチドと前記 1 つ以上の免疫調節ポリペプチドの 1 つとの間に短い可動性ペプチドリンカーを含み、

任意で、前記 TMP が、1 つ以上の追加のペプチドリンカーを含む、前記 TMP。

【請求項 2】

前記 I g F c ポリペプチドが、図 2 A～2 M のいずれか 1 つに示すアミノ酸配列に対して少なくとも約 95 % のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載の TMP。

【請求項 3】

前記 I g F c ポリペプチドが、細胞溶解を実質的に誘導せず、任意で、前記 I g F c が、N 2 9 7 A、L 2 3 4 A、L 2 3 5 A、L 2 3 4 F、L 2 3 5 E、及び P 3 3 1 S からなる群から選択される 1 つまたは複数のアミノ酸置換を含む I g G 1 F c ポリペプチドである、請求項 2 に記載の TMP。

【請求項 4】

1 つ以上の鎖内ジスルフィド結合を含む、請求項 1 に記載の TMP。

【請求項 5】

(a) 前記 β 2 M ポリペプチドと前記 M H C 重鎖ポリペプチドとが、ジスルフィド結合によって結合されており、前記ジスルフィド結合が、前記 β 2 M ポリペプチド中の C y s 残基と前記 M H C 重鎖ポリペプチド中の C y s 残基とを結合するものであり、任意で、前記 β 2 M ポリペプチドのアミノ酸残基 1 2 における C y s が、前記 M H C 重鎖ポリペプチドのアミノ酸残基 2 3 6 における C y s にジスルフィド結合されており；

(b) 前記 β 2-ミクログロブリンポリペプチドが、C y s を含む第 1 のリンカーによって前記ペプチドに結合されており、かつジスルフィド結合によって、前記第 1 のリンカーに存在する C y s が、前記 M H C 重鎖ポリペプチドに存在する C y s に結合されており、任意で、前記第 1 のリンカーが、配列 C G G G S (G G G G S) n (配列番号 2 2 0) または配列 G C G G S (G G G G S) n (配列番号 2 1 7) (ここで n は 1～10 の整数であり、例えば 2 または 3 である) を含み、かつジスルフィド結合によって、前記リンカー中の前記 C y s が、前記 M H C 重鎖ポリペプチドの T y r 8 4 を置換した C y s に結合されており；または

(c) 前記 β 2 M ポリペプチドと前記 M H C 重鎖ポリペプチドとが、ジスルフィド結合によって結合されており、前記ジスルフィド結合が、前記 β 2 M ポリペプチド中の C y s 残基と前記 M H C 重鎖ポリペプチド中の C y s 残基とを結合するものであり、任意で、前記 β 2 M ポリペプチドのアミノ酸残基 1 2 における C y s が、前記 M H C 重鎖ポリペプチドのアミノ酸残基 2 3 6 における C y s にジスルフィド結合されており、前記 β 2-ミク

10

20

30

40

50

ログロブリンポリペプチドが、C y sを含む第1のリンカーによって前記ペプチドに結合されており、かつジスルフィド結合によって、前記第1のリンカーに存在するC y sが前記M H C重鎖ポリペプチドに存在するC y sに結合されており、任意で、前記第1のリンカーが配列C G G G S (G G G G S) n (配列番号220)または配列G C G G S (G G G G S) n (配列番号217) (ここでnは1~10の整数であり、例えば2または3である)を含み、かつジスルフィド結合によって、前記リンカー中の前記C y sが、前記M H C重鎖ポリペプチドのT y r 84を置換したC y sに結合されている、請求項4に記載のT M P。

【請求項6】

前記M H C重鎖ポリペプチドが、H L A - A * 0 2 0 1ポリペプチド、H L A - A * 1 1 0 1ポリペプチド、H L A - A * 3 3 0 3ポリペプチド、及びH L A - A * 2 4 0 1ポリペプチドからなる群から選択されるH L A - Aポリペプチドに対して少なくとも95%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項1に記載のT M P。

【請求項7】

前記M H C重鎖ポリペプチドが、H L A - EポリペプチドまたはH L A - Gポリペプチドに対して少なくとも95%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項1に記載のT M P。

【請求項8】

前記少なくとも1つの免疫調節ポリペプチドが、I L - 2ポリペプチド、4 - 1 B B Lポリペプチド、C D 8 0ポリペプチド、C D 8 6ポリペプチド、またはそれらの組み合わせからなる群から選択される活性化免疫調節ポリペプチドの野生型または変異型であり、任意で、前記少なくとも1つの免疫調節ポリペプチドの少なくとも1つが、変異型免疫調節ポリペプチドであり、前記変異型免疫調節ポリペプチドが同族共刺激性ポリペプチドに対し、対応する野生型免疫調節ポリペプチドの同族共刺激性ポリペプチドに対する親和性に比べ、低い親和性を示す、請求項1に記載のT M P。

【請求項9】

前記少なくとも1つの免疫調節ポリペプチドが、I L - 2 R α 及びI L - 2 R β に対する結合親和性が低下した変異型I L - 2であり、任意で、前記変異型I L - 2ポリペプチドが、i) H 1 6 A置換及びF 4 2 A置換、またはii) H 1 6 T置換及びF 4 2 A置換を含む、請求項8に記載のT M P。

【請求項10】

前記K R A Sペプチドが、

A) V V G A D G V G K (配列番号108)、V V G A C G V G K (配列番号109)、V V G A V G V G K (配列番号110)、V V V G A D G V G K (配列番号111)、V V V G A V G V G K (配列番号112)、V V V G A C G V G K (配列番号113)、V T G A D G V G K (配列番号114)、V T G A V G V G K (配列番号115)、V T G A C G V G K (配列番号116)、V T V G A D G V G K (配列番号117)、V T V G A V G V G K (配列番号118)、及びV T V G A C G V G K (配列番号119) (ここで、前記K R A Sペプチドは、9アミノ酸長もしくは10アミノ酸長、または少なくとも9アミノ酸長もしくは10アミノ酸長である) ;

B) V V V G A G D V G K (配列番号120)、V V G A G D V G K (配列番号121)、V V V G A R G V G K (配列番号122)、及びV V G A R G V G K (配列番号123) (ここで、前記K R A Sペプチドは、9アミノ酸長もしくは10アミノ酸長、または9アミノ酸長もしくは10アミノ酸長である) ;

C) L V V V G A D G V (配列番号124)、L V V V G A V G V (配列番号125)、L V V V G A C G V (配列番号126)、K L V V V G A D G V (配列番号127)、K L V V V G A V G V (配列番号128)、K L V V V G A C G V (配列番号129)、L L V V G A D G V (配列番号130)、L L V V G A V G V (配列番号131)、L L V V G A C G V (配列番号132)、F L V V V G A D G V (配列番号133)、F L V V V G A V G V (配列番号134)、及びF L V V V G A C G V (配列番号135) (こ

ここで、前記KRASペプチドは、9アミノ酸長もしくは10アミノ酸長、または9アミノ酸長もしくは10アミノ酸長である）；

D) KLVVVVGAGDV（配列番号136）及びKLVVVVGARGV（配列番号137）（ここで、前記KRASペプチドは、9アミノ酸長または10アミノ酸長である）；

E) GAGDVGKSAL（配列番号138）、AGDVGKSAL（配列番号139）、DVGKSALTI（配列番号140）、GAVGVGKSAL（配列番号141）、AVGVGKSAL（配列番号142）、YKLVVVVGAV（配列番号143）、ARGVGKSAL（配列番号144）、GARGVGKSAL（配列番号145）、EYKLVVVVGAR（配列番号146）、RGVGKSALTI（配列番号147）、LVVVVGARGV（配列番号148）、GADGVGKSAL（配列番号149）、ACGVGKSAL（配列番号150）、及びGACGVGKSAL（配列番号151）（ここで、前記KRASペプチドは、9アミノ酸長または10アミノ酸長である）；ならびに

F) VVGAVGVGK（配列番号110）、VVVGAVGVGK（配列番号112）、VGAVGVGKS（配列番号152）、VGAVGVGKSA（配列番号153）、AVGVGKSAL（配列番号142）、AVGVGKSALT（配列番号154）、GAVGVGKSAL（配列番号141）、GAVGVGKSA（配列番号155）、LVVVVGAVGV（配列番号156）、LVVVVGAVGV（配列番号125）、KLVVVVGAVGV（配列番号128）、及びKLVVVVGAVG（配列番号157）（ここで、前記KRASペプチドは、9アミノ酸長または10アミノ酸長である）

からなる群から選択される配列を含む、請求項1に記載のTMP。

【請求項11】

A) 前記KRASペプチドが、KLVVVVGADGV（配列番号127）であり、かつ前記MHC重鎖ポリペプチドが、HLA-A*0201ポリペプチドに対して少なくとも95%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む；または

B) 前記KRASペプチドが、VVVGADGVGK（配列番号111）またはVVGAVGVGK（配列番号110）であり、かつ前記MHC重鎖ポリペプチドが、HLA-A11*01ポリペプチドに対して少なくとも95%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、

請求項1に記載のT細胞調節ポリペプチド。

【請求項12】

N末端からC末端への順に、

i) 前記KRASペプチド、

ii) 任意であるペプチドリンカー、

iii) 前記β2Mポリペプチド、

iv) 任意であるペプチドリンカー、

v) 前記MHCクラスI重鎖ポリペプチド、

vi) 任意であるペプチドリンカー、

vii) IgFcポリペプチド、

viii) 剛性ペプチドリンカーまたは短い可動性ペプチドリンカー、及び

ix) 前記1つ以上の免疫調節ポリペプチド

を含み、

任意で、2つ以上の免疫調節ポリペプチドが存在する場合、前記2つ以上の免疫調節ポリペプチドのそれぞれの間にペプチドリンカーが配置されている；または、

N末端からC末端への順に、

i) 前記KRASペプチド、

ii) 可動性ペプチドリンカー、

iii) 前記β2Mポリペプチド、

iv) 可動性ペプチドリンカー、

v) 前記MHCクラスI重鎖ポリペプチド、

- v i) 可動性ペプチドリンカー、
- v i i) 前記 I g F c ポリペプチド、
- v i i i) 剛性ペプチドリンカーまたは短い可動性ペプチドリンカー、
- i x) 前記少なくとも1つの免疫調節ポリペプチドの第1のコピー、
- x) ペプチドリンカー、及び
- x i) 前記少なくとも1つの免疫調節ポリペプチドの第2のコピー

を含み、

任意で、前記 K R A S ペプチドと前記 β 2 M ポリペプチドとの間にある前記ペプチドリンカーが、システインを含む；または、

N 末端から C 末端への順に、

- i) 前記 K R A S ペプチド、
- i i) 可動性ペプチドリンカー、
- i i i) 前記 β 2 M ポリペプチド、
- i v) 可動性ペプチドリンカー、
- v) 前記 M H C クラス I 重鎖ポリペプチド、
- v i) 剛性ペプチドリンカーまたは短い可動性ペプチドリンカー、
- v i i) 前記少なくとも1つの免疫調節ポリペプチドの第1のコピー、
- v i i i) 剛性ペプチドリンカーまたは短い可動性ペプチドリンカー、
- i x) 前記少なくとも1つの免疫調節ポリペプチドの第2のコピー、
- x) ペプチドリンカー、及び
- x i) 前記 I g F c ポリペプチド

を含み、

任意で、前記 K R A S ペプチドと前記 β 2 M ポリペプチドとの間にある前記ペプチドリンカーが、システインを含む；または、

N 末端から C 末端への順に、

- i) 前記 K R A S ペプチド、
- i i) 任意であるペプチドリンカー、
- i i i) 前記 β 2 M ポリペプチド、
- i v) 任意であるペプチドリンカー、
- v) 前記 M H C クラス I 重鎖ポリペプチド、
- v i) 任意であるペプチドリンカー、
- v i i) 前記1つ以上の免疫調節ポリペプチド、
- v i i i) 前記剛性ペプチドリンカーまたは短い可動性ペプチドリンカー、及び
- i x) I g F c ポリペプチド

を含み、

任意で、前記 K R A S ペプチドと前記 β 2 M ポリペプチドとの間にある前記ペプチドリンカーが、システインを含み、任意で、2つ以上の免疫調節ポリペプチドが存在する場合、前記2つ以上の免疫調節ポリペプチドのそれぞれの間にペプチドリンカーが配置されている、

請求項1に記載の T M P。

【請求項13】

前記任意である1つ以上の追加のペプチドリンカーの各々が、それが存在する場合、以下：

- i) C G G G S (G G G G S) n (配列番号 2 2 0) (ここで n は 1 ~ 1 0 の整数であり、任意で n は 2、3、または 4 である) ；
- i i) G C G G S (G G G G S) n (配列番号 2 1 7) (ここで n は 1 ~ 1 0 の整数であり、任意で n は 2、3、または 4 である) ；
- i i i) (G G G G S) n (G C G G S) (ここで n は 1 ~ 1 0 の整数であり、任意で n は 2、3、または 4 である) ；
- i v) (G G G G S) n (ここで n は 1 ~ 1 0 の整数であり、任意で n は 2、3、4、

10

20

30

40

50

または 7 である) ; 及び

v) A A A G G

からなる群から独立して選択される、請求項 1 に記載の T M P。

【請求項 1 4】

前記 T M P が、少なくとも 1 つの剛性ペプチドリンカーを含み、

各剛性ペプチドリンカーが、以下：

i) (A P) n (ここで n は 1 ~ 1 0 の整数であり、任意で n は 2 ~ 6 である) ;

i i) (E P) n (ここで n は 1 ~ 1 0 の整数であり、任意で n は 2 ~ 6 である) ;

i i i) (K P) n (ここで n は 1 ~ 1 0 の整数であり、任意で n は 2 ~ 6 である) ;

及び

i v) E A A A K を含むペプチド (任意で n は 1 または 2 である)

からなる群から独立して選択される、請求項 1 に記載の T M P。

【請求項 1 5】

a) 前記 β 2 M ポリペプチドが、配列 C G G G S (G G G G S) n (配列番号 2 2 0) または配列 G C G G S (G G G G S) n (配列番号 2 1 7) (ここで n は 1 ~ 1 0 の整数であり、任意で n は 2 または 3 である) を含む第 1 のリンカーによって前記 K R A S ペプチドに結合されており；

b) 前記 M H C 重鎖ポリペプチドが、残基 8 4 の C y s 及び残基 2 3 6 の C y s を含み；

c) 前記 β 2 M ポリペプチドが、残基 1 2 の C y s を含み；

d) 前記 β 2 M ポリペプチドのアミノ酸残基 1 2 における前記 C y s が、前記 M H C 重鎖ポリペプチドのアミノ酸残基 2 3 6 における C y s にジスルフィド結合されており；

e) ジスルフィド結合によって、前記 K R A S ペプチドと前記 β 2 M ポリペプチドとの間にある前記リンカーの前記 C y s が、前記 M H C 重鎖ポリペプチドの T y r 8 4 を置換した C y s に結合されており；

f) 前記 β 2 M ポリペプチドが、(G G G G S) n リンカー (ここで n は 1、2、3、4、5、6、7、8、9、または 1 0 であり、任意で n は 3 または 7 である) によって前記 M H C 重鎖ポリペプチドに結合されており；

g) 前記 M H C 重鎖ポリペプチドが、H L A - A * 0 2 0 1 ポリペプチド、H L A - A * 1 1 0 1 ポリペプチド、H L A - A * 3 3 0 3 ポリペプチド、H L A - A * 2 4 0 1 ポリペプチド、H L A - E ポリペプチド、及び H L A - G ポリペプチドからなる群から選択される H L A - A ポリペプチドに対して少なくとも 9 5 % のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み；

h) 前記 T M P が、2 つの免疫調節ポリペプチドを含み、前記 2 つの免疫調節ポリペプチドが、同一であり、タンデムに配置されており、かつ変異型 I L - 2 を含み、前記変異型 I L - 2 が、i) H 1 6 A 置換及び F 4 2 A 置換、または i i) H 1 6 T 置換及び F 4 2 A 置換を含み；かつ

i) 前記 T M P が、少なくとも 1 つの剛性ペプチドリンカーを含み、前記少なくとも 1 つの剛性ペプチドリンカーが、i) (A P) n (ここで n は 1 ~ 1 0 の整数である)、i i) (E P) n (ここで n は 1 ~ 1 0 の整数であり、任意で n は 2 ~ 6 である)、i i i) (K P) n (ここで n は 1 ~ 1 0 の整数である)、及び i v) E A A A K を含むペプチドからなる群から選択される、

請求項 1 に記載の T M P。

【請求項 1 6】

a) 前記 β 2 M ポリペプチドが、配列 G C G G S (G G G G S) n (配列番号 2 1 7) (ここで n は 2 である) を含む第 1 のリンカーによって前記 K R A S ペプチドに結合されており；

f) 前記 β 2 M ポリペプチドが、(G G G G S) n (ここで n は 3 または 7 である) リンカーによって前記 M H C 重鎖ポリペプチドに結合されており；

g) 前記 M H C 重鎖ポリペプチドが、H L A - A * 1 1 0 1 ポリペプチドに対して少な

10

20

30

40

50

くとも95%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み；

h) 前記TMPが、2つの免疫調節ポリペプチドを含み、前記2つの免疫調節ポリペプチドが、同一であり、タンデムに配置されており、かつH16A置換及びF42A置換を含む変異型IL-2を含み、かつ前記2つの免疫調節ポリペプチドが、ペプチドリンカーによって結合されており；かつ

i) 前記少なくとも1つの剛性ペプチドリンカーが、アミノ酸配列(AP)n(ここでnは1~10の整数であり、任意でnは2~6である)を含む、

請求項15に記載のTMP。

【請求項17】

図14A~14L及び図14N~14Vのいずれか1つに示すアミノ酸配列を含む、請求項1に記載のTMP。

【請求項18】

前記TMPが、少なくとも1つの短い可動性ペプチドリンカーを含み、

各短い可動性ペプチドリンカーが、2~4個、2~5個、3~6個、4~8個、5~10個、及び10~14個からなる群から選択される数のアミノ酸を含む可動性ペプチドリンカーからなる群から独立して選択される、

請求項1に記載のTMP。

【請求項19】

請求項1~18のいずれか1項に記載の第1及び第2のTMPを含むホモ二量体であって、

前記第1及び第2のTMPが、同一であり、かつ前記第1及び第2のTMPのIgFcポリペプチド間にある1つ以上のジスルフィド結合によって共有結合されている、前記ホモ二量体。

【請求項20】

請求項1~18のいずれか1項に記載の第1及び第2のTMPを含むヘテロ二量体であって、

前記第1及び第2のTMPが、同一ではなく、かつ1つ以上の共有結合によって結合されている、

前記ヘテロ二量体。

【請求項21】

請求項1~18のいずれか1項に記載のTMPをコードするヌクレオチド配列を含む、核酸。

【請求項22】

請求項21に記載の核酸を含む、組換え発現ベクター。

【請求項23】

請求項1~18のいずれか1項に記載のTMP、請求項19に記載のホモ二量体、または請求項20に記載のヘテロ二量体を含む、医薬組成物。

【請求項24】

KRASペプチドエピトープに特異的なT細胞の活性を選択的に調節する方法であって、

前記T細胞に、請求項1~18のいずれか1項に記載のT細胞調節ポリペプチド、請求項19に記載のホモ二量体、または請求項20に記載のヘテロ二量体を接触させる段階を含む、

前記接触によって、前記エピトープ特異的T細胞の活性を選択的に調節する、前記方法。

【請求項25】

KRASに関連するがんを有する患者において前記がんを治療する方法であって、

請求項1~18のいずれか1項に記載のTMP、請求項19に記載のホモ二量体、または請求項20に記載のヘテロ二量体を含む医薬組成物の有効量を前記患者に投与する段階を含む、前記方法。

10

20

30

40

50

【請求項 26】

前記患者に1つ以上の免疫チェックポイント阻害薬を共に投与する段階をさらに含み、任意で、前記免疫チェックポイント阻害薬が、PD-L1、PD-1、TIGIT、またはCTLA4に特異的な抗体である、請求項25に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

相互参照

本出願は、2021年3月19日に出願された米国仮特許出願第63/163,270号の利益を主張するものである。この仮特許出願は、参照によりその内容がすべて本明細書に組み込まれる。

【0002】

テキストファイルとして提供された配列表の参照による組み込み

配列表が、2022年3月15日に作成された462KBのサイズのテキストファイル「CUEB-140WO Seq Listing ST25.txt」として本明細書に添付されている。このテキストファイルの内容すべてが参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0003】

序論

適応免疫応答は、T細胞の表面に存在するT細胞受容体(TCR)と小さなペプチド抗原との結合を必要とする。この小さなペプチド抗原は、主要組織適合性複合体(MHC(ヒトではヒト白血球抗原(HLA)複合体とも呼ばれる))によって抗原提示細胞(APC)の表面に非共有結合的に提示される。この結合は、免疫系の標的化機構を代表するものであり、T細胞の調節(活性化または抑制)とエフェクター機能に必要な分子相互作用である。エピトープ特異的細胞標的化の後、標的化T細胞は、APC上に存在する共刺激タンパク質とT細胞上の対応する共刺激タンパク質との結合により活性化される。両方のシグナル(すなわちエピトープ/TCR結合と、APC共刺激タンパク質とT細胞共刺激タンパク質との結合)が、T細胞の特異性と活性化または抑制をもたらすのに必要である。APC上の共刺激タンパク質は、T細胞上の共刺激タンパク質と結合するとT細胞の活性を調節するので、「免疫調節」タンパク質とも呼ばれている。この特異的な調節は、APC上のどの免疫調節タンパク質がT細胞上のどの免疫調節タンパク質に結合するかに依存している。TCRは特定のエピトープに特異的である。一方、T細胞の共刺激タンパク質は、エピトープ特異的ではなく、むしろ、通常、すべてのT細胞上または大きなT細胞サブセット上に発現している。

【発明の概要】

【0004】

概要

本開示は、一本鎖のT細胞調節ポリペプチド(TMP)及びその二量体を提供する。一本鎖のT細胞調節ポリペプチド(TMP)及びその二量体は、免疫調節ポリペプチド(MOD)と、クラスII HLAポリペプチド(クラスII HLA重鎖ポリペプチド及びβ2ミクログロブリンポリペプチド)と、T細胞受容体にエピトープを提示するKRASペプチド(例えば、がん関連変異を有するKRASペプチド)とを含む。TMPは、T細胞の活性を調節するのに有用であり、かつ個体における免疫応答を調節するのに有用である。

【図面の簡単な説明】

【0005】

【図1A】野生型ヒトβ2Mポリペプチドのアミノ酸配列(配列番号3)を示す図である。

【図1B】R12C置換を有するβ2Mポリペプチドのアミノ酸配列(配列番号4)を示す図である。

10

20

30

40

50

す図である。

【図 2 A】免疫グロブリン F c ポリペプチドのアミノ酸配列（配列番号 5）を示す図である。

【図 2 B】免疫グロブリン F c ポリペプチドのアミノ酸配列（配列番号 6）を示す図である。

【図 2 C】免疫グロブリン F c ポリペプチドのアミノ酸配列（配列番号 7）を示す図である。

【図 2 D】免疫グロブリン F c ポリペプチドのアミノ酸配列（配列番号 8）を示す図である。

【図 2 E】免疫グロブリン F c ポリペプチドのアミノ酸配列（配列番号 9）を示す図である。

【図 2 F】免疫グロブリン F c ポリペプチドのアミノ酸配列（配列番号 10）を示す図である。

【図 2 G】免疫グロブリン F c ポリペプチドのアミノ酸配列（配列番号 11）を示す図である。

【図 2 H】免疫グロブリン F c ポリペプチドのアミノ酸配列（配列番号 12）を示す図である。

【図 2 I】免疫グロブリン F c ポリペプチドのアミノ酸配列（配列番号 13）を示す図である。

【図 2 J】免疫グロブリン F c ポリペプチドのアミノ酸配列（配列番号 14）を示す図である。

【図 2 K】免疫グロブリン F c ポリペプチドのアミノ酸配列（配列番号 15）を示す図である。

【図 2 L】免疫グロブリン F c ポリペプチドのアミノ酸配列（配列番号 16）を示す図である。

【図 2 M】免疫グロブリン F c ポリペプチドのアミノ酸配列（配列番号 17）を示す図である。

【図 3 A】野生型 H L A - A * 0 2 0 1 のアミノ酸配列（配列番号 18）を示す図である。

【図 3 B】その変異体のアミノ酸配列（配列番号 19）を示す図である。

【図 3 C】その変異体のアミノ酸配列（配列番号 20）を示す図である。

【図 3 D】その変異体のアミノ酸配列（配列番号 21）を示す図である。

【図 3 E】その変異体のアミノ酸配列（配列番号 22）を示す図である。

【図 4 A】野生型 H L A - A * 1 1 0 1 のアミノ酸配列（配列番号 23）を示す図である。

【図 4 B】その変異体のアミノ酸配列（配列番号 24）を示す図である。

【図 4 C】その変異体のアミノ酸配列（配列番号 25）を示す図である。

【図 4 D】その変異体のアミノ酸配列（配列番号 26）を示す図である。

【図 4 E】その変異体のアミノ酸配列（配列番号 27）を示す図である。

【図 5 A】野生型 H L A - A * 2 4 0 2 （配列番号 28）を示す図である。

【図 5 B】その変異体のアミノ酸配列（配列番号 29）を示す図である。

【図 5 C】その変異体のアミノ酸配列（配列番号 30）を示す図である。

【図 5 D】その変異体のアミノ酸配列（配列番号 31）を示す図である。

【図 5 E】その変異体のアミノ酸配列（配列番号 32）を示す図である。

【図 6 A】野生型 H L A - A * 3 3 0 3 のアミノ酸配列（配列番号 33）を示す図である。

【図 6 B】その変異体のアミノ酸配列（配列番号 34）を示す図である。

【図 6 C】その変異体のアミノ酸配列（配列番号 35）を示す図である。

【図 6 D】その変異体のアミノ酸配列（配列番号 36）を示す図である。

【図 6 E】その変異体のアミノ酸配列（配列番号 37）を示す図である。

10

20

30

40

50

【図 7 A - 1】H L A - A 重鎖のアミノ酸配列（配列番号 3 8 ～ 4 6 のそれぞれ）を比較して示す図である。

【図 7 A - 2】H L A - A 重鎖のアミノ酸配列（配列番号 3 8 ～ 4 6 のそれぞれ）を比較して示す図である。

【図 7 B】そのコンセンサス配列（配列番号 4 7）を示す図である。

【図 8 A - 1】H L A - B 重鎖のアミノ酸配列（配列番号 4 8 ～ 5 4 のそれぞれ）を比較して示す図である。

【図 8 A - 2】H L A - B 重鎖のアミノ酸配列（配列番号 4 8 ～ 5 4 のそれぞれ）を比較して示す図である。

【図 8 B】そのコンセンサス配列（配列番号 5 5）を示す図である。

【図 9 A - 1】H L A - C 重鎖のアミノ酸配列（配列番号 5 6 ～ 6 4 のそれぞれ）を比較して示す図である。

【図 9 A - 2】H L A - C 重鎖のアミノ酸配列（配列番号 5 6 ～ 6 4 のそれぞれ）を比較して示す図である。

【図 9 B】そのコンセンサス配列（配列番号 6 5）を示す図である。

【図 1 0】H L A - E 重鎖、H L A - F 重鎖、及び H L A - G 重鎖それぞれのコンセンサスアミノ酸配列（配列番号 6 6 ～ 6 8 のそれぞれ）を示す図である（可変アミノ酸（a a）の位置は、順に番号付けされた「X」残基として示され、アミノ酸 8 4、1 3 9 及び 2 3 6 の位置には二重下線が引かれている）。

【図 1 1】H L A - A（配列番号 4 7）、H L A - B（配列番号 5 5）、H L A - C（配列番号 6 5）、H L A - E（配列番号 6 6）、H L A - F（配列番号 6 7）、及び H L A - G（配列番号 6 8）についてコンセンサスアミノ酸配列を比較して示す図である。

【図 1 2】本開示の「一本鎖」T M Pにおける免疫調節ポリペプチドの配置の具体例を模式的に示す図である。

【図 1 3】本開示のジスルフィド結合された一本鎖 T M Pを模式的に示す図である。

【図 1 4 A】本開示の一本鎖 T M Pの具体例のアミノ酸配列（配列番号 6 9）を示す図である。

【図 1 4 B】本開示の一本鎖 T M Pの具体例のアミノ酸配列（配列番号 7 0）を示す図である。

【図 1 4 C】本開示の一本鎖 T M Pの具体例のアミノ酸配列（配列番号 7 1）を示す図である。

【図 1 4 D】本開示の一本鎖 T M Pの具体例のアミノ酸配列（配列番号 7 2）を示す図である。

【図 1 4 E】本開示の一本鎖 T M Pの具体例のアミノ酸配列（配列番号 7 3）を示す図である。

【図 1 4 F】本開示の一本鎖 T M Pの具体例のアミノ酸配列（配列番号 7 4）を示す図である。

【図 1 4 G】本開示の一本鎖 T M Pの具体例のアミノ酸配列（配列番号 7 5）を示す図である。

【図 1 4 H】本開示の一本鎖 T M Pの具体例のアミノ酸配列（配列番号 7 6）を示す図である。

【図 1 4 I】本開示の一本鎖 T M Pの具体例のアミノ酸配列（配列番号 7 7）を示す図である。

【図 1 4 J】本開示の一本鎖 T M Pの具体例のアミノ酸配列（配列番号 7 8）を示す図である。

【図 1 4 K】本開示の一本鎖 T M Pの具体例のアミノ酸配列（配列番号 7 9）を示す図である。

【図 1 4 L】本開示の一本鎖 T M Pの具体例のアミノ酸配列（配列番号 8 0）を示す図である。

【図 1 4 M】本開示の一本鎖 T M Pの具体例のアミノ酸配列（配列番号 8 1）を示す図で

10

20

30

40

50

ある。

【図 1 4 N】本開示の一本鎖 TMP の具体例のアミノ酸配列（配列番号 8 2）を示す図である。

【図 1 4 O】本開示の一本鎖 TMP の具体例のアミノ酸配列（配列番号 8 3）を示す図である。

【図 1 4 P】本開示の一本鎖 TMP の具体例のアミノ酸配列（配列番号 8 4）を示す図である。

【図 1 4 Q】本開示の一本鎖 TMP の具体例のアミノ酸配列（配列番号 8 5）を示す図である。

【図 1 4 R】本開示の一本鎖 TMP の具体例のアミノ酸配列（配列番号 8 6）を示す図である。

【図 1 4 S】本開示の一本鎖 TMP の具体例のアミノ酸配列（配列番号 8 7）を示す図である。

【図 1 4 T】本開示の一本鎖 TMP の具体例のアミノ酸配列（配列番号 8 8）を示す図である。

【図 1 4 U】本開示の一本鎖 TMP の具体例のアミノ酸配列（配列番号 8 9）を示す図である。

【図 1 4 V】本開示の一本鎖 TMP の具体例のアミノ酸配列（配列番号 9 0）を示す図である。

【図 1 5 A】本開示の一本鎖 TMP の具体例のインビトロ活性を示す図である。

【図 1 5 B】本開示の一本鎖 TMP の具体例のインビトロ活性を示す図である。

【図 1 5 C】本開示の一本鎖 TMP の具体例のインビトロ活性を示す図である。

【図 1 5 D】本開示の一本鎖 TMP の具体例のインビトロ活性を示す図である。

【図 1 5 E】本開示の一本鎖 TMP の具体例のインビトロ活性を示す図である。

【図 1 6 A】本開示の一本鎖 TMP の具体例のアミノ酸配列（配列番号 9 1）を示す図である。

【図 1 6 B】本開示の一本鎖 TMP の具体例のアミノ酸配列（配列番号 9 2）を示す図である。

【図 1 6 C】本開示の一本鎖 TMP の具体例のアミノ酸配列（配列番号 9 3）を示す図である。

【図 1 6 D】本開示の一本鎖 TMP の具体例のアミノ酸配列（配列番号 9 4）を示す図である。

【図 1 7 A】野生型 IL-2 ポリペプチドのアミノ酸配列（配列番号 9 5）を示す図である。

【図 1 7 B】IL-2 R α ポリペプチドのアミノ酸配列（配列番号 9 6）を示す図である。

【図 1 7 C】IL-2 R β ポリペプチドのアミノ酸配列（配列番号 9 7）を示す図である。

【図 1 7 D】IL-2 R γ ポリペプチドのアミノ酸配列（配列番号 9 8）を示す図である。

【図 1 8 A】HLA-E 重鎖のアミノ酸配列（配列番号 9 9）を示す図である。

【図 1 8 B】HLA-E 重鎖のアミノ酸配列（配列番号 1 0 0）を示す図である。

【図 1 8 C】HLA-E 重鎖のアミノ酸配列（配列番号 1 0 1）を示す図である。

【図 1 8 D】HLA-E 重鎖のアミノ酸配列（配列番号 1 0 2）を示す図である。

【図 1 9 A】HLA-G 重鎖のアミノ酸配列（配列番号 1 0 3）を示す図である。

【図 1 9 B】HLA-G 重鎖のアミノ酸配列（配列番号 1 0 4）を示す図である。

【図 1 9 C】HLA-G 重鎖のアミノ酸配列（配列番号 1 0 5）を示す図である。

【図 1 9 D】HLA-G 重鎖のアミノ酸配列（配列番号 1 0 6）を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0 0 0 6】

定義

「ポリヌクレオチド」及び「核酸」という用語は、本明細書において同義的に用いられ、ヌクレオチド（リボヌクレオチドまたはデオキシリボヌクレオチドのいずれか）の任意の長さの重合体を指す。従って、この用語が包含するものには、一本鎖、二本鎖、または複数本鎖のDNAもしくはRNA、ゲノムDNA、cDNA、DNA-RNAハイブリッド、またはプリン塩基及びピリミジン塩基によって構成されるポリマー、または他の天然の、化学的もしくは生化学的に修飾された、非天然の、もしくは誘導体化されたヌクレオチド塩基によって構成されるポリマーがあるが、これらに限定されるものではない。

【0007】

「ペプチド」、「ポリペプチド」、及び「タンパク質」という用語は、本明細書において同義的に用いられ、任意の長さのアミノ酸の重合体を指す。この重合体は、コードされたアミノ酸及びコードされていないアミノ酸、化学的もしくは生化学的に修飾または誘導体化されたアミノ酸、ならびに修飾されたペプチド骨格を有するポリペプチドを含み得る。さらに、本明細書で用いられる「ポリペプチド」という用語は、タンパク質が所望の活性を維持する限り、当該タンパク質の本来の配列に対して修飾（例えば、欠失、付加、及び置換（当業者に知られるとおり、通常、性質を変えないようなもの））が導入されたものも指す。これらの修飾は、部位特異的変異導入によるような意図的なものであってもよいし、タンパク質を産生する宿主の変異、またはポリメラーゼ連鎖反応（PCR）増幅もしくは他の組換えDNA法によるエラーのような偶発的なものであってもよい。本明細書において、既知のポリペプチドにおける特定の残基または残基番号について言及する場合、それは野生型ポリペプチドにおけるその位置のアミノ酸を指すものと理解される。野生型ポリペプチドの配列が、1つ以上のアミノ酸の付加または欠失のいずれかによって改変された場合、当業者に明らかとなり、その特定の残基または残基番号についての言及は、それに応じて変更されることとなり、改変されたポリペプチド中のその同じ特定のアミノ酸を指すことになる（つまり、それは変更された位置番号に存在することになる）。例えば、MHCクラスIポリペプチドが、N末端に1個のアミノ酸を付加することによって改変された場合、位置84または位置84の特定の残基についての言及は、改変されたポリペプチド上の位置85にあるアミノ酸を指していることになる。同様に、本明細書において、特定の位置にある特定のアミノ酸（例えばY84）の置換について言及する場合、それは、野生型ポリペプチドにおける位置84のアミノ酸の置換を指していることになる。従って、Y84C置換は、野生型配列に存在するTyr残基をCys残基で置換することを意味する。例えば、野生型ポリペプチドを改変して、位置84のアミノ酸を野生型アミノ酸から代替アミノ酸に変更した場合、その後の位置84のアミノ酸置換は、代替アミノ酸の置換を意味する。このような場合、ポリペプチドが1つ以上のアミノ酸の付加または欠失によっても改変されるのであれば、その後の置換についての言及は、変更された位置番号における代替アミノ酸の置換を指すことになる。ポリペプチド（例えばMHCクラスIポリペプチド）における「非天然の（天然に存在しない）Cys残基」について言及する場合、それは、対応する野生型ポリペプチドにはCysが存在しない位置に当該ポリペプチドはCys残基を有していることを意味する。これは、野生型の配列に存在するアミノ酸の代わりにシステインを置換する通常のタンパク質工学によって達成することができる。

【0008】

ポリヌクレオチドまたはポリペプチドは、他のポリヌクレオチドまたはポリペプチドに対してある割合の「配列同一性」を有する。これは、2つの配列を並べて比較したとき、その割合の塩基またはアミノ酸が同じであり、同じ相対的位置にあることを意味する。配列同一性は多くの異なる方法で決定することができる。配列同一性を決定するために、種々の便利な方法及びコンピュータプログラム（例えば、BLAST、TCOFFEE、MUSCLE、MAFFTなど）を用いて配列を照合することができる。コンピュータプログラムは、ncbi.nlm.nih.gov/BLAST、ebi.ac.uk/Tools/msa/tcoffee/、ebi.ac.uk/Tools/msa/m

10

20

30

40

50

usc le /、mafft. cbr c. jp / alignment / software /
などのサイトにおいてワールドワイドウェブ上で入手可能である。例えば、Altsch
ul et al. (1990), J. Mol. Biol. 215: 403-10を参照
のこと。特に断りがない限り、本明細書で言及される「配列同一性」は、Altschu
l et al. (1990) J. Mol. Biol. 215: 403)に記載される
ようなBLAST (Basic Local Alignment Search To
ol)によってデフォルトパラメータを用いて決定される。

【0009】

「保存的アミノ酸置換」という用語は、類似の側鎖を有するアミノ酸残基同士がタンパ
ク質において互換性があることを指す。例えば、脂肪族側鎖を有するアミノ酸群は、グリ
シン、アラニン、バリン、ロイシン、及びイソロイシンからなる。脂肪族-ヒドロキシル
側鎖を有するアミノ酸群は、セリン及びスレオニンからなる。アミド含有側鎖を有するア
ミノ酸群は、アスパラギン及びグルタミンからなる。芳香族側鎖を有するアミノ酸群は、
フェニルアラニン、チロシン、及びトリプトファンからなる。塩基性側鎖を有するアミノ
酸群は、リジン、アルギニン、及びヒスチジンからなる。酸性側鎖を有するアミノ酸群は
、グルタミン酸及びアスパラギン酸からなる。硫黄含有側鎖を有するアミノ酸群は、シス
테인及びメチオニンからなる。保存的アミノ酸置換群の具体例には、バリン-ロイシン
-イソロイシン、フェニルアラニン-チロシン、リジン-アルギニン、アラニン-バリン
-グリシン、及びアスパラギン-グルタミンがある。

【0010】

本明細書で用いられる「免疫学的シナプス」または「免疫シナプス」という用語は、通
常、適応免疫応答に関する2つの相互作用する免疫細胞間の自然な接触領域（インターフ
ェイス）を指す。この接触領域には、例えば、抗原提示細胞（APC）または標的細胞と
、エフェクター細胞（例えば、リンパ球、エフェクターT細胞、ナチュラルキラー細胞な
ど）との間の接触領域がある。APCとT細胞との間の免疫学的シナプスは、通常、T細
胞抗原受容体と主要組織適合性複合体分子との相互作用によって誘導される（例えば、B
romley et al., Annu Rev Immunol. 2001; 19: 3
75-96に記載（この開示は、参照によりその内容がすべて本明細書に組み込まれる）
）。

【0011】

「T細胞」という用語は、CD3を発現するすべての種類の免疫細胞を包含する。「T
細胞」には、Tヘルパー細胞（CD4⁺細胞）、細胞傷害性T細胞（CD8⁺細胞）、T
調節細胞（Treg）、及びNK-T細胞が含まれる。

【0012】

本明細書で用いられる「免疫調節ポリペプチド」（本明細書では「MOD」とも呼ぶ）
という用語は、T細胞上の同族共刺激ポリペプチドと特異的に結合してシグナルを生成す
るポリペプチドを意味する。このシグナルは、例えば、ペプチドを搭載した主要組織適合
性複合体（MHC）ポリペプチドとTCR/CD3複合体との結合によってもたらされる
一次シグナルとともに、T細胞応答を媒介する。T細胞応答には、増殖、活性化、分化な
どがあるが、これらに限定されるものではない。本明細書に記載されるように、MODに
は、以下のものがあるが、これらに限定されるものではない。野生型ポリペプチドまたは
野生型ポリペプチドの変異体、例えば、サイトカイン（例えば、IL-2）、CD7、B
7-1（CD80）、B7-2（CD86）、PD-L1、PD-L2、4-1BBL、
OX40L、Fasリガンド（FasL）、誘導性共刺激リガンド（ICOS-L）、細
胞間接着分子（ICAM）、CD30L、CD40、CD70、CD83、HLA-G、
MICA、MICB、HVEM、リンホトキシンベータ受容体、3/ TR6、ILT3、
ILT4、HVEM、Tollリガンド受容体と結合するアゴニストまたは抗体、及びB
7-H3と特異的に結合するリガンド。TMPのMODは、標的T細胞上に存在する同族
共刺激ポリペプチド（すなわちco-MOD）と結合することができる。

【0013】

本明細書で用いられる「インビボ」という用語は、生体内で生じる任意の作用や過程を指す。

【0014】

本明細書で用いられる「インビトロ」という用語は、生体外で生じる任意の作用や過程を指す。

【0015】

本明細書で用いられる「異種」という用語は、本来の核酸またはタンパク質に存在しないヌクレオチドまたはポリペプチドをそれぞれ意味する。

【0016】

本明細書で用いられる「組換え」という用語は、特定の核酸（DNAまたはRNA）が、クローニング工程、制限酵素による工程、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）工程及び／またはライゲーション工程の様々な組み合わせの産物であり、その結果、天然系に存在する内在性核酸と区別できる構造コード配列または非コード配列を有する構築物になっていることを意味する。ポリペプチドをコードするDNA配列は、cDNA断片または一連の合成オリゴヌクレオチドから組み立てることができ、それにより細胞内または無細胞の転写及び翻訳系に含まれる組換え転写ユニットから発現可能な合成核酸をもたらすことができる。

【0017】

「組換え発現ベクター」及び「DNA構築物」という用語は、本明細書において同義的に用いられ、ベクター及び少なくとも1つの挿入物を含むDNA分子を指す。組換え発現ベクターは、通常、挿入物（複数可）を発現及び／または増殖させる目的で、あるいは他の組換えヌクレオチド配列を構築する目的で作製される。挿入物（複数可）は、プロモーター配列に作動可能に結合されていてもいなくてもよく、DNA調節配列に作動可能に結合されていてもいなくてもよい。

【0018】

本明細書で用いられる「親和性」（アフィニティ）という用語は、2つの作用物（例えば、抗体と抗原）の可逆的結合の平衡定数を指し、解離定数（ K_D ）として表される。本明細書で用いられる「結合活性」（アビディティ）という用語は、希釈後の2つ以上の作用物の複合体の解離に対する抵抗性を指す。本明細書において「免疫反応性」及び「優先的に結合する」という用語は、抗体及び／または抗原結合性フラグメントに関し、同義的に使用される。

【0019】

本明細書で用いられる「結合」という用語は（例えば、T細胞上のポリペプチド（例えば、T細胞受容体）へのTMPの結合に関して）、2つの分子間の非共有結合的相互作用を指す。非共有結合とは、2分子間の直接的な会合を指し、例えば、静電相互作用、疎水性相互作用、イオン性相互作用、及び／または水素結合相互作用によるものである（塩橋や水橋などの相互作用を含む）。「親和性」は、非共有結合の強さを意味し、より高い結合親和性とより低い K_D とは相関する。「特異的結合」とは、一般に、リガンドがその特定の結合部位または受容体に結合することを指す。「非特異的結合」は、一般に、リガンドがその特定の結合部位または受容体以外の部位に結合することを指す。本明細書で用いられる「共有結合性」または「共有結合」という用語は、2つの異なる分子間で1つ以上の共有化学結合が形成されることを指す。

【0020】

本明細書で用いられる「治療」「治療する」等の用語は、一般に、所望の薬理学的効果及び／または生理学的効果を得ることを意味する。その効果は、疾患またはその症状を完全にまたは部分的に予防するという意味において、予防的であってもよく、及び／または、疾患及び／または疾患に起因する有害な作用について部分的または完全な治癒をもたらすという意味において、治療的であってもよい。本明細書で用いられる「治療」という用語は、哺乳動物における疾患または症状のあらゆる治療を包含する。「治療」には以下のことが含まれる。（a）疾患または症状になりやすい可能性がある一方、まだ疾患または

10

20

30

40

50

症状を有すると診断されていない対象において、疾患または症状が生じるのを予防すること、(b) 疾患またはそれに伴う1つ以上の症状を抑制すること、例えば、その発症を阻止すること、及び／または(c) 疾患を緩和すること、すなわち、疾患の退行を引き起こすこと。治療薬は、疾患または傷害の発症前、発症中、及び／または発症後に投与することができる。治療が患者の望ましくない臨床的症状を安定化または軽減させる場合、進行中の疾患の治療は、特に注目される。そのような治療は、患部組織の機能が完全に失われる前に行われることが望ましい。対象への療法は、有症期の間、及び場合によっては有症期の後に行われることが望ましい。

【0021】

「個体」、「対象」、「宿主」、及び「患者」という用語は、本明細書において同義的に用いられ、診断、治療、または療法が必要な任意の哺乳動物の対象を指す。哺乳動物として、例えば、ヒト、非ヒト霊長類、げっ歯類（例えば、ラット、マウス）、ウサギ目の動物（例えば、ウサギ）、有蹄類（例えば、ウシ、ヒツジ、ブタ、ウマ、ヤギなど）などが挙げられる。特に断りがない限り、「個体」、「対象」、「宿主」、及び「患者」という用語は、ヒトを指す。

10

【0022】

特に断りがない限り、「実質的に」という用語は、「完全に」及び「ほとんどであるが完全ではない」の両方の意味を包含することを意図している。例えば、「細胞溶解を実質的に誘導しない」IgFcは、細胞溶解を全く誘導しないかまたは細胞溶解をほとんど誘導しないIgFcを意味する。

20

【0023】

量について本明細書で用いられる「約」という用語は、その量が、記述された量の10%変動し得ることを示す。例えば、「約100」は、90~110の量を意味する。「約」が範囲を示す文脈で用いられる場合、範囲の下限値に用いられる「約」は、下限値よりも10%低い値が下限値に含まれることを意味し、範囲の上限値に用いられる「約」は、上限値よりも10%高い値が上限値に含まれることを意味する。例えば、約100~約1000は、範囲が90~1100まで広がることを意味する。

【0024】

本明細書で用いられる「MHC重鎖ポリペプチド」という用語は、TMPに存在するMHC重鎖ポリペプチドのドメインを総称して指す。例えば、図17及び18に示すように、MHC重鎖ポリペプチドは、 $\alpha 1$ ドメイン、 $\alpha 2$ ドメイン及び $\alpha 3$ ドメインを含み得る。

30

【0025】

本開示をさらに説明する前に明らかにしておくべきことは、本開示は、記載された特定の実施形態に限定されるものではなく、それ自体、当然のことながら様々なものとなり得るということである。さらに明らかにしておくべきことは、本開示の範囲は添付の特許請求の範囲によってのみ限定されるものであるから、本明細書で用いられる用語は、特定の実施形態を記載するためだけのものであり、限定を意図するものではないということである。

【0026】

数値の範囲が示されている場合、文脈上明らかにそうでないことが示されていない限り、その範囲の上限と下限の間にある各数値、及びその他の記載されたまたは示された範囲内にある数値は、最小単位の10分の1まで、本開示に包含されるものと解釈される。そのようなより小さな範囲の上限値及び下限値は、それぞれ独立してそのより小さな範囲に含まれ得、それらも本開示に包含される（ただし、記載された範囲内に特に除外された限界値があれば、それに従う）。記載された範囲が上限及び下限の一方または両方を含む場合、それらの上限及び下限の一方または両方を除いた範囲もまた、本開示の範囲内である。

40

【0027】

別段の定義がない限り、本明細書で用いられるすべての技術用語及び科学用語は、本開

50

示が属する技術分野における当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書に記載されるものと類似または同等の任意の方法及び材料もまた、本開示の実施または試験において使用され得るが、好ましい方法及び材料がここに記載されている。本明細書で言及されるすべての刊行物は、参照により本明細書に組み込まれる。従って、刊行物が引用されることにより当該方法及び／または材料が開示及び記載されることになる。

【0028】

本明細書及び添付の特許請求の範囲で用いられる単数形「1つの(a)」、「1つの(an)」、及び「その(the)」は、文脈上明らかにそうでないことが示されない限り、複数の指示対象を含む。従って、例えば、「T細胞調節ポリペプチド(単数)」を言及する場合、それは、複数のそのようなポリペプチドを包含し、「前記免疫調節ポリペプチド(単数)」を言及する場合、それは、1つ以上の免疫調節ポリペプチド及び当業者に知られたその等価物などを言及していることを意味する。さらに留意すべきことは、特許請求の範囲は任意の必須でない要素を除外して作成し得るということである。このことは、特許請求の範囲において構成要件を記載するにあたり「のみ」「だけ」などの限定的な用語を用いたり「否定的」限定を行ったりすることの前提となるものである。

【0029】

明らかなおとおり、明確にするために別々の実施形態の文脈で記載されている本開示の特徴は、組み合わせて単一の実施形態とすることもできる。逆に、簡潔にするために単一の実施形態の文脈で記載されている本開示の様々な特徴は、それぞれ別個にしてもよく、また任意の好適なサブコンビネーションにしてもよい。本開示に係る実施形態のすべての組み合わせは、本開示に具体的に包含されるものであり、各組み合わせ及びすべての組み合わせはそれぞれ明確に本明細書に開示されているとみなすことができる。加えて、様々な実施形態及びその要素のすべてのサブコンビネーションもまた、本開示に具体的に包含されるものであり、各サブコンビネーション及びすべてのサブコンビネーションはそれぞれ明確に本明細書に開示されているとみなすことができる。

【0030】

本明細書に示される刊行物は、本出願の出願日前の開示のみについて提供されている。本明細書のいかなる内容も、かかる刊行物に先行する権利が本開示にないことを認めるものとして解釈すべきではない。さらに、提供された刊行物の公開日は、実際の公開日と異なる可能性があり、それぞれ確認する必要がある可能性がある。

【0031】

詳細な説明

本開示は、MODとエピトープ提示ペプチドとを含むT細胞調節ポリペプチド(TMP)を提供する。TMPは、T細胞の活性を調節するのに有用であり、かつ個体における免疫応答を調節するのに有用である。

【0032】

T細胞調節ポリペプチド

本開示は、T細胞調節ポリペプチド(TMP)を提供する。ここで、TMPは、一本鎖ポリペプチドであり、当該一本鎖ポリペプチドは、i) 主要組織適合性複合体(MHC)ポリペプチドに結合するとT細胞受容体(TCR)にエピトープを提示するKRASペプチド、ii) 第1のMHCポリペプチド、iii) 第2のMHCポリペプチド、及びiv) 1つ以上のMODを含み、任意で、免疫グロブリン(Ig)Fcポリペプチドまたは非Ig足場(スキャフォールド)を含む。後述するように、一本鎖TMPは、例えばTMPがIgFc(例えばIgG1Fc)を含む場合、二量体に自己集合することができる。2つの一本鎖TMPにおけるIgFcポリペプチド間にジスルフィド結合が自発的に形成され、2つの一本鎖TMPを結合してホモ二量体を形成する。

【0033】

本開示のTMPは、TMP内の異なるポリペプチドドメイン間の好ましくない相互作用の可能性を減らすために、TMPの構成要素間に、少なくとも1つの剛性ペプチドリンカ

ー（後述する）を含む。例えば、ある場合、一本鎖TMPは、IgFcポリペプチドとMODとの間に剛性ペプチドリンカーを含む。剛性ペプチドリンカーはまた、第1のMODと第2のMODとの間に配置されてもよい。後述するように、剛性ペプチドリンカーを含むTMPは、剛性ペプチドリンカーを含まない対照TMPに比べて、より高い熱安定性を有し得る。

【0034】

あるいは、または追加的に、本開示のTMPは、TMP内の異なるポリペプチドドメイン間の好ましくない相互作用の可能性を減らすために、TMPの構成要素間に、少なくとも1つの短い可動性ペプチドリンカー（後述する）を含む。例えば、ある場合、一本鎖TMPは、IgFcポリペプチドとMODとの間に短い可動性ペプチドリンカーを含む。短い可動性ペプチドリンカーはまた、第1のMODと第2のMODとの間に配置されていてもよい。後述するように、短い可動性ペプチドリンカーを含むTMPは、剛性ペプチドリンカーを含まない対照TMPと比較して、より高い熱安定性を有し得る。

【0035】

ある場合、TMPは、N末端からC末端への順に、i) KRASペプチド、ii) 第1のMHCポリペプチド、iii) 第2のMHCポリペプチド、iv) 1つ以上のMOD、及びv) IgFcポリペプチドを含む。ある場合、TMPは、N末端からC末端への順に、i) KRASペプチド、ii) β 2Mポリペプチド、iii) クラスI MHC重鎖ポリペプチド、iv) 1つ以上のMOD、及びv) IgFcポリペプチドを含む。後述するように、ペプチドリンカーが、これらの構成要素の2つ以上の間に配置されていてもよい。構成要素のこのような配置は、図12においてMOD配置2と呼ばれる。

【0036】

ある場合、TMPは、N末端からC末端への順に、i) KRASペプチド、ii) 第1のMHCポリペプチド、iii) 第2のMHCポリペプチド、iv) IgFcポリペプチド、及びv) 1つ以上のMODを含む。ある場合、TMPは、N末端からC末端への順に、i) KRASペプチド、ii) β 2Mポリペプチド、iii) クラスI MHC重鎖ポリペプチド、iv) IgFcポリペプチド、及びv) 1つ以上のMODを含む。後述するように、ペプチドリンカーが、これらの構成要素の2つ以上の間に配置されていてもよい。構成要素のこのような配置は、図12においてMOD配置3と呼ばれる。

【0037】

ある場合、TMPは、N末端からC末端への順に、i) 1つ以上のMOD、ii) KRASペプチド、iii) 第1のMHCポリペプチド、iv) 第2のMHCポリペプチド、及びv) IgFcポリペプチドを含む。ある場合、TMPは、N末端からC末端への順に、i) 1つ以上のMOD、ii) KRASペプチド、iii) 第1のクラスI MHCポリペプチド、iv) 第2のクラスI MHCポリペプチド、及びv) IgFcポリペプチドを含む。ある場合、TMPは、N末端からC末端への順に、i) 1つ以上のMOD、ii) KRASペプチド、iii) β 2Mポリペプチド、iv) クラスI MHC重鎖ポリペプチド、及びv) IgFcポリペプチドを含む。後述するように、ペプチドリンカーが、これらの構成要素の2つ以上の間に配置されていてもよい。構成要素のこのような配置は、図12においてMOD配置4と呼ばれる。

【0038】

MODは、野生型(wt)免疫調節ポリペプチドまたはwt免疫調節ポリペプチドの変異体のいずれかを含んでもよい。MODが変異体を含む場合、当該MODは、そのco-MODに対する結合性が低下していてもよい（例えば、co-MODの1つ以上の鎖またはドメインに対する結合性が低下していてもよい）。このような場合、MODのco-MODに対する低下した親和性とKRASペプチドのTCRに対する親和性とが合わさって、TMPの選択性が向上する可能性がある。

【0039】

MODとそのco-MODとの結合親和性は、精製MODと精製co-MODを用いたバイオレイヤー干渉法(BLI)により測定することができる。TMPに存在するMOD

10

20

30

40

50

とその c o - M O D との結合親和性は、精製 T M P 及び c o - M O D を用いた B L I により測定することができる。B L I 法は当業者によく知られている。例えば、L a d e t a l . (2 0 1 5) J . B i o m o l . S c r e e n . 2 0 (4) : 4 9 8 - 5 0 7 、 及び S h a h a n d D u n c a n (2 0 1 4) J . V i s . E x p . 1 8 : e 5 1 3 8 3 を参照のこと。

【 0 0 4 0 】

本明細書において特に断りがない限り、M O D の c o - M O D に対する親和性、または T M P 上の M O D の c o - M O D に対する親和性は、2 0 2 0 年 6 月 2 5 日に公開された P C T 出願 W O 2 0 2 0 / 1 3 2 1 3 8 に記載されるような B L I を用いて測定される。例えば、その段落【 0 0 5 6 】～【 0 0 5 7 】を参照のこと。

10

【 0 0 4 1 】

K R A S ペプチド

本開示の T M P は、K R A S ペプチドを含む。当該 K R A S ペプチドは、それが M H C / ペプチド複合体（例えば、H L A / ペプチド複合体）に存在する場合、K R A S エピトープを T 細胞（すなわち、T 細胞の表面上に存在する T C R ）に提示する。本明細書で用いられる「K R A S ペプチド」という用語は、それが M H C 複合体に結合する際、T C R に K R A S エピトープを提示するペプチドを意味する。本明細書で使用される「K R A S エピトープ」という用語は、K R A S タンパク質上に存在するエピトープを意味する。本明細書で用いられる「K R A S 」及び「K R A S タンパク質」という用語は、同義であり、以下 (i) ～ (i i i) のいずれか 1 つに存在するアミノ酸配列を有するタンパク質を意味する。(i) K R A S 4 A ポリペプチド、(i i) K R A S 4 B 、及び (i i i) ヒトのがんで生じる (i) 及び (i i) の変異体（例えば、突然変異型を含む）。本明細書で用いられる「K R A S ポリペプチド」という用語は、K R A S タンパク質の全体または一部に存在するアミノ酸の配列を有するポリペプチドを意味するか、または、特定される場合、K R A S タンパク質の全部もしくは一部またはヒトのがんで生じるその変異体（例えば、突然変異型を含む）の全部もしくは一部に対して少なくとも 7 5 % 、少なくとも 8 0 % 、少なくとも 8 5 % 、少なくとも 9 0 % 、少なくとも 9 5 % 、少なくとも 9 8 % 、少なくとも 9 9 % 、または 1 0 0 % のアミノ酸配列同一性を有するポリペプチドを意味する。

20

【 0 0 4 2 】

K R A S (「 K R A S がん原遺伝子 G T P アーゼ」 、 「キルステンラット肉腫ウイルスがん遺伝子ホモログ」 、 及び 「 K - R a s P 2 1 タンパク質」 としても知られている) は、細胞増殖を制御する G T P アーゼである。K R A S は、変異すると、細胞増殖を制御できなくなり、がんを生じさせる。

30

【 0 0 4 3 】

野生型（正常、非がん関連）K R A S ポリペプチドは、以下のアミノ酸配列を有し得る。

MTEYKLVVVG AGGVGKSALT IQLIQNHFVD EYDPTIEDS
Y RKQVVIDGET CLWDILDTAG QEEYSAMRDQ YMRTGEG
FLC VFAINNTKSF EDIHHYREQI KRVKDSQDVP MVLVG
NKCDL PSRTVDTKQA QDLARSYGIP FIETSAKTRQ GVD
DAFYTLV REIRKHKEKM SKDGKKKKKK SKTKCVIM (配列番号 1)

40

【 0 0 4 4 】

野生型（正常、非がん関連）K R A S ポリペプチドは、以下のアミノ酸配列を有し得る。

50

MTEYKLVVVG AGGVGKSALT IQLIQNHFVD EYDPTIEDS
Y RKQVVIDGET CLLDILDTAG QEEYSAMRDQ YMRTGEG
FLC VFAINNTKSF EDIHHRREQI KRVKDSQDVP MVLVG
NKCDL PSRTVDTKQA QDLARSYGIP FIETSAKTRQ RVE
DAFYTLV REIRQYRLKK ISKEEKTTPGC VKIKKCIIM (配列
番号2)

【0045】

KRASの変異型は、ある種のがんと関連しており、KRASの変異型の少なくとも一部は、ある種のがん細胞の表面に存在する。例えば、Prior et al. (2012) Cancer Res. 72:2457、及びWarren and Holt (2010) Human Immunology 71:245を参照のこと。配列番号1及び配列番号2において、アミノ酸G12、G13、T35、I36、E49、Q61、K127、及びA156は、太字に下線で示されている。これらの残基の1つ以上の置換が、KRASポリペプチドのがん関連型に存在し得る。がん関連KRASポリペプチドは、以下i)～viii)の1つ以上を含み得る。i) G12の置換(例えば、G12C、G12V、G12S、G12A、G12R、G12F、またはG12D)、ii) G13の置換(例えば、G13C、G13D、G13R、G13V、G13S、またはG13A)、iii) T35の置換(例えば、T35I)、iv) I36の置換(例えば、I36LまたはI36M)、v) E49の置換(例えば、E49K)、vi) Q61の置換(例えば、Q61H、Q61R、Q61P、Q61E、Q61K、Q61L、またはQ61N)、vii) K127の置換(例えば、K127N)、及びviii) A156の置換(例えば、A156TまたはA156V)。ここで、アミノ酸番号は、配列番号1及び配列番号2に示すとおりである。例えば、U.S. 2019/0194192を参照のこと。

【0046】

例えば、KRASポリペプチドのがん関連変異型は、配列番号1または配列番号2に示すアミノ酸配列に対して、1つまたは複数のアミノ酸置換を有し得る。ある場合、KRASポリペプチドのがん関連変異型は、配列番号1または配列番号2に示すアミノ酸配列に対して、単一のアミノ酸置換のみを有する。ある場合、KRASポリペプチドのがん関連変異型は、配列番号1または配列番号2に示すアミノ酸配列に対して、2つのアミノ酸置換のみを有する。ある場合、KRASポリペプチドのがん関連変異型は、配列番号1または配列番号2に示すアミノ酸配列に対して、3つのアミノ酸置換のみを有する。ある場合、KRASポリペプチドのがん関連変異型は、配列番号1または配列番号2に示すアミノ酸配列に対して、4つのアミノ酸置換のみを有する。ある場合、KRASポリペプチドのがん関連変異型は、配列番号1または配列番号2に示すアミノ酸配列に対して、5つのアミノ酸置換のみを有する。

【0047】

例えば、KRAS (G12D) (配列番号1に示すアミノ酸番号に基づき、アミノ酸位置12においてGからDへの置換を有するKRASポリペプチド)は、膵管腺がん(PDAC)に関連する。KRAS (G12V) (配列番号1または配列番号2に示すアミノ酸番号に基づき、アミノ酸位置12においてGからVへの置換を有するKRASポリペプチド)もまた、膵臓がんに関連する。KRAS (G12R) (配列番号1または配列番号2に示すアミノ酸番号に基づき、アミノ酸位置12においてGからRへの置換を有するKRASポリペプチド)もまた、膵臓がんに関連する。例えば、Waters and Der (2018) Cold Spring Harb. Perspect. Med. 8: (9). pii: a031435. doi: 10.1101/cshperspect.a031435を参照のこと。別の具体例として、KRAS (G12C) (配列番号1または配列番号2に示すアミノ酸番号に基づき、アミノ酸位置12においてGからCへの置換を有するKRASポリペプチド)は、肺がん、例えば非小細胞肺がんに関連する。例えば

、Roman et al. (2018) Mol. Cancer 17:33を参照のこと。KRASの他の変異型（例えば、G12A、G12C、G12D、G12R、G12S、G12V、G13A、G13C、G13D、G13R、G13S、G13V）は、様々ながんに関連しており、そのようながんには、例えば、胆管がん、胆嚢がん、膵がん、直腸腺がん、子宮内膜がん、造血器腫瘍、及び肺がんが含まれる。例えば、Prior et al. (2012) Cancer Res. 72:2457を参照のこと。

【0048】

別の具体例として、KRASポリペプチドのがん関連変異型は、KRASポリペプチド（例えば、配列番号1または配列番号2に示すアミノ酸配列を有するKRASポリペプチド）のアミノ酸61においてアミノ酸置換を有し得る。例えば、KRASポリペプチドのがん関連変異型は、Q61H、Q61L、Q61E、Q61R、またはQ61Kのようなアミノ酸置換を有し得る。

【0049】

一般に、本開示のTMPに存在するKRASペプチド/MHC複合体は、少なくとも100 μ M（例えば、少なくとも10 μ M、少なくとも1 μ M、少なくとも100 nM、少なくとも10 nM、または少なくとも1 nM）の親和性で、T細胞上のT細胞受容体（TCR）に結合する。さらに、一般的に言えば、TMPは、そのKRASペプチド/MHC複合体に結合するTCRとco-MODとを有するT細胞に結合するが、この結合における親和性は、同じco-MODとKRASペプチド/MHC複合体に実質的に結合しないTCRとを有する別のT細胞に当該TMPが結合するときの親和性よりも大きい（例えば、25%大きい）。例えば、KRASペプチド/MHC複合体はTCRに10⁻⁷ M未満の親和性で結合する。

【0050】

TMPに存在するKRASエピトープは、T細胞によって特異的に結合されるペプチドである。すなわち、このエピトープは、エピトープ特異的T細胞、すなわち、KRASエピトープに特異的なTCRを有するT細胞によって特異的に結合される。エピトープ特異的T細胞は、ある基準アミノ酸配列を有するエピトープには結合するが、この基準アミノ酸配列と異なるエピトープには実質的に結合しない。例えば、エピトープ特異的T細胞は、ある基準アミノ酸配列を有するエピトープと結合し、この基準アミノ酸配列と異なるエピトープとは、結合するとしても、10⁻⁶ M未満、10⁻⁵ M未満、または10⁻⁴ M未満の親和性で結合する。エピトープ特異的T細胞は、少なくとも10⁻⁷ M、少なくとも10⁻⁸ M、少なくとも10⁻⁹ M、または少なくとも10⁻¹⁰ Mの親和性で、特異的であるエピトープと結合することができる。

【0051】

ある場合、好適なKRASペプチドは、以下のKRASアミノ酸配列（A）～（C）の1つに対して少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、または少なくとも99%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含むKRASペプチドの少なくとも4アミノ酸長のペプチド、例えば、4アミノ酸長～約20アミノ酸長（例えば、4アミノ酸（aa）長、5アミノ酸長、6アミノ酸長、7アミノ酸長、8アミノ酸長、9アミノ酸長、10アミノ酸長、11アミノ酸長、12アミノ酸長、13アミノ酸長、14アミノ酸長、15アミノ酸長、16アミノ酸長、17アミノ酸長、18アミノ酸長、19アミノ酸長、及び20アミノ酸長（9～11アミノ酸長、6～15アミノ酸長、8～12アミノ酸長、5～10アミノ酸長、10～15アミノ酸長、及び15～20アミノ酸長の範囲を含む））のペプチドである。

（A）MTEYKLVVVG AGGVGKSALT IQLIQNHFVD EYDPTIEDSY RKQVVIDGET CLWDILD TAG QEEYSAMRDQ YMRTGEGFLC VFAINNNTKSF EDIH HYREQI KRVKDSE DVP MVLVGNKCDL PSRTVDTKQA QDLARSYGIP FIE TSAKTRQ GVDDAFYTLV REIRKHKEKM SKDGKKKKKKK SKTKCVIM（配列番号1）（ここで、KRASポリペプチドは、配列番号1に示す

アミノ酸配列に対して1つ以上（例えば、1、2、3、4、または5つ）のアミノ酸置換を含み、かつこの1つ以上のアミノ酸置換は、がんに関連する置換（例えば、がん細胞中のKRASポリペプチドに存在する置換）を含み得る）、

(B) MTEYKLVVVG AGGVGKSALT IQLIQNHFVD EYDPTIEDSY RKQVVIDGET CLLDILD TAG QEEYSAMRDQ YMRGTGEGFLC VFAINNNTKSF EDIH HYREQI KRVK DSE DVP MVLVGNKCDL PSRTVD TKQA QDLARSYGIP FIE TSAKTRQ RVEDAFYTLV REIRQYRLKK ISKEEKT PGC VKIKKCIIM（配列番号2）（ここで、KRASポリペプチドは、配列番号1に示すアミノ酸配列に対して1つ以上（例えば、1、2、3、4、または5つ）のアミノ酸置換を含み、かつこの1つ以上のアミノ酸置換は、がんに関連する置換（例えば、がん細胞中のKRASポリペプチドに存在する置換）を含み得る）、及び

(C) MTEY(X1)L(X2)(X3)(X4)GA(X5)(X6)VGKSALT IQLIQNHFVD EYDPTIEDSY RKQVVIDGET CLWDILD TAG QEEYSAMRDQ YMRGTGEGFLC VFAINNNTKSF EDIH HYREQI KRVK DSE DVP MVLVGNKCDL PSRTVD TKQA QDLARSYGIP FIETSAKTRQ GVDDAFYTLV REIRKHKEKM SKDGKKKKKK SKTKCVIM（配列番号107）（ここで、X1は、Lys、Phe、またはLeuであり、X2は、ValまたはLeuであり、X3は、ValまたはThrであり、X4は、ValまたはThrであり、X5は、Gly、Asp、Cys、Val、またはSerであり、かつX6は、Gly、Cys、またはAspであり、ここで、X5及びX6の一方または両方は、Cysではない）。

【0052】

好適なKRASペプチドの非限定的な具体例として、VVGADGVGK（配列番号108）、VVGACGVGK（配列番号109）、VVGAVGVGK（配列番号110）、VVVGADGVGK（配列番号111）、VVVGAVGVGK（配列番号112）、VVVGACGVGK（配列番号113）、VTGADGVGK（配列番号114）、VTGAVGVGK（配列番号115）、VTGACGVGK（配列番号116）、VTVGADGVGK（配列番号117）、VTVGAVGVGK（配列番号118）、及びVTVGACGVGK（配列番号119）からなる群から選択される配列を含むペプチドが挙げられ、ここで、当該KRASペプチドは、9アミノ酸長もしくは10アミノ酸長、または少なくとも9アミノ酸長もしくは10アミノ酸長である。

【0053】

好適なKRASペプチドのさらなる非限定的な具体例として、VVVGAGDVGK（配列番号120）、VVGAGDVGK（配列番号121）、VVVGARGVGK（配列番号122）、及びVVGARGVGK（配列番号123）からなる群から選択される配列を含むペプチドが挙げられ、ここで、当該KRASペプチドは、9アミノ酸長もしくは10アミノ酸長、または少なくとも9アミノ酸長もしくは10アミノ酸長である。

【0054】

好適なKRASペプチドの非限定的な具体例として、LVVVGADGV（配列番号124）、LVVVGAVGV（配列番号125）、LVVVGACGV（配列番号126）、KLVVVGADGV（配列番号127）、KLVVVGAVGV（配列番号128）、KLVVVGACGV（配列番号129）、LLVVVGADGV（配列番号130）、LLVVVGAVGV（配列番号131）、LLVVVGACGV（配列番号132）、FLVVVGADGV（配列番号133）、FLVVVGAVGV（配列番号135）、及びFLVVVGACGV（配列番号135）からなる群から選択される配列を含むペプチドが挙げられ、ここで、当該KRASペプチドは、9アミノ酸長もしくは10アミノ酸長、または少なくとも9アミノ酸長もしくは10アミノ酸長である。

【0055】

好適なKRASペプチドのさらなる非限定的な具体例として、KLVVVGAGDV（

配列番号136)及びKL V V V G A R G V (配列番号137)からなる群から選択される配列を含むペプチドが挙げられ、ここで、当該KRASペプチドは、9アミノ酸長もしくは10アミノ酸長、または少なくとも9アミノ酸長もしくは10アミノ酸長である。

【0056】

好適なKRASペプチドのさらなる非限定的な具体例として、GAGDVGKSAL (配列番号138)、AGDVGKSAL (配列番号139)、DVGKSALTI (配列番号140)、GAVGVGKSAL (配列番号141)、AVGVGKSAL (配列番号142)、YKL V V V G A V (配列番号143)、ARGVGKSAL (配列番号144)、GARGVGKSAL (配列番号145)、EYKL V V V G A R (配列番号146)、RGVGKSALTI (配列番号147)、LVVVGARGV (配列番号148)、GADGVGKSAL (配列番号149)、ACGVGKSAL (配列番号150)、及びGACGVGKSAL (配列番号151)からなる群から選択される配列を含むペプチドが挙げられ、ここで、当該KRASペプチドは、9アミノ酸長もしくは10アミノ酸長、または少なくとも9アミノ酸長もしくは10アミノ酸長である。

10

【0057】

好適なKRASペプチドのさらなる非限定的な具体例として、VVVGAGGVGK (配列番号229)、VVVGACGVGK (配列番号113)、VVVGADGVGK (配列番号111)、VVVGARGVGK (配列番号122)、VVVGAVGVGK (配列番号112)、及びVVVGAVGVGK (配列番号110)からなる群から選択される配列を含むペプチドが挙げられ、ここで、当該KRASペプチドは、9アミノ酸長もしくは10アミノ酸長、または少なくとも9アミノ酸長もしくは10アミノ酸長である。このようなペプチドは、 β 2Mポリペプチド及びA*03:01HLA-A重鎖を含むHLA複合体に結合すると、エピトープを提示し得る。このようなペプチドは、 β 2Mポリペプチド及びHLA A*11:01重鎖を含むHLA複合体に結合すると、エピトープを提示し得る。ある場合、VVVGARGVGK (配列番号122)、VVGARGVGK (配列番号123)、VVVGAVGVGK (配列番号112)、またはVVGAVGVGK (配列番号110)のような9または10アミノ酸長のペプチドは、 β 2Mポリペプチド及びA*30:01HLA-A重鎖を含むHLA複合体に結合すると、エピトープを提示する。ある場合、VVVGACGVGK (配列番号113)、VVVGADGVGK (配列番号111)、VVVGARGVGK (配列番号122)、VVVGAVGVGK (配列番号112)、またはVVGAVGVGK (配列番号110)のような9または10アミノ酸長のペプチドは、 β 2Mポリペプチド及びA*68:01HLA重鎖を含むHLA複合体に結合すると、エピトープを提示する。

20

30

【0058】

好適なKRASペプチドのさらなる非限定的な具体例として、アミノ酸配列GADGVGKSAL (配列番号149)またはGARGVGKSAL (配列番号145)を含むペプチドが挙げられ、ここで当該KRASペプチドは、9アミノ酸長もしくは10アミノ酸長、または少なくとも9アミノ酸長もしくは10アミノ酸長である。このようなペプチドは、 β 2Mポリペプチド及びB*07:02HLA-B重鎖を含むHLA複合体に結合すると、エピトープを提示し得る。

40

【0059】

好適なKRASペプチドのさらなる非限定的な具体例として、AVGVGKSAL (配列番号142)、GAVGVGKSAL (配列番号141)、GAVGVGKSA (配列番号155)、GACGVGKSA (配列番号230)、GADGVGKSAL (配列番号149)、及びGADGVGKSA (配列番号231)からなる群から選択される配列を含むペプチドが挙げられ、ここで、当該KRASペプチドは、9アミノ酸長もしくは10アミノ酸長、または少なくとも9アミノ酸長もしくは10アミノ酸長である。ある場合、AVGVGKSAL (配列番号142)のような9アミノ酸長のペプチドは、 β 2Mポリペプチド及びC*01:02HLA-C重鎖を含むHLA複合体に結合すると、エピトープを提示する。ある場合、GAVGVGKSAL (配列番号141)のような10アミ

50

ノ酸長のペプチド、またはGAVGVGKSA（配列番号155）のような9アミノ酸長のペプチドは、β2Mポリペプチド及びC*03:03HLA-C重鎖を含むHLA複合体に結合すると、エピトープを提示する。ある場合、GACGVGKSA（配列番号230）、GADGVGKSAL（配列番号149）、GAVGVGKSAL（配列番号141）、またはGAVGVGKSA（配列番号155）のような9アミノ酸長または10アミノ酸長のペプチドは、β2Mポリペプチド及びC*03:04HLA-C重鎖を含むHLA複合体に結合すると、エピトープを提示する。ある場合、GADGVGKSAL（配列番号149）のような10アミノ酸長のペプチド、またはGADGVGKSA（配列番号231）のような9アミノ酸長のペプチドは、β2Mポリペプチド及びC*08:02HLA-C重鎖を含むHLA複合体に結合すると、エピトープを提示する。

10

【0060】

ある場合、TMPは、上記のとおり、KRASポリペプチドのG12V型に特異的なTCRを有するT細胞の活性を調節する。このような場合、TMPに存在するKRASペプチドは、例えば、以下のアミノ酸配列の1つを含むことができる。VVGAVGVGK（配列番号110）、VVVGAVGVGK（配列番号112）、VGAVGVGKS（配列番号152）、VGAVGVGKSA（配列番号153）、AVGVGKSAL（配列番号142）、AVGVGKSALT（配列番号154）、GAVGVGKSAL（配列番号141）、GAVGVGKSA（配列番号155）、LVVGAVGVG（配列番号156）、LVVGAVGV（配列番号125）、KLVGAVGV（配列番号128）、及びKLVGAVG（配列番号157）。ここで、当該KRASペプチドは、9アミノ酸長もしくは10アミノ酸長、または少なくとも9アミノ酸長もしくは10アミノ酸長である。

20

【0061】

ある場合、TMPに存在するKRASペプチドは、HLA-A、HLA-B、HLA-C、HLA-E、HLA-F、またはHLA-Gのアレルに特異的なエピトープを提示する。ある実施形態において、TMPに存在するKRASペプチドは、HLA-A*0101、A*0201、A*0203、A*0301、A*1101、A*2301、A*2402、A*2407、A*3101、A*3303、A*3401、及び／またはA*6801に限定されるエピトープを提示する。ある実施形態において、TMPに存在するKRASエピトープペプチドは、HLA-B*0702、B*0801、B*1502、B*2705、B*3802、B*3802、B*3901、B*3902、B*4001、B*4601、B*5101、及び／またはB*5301に限定されるエピトープを提示する。ある実施形態において、TMPに存在するKRASエピトープペプチドは、C*0102、C*0303、C*0304、C*0401、C*0602、C*0701、C*702、C*0801、及び／またはC*1502に限定されるエピトープを提示する。

30

【0062】

非限定的な具体例として、KRASペプチドは、VVGADGVGK（配列番号108）、VVGACGVGK（配列番号109）、VVGAVGVGK（配列番号110）、VVVGADGVGK（配列番号111）、VVVGAVGVGK（配列番号112）、VVVGACGVGK（配列番号113）、VTGADGVGK（配列番号114）、VTGAVGVGK（配列番号115）、VTGACGVGK（配列番号116）、VTVGADGVGK（配列番号117）、VTVGAVGVGK（配列番号118）、VTVGACGVGK（配列番号119）、VVVGAGDVGK（配列番号120）、VVGAGDVGK（配列番号121）、VVVGARGVGK（配列番号122）、及びVVVGARGVGK（配列番号123）からなる群から選択されるペプチドを含み、ここで、当該KRASペプチドは、9アミノ酸長もしくは10アミノ酸長、または少なくとも9アミノ酸長もしくは10アミノ酸長であり、β2Mポリペプチド及びA*1101HLA-A重鎖を含むHLA複合体に結合すると、エピトープを提示する。このようなペプチドはまた、β2Mポリペプチド及びA*6801HLA-A重鎖を含むHLA複合体と複合し

40

50

て、提示され得る。

【0063】

非限定的な具体例として、KRASペプチドは、LVVVVGADGV（配列番号124）、LVVVGAVGV（配列番号125）、LVVVGACGV（配列番号126）、KLVVVGADGV（配列番号127）、KLVVVGAVGV（配列番号128）、KLVVVGACGV（配列番号129）、LLVVVGADGV（配列番号130）、LLVVGAVGV（配列番号131）、LLVVGACGV（配列番号132）、FLVVVGADGV（配列番号133）、FLVVVGAVGV（配列番号134）、及びFLVVVGACGV（配列番号135）からなる群から選択されるペプチドを含み、当該KRASペプチドは、9アミノ酸長もしくは10アミノ酸長、または少なくとも9アミノ酸長もしくは10アミノ酸長であり、β2Mポリペプチド及びA*0201HLA-A重鎖を含むHLA複合体に結合すると、エピトープを提示する。

10

【0064】

さらなる具体例として、以下に示すKRASペプチドは、β2Mポリペプチド及びHLA-A重鎖を含むHLA複合体に結合すると、エピトープを提示し得る。GAGDVGKSAL（配列番号138）（これは、β2Mポリペプチド及びB*3801HLA-A重鎖を含むHLA複合体に結合すると、エピトープを提示し得る）、AGDVGKSAL（配列番号139）（これは、β2Mポリペプチド及びB0702、B*3801、またはB*3901HLA-A重鎖を含むHLA複合体に結合すると、エピトープを提示し得る）、DVGKSALT I（配列番号140）（これは、β2Mポリペプチド及びB*5101HLA-A重鎖を含むHLA複合体に結合すると、エピトープを提示し得る）、GAVGVGKSAL（配列番号141）（これは、β2Mポリペプチド及びB*0702またはB*3801HLA-A重鎖を含むHLA複合体に結合すると、エピトープを提示し得る）、AVGVGKSAL（配列番号142）（これは、β2Mポリペプチド及びB*0702HLA-A重鎖を含むHLA複合体に結合すると、エピトープを提示し得る）、YKLVVVGAV（配列番号143）（これは、β2Mポリペプチド及びA*0203またはB*3902HLA-A重鎖を含むHLA複合体に結合すると、エピトープを提示し得る）、ARGVGKSAL（配列番号144）（これは、β2Mポリペプチド及びB*0702、B*2705、またはB*3901HLA-A重鎖を含むHLA複合体に結合すると、エピトープを提示し得る）、GARGVGKSAL（配列番号145）（これは、β2Mポリペプチド及びB*0702HLA-A重鎖を含むHLA複合体に結合すると、エピトープを提示し得る）、EYKLVVVGAR（配列番号146）（これは、β2Mポリペプチド及びA*3101HLA-A重鎖を含むHLA複合体に結合すると、エピトープを提示し得る）、RGVGKSALT I（配列番号147）（これは、β2Mポリペプチド及びB*0702HLA-A重鎖を含むHLA複合体に結合すると、エピトープを提示し得る）、LVVVGARGV（配列番号148）（これは、β2Mポリペプチド及びA*0203HLA-A重鎖を含むHLA複合体に結合すると、エピトープを提示し得る）、GADGVGKSAL（配列番号149）（これは、β2Mポリペプチド及びB*3801HLA-A重鎖を含むHLA複合体に結合すると、エピトープを提示し得る）、ACGVGKSAL（配列番号150）（これは、β2Mポリペプチド及びB*0702HLA-A重鎖を含むHLA複合体に結合すると、エピトープを提示し得る）、及びGACGVGKSAL（配列番号151）（これは、β2Mポリペプチド及びB*3801HLA-A重鎖を含むHLA複合体に結合すると、エピトープを提示し得る）。

20

30

40

【0065】

あるペプチド（例えば、KRASエピトープを含むKRASペプチド）が、クラスIHLA（HLA重鎖及びβ2Mポリペプチドを含む）に結合するかどうか、そして、HLA複合体に結合したとき、エピトープをTCRに効果的に提示できるかどうかは、多くの周知の方法のいずれかをを用いて判定することができる。アッセイには、結合アッセイ及びT細胞活性化アッセイが含まれ、それらには、細胞ベースの結合アッセイ、生化学的結合アッセイ、T細胞活性化アッセイ、ELISPOTアッセイ、細胞毒性アッセイ、及びペ

50

プチドーHLA四量体を用いた抗原特異的T細胞の検出が含まれる。このようなアッセイは、公開された科学文献ならびに公開されたPCT出願WO2020132138A1に記載されている。この公報の特異的結合アッセイに関する開示は、特に段落[00217]～[00225]を含め、参照により本明細書に明記されたものとして組み込まれる。
【0066】

別の具体例として、ペプチドーHLA複合体の多量体（例えば、四量体）が、蛍光タグまたは重金属タグを伴って生成される。この多量体を用いて、フローサイトメトリー（FACS）またはマスサイトメトリー（CyTOF）により、特異的T細胞を同定及び定量することができる。エピトープ特異的T細胞を検出すれば、ペプチド結合HLA分子が抗原特異的T細胞のサブセット上にある特異的TCRに結合できることを示す直接的な証拠が得られる。例えば、Klenerman et al. (2002) Nature Reviews Immunol. 2:263を参照のこと。

10

【0067】

MHCポリペプチド

上述のように、TMPはMHCポリペプチドを含む。本開示のために、「主要組織適合性複合体（MHC）ポリペプチド」という用語は、様々な種のMHCポリペプチドを包含する意味を有する。様々な種のMHCポリペプチドには、ヒトMHC（ヒト白血球抗原（HLA）とも呼ばれる）ポリペプチド、げっ歯類（例えば、マウス、ラットなど）MHCポリペプチド、及び他の哺乳動物種（例えば、ウサギ目、非ヒト霊長類、イヌ目、ネコ目、有蹄目（例えば、ウマ目、ウシ目、羊目、ヤギ目など））のMHCポリペプチドなどがある。「MHCポリペプチド」という用語は、クラスI MHCポリペプチド（例えば、β-2ミクログロブリン及びMHCクラスI重鎖）を包含する意味を有する。

20

【0068】

ある場合、第1のMHCポリペプチドは、MHCクラスIベータ-2ミクログロブリン（β2M）ポリペプチドであり、第2のMHCポリペプチドは、MHCクラスI重鎖（H鎖）（MHC-H）である。他の場合、第1のMHCポリペプチドは、MHCクラスI重鎖ポリペプチドであり、第2のMHCポリペプチドは、β2Mポリペプチドである。ある場合、β2MとMHC-H鎖の両方がヒト由来である。すなわち、MHC-H鎖は、HLA重鎖またはその変異体である。特に明示されない限り、TMPは、MHCクラスI重鎖の膜アンカードメイン（膜貫通領域）、または、得られるTMPをそれが発現される細胞（例えば、哺乳動物細胞などの真核細胞）に固定するのに十分なMHCクラスI重鎖の一部を含まない。ある場合、TMPに存在するMHCクラスI重鎖は、本来のMHCクラスI重鎖に関連するシグナルペプチド、膜貫通ドメイン、または細胞内ドメイン（細胞質側末端）を含まない。したがって、例えば、ある場合、TMPに存在するMHCクラスI重鎖は、MHCクラスI重鎖のα1、α2、及びα3ドメインのみを含む。ある場合、TMPに存在するMHCクラスI重鎖は、約270アミノ酸長～約290アミノ酸長である。ある場合、TMPに存在するMHCクラスI重鎖は、270アミノ酸長、271アミノ酸長、272アミノ酸長、273アミノ酸長、274アミノ酸長、275アミノ酸長、276アミノ酸長、277アミノ酸長、278アミノ酸長、279アミノ酸長、280アミノ酸長、281アミノ酸長、282アミノ酸長、283アミノ酸長、284アミノ酸長、285アミノ酸長、286アミノ酸長、287アミノ酸長、288アミノ酸長、289アミノ酸長、または290アミノ酸長である。

30

40

【0069】

MHCクラスI重鎖

ある場合、TMPに存在するMHCクラスI重鎖ポリペプチドは、図3～11に示すヒトHLA重鎖ポリペプチドのいずれかのアミノ酸配列の全体または一部（例えば、50、75、100、150、200、または250個の連続するアミノ酸）に対して少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。ある場合、MHCクラスI重鎖は、270アミノ酸長、271アミ

50

ノ酸長、272アミノ酸長、273アミノ酸長、274アミノ酸長、275アミノ酸長、276アミノ酸長、277アミノ酸長、278アミノ酸長、279アミノ酸長、280アミノ酸長、281アミノ酸長、282アミノ酸長、283アミノ酸長、284アミノ酸長、285アミノ酸長、286アミノ酸長、287アミノ酸長、288アミノ酸長、289アミノ酸長、または290アミノ酸長である。ある場合、TMPに存在するMHCクラスI重鎖ポリペプチドは、図3～11に示すアミノ酸配列のいずれか1つについて1～30、1～5、5～10、10～15、15～20、20～25、または25～30個のアミノ酸が挿入、欠失、及び／または置換（重鎖コンセンサス配列において可変であると示されている位置に加えて）されたものである。上述のように、MHCクラスI重鎖は、典型的には、膜貫通ドメインまたは細胞質ドメインを含まない。一具体例として、TMPのMHCクラスI重鎖ポリペプチドは、ヒトHLA-A重鎖ポリペプチドのアミノ酸25～300（リーダー、膜貫通及び細胞質配列のすべて、または実質的にすべてを欠く）またはアミノ酸25～365（リーダーを欠く）に対して少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得る。

10

20

30

40

50

【0070】

ある場合、TMPのMHCポリペプチドは、ヒトMHCポリペプチドである（ヒトMHCポリペプチドは「ヒト白血球抗原」（HLA）ポリペプチドとも呼ばれる）。ある場合、TMPのMHCポリペプチドは、クラスI HLAポリペプチド、例えばβ2-ミクログロブリンポリペプチド、またはクラスI HLA重鎖ポリペプチドである。クラスI HLA重鎖ポリペプチドとして、HLA-A重鎖ポリペプチド、HLA-B重鎖ポリペプチド、HLA-C重鎖ポリペプチド、HLA-E重鎖ポリペプチド、HLA-F重鎖ポリペプチド、及びHLA-G重鎖ポリペプチドが挙げられる。

【0071】

ある場合、TMPはHLA-A重鎖ポリペプチドを含む。TMPに組み込まれ得るHLA-A重鎖ポリペプチド配列またはその部分として、以下のアレルがあるが、これらに限定されるものではない。A*0101、A*0201、A*0301、A*1101、A*2301、A*2402、A*2407、A*3303、及びA*3401。これらのアレルのいずれもが、位置84、139、及び236の1つ以上において変異を有してもよい（図3～6に示すように、位置84におけるチロシンからアラニンへの置換（Y84A）、位置84におけるチロシンからシステインへの置換（Y84C）、位置139におけるアラニンからシステインへの置換（A139C）、及び位置236におけるアラニンからシステインへの置換（A236C）から選択される変異を有してもよい）。さらに、これらのHLA-Aアレルの配列の全体または一部（例えば、50、75、100、150、200、または250個の連続するアミノ酸）に対して少なくとも75%（例えば、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、少なくとも99%）または100%のアミノ酸配列同一性を有するHLA-A配列を用いてもよい（例えば、それは、1～25、1～5、5～10、10～15、15～20、20～25、または25～30個のアミノ酸が挿入、欠失、及び／または置換されたものであってもよい）。ある具体例が以下に示される。

【0072】

HLA-A02

ある場合、TMPのMHCクラスI重鎖ポリペプチドは、図3Aに示すアミノ酸配列に対して少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含むことができる。ある場合、TMPに含めるのに適したHLA-A重鎖ポリペプチドは、図3Aに示すアミノ酸配列を含む。このHLA-A重鎖ポリペプチドは、「HLA-A*0201」または単に「HLA-A02」とも呼ばれる。WO2018/119114及びWO2020/132138に記載されているように、TMPは、野生型HLA-A02からの1つ以上の変異を含み得る。そのような変異は

、ジスルフィド結合を形成し得るCys残基を設けることを含む。ジスルフィド結合は、例えば、(i)β2MとMHCクラスI重鎖との間のもの、及び／または(ii)MHC重鎖と、ペプチドエピトープをβ2Mポリペプチドに結合させるリンカーとの間のもの、及び／または(iii)MHCクラスI重鎖ポリペプチド内の鎖内ジスルフィド結合である。

【0073】

このようなジスルフィド結合の形成を促進するために、重鎖ポリペプチドに1つ以上の非天然のCys残基を設けることができる。例えば、MHCクラスI重鎖ポリペプチドは、以下のA)、B)またはC)に対して少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

10

A)図3Cに示すHLA-A02(Y84C、A236C)アミノ酸配列(ここで、アミノ酸84がCysであり、アミノ酸236がCysである)(ある場合、Cys-84は、Cys-236と鎖内ジスルフィド結合を形成する)、または、

B)図3Dに示すHLA-A02(Y84A、A236C)アミノ酸配列(ここで、アミノ酸84がAlaであり、アミノ酸236がCysである)(ある場合、Cys-236は、R12C置換を含む変異型β2MポリペプチドのCys-12と鎖間ジスルフィド結合を形成する)、または、

C)図3Eに示すHLA-A02(Y84C、A139C)アミノ酸配列(ここで、アミノ酸84がCysであり、アミノ酸139がCysである)(ある場合、Cys-84がCys-139と鎖内ジスルフィド結合を形成する)。

20

【0074】

上述したように、ある場合、MHCクラスI重鎖ポリペプチドは、図3Bに示すHLA-A02(Y84A、A236野生型)アミノ酸配列(ここでアミノ酸84がTyrであり、アミノ酸236がAlaである)に対して少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【0075】

HLA-A11(HLA-A*1101)

ある場合、TMPのMHCクラスI重鎖ポリペプチドは、図4Aに示すアミノ酸配列に対して少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含むことができる。ある場合、TMPに含めるのに適したHLA-A重鎖ポリペプチドは、図4Aに示すアミノ酸配列を含む。このHLA-A重鎖ポリペプチドは、「HLA-A*1101」または単に「HLA-A11」とも呼ばれる。変異体として、例えば、以下のA)~D)に対して少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含むMHCクラスI重鎖ポリペプチドを挙げることができる。

30

A)図4Bに示すHLA-A11(Y84A、A236野生型)アミノ酸配列(ここで、アミノ酸84がTyrであり、アミノ酸236がAlaである)、

40

B)図4Cに示すHLA-A11(Y84C、A236C)アミノ酸配列(ここで、アミノ酸84がCysであり、アミノ酸236がCysである)、

C)図4Dに示すHLA-A11(Y84A、A236C)アミノ酸配列(ここで、アミノ酸84がAlaであり、アミノ酸236がCysである)(ある場合、Cys-236は、R12C置換を含む変異型β2MポリペプチドのCys-12と鎖間ジスルフィド結合を形成する)、及び

D)図4Eに示すHLA-A11(Y84C、A139C)アミノ酸配列(ここで、アミノ酸84がCysであり、アミノ酸139がCysである)(ある場合、Cys-84がCys-139と鎖内ジスルフィド結合を形成する)。

50

【0076】

HLA-A24 (HLA-A*2402)

ある場合、TMPのMHCクラスI重鎖ポリペプチドは、図5Aに示すアミノ酸配列に対して少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含むことができる。ある場合、TMPに含めるのに適したHLA-A重鎖ポリペプチドは、図5Aに示すアミノ酸配列を含む。このHLA-A重鎖ポリペプチドは、「HLA-A*2402」または単に「HLA-A24」とも呼ばれる。変異体として、例えば、以下のA)~D)に対して少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含むMHCクラスI重鎖ポリペプチドを挙げることができる。

A) 図5Bに示すHLA-A24 (Y84A、A236野生型)のアミノ酸配列(ここで、アミノ酸84がTyrであり、アミノ酸236がAlaである)、

B) 図5Cに示すHLA-A24 (Y84C、A236C)アミノ酸配列(ここで、アミノ酸84がCysであり、アミノ酸236がCysである)、

C) 図5Dに示すHLA-A24 (Y84A、A236C)アミノ酸配列(ここで、アミノ酸84がAlaであり、アミノ酸236がCysである)(ある場合、Cys-236が、R12C置換を含む変異型β2MポリペプチドのCys-12と鎖間ジスルフィド結合を形成する)、及び

D) 図5Eに示すHLA-A24 (Y84C、A139C)アミノ酸配列(ここで、アミノ酸84がCysであり、アミノ酸139がCysである)(ある場合、Cys-84がCys-139と鎖内ジスルフィド結合を形成する)。

【0077】

HLA-A33 (HLA-A*3303)

ある場合、TMPのMHCクラスI重鎖ポリペプチドは、図6Aに示すアミノ酸配列に対して少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含むことができる。ある場合、TMPに含めるのに適したHLA-A重鎖ポリペプチドは、図6Aに示すアミノ酸配列を含む。このHLA-A重鎖ポリペプチドは、「HLA-A*3303」または単に「HLA-A33」とも呼ばれる。変異体として、例えば、以下のA)~D)に対して少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含むMHCクラスI重鎖ポリペプチドを挙げることができる。

A) 図6Bに示すHLA-A24 (Y84A、A236野生型)のアミノ酸配列(ここで、アミノ酸84がTyrであり、アミノ酸236がAlaである)、

B) 図6Cに示すHLA-A24 (Y84C、A236C)アミノ酸配列(ここで、アミノ酸84がCysであり、アミノ酸236がCysである)、

C) 図6Dに示すHLA-A24 (Y84A、A236C)アミノ酸配列(ここで、アミノ酸84はAlaであり、アミノ酸236がCysである)(ある場合、Cys-236は、R12C置換を含む変異型β2MポリペプチドのCys-12と鎖間ジスルフィド結合を形成する)、及び

D) 図6Eに示すHLA-A24 (Y84C、A139C)アミノ酸配列(ここで、アミノ酸84がCysであり、アミノ酸139がCysである)(ある場合、Cys-84がCys-139と鎖内ジスルフィド結合を形成する)。

【0078】

図7~9は、成熟HLAクラスI重鎖アミノ酸配列(リーダー配列または膜貫通ドメインまたは細胞内ドメインを含まない)の配列比較を示す。図7Aで並べられたアミノ酸配列は、以下のアレルのHLA-AクラスI重鎖である。A*0101、A*0201、A

10

20

30

40

50

* 0 3 0 1、A * 1 1 0 1、A * 2 3 0 1、A * 2 4 0 2、A * 2 4 0 7、A * 3 3 0 3、及び A * 3 4 0 1。図 8 A で並べられたアミノ酸配列は、以下のアレルの H L A - B クラス I 重鎖である。B * 0 7 0 2、B * 0 8 0 1、B * 1 5 0 2、B * 3 8 0 2、B * 4 0 0 1、B * 4 6 0 1、及び B * 5 3 0 1。図 9 A で並べられたアミノ酸配列は、以下のアレルの H L A - C クラス I 重鎖である。C * 0 1 0 2、C * 0 3 0 3、C * 0 3 0 4、C * 0 4 0 1、C * 0 6 0 2、C * 0 7 0 1、C * 0 8 0 1、及び C * 1 5 0 2。配列比較には位置（成熟タンパク質の位置 8 4 と 1 3 9）が示されており、これらの位置において、H L A H 鎖 - β 2 M 複合体を安定化させるジスルフィド結合を形成するためシステイン残基が導入（例えば置換により）されてもよい。また、配列比較には、位置 2 3 6（成熟ポリペプチドの）が示され、この位置は、 β 2 M（例えば、アミノ酸 1 2 において）と鎖間ジスルフィド結合を形成し得るシステイン残基で置換されてもよい。残基 8 4、1 3 9 及び 2 3 6 に隣接するボックスは、5 アミノ酸群を示しており、それらは、a a c 1（アミノ酸クラスター 1）、a a c 2（アミノ酸クラスター 2）、a a c 3（アミノ酸クラスター 3）、a a c 4（アミノ酸クラスター 4）、a a c 5（アミノ酸クラスター 5）、及び a a c 6（アミノ酸クラスター 6）で示される 6 組の 5 残基のいずれかの側にある。5 残基は、（i）任意の天然に存在するアミノ酸、または（i i）プロリンもしくはグリシンを除く任意の天然に存在するアミノ酸から独立して選択される 1 ～ 5 個のアミノ酸で置換されていてもよい。

10

【0079】

図 7 A、8 A 及び 9 A は、それぞれ成熟 H L A - A、H L A - B 及び H L A - C クラス I 重鎖のアミノ酸配列の配列比較を示す。これらの配列は、成熟タンパク質の細胞外部分（リーダー配列、膜貫通ドメインまたは細胞内ドメインを含まない）について示されている。アミノ酸残基 8 4、1 3 9、及び 2 3 6、ならびにそれらの隣接残基（a a c 1 ～ a a c 6）の位置も示している。隣接残基は、（i）任意の天然に存在するアミノ酸、または（i i）プロリンもしくはグリシンを除く任意の天然に存在するアミノ酸から独立して選択される 1 ～ 5 個のアミノ酸で置換されていてもよい。図 7 B、8 B、及び 9 B は、図 7 A、8 A、及び 9 A にそれぞれ示した H L A - A、H L A - B、及び H L A - C 配列についてコンセンサスアミノ酸配列を示している。コンセンサス配列は、可変アミノ酸の位置を「X」残基として連番で示し、アミノ酸 8 4、1 3 9 及び 2 3 6 の位置に二重下線を引いている。

20

30

【0080】

図 7 A について、ある場合、i) a a c 1（アミノ酸クラスター 1）は、アミノ酸配列 G T L R G（配列番号 1 5 8）であってもよいし、またはその配列において 1 もしくは 2 個のアミノ酸が欠失または他の天然に存在するアミノ酸で置換（例えば、L が、I、V、A または F で置換）された配列であってもよく、i i) a a c 2（アミノ酸クラスター 2）は、アミノ酸配列 Y N Q S E（配列番号 1 5 9）であってもよいし、またはその配列において 1 もしくは 2 個のアミノ酸が欠失または他の天然に存在するアミノ酸で置換（例えば、N が Q で置換、Q が N で置換、及び／または E が D で置換）された配列であってもよく、i i i) a a c 3（アミノ酸クラスター 3）は、アミノ酸配列 T A A D M（配列番号 1 6 0）であってもよいし、またはその配列において 1 もしくは 2 個のアミノ酸が欠失または他の天然に存在するアミノ酸で置換（例えば T が S で置換、A が G で置換、D が E で置換、及び／または M が L、V、または I で置換）された配列であってもよく、i v) a a c 4（アミノ酸クラスター 4）は、アミノ酸配列 A Q T T K（配列番号 1 6 1）であってもよいし、またはその配列において 1 もしくは 2 個のアミノ酸が欠失または他の天然に存在するアミノ酸で置換（例えば、A が G で置換、Q が N で置換、または T が S で置換、及び／または K が R または Q で置換）された配列であってもよく、v) a a c 5（アミノ酸クラスター 5）は、アミノ酸配列 V E T R P（配列番号 1 6 2）であってもよいし、またはその配列において 1 もしくは 2 個のアミノ酸が欠失または他の天然に存在するアミノ酸で置換（例えば、V が I または L で置換、E が D で置換、T が S で置換、及び／または R が K で置換）された配列であってもよく、及び／または、v i) a a c 6（アミノ酸ク

40

50

ラスター 6) は、アミノ酸配列 G D G T F (配列番号 1 6 3) であってもよいし、またはその配列において 1 もしくは 2 個のアミノ酸が欠失または他の天然に存在するアミノ酸で置換 (例えば、D が E で置換、T が S で置換、または F が L、W、または Y で置換) された配列であってもよい。

【0081】

図 8 A について、ある場合、i) a a c 1 (アミノ酸クラスター 1) は、アミノ酸配列 R N L R G (配列番号 1 6 4) であってもよいし、またはその配列において 1 もしくは 2 個のアミノ酸が欠失または他の天然に存在するアミノ酸で置換 (例えば、N が T または I で置換、及び／または L が A で置換、及び／または第 2 の R が L で置換、及び／または G が R で置換) された配列であってもよく、ii) a a c 2 (アミノ酸クラスター 2) は、アミノ酸配列 Y N Q S E (配列番号 1 5 9) であってもよいし、またはその配列において 1 もしくは 2 個のアミノ酸が欠失または他の天然に存在するアミノ酸で置換 (例えば、N が Q で置換、Q が N で置換、及び／または E が D で置換) された配列であってもよく、iii) a a c 3 (アミノ酸クラスター 3) は、アミノ酸配列 T A A D T (配列番号 1 6 5) であってもよいし、またはその配列において 1 もしくは 2 個のアミノ酸が欠失または他の天然に存在するアミノ酸で置換 (例えば、第 1 の T が S で置換、及び／または A が G で置換、及び／または D が E で置換、及び／または第 2 の T が S で置換) された配列であってもよく、iv) a a c 4 (アミノ酸クラスター 4) は、アミノ酸配列 A Q I T Q (配列番号 1 6 6) であってもよいし、またはその配列において 1 もしくは 2 個のアミノ酸が欠失または他の天然に存在するアミノ酸で置換 (例えば、A が G で置換、及び／または第 1 の Q が N で置換、及び／または I が L または V で置換、及び／または T が S で置換、及び／または第 2 の Q が N で置換) された配列であってもよく、v) a a c 5 (アミノ酸クラスター 5) は、アミノ酸配列 V E T R P (配列番号 1 6 2) であってもよいし、またはその配列において 1 もしくは 2 個のアミノ酸が欠失または他の天然に存在するアミノ酸で置換 (例えば、V が I または L で置換、E が D で置換、T が S で置換、及び／または R が K で置換) された配列であってもよく、及び／または vi) a a c 6 (アミノ酸クラスター 6) は、アミノ酸配列 G D R T F (配列番号 1 6 7) であってもよいし、またはその配列において 1 もしくは 2 個のアミノ酸が欠失または他の天然に存在するアミノ酸で置換 (例えば、D が E で置換、及び／または T が S で置換、及び／または R が K または H で置換、及び／または F が L、W、または Y で置換) された配列であってもよい。

【0082】

図 9 A について、ある場合、i) a a c 1 (アミノ酸クラスター 1) は、アミノ酸配列 R N L R G (配列番号 1 6 4) であってもよいし、またはその配列において 1 もしくは 2 個のアミノ酸が欠失または他の天然に存在するアミノ酸で置換 (例えば、N が K で置換、及び／または L が A または I で置換、及び／または第 2 の R が H で置換、及び／または G が T または S で置換) された配列であってもよく、ii) a a c 2 (アミノ酸クラスター 2) は、アミノ酸配列 Y N Q S E (配列番号 1 5 9) であってもよいし、またはその配列において 1 もしくは 2 個のアミノ酸が欠失または他の天然に存在するアミノ酸で置換 (例えば、N が Q で置換、Q が N で置換、及び／または E が D で置換) された配列であってもよく、iii) a a c 3 (アミノ酸クラスター 3) は、アミノ酸配列 T A A D T (配列番号 1 6 5) であってもよいし、またはその配列において 1 もしくは 2 個のアミノ酸が欠失または他の天然に存在するアミノ酸で置換 (例えば、第 1 の T が S で置換、及び／または A が G で置換、及び／または D が E で置換、及び／または第 2 の T が S で置換) された配列であってもよく、iv) a a c 4 (アミノ酸クラスター 4) は、アミノ酸配列 A Q I T Q (配列番号 1 6 6) であってもよいし、またはその配列において 1 もしくは 2 個のアミノ酸が欠失または他の天然に存在するアミノ酸で置換 (例えば、A が G で置換、及び／または第 1 の Q が N で置換、及び／または I が L で置換、及び／または第 2 の Q が N または K で置換) された配列であってもよく、v) a a c 5 (アミノ酸クラスター 5) は、アミノ酸配列 V E T R P (配列番号 1 6 2) であってもよいし、またはその配列において 1 もしくは 2 個のアミノ酸が欠失または他の天然に存在するアミノ酸で置換 (例えば、V が I

またはLで置換、EがDで置換、TがSで置換、及び／またはRがKまたはHで置換)された配列であってもよく、及び／またはvi) aac6 (アミノ酸クラスター6)は、アミノ酸配列GDGTF (配列番号163)であってもよいし、またはその配列において1もしくは2個のアミノ酸が欠失または他の天然に存在するアミノ酸で置換 (例えば、DがEで置換、及び／またはTがSで置換、及び／またはFがL、W、またはYで置換)された配列であってもよい。

【0083】

非古典的HLA-E、HLA-F、及びHLA-G MHCクラスI重鎖

ある場合、TMPは、非古典的MHCクラスI重鎖ポリペプチドを含む。TMPに組み込むことができる非古典的HLA重鎖ポリペプチドまたはその部分には、HLA-E、HLA-F、及びHLA-Gのアレルのものがあるが、それらに限定されるものではない。HLA-E、HLA-F、HLA-G重鎖ポリペプチド (ならびにHLA-A、HLA-B、及びHLA-Cのアレル) についてのアミノ酸配列は、以下のワールドワイドウェブ上で見ることができる。hla.alleles.org/nomenclature/index.html、the European Bioinformatics Institute (www(dot)ebi(dot)ac(dot)uk) (これはthe European Molecular Biology Laboratory (EMBL)の一部門である)、及びthe National Center for Biotechnology Information (www(dot)ncbi(dot)nml(dot)nih(dot)gov)。

【0084】

好適なHLA-Eアレルの非限定的な具体例として、HLA-E*0101 (HLA-E*01:01:01:01)、HLA-E*01:03 (HLA-E*01:03:01:01)、HLA-E*01:04、HLA-E*01:05、HLA-E*01:06、HLA-E*01:07、HLA-E*01:09、及びHLA-E*01:10が挙げられるが、これらに限定されるものではない。これらのうち、アイソフォームHLA-E*0101及びHLA-E*01.03は、高頻度で見られるアレルであり、わずか1アミノ酸 (位置107のArgまたはGly) が異なるので、特に注目される。例えば、好適なHLA-E重鎖ポリペプチドのアミノ酸配列を図18A~18Dに示す。図18Aは、HLA-E*01:01 (野生型) のアミノ酸配列を示し、図18Bは、Y84C置換及びA2346C置換を有するHLA-E*01:01のアミノ酸配列を示し、図18Cは、HLA-E*01:03 (野生型) のアミノ酸配列を示し、図18Dは、Y84C置換及びA2346C置換を有するHLA-E*01:03のアミノ酸配列を示す。

【0085】

好適なHLA-Fアレルの非限定的な具体例として、HLA-F*0101 (HLA-F*01:01:01:01)、HLA-F*01:02、HLA-F*01:03 (HLA-F*01:03:01:01)、HLA-F*01:04、HLA-F*01:05、及びHLA-F*01:06が挙げられるが、これらに限定されるものではない。好適なHLA-Gアレルの非限定的な具体例として、HLA-G*0101 (HLA-G*01:01:01:01)、HLA-G*01:02、HLA-G*01:03 (HLA-G*01:03:01:01)、HLA-G*01:04 (HLA-G*01:04:01:01)、HLA-G*01:06、HLA-G*01:07、HLA-G*01:08、HLA-G*01:09、HLA-G*01:10、HLA-G*01:10、HLA-G*01:11、HLA-G*01:12、HLA-G*01:14、HLA-G*01:15、HLA-G*01:16、HLA-G*01:17、HLA-G*01:18、HLA-G*01:19、HLA-G*01:20、及びHLA-G*01:22が挙げられるが、これらに限定されるものではない。これらのうち、アイソフォームHLA-G*0101 (HLA-G*01:01:01:01) 及びHLA-G*01:04 (HLA-G*01:04:01:01) は、高頻度に見られるアレルであるため、特に注目される。例えば、好適なHLA-G重鎖ポリペプチドのアミノ酸配列は、図19A~

19D示される。図19Aは、HLA-G*01:01（野生型）のアミノ酸配列を示し、図19Bは、Y84C置換及びA2346C置換を有するHLA-G*01:01のアミノ酸配列を示し、図19Cは、HLA-G*01:04（野生型）のアミノ酸配列を示し、図19Dは、Y84C置換及びA2346C置換を有するHLA-G*01:04のアミノ酸配列を示す。

【0086】

リーダー配列、膜貫通配列、及び細胞質配列のすべてまたは実質的にすべてを有しないそれらのHLA-E、HLA-F及びHLA-Gアレルのコンセンサス配列が、図10に示され、そして図11において、上記のHLA-A、HLA-B及びHLA-Cアレルのコンセンサス配列と比較されている。

10

【0087】

図10は、HLA-E、HLA-F、及びHLA-Gの各々についてのコンセンサス配列を示し、可変アミノ酸位置は「X」残基として連番で示され、アミノ酸84、139及び236の位置には二重下線が引かれている。

【0088】

図11は、図7～11に示すHLA-A、HLA-B、HLA-C、HLA-E、HLA-F、及びHLA-Gのコンセンサスアミノ酸配列を比較して示している。各配列中の可変残基は、連番を削除して「X」として記載されている。アミノ酸84、139及び236の位置は、隣接する5アミノ酸クラスターとともに示されている。5アミノ酸クラスターは、(i) 任意の天然に存在するアミノ酸、または(ii) プロリンもしくはグリシンを除く任意の天然に存在するアミノ酸から独立して選択される1～5個のアミノ酸で置換されていてもよい。

20

【0089】

上記のHLA-E、HLA-F、及び／またはHLA-Gアレルはいずれも、コンセンサス配列について、図11に示すような位置84、139、及び／または236のうちの1つ以上で置換を有していてもよい。ある場合、置換は、位置84のチロシンからアラニンへの置換(Y84A)またはシステインへの置換(Y84C)、あるいはHLA-Fの場合、R84A置換またはR84C置換、位置139のアラニンからシステインへの置換(A139C)、あるいはHLA-Fの場合、V139C、ならびに位置236のアラニンからシステインへの置換(A236C)から選択することができる。さらに、HLA-E、HLA-F及び／またはHLA-G配列であって、図11に示すそれらのコンセンサス配列の全体または一部（例えば、50、75、100、150、200、または250個の連続するアミノ酸）に対して少なくとも75%（例えば、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、少なくとも99%）または100%のアミノ酸配列同一性を有するHLA-E、HLA-F及び／またはHLA-G配列を用いてもよい（例えば、その配列は、そこに記載される可変残基における変化の他に、1～25、1～5、5～10、10～15、15～20、20～25、または25～30個のアミノ酸の挿入、欠失、及び／または置換を有してもよい）。

30

【0090】

β2-ミクログロブリン

40

TMPのβ2-ミクログロブリン(β2M)ポリペプチドは、ヒトβ2Mポリペプチド、非ヒト霊長類β2Mポリペプチド、ネズミβ2Mポリペプチドなどであり得る。ある具体例において、β2Mポリペプチドは、図1Aに示すアミノ酸配列（野生型ヒトβ2M）に対して少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。ある場合、TMPに存在するβ2Mポリペプチドは、図1A（野生型ヒトβ2M）に示すアミノ酸配列を含む。

【0091】

ある場合、TMPに存在するMHCポリペプチドは、参照MHCポリペプチド（ここで、参照MHCポリペプチドは野生型MHCポリペプチドであり得る）に対して単一のアミ

50

ノ酸置換を有しており、ここで、単一のアミノ酸置換は、システイン（C y s）残基によるアミノ酸置換である。このようなシステイン残基は、T M PのM H C重鎖に存在する天然または非天然のシステイン残基とジスルフィド結合を形成することができる。本明細書において、M H CクラスIポリペプチドにおける「非天然のC y s残基」という表現は、そのポリペプチドが、対応する野生型ポリペプチドにはC y sが存在しない位置にC y s残基を有することを意味する。これは、野生型の配列に存在するアミノ酸の代わりにシステインを置換する一般的なタンパク質工学によって達成することができる。

【0092】

ある場合、T M Pに存在するβ 2 Mポリペプチドは、図1 Bに示すアミノ酸配列に対して少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、ここでアミノ酸12がC y sである。すなわち、β 2 Mは、R 1 2 C置換の結果として、位置12に非天然のC y sを有する。ある場合、T M Pに存在するβ 2 Mポリペプチドは、図1 Bに示すアミノ酸配列を含む。

10

【0093】

鎖内ジスルフィド結合及び鎖間ジスルフィド結合

ある場合、T M Pは、1つ以上の鎖内ジスルフィド結合を有する。図1 3は、そのようなジスルフィド結合されたT M Pの模式図を示す。さらに、T M PがI g F cポリペプチドを含む場合、1つ以上の鎖間ジスルフィド結合により2つのT M P中にあるI g F cポリペプチドを結合してホモ二量体を形成するように、T M Pを二量体化することができる。ある場合、二量体化T M Pは、i) 鎖間ジスルフィド結合（例えば、2つのT M Pに存在するI g F cポリペプチド間の1つまたは2つのジスルフィド結合）、及びi i) 1つ以上の鎖内ジスルフィド結合を有する。

20

【0094】

T M PのK R A SペプチドがC y sを有するリンカーによってβ 2 Mポリペプチドに結合されている場合、1つ以上の鎖内ジスルフィド結合の少なくとも1つは、リンカー中のC y sを、T M P中のM H CクラスI重鎖におけるC y sに結合する。ある場合、T M Pは、β 2 Mポリペプチド中のC y s及びM H CクラスI重鎖中のC y sを有し、そしてT M Pは、β 2 Mポリペプチド中のC y sをM H CクラスI重鎖中のC y sに結合する鎖内ジスルフィド結合を有する。ある場合、T M Pは、a) 第1の鎖内ジスルフィド結合であって、i) T M P中のK R A Sペプチドとβ 2 Mポリペプチドとの間のリンカーに存在するC y sとi i) T M P中のM H CクラスI重鎖に存在する第1のC y sとを結合する当該第1の鎖内ジスルフィド結合、及びb) 第2の鎖内ジスルフィド結合であって、i) T M P中のβ 2 Mポリペプチドに存在するC y sとi i) M H CクラスI重鎖に存在する第2のC y sとを結合する当該第2の鎖内ジスルフィド結合を有する。C y sを含むリンカーについては、以下でさらに詳しく説明する。

30

【0095】

一般に、T M Pにおいてジスルフィド結合の可能性がある位置は、T M Pの残基が5オングストローム以下の距離で離れている場所である。このような位置は、C y s残基が（もし天然に存在しない場合）ポリペプチドに存在する残基と置換できる可能性のある位置を意味する。例えば、T M P中のC y s残基は、一般にT M P中で互いに約5オングストローム以下の距離にある2つのC y s残基間のジスルフィド結合を介して結合される可能性がある。ある場合、そのようなC y s残基の一方または両方が天然に存在するものではない。T M Pのβ 2 Mポリペプチド及びM H CクラスI重鎖のアミノ酸のうち、互いに5オングストローム以上離れていないアミノ酸は、C y sで置換されるとT M P中でジスルフィド結合を形成し得るアミノ酸の代表例である。同様に、ジスルフィド結合は、リンカー中のC y s残基と、M H C重鎖中の天然または非天然のC y s残基との間に形成することができる。この場合、2つのC y s残基は互いに約5オングストローム以上離れていない。ただし、約5オングストローム以下離れている残基対がすべて、ジスルフィド結合の形成に適しているわけではなく、あるいは、生じるT M Pを安定化させるジスルフィド結合

40

50

をもたらすわけではなく、あるいは、発現の増強をもたらすわけではない。

【0096】

TMPは、例えば、

i) KRASペプチド（例えば、4アミノ酸長～約25アミノ酸長のKRASペプチドであって、MHCポリペプチドと複合体化されるときに、TCRによって結合されるKRASペプチド）と、

ii) 第1のMHCポリペプチドと、

iii) 前記KRASペプチドと前記第1のMHCポリペプチドとの間のペプチドリンカー（ここで、前記ペプチドリンカーはCys残基を有し、かつ前記第1のMHCポリペプチドはCys残基を導入するアミノ酸置換を有するβ2Mポリペプチドである）と、

iv) 第2のMHCポリペプチド（ここで、前記第2のMHCポリペプチドは、Y84C置換及びA236C置換を有するクラスI重鎖であり（HLA-A*0201（図3Aに示す）のアミノ酸番号または他のクラスI重鎖アレル中の対応する位置におけるアミノ酸番号に基づく）、前記TMPは、前記ペプチドリンカー（前記KRASペプチドと前記第1のMHCポリペプチドとの間のペプチドリンカー）中のCys残基と、前記MHCクラスI重鎖ポリペプチドのアミノ酸位置84におけるCys残基との間の第1の鎖内ジスルフィド結合を有し、かつ、前記TMPは、前記β2Mポリペプチド中の導入されたCys残基と、前記MHCクラスI重鎖ポリペプチドのアミノ酸位置236におけるCys残基との間の第2の鎖内ジスルフィド結合を有する）と、

v) 少なくとも1つのMODとを含み、任意で、

vi) IgFcポリペプチドを含んでもよい。このような鎖内ジスルフィド結合は、図13に模式的に示されている。

【0097】

Y84C置換及びA236C置換（HLA-A*0201（図3Aに示す）のアミノ酸番号または他のクラスI重鎖アレル中の対応する位置におけるアミノ酸番号に基づく）を有するMHCクラスI重鎖の非限定的な具体例は、図4C、図5C、及び図6Cに示されている。

【0098】

ある場合、TMPは、HLA-AクラスI重鎖ポリペプチドを含む。ある場合、TMP（例えば、1つ以上の鎖内ジスルフィド結合を有するTMP）に存在するHLA-A重鎖ポリペプチドは、図7Aに示すHLA-A*0101、HLA-A*0201、HLA-A*0301、HLA-A*1101、HLA-A*2301、HLA-A*2402、HLA-A*2407、HLA-A*3303、またはHLA-A*3401のアミノ酸配列に対して少なくとも95%、少なくとも98%、または少なくとも99%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、ここで、当該HLA-A重鎖ポリペプチドは、

i) Y84C置換（ここで、アミノ酸236はAla）（例えば、図3B、図4B、図5B、及び図6Bに示す）、ii) Y84C置換及びA236C置換（例えば、図3C、図4C、図5C、及び図6Cに示す）、またはiii) Y84A置換及びA236C置換（例えば、図3D、図4D、図5D、及び図6Dに示す）を有する。

【0099】

ある場合、TMPに存在するHLA-A重鎖ポリペプチドは、以下の配列(i)～(iv)の1つに対して少なくとも95%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

(i) 図3C（配列番号20）に示すHLA-A*0201（Y84C、A236C）アミノ酸配列（ここで、アミノ酸84がCysであり、アミノ酸236がCysである）

(ii) 図4C（配列番号25）に示すHLA-A*1101（Y84C、A236C）アミノ酸配列（ここで、アミノ酸84がCysであり、アミノ酸236がCysである）

(iii) 図5C（配列番号30）に示すHLA-A*2402（Y84C、A236

C) アミノ酸配列 (ここで、アミノ酸 84 が C y s であり、アミノ酸 236 が C y s である)、

(i v) 図 6 C (配列番号 35) に示す H L A - A * 3303 (Y84C、A236C) アミノ酸配列 (ここで、アミノ酸 84 が C y s であり、アミノ酸 236 が C y s である)。

【0100】

ある場合、TMP に存在する H L A - A 重鎖ポリペプチドは、以下の配列 (i) ~ (v) のいずれか 1 つに対して少なくとも 95%、少なくとも 98%、または少なくとも 99% のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

(i) 図 7 A (配列番号 38) に示す H L A - A * 0101 アミノ酸配列 (ここで、アミノ酸 84 が C y s であり、アミノ酸 236 が C y s である)、

(i i) 図 7 A (配列番号 40) に示す H L A - A * 0301 アミノ酸配列 (ここで、アミノ酸 84 が C y s であり、アミノ酸 236 が C y s である)、

(i i i) 図 7 A (配列番号 42) に示す H L A - A * 2301 アミノ酸配列 (ここで、アミノ酸 84 が C y s であり、アミノ酸 236 が C y s である)、

(i v) 図 7 A (配列番号 44) に示す H L A - A * 2407 アミノ酸配列 (ここで、アミノ酸 84 が C y s であり、アミノ酸 236 が C y s である)、

(v) 図 7 A (配列番号 46) に示す H L A - A * 3401 アミノ酸配列 (ここで、アミノ酸 84 が C y s であり、アミノ酸 236 が C y s である)。

【0101】

ある場合、TMP は H L A - E クラス I 重鎖ポリペプチドを含む。ある場合、TMP (例えば、1 つ以上の鎖内ジスルフィド結合を有する TMP) に存在する H L A - E 重鎖ポリペプチドは、図 18 A ~ 18 D に示すアミノ酸配列のいずれか 1 つに対して少なくとも 95%、少なくとも 98%、少なくとも 99%、または 100% のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【0102】

ある場合、TMP に存在する H L A - E 重鎖ポリペプチドは、以下の配列 (i) 及び (i i) の 1 つに対して少なくとも 95%、少なくとも 98%、少なくとも 99%、または 100% のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

(i) 図 18 B (配列番号 100) に示す H L A - E * 01 : 01 (Y84C、A236C) アミノ酸配列 (ここで、アミノ酸 84 が C y s であり、アミノ酸 236 が C y s である)、

(i i) 図 18 D (配列番号 102) に示す H L A - E * 01 : 03 (Y84C、A236C) アミノ酸配列 (ここで、アミノ酸 84 が C y s であり、アミノ酸 236 が C y s である)。

【0103】

ある場合、TMP は H L A - G クラス I 重鎖ポリペプチドを含む。ある場合、TMP (例えば、1 つ以上の鎖内ジスルフィド結合を有する TMP) に存在する H L A - G 重鎖ポリペプチドは、図 19 A ~ 19 D に示すアミノ酸配列のいずれか 1 つに対して少なくとも 95%、少なくとも 98%、少なくとも 99%、または 100% のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【0104】

ある場合、TMP に存在する H L A - G 重鎖ポリペプチドは、以下の配列 (i) 及び (i i) の 1 つに対して少なくとも 95%、少なくとも 98%、少なくとも 99%、または 100% のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

(i) 図 19 B (配列番号 104) に示す H L A - G * 01 : 01 (Y84C、A236C) アミノ酸配列 (ここで、アミノ酸 84 が C y s であり、アミノ酸 236 が C y s である)、

(i i) 図 19 D (配列番号 106) に示す H L A - G * 01 : 04 (Y84C、A236C) アミノ酸配列 (ここで、アミノ酸 84 が C y s であり、アミノ酸 236 が C y s

10

20

30

40

50

である)。

【0105】

H L A / ペプチド結合アッセイ

あるペプチド (例えば、K R A S エピトープを含む K R A S ペプチド) が、クラス I H L A (H L A 重鎖及び β 2 M ポリペプチドを含む) に結合するかどうか、そして、H L A 複合体に結合したとき、エピトープを T C R に効果的に提示できるかどうかは、多くの周知の方法のいずれかを用いて判定することができる。アッセイには、結合アッセイ及び T 細胞活性化アッセイが含まれ、それらには、細胞ベースの結合アッセイ、生化学的結合アッセイ、T 細胞活性化アッセイ、E L I S P O T アッセイ、細胞毒性アッセイ、及びペプチド-H L A 四量体を用いた抗原特異的 T 細胞の検出が含まれる。このようなアッセイは、公開された科学文献ならびに公開された P C T 出願 W O 2 0 2 0 1 3 2 1 3 8 A 1 に記載されている。この公報の特異的結合アッセイに関する開示は、特に段落 [0 0 2 1 7] ~ [0 0 2 2 5] を含め、参照により本明細書に明記されたものとして組み込まれる。

【0106】

別の具体例として、ペプチド-H L A 複合体の多量体 (例えば、四量体) が、蛍光タグまたは重金属タグを伴って生成される。この多量体を用いて、フローサイトメトリー (F A C S) またはマスサイトメトリー (C y T O F) により、特異的 T 細胞を同定及び定量することができる。エピトープ特異的 T 細胞を検出すれば、ペプチド結合 H L A 分子が抗原特異的 T 細胞のサブセット上にある特異的 T C R に結合できることを示す直接的な証拠が得られる。例えば、K l e n e r m a n e t a l . (2 0 0 2) N a t u r e R e v i e w s I m m u n o l . 2 : 2 6 3 を参照のこと。

【0107】

免疫調節ポリペプチド

ある場合、T M P に存在する M O D は野生型 (w t) M O D である。上述したように、他の場合、T M P に存在する M O D は、w t M O D の変異体であり、これは、対応する野生型 M O D の c o - M O D に対する親和性に比べて、c o - M O D に対する親和性が低い。c o - M O D に対して低下した親和性を示す適当な M O D は、野生型 M O D と、1 アミノ酸 ~ 2 0 アミノ酸異なり得る。例えば、ある場合、T M P に存在する変異型 M O D は、対応する野生型 M O D と、アミノ酸配列が 1 アミノ酸、2 アミノ酸、3 アミノ酸、4 アミノ酸、5 アミノ酸、6 アミノ酸、7 アミノ酸、8 アミノ酸、9 アミノ酸、または 1 0 アミノ酸異なる。別の具体例として、ある場合、T M P に存在する変異型 M O D は、対応する野生型 M O D と、アミノ酸配列が 1 1 アミノ酸、1 2 アミノ酸、1 3 アミノ酸、1 4 アミノ酸、1 5 アミノ酸、1 6 アミノ酸、1 7 アミノ酸、1 8 アミノ酸、1 9 アミノ酸、または 2 0 アミノ酸異なる。

【0108】

上で議論したように、M O D は、野生型免疫調節ポリペプチドの変異体を含んでもよく、この変異体は、その c o - M O D への結合性が低下している (例えば、c o - M O D の 1 つ以上の鎖またはドメインへの結合性が低下している)。例えば、T M P に存在する変異型 M O D がその c o - M O D に結合するときの親和性は、対応する野生型 M O D の c o - M O D に対する親和性よりも、少なくとも 1 0 % 低く、少なくとも 1 5 % 低く、少なくとも 2 0 % 低く、少なくとも 2 5 % 低く、少なくとも 3 0 % 低く、少なくとも 3 5 % 低く、少なくとも 4 0 % 低く、少なくとも 4 5 % 低く、少なくとも 5 0 % 低く、少なくとも 5 5 % 低く、少なくとも 6 0 % 低く、少なくとも 6 5 % 低く、少なくとも 7 0 % 低く、少なくとも 7 5 % 低く、少なくとも 8 0 % 低く、少なくとも 8 5 % 低く、少なくとも 9 0 % 低く、少なくとも 9 5 % 低く、あるいは 9 5 % 超低くなり得る。

【0109】

M O D とその c o - M O D の具体的なペアには、以下の表 1 に示すものが含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0110】

10

20

30

40

50

【表 1】

免疫調節ポリペプチド (MOD)	Co-MOD
4-1BBL	4-1BB
PD-L1	PD-1
IL-2	IL-2レセプター
CD80	CD28
CD86	CD28
OX40L(CD252)	OX40(CD134)
Fasリガンド	Fas
ICOS-L	ICOS
ICAM	LFA-1
CD30L	CD30
CD40	CD40L
CD83	CD83L
HVEM(CD270)	CD160
JAG1(CD339)	ノッチ
JAG1	CD46
CD80	CTLA4
CD86	CTLA4
CD70	CD27
TGFβ	TGFβレセプター

【0111】

図12に模式的に示すように、1つまたは複数のMODが、TMP中の様々な位置のいずれかに存在することができる。図12は、変異型IL-2ポリペプチドの2つのコピーの位置を示しているが、MODは、本明細書に記載されるように、任意の数及び種々のMODの任意のものとして行うことができる。図12に示すように、MODは、1) MHCクラスI重鎖に対してC末端側で、かつIgFcポリペプチドに対してN末端側とすることができ(すなわち、MHCクラスI重鎖ポリペプチドとIgFcポリペプチドとの間とすることができ、これは図12において「配置2」とされている)、2) IgFcポリペプチドに対してC末端側とすることができ(これは図12において「配置3」とされている)、または3) ペプチドエピトープに対してN末端側とすることができる(これは図12において「配置4」とされている)。

【0112】

PD-L1、CD80、CD86、4-1BBL及びIL-2などの、親和性が低下し

た変異体を含む、免疫調節ポリペプチド及び変異体は、公開文献に記載されている（例えば、公開されたPCT出願WO2020132138A1及びWO2019/051091）。MOD及びPD-L1、CD80、CD86、4-1BBL、IL-2の特定の変異型MODに関連するこれら公報の開示（特にWO2020132138A1の段落[00260]～[00455]及びWO2019/051091の段落[00157]～[00352]を含む）は、参照により本明細書に明記されたものとして組み込まれる。

【0113】

特に興味深いのは、サイトカインIL-2の変異体であるMODである。野生型IL-2は、T細胞表面のIL-2レセプター（IL-2R）に結合する。野生型IL-2は、IL-2Rに対して強い親和性を有し、ほとんどまたは実質的にすべてのCD8+T細胞を活性化するために結合する。このため、医薬アルデスロイキン（商品名Proleukin（登録商標））などの合成された野生型IL-2は、がん治療のためにヒトに投与されると重篤な副作用を有することが知られている。これは、IL-2が標的T細胞及び非標的T細胞の両方を無差別に活性化するためである。

【0114】

IL-2レセプターは、ある場合、ヘテロ三量体ポリペプチドであり、これは、 α 鎖（IL-2R α （CD25とも呼ばれる））、 β 鎖（IL-2R β （CD122とも呼ばれる））及び γ 鎖（IL-2R γ （CD132とも呼ばれる））を有する。ヒトIL-2、ヒトIL-2R α 、IL-2R β 、及びIL-2R γ のアミノ酸配列は知られている。例えば、上述した公開PCT出願WO2020132138A1及びWO2019/051091を参照のこと。例えば、野生型IL-2ポリペプチドは、図17Aに示すアミノ酸配列を有し得る。ヒトIL-2R α 、ヒトIL-2R β 、及びヒトIL-2R γ のアミノ酸配列は、それぞれ図17B、17C、及び17Dに示される。

【0115】

ある場合、本開示のIL-2変異型MODは、IL-2R α への結合性が低下しており、それによりIL-2変異体による制御性T細胞（Treg）の活性化は最小化または実質的に減少される。あるいは、または追加的に、ある場合、本開示のIL-2変異型MODは、IL-2R β 及び／またはIL-2R γ への結合性が低下しており、当該IL-2変異型MODはIL-2Rに対して全体的に低下した親和性を示すようになる。ある場合、本開示のIL-2変異型MODは、両方の特性を示し、すなわち、IL-2R α に対する結合性の低下または実質的な非結合性を示し、IL-2R β 及び／またはIL-2R γ に対する結合性の低下も示し、当該IL-2変異型ポリペプチドは、IL-2Rに対して全体的に低下した親和性を示すようになる。例えば、H16及びF42に置換を有するIL-2変異体は、IL-2R α 及びIL-2R β に対する結合性の低下を示している。Quayle et al., Clin Cancer Res; 26(8) April 15, 2020を参照のこと。この文献は、H16A置換及びF42A置換を有するIL-2ポリペプチドの、ヒトIL-2R α 及びIL-2R β に対する結合親和性が、野生型IL-2の結合性と比較して、それぞれ110倍及び3倍低下したことを示しており、これは、主に、これらの相互作用のそれぞれについてより速い解離速度に起因する。そのような変異体を含むTMP（IL-2R α 及びIL-2R β への結合性の低下を示す変異体を含む）は、TMP上のペプチドエピトープに特異的な標的TCRを含むT細胞上のIL-2レセプターに優先的に結合して活性化する能力を示した。したがって、そのような変異体を含むTMP（IL-2R α 及びIL-2R β への結合性の低下を示す変異体を含む）は、非標的T細胞（すなわち、TMP上のペプチドエピトープに特異的に結合するTCRを含まないT細胞）にIL-2を送達する可能性が低い。すなわち、T細胞上のその共刺激ポリペプチドに対するIL-2変異型MODの結合は、IL-2の結合よりもむしろMHC-エピトープ部分の結合によって実質的に駆動される。

【0116】

従って、好適なIL-2変異型MODには、図17Aに示す野生型IL-2アミノ酸配列に対して少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、または少なくとも

10

20

30

40

50

99%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、かつ図17Aに示す野生型IL-2アミノ酸配列と1つ以上のアミノ酸が異なるポリペプチドがある。ある場合、本開示のこのような変異型IL-2ポリペプチドのIL-2Rに対する結合親和性は、図17Aに示す野生型IL-2アミノ酸配列を有するIL-2ポリペプチドの結合親和性に比べて低い。例えば、ある場合、変異型IL-2ポリペプチドのIL-2R（例えば、図17B～17Dに示すアミノ酸配列を有するポリペプチドを含むIL-2R）に対する結合親和性は、図17Aに示す野生型IL-2アミノ酸配列を有するIL-2ポリペプチドのIL-2Rに対する結合親和性よりも、同じ条件下で測定した場合、少なくとも10%低く、少なくとも15%低く、少なくとも20%低く、少なくとも25%低く、少なくとも30%低く、少なくとも35%低く、少なくとも40%低く、少なくとも45%低く、少なくとも50%低く、少なくとも55%低く、少なくとも60%低く、少なくとも65%低く、少なくとも70%低く、少なくとも75%低く、少なくとも80%低く、少なくとも85%低く、少なくとも90%低く、少なくとも95%低く、あるいは95%超低い。

10

【0117】

ある場合、好適な変異型IL-2ポリペプチドは、以下のアミノ酸配列に対して少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

APTSSSTKKT QLQLEALLLD LQMILNGINN YKNPKLTRM
L TAKFYMPKKA TELKHLQCLEEELKPLEEVN LAQSKNF
HL RPRDLISNIN VIVLEELKGSE TTFMCEYADE TATIVE
FLNRWITFCQSIIS TLT（配列番号168）

20

すなわち、変異型IL-2ポリペプチドは、野生型IL-2のアミノ酸配列を有するが、H16A置換及びF42A置換を有する（太字で示す）。あるいは、前述の配列であるが、H16及び／またはF42でのAla以外の置換を有する配列を採用することができ、例えば、H16Aの代わりにH16Tを採用することができる。ある場合、TMPに存在する変異型IL-2ポリペプチドは、以下のアミノ酸配列を有する。

APTSSSTKKT QLQLEALLLD LQMILNGINN YKNPKLTRM
L TAKFYMPKKA TELKHLQCLEEELKPLEEVN LAQSKNF
HL RPRDLISNIN VIVLEELKGSE TTFMCEYADE TATIVE
FLNRWITFCQSIIS TLT（配列番号168）

30

ある場合、TMPに存在する変異型IL-2ポリペプチドは、以下のアミノ酸配列を有する。

APTSSSTKKT QLQLEALLLD LQMILNGINN YKNPKLTRM
L TAKFYMPKKA TELKHLQCLEEELKPLEEVN LAQSKNF
HL RPRDLISNIN VIVLEELKGSE TTFMCEYADE TATIVE
FLNRWITFCQSIIS TLT（配列番号169）

40

ある場合、TMPは、そのような変異型IL-2ポリペプチドの2つのコピーを含む。

【0118】

ある場合、TMPに存在するMODはPD-L1ポリペプチドである。ある場合、TMPのPD-L1ポリペプチドは、以下のPD-L1細胞外ドメインアミノ酸配列に対して少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。FT VTPPKDLYVV EYGSNMTIEC K
FPVEKQLDL AALIVYWEME DKNIIQFVHG EEDLKVQH

50

SS YRQRARLLKD QLSLGNAALQ ITDVKLQDAG VYRC
MISYGG ADYKRITVKV NAPYNKINQR ILVVDPTSE
HELTCAEGY PKAEVIWTSS DHQVLSGKTT TTNSKRE
EKL FNVSTSLRIN TTTNEIFYCT FRRLDPEENH TAE
LVIPGNI LNVSIKI (配列番号170)。

【0119】

ある場合、TMPに存在するMODは4-1BBLポリペプチドである。ある場合、TMPの4-1BBLポリペプチドは、以下の4-1BBLアミノ酸配列に対して少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。DPAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPA (配列番号171)。

10

【0120】

ある場合、TMPに存在するMODはICOS-Lポリペプチドである。ある場合、TMPのICOS-Lポリペプチドは、以下のICOS-Lアミノ酸配列に対して少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。QEKEVRAMVG SDVELSCACP EGSRFDLNDV YVYWQTSESK TVVTYHIPQN SLENVDSRY RNRA LMSPAG MLRGDFSRLR FNVTPQDEQK FHCLVLSQSL GFQEVLSVEV TLHVAANFSV PVVSAPHSPS QDELTFTCTS INGYPRPNVY WINKTDNSLL DQALQNDTVF LNM RGLYDVV SVLRIARTPS VNIGCCIENTV LLQQNLTVGS QTGNDIGERD KITENPVSTG EKNAATWSIL (配列番号172)。

20

【0121】

ある場合、多量体ポリペプチドのT細胞調節ポリペプチドはOX40Lポリペプチドである。ある場合、TMPのOX40Lポリペプチドは、以下のOX40Lアミノ酸配列に対して少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。L QVSHRYPRIQ SIKVQFTEYK KEKGFILTSQ KEDEIMKVQN NSVIINCDF YLISLKG YFS QEVNISLHYQ KDEEPLFQLK KVRSVNSLMV ASLTYKDKVY LNVTTDNTSL DDFHVNNGGEL ILIHQNPGEFCVL (配列番号173)。

30

【0122】

ある場合、多量体ポリペプチドのT細胞調節ポリペプチドはPD-L2ポリペプチドである。ある場合、多量体ポリペプチドのPD-L2ポリペプチドは、以下のPD-L2アミノ酸配列のアミノ酸20~273に対して少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。L FTVTVPKELY IIEHGSNVTLECNFDTGSHV NLGAITASLQ KVENDTSPHR ERATLLEEQL PLGKASFHIP QVQVRDEGQY QCIIIIYGVAW DYKYLTLLKVK ASYRKINTHI LKV PETDEVE LTCQATGYPL AEVSWPNVSV PANTSHSRTP EGLYQVTSVL RLKPPPGRNF SCVFWNTHVR ELTLASIDLQ SQMEPRTHPT (配列番号174)。

40

50

【0123】

ある場合、TMPに存在するMODはCD80ポリペプチドである。ある場合、TMPのCD80ポリペプチドは、以下のCD80アミノ酸配列に対して少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。VIHVTKEVKEVATLSCGHNVSVEELAQTRIYWQKEKKMVLTMMSGDMNIWPEYKNRTIFDITNNLSIVI
LALRPSEGTYESVVLKYEKDAFKREHLAEVTLSSVKA
DFPTPSISDFEIPTSNIRRIICSTSGGFPEPHLSWLE
NGEELNAINTTVSQDPETELYAVSSKLDNFNMTTNH
SFMCLIKYGHLRVNQTFNWNTTKQEHFPDN（配列番号175）。10

【0124】

ある場合、TMPに存在するMODはCD86ポリペプチドである。ある場合、TMPのCD86ポリペプチドは、以下のCD86アミノ酸配列に対して少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNSLSSELVVFWD
QENLVLENYLGGKEKFDSSVHSKYMNRTSFDSSD
SWTLRLHN
LQIKDKGLYQCIHHKKPTGMIRIHQMNS
ELSVLANFSQP
EIVPISNITENVYINLTCSSIHGYPEPKKMSVLLRTKNST
IEYDGMQKSQDNVTELYDVSISLSVSFPDVT
SNMTIFC
ILETDKTRLLSSPFSIELEDPPPPDHIP（配列番号176）。20

【0125】

ある場合、TMPに存在するMODはFasLポリペプチド、例えばFasLポリペプチドの細胞外ドメインである。ある場合、TMPのFasLポリペプチドは、以下のFasL細胞外ドメインアミノ酸配列に対して少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。QLFHLQKE
LAELRESTSQMHTASSLEKQIGHPSPPPEK
KELRK
VAHLT
GKSNSRSMPL
EWEDTYGIVL
LSGVKYKKGG
L
VINETGLYF
VYSKVYFRGQ
SCNNLPLSHK
VYMRNSKY
PQ
DLVMMEGKMM
SYCTTGQMWARSSYLGA
VFN
LTSA
DHLVYN
VSELSLVNFE
ESQTFFGLYKL（配列番号177）。30

【0126】

足場ポリペプチド

TMPは、Fcポリペプチドを含み得るか、または別の好適な足場ポリペプチドを含み得る。

【0127】

好適な足場ポリペプチドには、抗体ベースの足場ポリペプチド及び非抗体ベースの足場がある。非抗体ベースの足場には、例えば、以下のものがある。アルブミン、XTEN（延長組換え）ポリペプチド、トランスフェリン、Fcレセプターポリペプチド、エラスチン様ポリペプチド（例えば、Hassouneh et al. (2012) Methods Enzymol. 502:215を参照のこと。例えば、Val-Pro-Gly-X-Gly（配列番号193）のペンタペプチド反復単位を有するポリペプチド（ここで、Xはプロリン以外の任意のアミノ酸である））、アルブミン結合ポリペプチド、シルク様ポリペプチド（例えば、Valluzzi et al. (2002) Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 357:165を参照のこと）、シルクーエラスチン様ポリペプチド（SELP、例えば、Megheed et al. (2002) Adv Drug Deliv Rev. 54:1075を参照のこと）など。好適なXTENポリペプチドとして、例えば、WO2009/023270、W 40 50

O2010/091122、WO2007/103515、US2010/0189682、及びUS2009/0092582に開示されているものが挙げられる。また、Schellenberger et al. (2009) Nat Biotechnol. 27:1186を参照のこと。好適なアルブミンポリペプチドとして、例えば、ヒト血清アルブミンが挙げられる。

【0128】

好適な足場ポリペプチドは、ある場合、半減期延長ポリペプチドである。従って、ある場合、好適な足場ポリペプチドは、足場ポリペプチドがない対照TMPに比べて、TMPのインビボ半減期（例えば、血中半減期）を増加させる。例えば、ある場合、足場ポリペプチドは、TMPのインビボ半減期（例えば、血中半減期）を、足場ポリペプチドがない対照TMPと比べて、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約50%、少なくとも約2倍、少なくとも約2.5倍、少なくとも約5倍、少なくとも約10倍、少なくとも約25倍、少なくとも約50倍、少なくとも約100倍、または100倍超、増加させる。一具体例として、ある場合、Fcポリペプチドは、TMPのインビボ半減期（例えば、血中半減期）を、Fcポリペプチドがない対照TMPに比べて、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約50%、少なくとも約2倍、少なくとも約2.5倍、少なくとも約5倍、少なくとも約10倍、少なくとも約25倍、少なくとも約50倍、少なくとも約100倍、または100倍超、増加させる。

【0129】

Fcポリペプチド

ある場合、TMPはIgFcポリペプチドを含む。IgFcポリペプチドは、本明細書において「Fcポリペプチド」とも呼ばれる。TMPのIgFcポリペプチドは、ヒトIgG1Fc、ヒトIgG2Fc、ヒトIgG3Fc、ヒトIgG4Fcなど、または野生型IgFcポリペプチドの変異体であり得る。変異体には、天然に存在する変異体、天然に存在しない変異体、及びそれらの組み合わせが含まれる。

【0130】

ある場合、TMPに存在するFcポリペプチドは、図2A～2Mのいずれか1つに示すFcアミノ酸配列に対して少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、または100%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【0131】

ある場合、TMPに存在するFcポリペプチドは、IgG1Fcポリペプチド、またはIgG1Fcポリペプチドの変異体である。例えば、ある場合、TMPに存在するFcポリペプチドは、図2Aに示すヒトIgG1Fcポリペプチドに対して少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、または100%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。別の具体例として、ある場合、TMPに存在するFcポリペプチドは、図2Bに示すFcポリペプチドに対して少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、または100%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、ここで、IgFcポリペプチドは、位置14のAla及び位置15のAlaを有する。上記実施形態のいずれかにおいて、IgFcポリペプチドは、N77置換を有し得る。すなわち、IgFcポリペプチドは、位置77にAsn以外のアミノ酸を有し得る。ここで、ある場合、IgFcポリペプチドは、位置77にAlaを有する。ある場合、TMPに存在するFcポリペプチドは、図2Aに示すアミノ酸配列を含む。ある場合、TMPに存在するFcポリペプチドは、図2Bに示すアミノ酸配列を含む。

【0132】

10

20

30

40

50

ある場合、TMPに存在するFcポリペプチドは、IgG1Fcポリペプチド、またはIgG1Fcポリペプチドの変異体である。変異体には、天然に存在する変異体、天然に存在しない変異体、及びそれらの組み合わせが含まれる。例えば、ある場合、TMPに存在するFcポリペプチドは、図2Cに示すヒトIgG1Fcポリペプチドに対して少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、または100%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、ここで、IgFcポリペプチドは、位置136のGlu及び位置138のMetを有する。別の具体例として、ある場合、TMPに存在するFcポリペプチドは、図2Dに示すヒトIgG1Fcポリペプチドに対して少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、または100%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、ここで、IgFcポリペプチドは、位置14及び15にAlaを有し、Fcポリペプチドは、位置136にGlu及び位置138にMetを有する。上記実施形態のいずれかにおいて、IgFcポリペプチドは、N77置換を有し得る。すなわち、IgFcポリペプチドは、位置77にAsn以外のアミノ酸を有し得る。ある場合、IgFcポリペプチドは、位置77にAlaを有する。ある場合、TMPに存在するFcポリペプチドは、図2Cに示すアミノ酸配列を含む。ある場合、TMPに存在するFcポリペプチドは、図2Dに示すアミノ酸配列を含む。

10

20

【0133】

ある場合、TMPに存在するFcポリペプチドは、図2Eに示すアミノ酸配列を含む（L234F置換、L235E置換、及びP331S置換を有するヒトIgG1Fcであって、ここで、L234は、図3Iに示すアミノ酸配列のアミノ酸14に対応し、L235は、図2Eに示すアミノ酸配列のアミノ酸15に対応し、P331は、図2Eに示すアミノ酸配列のアミノ酸111に対応する）。ある場合、TMPに存在するFcポリペプチドは、図2Fに示すアミノ酸配列を含み、これは、N279A置換（図2Fに示すアミノ酸配列のN77A）を有する。

30

40

50

【0134】

ある場合、Fcポリペプチドは、図2Gに示すヒトIgG2Fcポリペプチドに対して少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、または100%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。例えば、Fcポリペプチドは、図2Gに示すヒトIgG2Fcポリペプチドのアミノ酸99～325に対して少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、または100%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む（例えば、IgFcポリペプチドが、約227アミノ酸長である場合）。ある場合、Fcポリペプチドは、図2Hに示すヒトIgG3Fcポリペプチドに対して少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、または100%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。例えば、Fcポリペプチドは、図2Hに示すヒトIgG3Fcポリペプチドのアミノ酸19～246に対して少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、または100%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む（例えば、IgFcポリペプチドが約228アミノ酸長である場合）。ある場合、Fcポリペプチドは、図2Jに示すヒトIgM Fcポリペプチドに対して少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、または100%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。例えば、Fcポリペプチドは、図2Jに示すヒトIgM Fcポリペプチドのアミノ酸1～276に対

して少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、または100%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。ある場合、Fcポリペプチドは、図2Kに示すヒトIgA Fcポリペプチドに対して少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、または100%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。例えば、Fcポリペプチドは、図2Kに示すヒトIgA Fcポリペプチドのアミノ酸1~234に対して少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、または100%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

10

【0135】

ある場合、Fcポリペプチドは、図2Mに示すヒトIgG4Fcポリペプチドに対して少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、または100%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。ある場合、Fcポリペプチドは、図2Mに示すヒトIgG4Fcポリペプチドのアミノ酸100~327に対して少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、または100%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む（例えば、IgFcポリペプチドが約228アミノ酸長である場合）。

20

【0136】

ある場合、IgG4Fcポリペプチドは以下のアミノ酸配列を含む。PPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTKISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG（配列番号178）。

30

【0137】

ある場合、TMPに採用されるIgFcは、細胞溶解を実質的に誘導しないIgFcのように、野生型配列において1つ以上のアミノ酸が置換されたものである。例えば、ある場合、TMPに存在するFcポリペプチドは、図2A（ヒトIgG1Fc）に示すアミノ酸配列を含むが、ただし、L234（図2Aに示すアミノ酸配列のL14）がロイシン以外のアミノ酸に置換されており、あるいはL235（図2Aに示すアミノ酸配列のL15）がロイシン以外のアミノ酸に置換されている。具体例として、L234A（L14A）置換、及びL235A（L15A）置換が挙げられる。

【0138】

リンカー

TMPは、1つ以上のペプチドリンカーを含み得る。すなわち、TMPは、2個以上のアミノ酸が連続して延びるリンカーを含むことができ、ここで、1つ以上のリンカーは、i) MHCクラスI重鎖ポリペプチドとIgFcポリペプチドとの間（ここでそのようなリンカーを本明細書において「L1」と呼ぶ）、ii) MODとMHCクラスIポリペプチドとの間（ここでそのようなリンカーを本明細書において「L2」と呼ぶ）、iii) 第1のMODと第2のMODとの間（ここでそのようなリンカーを本明細書において「L3」と呼ぶ）、iv) ペプチドとMHCクラスIポリペプチドとの間、及びv) ペプチドとβ2Mポリペプチドとの間のいずれか1以上の間に存在する。

40

【0139】

本明細書で用いられる「TMPの構成要素の任意の2つの間に存在する任意であるペプチドリンカー」という表現は、TMP内の任意の2つの隣接するポリペプチド間のペプチ

50

ドリンカーを指す。例えば、本明細書で用いられる「TMPの構成要素の任意の2つの間に存在する任意であるペプチドリンカー」という表現は、i) ペプチドと β 2Mポリペプチドとの間、ii) β 2MポリペプチドとMHCクラスI重鎖ポリペプチドとの間、iii) MHCクラスI重鎖ポリペプチドとIgFcポリペプチドとの間、iv) MHCクラスI重鎖ポリペプチドとMODとの間、v) IgFcポリペプチドとMODとの間、及びvi) 第1のMODと第2のMODとの間のいずれか1以上の間に存在するペプチドリンカーを指す。後述するように、リンカーは、可動性ペプチドリンカー（短い可動性ペプチドリンカーを含む）であってもよいし、剛性ペプチドリンカーであってもよい。

【0140】

好適なリンカー（「スペーサー」とも呼ばれる）は、容易に選択することができ、多くの適当な長さのもののいずれか、例えば、1アミノ酸～25アミノ酸、3アミノ酸～20アミノ酸、2アミノ酸～15アミノ酸、3アミノ酸～12アミノ酸、4アミノ酸～10アミノ酸、5アミノ酸～9アミノ酸、6アミノ酸～8アミノ酸、または7アミノ酸～8アミノ酸のものとすることができる。好適なリンカーは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、または25アミノ酸長であり得る。ある場合、リンカーは、25アミノ酸長～50アミノ酸長、例えば25～30、30～35、35～40、40～45、または45～50アミノ酸長である。

【0141】

可動性ペプチドリンカー

具体的な可動性ペプチドリンカーとして、グリシンポリマー（G）_n、グリシンーセリンポリマー（例えば、（GS）_n、（SGGS）_n（配列番号179）、（GGGS）_n（配列番号180）、及び（GGGS）_n（配列番号181）（ここで、nは、少なくとも1の整数であり、1～10の整数であり得る）を含む）、グリシンーアラニンポリマー、アラニンーセリンポリマー、及び当該技術分野で知られる他の可動性ペプチドリンカーが挙げられる。グリシンポリマー及びグリシンーセリンポリマーを使用することができる。Gly及びSerは両方とも、比較的不定形であり、従って構成要素間の中立的なつながりとして機能し得る。グリシンポリマーを使用することができる。グリシンは、アラニンよりもさらに有意に多くファーフサイ空間にアクセスし、より長い側鎖を持つ残基よりもはるかに制限が少ない（Schera et al., Rev. Computational Chem. 11:173-142 (1992)を参照のこと）。具体的なリンカーは、GGSG（配列番号182）、GSGG（配列番号183）、GSGSG（配列番号184）、GSGGG（配列番号185）、GGGSG（配列番号186）、GSSSG（配列番号187）などのアミノ酸配列を有することができるが、これらに限定されるものではない。

【0142】

具体的な可動性ペプチドリンカーとして、例えば、（GGGS）_n（配列番号235）（「G4S」リンカーとも呼ばれる）が挙げられ、ここで、nは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10である。ある場合、リンカーはアミノ酸配列（GGGS）_n（配列番号235）を有し、ここでnは1、2、3、4、5、6、7、8、9または10である。ある場合、リンカーはアミノ酸配列（GGGS）_n（配列番号188）を有し、ここでnは2である。ある場合、リンカーはアミノ酸配列（GGGS）_n（配列番号189）を有し、ここでnは3である。ある場合、リンカーはアミノ酸配列（GGGS）_n（配列番号190）を有し、ここでnは4である。ある場合、リンカーはアミノ酸配列（GGGS）_n（配列番号191）を有し、ここでnは7である。ある場合、リンカーはアミノ酸配列AAGG（配列番号192）を有する。アミノ酸配列AAGG（配列番号192）を有するリンカーも好適である。本開示のTMPにおいて、 β 2Mポリペプチドは、（GGGS）_n（配列番号235）リンカーによってMHC重鎖ポリペプチドに結合することができ、ここでnは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10であり、例えば、n=3、n=4、またはn=7である。

【0143】

本開示で用いられる「短い可動性ペプチドリンカー」という用語は、15個未満のアミノ酸、すなわち2～14個のアミノ酸から構成される可動性ペプチドリンカーを意味する。例えば、短い可動性ペプチドリンカーは、2～4個、2～5個、または3～6個のアミノ酸（例えば、実施例1で検討されているGGSLリンカー）、あるいは4～8個、5～10個、または10～14個のアミノ酸から構成され得る。この範囲内には、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13または14個のアミノ酸から構成される可動性ペプチドリンカーが含まれる。

【0144】

剛性ペプチドリンカー

ある場合、ペプチドリンカーは剛性ペプチドリンカーである。本明細書で用いられる「剛性ペプチドリンカー」という用語は、タンパク質ドメイン間の実質的に一定の距離／空間的分離を維持することによって該ドメインを効果的に分離し、それにより該ドメイン間の好ましくない相互作用を低減または実質的に排除する、2個以上のアミノ酸が連続して延びるリンカーを指す。剛性ペプチドリンカーは、当該技術分野において知られており、一般に、溶液中では比較的明確なコンフォメーションをとる。剛性ペプチドリンカーは、溶液中で特定の二次構造及び／または三次構造を有するものがあり、そして典型的には、二次構造または三次構造を形成するのに十分な長さを有する。剛性ペプチドリンカーには、プロリンを豊富に含むペプチドリンカー、及びアルファ螺旋構造のような柔軟性のない螺旋構造を有するペプチドリンカーが含まれる。剛性ペプチドリンカーは、例えば、Chen et al. (2013) Adv. Drug Deliv. Rev. 65:1357及びKlein et al. (2014) Protein Engineering, Design & Selection 27:325に記載されている。

【0145】

剛性ペプチドリンカーの具体例として、例えば、以下が挙げられる。(EAAAK)_n (配列番号236)、A(EAAAK)_nA (配列番号245)、A(EAAAK)_nAL(AEAAAK)_nA (配列番号238)、(Lys-Pro)_n (配列番号242)、(Glu-Pro)_n (配列番号239)、(Thr-Pro-Arg)_n (配列番号240)、及び(Ala-Pro)_n (配列番号241)。ここで、nは、1～20の整数である（例えば、nは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20である）。EAAAK (配列番号194)を有する好適な剛性ペプチドリンカーの非限定的な具体例として、EAAAK (配列番号194)、(EAAAK)₂ (配列番号197)、(EAAAK)₃ (配列番号198)、A(EAAAK)₄AL(AEAAAK)₄A (配列番号199)、及びAEAAAKEAAAKA (配列番号200)が挙げられる。(AP)_nを有する好適な剛性ペプチドリンカーの非限定的な具体例として、PAPAP (配列番号201) (本明細書において「(AP)₂」とも呼ばれる)、APAPAPAP (配列番号202) (本明細書において「(AP)₄」とも呼ばれる)、APAPAPAPAPAP (配列番号203) (本明細書において「(AP)₆」とも呼ばれる)、APAPAPAPAPAPAP (配列番号204) (本明細書において「(AP)₈」とも呼ばれる)、及びAPAPAPAPAPAPAPAPAPAPAP (配列番号205) (本明細書において「(AP)₁₀」とも呼ばれる)が挙げられる。(KP)_nを有する好適な剛性ペプチドリンカーの非限定的な具体例として、KPKP (配列番号206) (本明細書において「(KP)₂」とも呼ばれる)、KPKPKPKP (配列番号207) (本明細書において「(KP)₄」とも呼ばれる)、KPKPKPKPKPKPKP (配列番号208) (本明細書において「(KP)₆」とも呼ばれる)、KPKPKPKPKPKPKPKPKPKPKP (配列番号209) (本明細書において「(KP)₈」とも呼ばれる)、及びKPKPKPKPKPKPKPKPKPKPKPKPKPKPKPKP (配列番号210) (本明細書において「(KP)₁₀」とも呼ばれる)が挙げられる。(EP)_nを有する好適な剛性ペプチドリンカーの非限定的な具体例として、EPEP (配列番号211) (本明細書において「(EP)₂」とも呼ばれる)、E

10

20

30

40

50

P E P E P E P (配列番号 2 1 2) (本明細書において「(E P) 4」とも呼ばれる)、
E P E P E P E P E P E P (配列番号 2 1 3) (本明細書において「(E P) 6」とも呼
ばれる)、E P E P E P E P E P E P E P E P (配列番号 2 1 4) (本明細書において「
(E P) 8」とも呼ばれる)、及び E P E P E P E P E P E P E P E P E P E P (配列番
号 2 1 5) (本明細書において「(E P) 10」とも呼ばれる)が挙げられる。

【0146】

一般的に、TMPは、TMPの構成要素の任意の2つの間に剛性ペプチドリンカー及び
／または短い可動性ペプチドリンカーを含み得るが、典型的には、以下のように、1つ以
上の剛性ペプチドリンカー及び／または短い可動性ペプチドリンカーが使用される。

(i) 1つまたは複数の配置2のMODを含むTMPにおいて、i) MHCクラスI重
鎖ポリペプチドとMODとの間、ii) MODとIgFcポリペプチドとの間、及びiii)
複数のMODがタンデムに存在する場合には、第1のMODと第2のMODとの間の
いずれか1つ以上の間に使用される。

(ii) 1つまたは複数の配置3のMODを含むTMPにおいて、i) IgFcポリペ
プチドとMODとの間、及びii) 複数のMODがタンデムに存在する場合には、第1の
MODと第2のMODとの間のいずれか1つ以上の間に使用される。

(iii) 1つまたは複数の配置4のMODを含むTMPにおいて、i) KRASエピ
トープとMODとの間、ii) MHCクラスI重鎖ポリペプチドとIgFcポリペプチド
との間、及びiii) 複数のMODがタンデムに存在する場合には、第1のMODと第2
のMODとの間のいずれか1つ以上の間に使用される。

【0147】

したがって、本開示は、配置2、配置3、または配置4の1つまたは複数のMODを含
むTMPの熱安定性を高める方法を提供し、当該方法は、本明細書に記載されるように、
TMPの構成要素の2つ以上の間に、剛性ペプチドリンカーまたは短い可動性リンカーを
配置することを含む。

【0148】

下記実施例1に示すとおり、明らかになったことは、1つまたは複数の配置3のMOD
を有するTMPにおいて、IgFcポリペプチドとMODとの間で、可動性ペプチドリン
カーの代わりに、剛性ペプチドリンカーまたは短い可動性ペプチドリンカーを使用すると
、得られるTMPの熱安定性は、(G4S)3リンカー(すなわち、(GGGGS)3リン
カー)(配列番号189)などのより長い可動性ペプチドリンカーを有する同様のTM
Pに比べて、高くなり得るということであった。特定の理論に拘束されることを望むもの
ではないが、考えられることは、剛性ペプチドリンカーまたは短い可動性ペプチドリンカ
ーは、15個以上のアミノ酸を有する可動性ペプチドリンカーで起こり得るTMP内の他
のポリペプチドとMODとの相互作用を、低減または防止し、その結果、実施例1に記載
されるような加速安定性試験により測定される熱安定性は高くなるということである。

【0149】

ある場合、剛性ペプチドリンカーまたは短い可動性ペプチドリンカーを使用すれば、そ
れが1つまたは複数の配置3のMODを有するTMPにおいてIgFcポリペプチドとM
ODとの間に存在する場合、実施例1に記載される37℃加速熱安定性試験によって測定
される熱安定性は、剛性ペプチドリンカーまたは短い可動性ペプチドリンカーの代わりに
(GGGGS)3リンカー(配列番号189)である可動性ペプチドリンカーを含む対照
TMPの熱安定性に比べて、少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約3
0%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約7
0%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、少なくとも約2倍、少なくとも約3倍
、少なくとも約4倍、少なくとも約5倍、少なくとも約6倍、少なくとも約7倍、少なく
とも約8倍、あるいは少なくとも約10倍向上する。

【0150】

ある場合、剛性ペプチドリンカーまたは短い可動性ペプチドリンカーを使用すれば、そ
れが1つまたは複数の配置3のMODを有するTMPにおいてIgFcポリペプチドとM

ODとの間に存在する場合、実施例1に記載される42℃加速熱安定性試験によって測定される熱安定性は、剛性ペプチドリンカーまたは短い可動性ペプチドリンカーの代わりに(GGGGS)3リンカー(配列番号189)である可動性ペプチドリンカーを含む対照TMPの熱安定性に比べて、少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、少なくとも約2倍、少なくとも約3倍、少なくとも約4倍、少なくとも約5倍、少なくとも約6倍、少なくとも約7倍、少なくとも約8倍、あるいは少なくとも約10倍向上する。

【0151】

システイン含有リンカー

上述したように、ある場合、リンカーペプチドは、システイン残基を有し、このシステイン残基は、TMPポリペプチド鎖の別の場所に存在するシステイン残基と鎖内ジスルフィド結合を形成し得る。例えば、上述したように、ある場合、TMP、またはホモ二量体などの二量体化TMPは、ペプチドエピトープとシステイン残基を有するβ2Mポリペプチドとの間に、リンカーを含み、このシステイン残基は、TMPに存在するMHCクラスI重鎖ポリペプチド中のシステイン残基と鎖内ジスルフィド結合を形成する。例えば、TMP、またはホモ二量体などの二量体化TMPが、ペプチドエピトープとβ2Mポリペプチドとの間にシステイン含有リンカーを有する場合、リンカー中のシステイン残基は、TMPに存在するMHCクラスI重鎖ポリペプチド中のアミノ酸236のシステイン残基(例えば、A236C置換によって形成される)と鎖内ジスルフィド結合を形成する。

【0152】

ある場合、KRASペプチドとβ2Mポリペプチドとの間のペプチドリンカーは、アミノ酸配列GCGGS(配列番号216)を有する。ある場合、KRASペプチドとβ2Mポリペプチドとの間のペプチドリンカーは、アミノ酸配列GCGGS(GGGGS)n(配列番号217)を有し、ここでnは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10であり、例えば、1、2、または3である。ある場合、ペプチドとβ2Mポリペプチドとの間のペプチドリンカーは、アミノ酸配列GCGGS(GGGGS)n(配列番号218)を有し、ここでnは2である。

【0153】

ある場合、KRASペプチドとβ2Mポリペプチドとの間のペプチドリンカーは、アミノ酸配列CGGGS(配列番号219)を有する。ある場合、ペプチドリンカーは、アミノ酸配列CGGGS(GGGGS)n(配列番号220)を有し、ここでnは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10であり、例えば、1、2、または3である。

【0154】

ある場合、KRASペプチドとβ2Mポリペプチドとの間のペプチドリンカーは、アミノ酸配列GGCGS(配列番号221)を有する。ある場合、ペプチドリンカーはアミノ酸配列GGCGS(GGGGS)n(配列番号222)を有し、ここでnは1、2、3、4、5、6、7、8、9または10であり、例えば1、2または3である。

【0155】

ある場合、KRASペプチドとβ2Mポリペプチドとの間のペプチドリンカーは、アミノ酸配列GGGCS(配列番号223)を有する。ある場合、ペプチドリンカーはアミノ酸配列GGGCS(GGGGS)n(配列番号224)を有し、ここでnは1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10であり、例えば1、2、または3である。

【0156】

ある場合、KRASペプチドとβ2Mポリペプチドとの間のペプチドリンカーは、アミノ酸配列GGGGC(配列番号225)を有する。ある場合、ペプチドリンカーはアミノ酸配列GGGGC(GGGGS)n(配列番号226)を有し、ここでnは1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10であり、例えば1、2、または3である。

【0157】

二量体化TMP

ある場合、TMPは二量体を形成し得る。すなわち、本開示は、2つのTMPの二量体を含むポリペプチドを提供する。従って、本開示は、互いに共有結合している2つのTMPを有する二量体化TMPであるタンパク質を提供する。二量体の共有結合は、第1のTMP中のIgFcポリペプチドと第2のTMP中のIgFcポリペプチドとの間の1つ以上のジスルフィド結合であり得る。一例ではあるが、IgFcは、ヒトIgG1Fcポリペプチドの変異体とすることができ、この変異体は、補体依存性細胞傷害(CDC)または抗体依存性細胞傷害(ADCC)をもたらす能力が実質的に低下している(例えば、図2Bまたは図2DのヒトIgG1Fcポリペプチド)。TMPがIgFcポリペプチドを含む場合、TMPは、典型的に、別のTMPのIgG1Fcポリペプチドと自発的にジスルフィド結合を形成することにより、二量体に自己集合する。従って、例えば、第1のTMP及び第2のTMPのIgFcポリペプチドは、1つ以上のジスルフィド結合によって互いに結合され得る。多くの場合、2つのTMPは、アミノ酸配列が互いに同じであり、自発的に1つ以上のジスルフィド結合を形成するIgFcポリペプチドを含み、それによってホモ二量体である二量体化TMPを形成する。

10

【0158】

従って、本開示はタンパク質を提供し、当該タンパク質は、a)第1のTMPと、b)第1のTMPと同一であってもよい第2のTMPとを含み、ここで、第1及び第2のTMPは互いに共有結合している。共有結合は、第1のTMP中のIgFcポリペプチドと第2のTMP中のIgFcポリペプチドとの間のジスルフィド結合であり得る。

20

【0159】

必要に応じて、各TMPのIgFcポリペプチドは、種間二量体化配列、例えば、2つの異なるTMPを選択的に二量体化することを可能にするノブ・イン・ホール(Knob-in-Hole)配列を含むことができる。種間結合配列は、その同族ポリペプチド配列(すなわち、種間配列及びそれに対応する種間配列)とヘテロ二量体を形成するのに有利であり、特にIgFc配列変異体に基づきヘテロ二量体を形成するのに有利である。そのような種間ポリペプチド配列には、ノブ・イン・ホール、及び1つ以上のジスルフィド結合の形成を促進するノブ・イン・ホール配列がある。例えば、1つの種間結合対は、IgG1のCH3ドメインインターフェイスにあるT366YとY407Tの変異対を含むか、または他の免疫グロブリンの対応する残基を含む。Ridgway et al., Protein Engineering 9:7, 617-621 (1996)を参照のこと。第2の種間結合対は、T366W置換によるノブの形成と、相補的IgFc配列上の3つの置換T366S、L368A、及びY407Vによる穴(ホール)の形成とを必要とする。Xu et al. mAbs 7:1, 231-242 (2015)を参照のこと。別の種間結合対は、Y349C置換、T366S置換、L368A置換、及びY407V置換を有する第1のFcポリペプチドと、S354C置換及びT366W置換を有する第2のIgFcポリペプチドとを有する(ジスルフィド結合はY349CとS354Cとの間に形成し得る)。例えば、Brinkmann and Konthermann, mAbs 9:2, 182-212 (2015)を参照のこと。ノブ・イン・ホール修飾の有無にかかわらず、IgFcポリペプチド配列は、IgFcポリペプチド間のジスルフィド結合の形成(例えば、ヒンジ領域のジスルフィド結合)によって安定化され得る。従って、ある場合、二量体化TMPは、アミノ酸配列が同じではない2つのTMP鎖を有するヘテロ二量体であり得る。

30

40

【0160】

また、種間二量体化配列を用いて、TMPと非TMP分子との結合を可能にしてもよく、非TMP分子は、TMPに付加的な機能性を付与することができる。例えば、TMPは、がん関連抗原に結合するポリペプチド(例えば、抗体またはその結合フラグメント、例えばscFv)を含む分子に結合することができ、それにより、TMPが、がん関連抗原を含む組織に局在できるようになる。

【0161】

その他のポリペプチド

50

TMPのポリペプチド鎖は、上記のものに加えて、1つ以上のポリペプチド及び複合薬（コンジュゲート薬）を含むことができる。好適なその他のポリペプチド（エピトープタグ及びアフィニティドメインを含む）ならびに薬物複合体は、上述した公開PCT出願WO2020132138A1及びWO2019/051091に記載されており、エピトープタグ、アフィニティドメイン、及び薬物複合体に関するそれらの開示は、特にWO2020132138A1の段落[00498]～[00508]及びWO2019/051091の段落[00353]～[00363]を含め、参照により本明細書に明記されたものとして組み込まれる。1つまたは複数のその他のポリペプチドは、TMPポリペプチド鎖のN末端、TMPポリペプチド鎖のC末端、またはTMPのポリペプチド鎖の内部に含めることができる。上述したように、その他のポリペプチドもまた、種間配列を使用してTMPに結合することができる。

10

【0162】

具体的なTMP及び二量体化TMP

以下の記載において、具体的なTMPの説明は、TMP及び二量体化TMPの両方を包含することを意図している。二量体化TMPは、2つのTMPを有しており、それらは、1つ以上の共有結合、例えば、それらの中のIgFcポリペプチド間に自発的に形成される1つ以上のジスルフィド結合によって結合されている。このような二量体化TMPは、以下のいずれかとすることができる。i) 2つのTMPを有するホモ二量体（ここで、両方のTMPは、同じアミノ酸配列を有する）、またはii) 2つのTMPを有するヘテロ二量体（ここで、2つのTMPは、アミノ酸配列が互いに異なる）。

20

【0163】

ある場合、TMPは、i) KRASペプチド、ii) 第1のMHCクラスIポリペプチド（ここで、第1のMHCクラスIポリペプチドはβ2Mポリペプチドである）、iii) 第2のMHCクラスIポリペプチド（ここで、第2のMHCクラスIポリペプチドはMHCクラスI重鎖ポリペプチドである）、iv) 少なくとも1つのMOD、及びv) IgFcポリペプチドを含む。TMPは、これらの構成要素の1つ以上の間に1つ以上のペプチドリンカーを含んでもよい。

【0164】

1つまたは複数の配置2のMODを含むTMPの場合、1つ以上のペプチドリンカーが、i) KRASペプチドとβ2Mポリペプチドとの間、ii) β2MポリペプチドとMHCクラスI重鎖ポリペプチドとの間、iii) MHCクラスI重鎖ポリペプチドとMODとの間、iv) MODとIgFcポリペプチドとMODとの間、及びvi) TMPがタンデムに2つ以上のMODを含む場合、それらMODの間に配置されていてもよい。上述したように、このようなTMPにおいて、剛性ペプチドリンカーまたは短い可動性ペプチドリンカーが、i) MHCクラスI重鎖ポリペプチドとMODとの間、ii) MODとIgFcポリペプチドとの間、及びiii) タンデムに複数のMODが存在する場合には、第1のMODと第2のMODとの間など、タンデムなさらなるMOD同士の間、のいずれか1つ以上の間に配置されていてもよい。ある場合、剛性ペプチドリンカーは、EAAAK（配列番号194）、A（EAAAK）_n（配列番号244）、A（EAAAK）_nA（配列番号245）、（AP）_n（配列番号246）、（EP）_n（配列番号247）、及び（KP）_n（配列番号248）から選択されるアミノ酸配列を有し、ここで、_nは1～10の整数である（例えば、_nは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10である）。ある場合、短い可動性ペプチドリンカーは、2～4個、2～5個、3～6個、4～8個、5～10個または10～14個のアミノ酸から構成される。ある場合、短い可動性ペプチドリンカーはGGSである。一般的に、可動性ペプチドリンカーは、剛性ペプチドリンカーまたは短い可動性ペプチドリンカーによって結合されていない構成要素間に設けられることになり、ここで、KRASペプチドとβ2Mポリペプチドとの間のリンカーは、上述したようなCys含有リンカーをさらに含んでもよい。

30

40

【0165】

1つまたは複数の配置3のMODを含むTMPの場合、1つ以上のペプチドリンカーが

50

、i) K R A S ペプチドと β 2 M ポリペプチドとの間、ii) β 2 M ポリペプチドとM H C クラス I 重鎖ポリペプチドとの間、iii) M H C クラス I 重鎖ポリペプチドとI g F c ポリペプチドとの間、iv) I g F c ポリペプチドとM O D との間、及びv) T M P がタンデムに2つ以上のM O D を含む場合には、それらのM O D の間に配置されていてもよい。上述したように、そのようなT M P において、剛性ペプチドリンカーまたは短い可動性ペプチドリンカーが、i) I g F c ポリペプチドとM O D との間、及びii) タンデムに複数のM O D が存在する場合には、1つまたは複数のM O D の間（例えば、タンデムに2つのM O D が存在する場合には、第1のM O D と第2のM O D の間）のいずれか1つ以上の間に配置されていてもよい。ある場合、剛性ペプチドリンカーは、E A A A K（配列番号194）、A（E A A A K） n （配列番号244）、A（E A A A K） n A（配列番号245）、（A P） n （配列番号246）、（E P） n （配列番号247）、及び（K P） n （配列番号248）から選択されるアミノ酸配列を有し、ここで、 n は1～10の整数である（例えば、 n は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10である）。ある場合、短い可動性ペプチドリンカーは、2～4個、2～5個、3～6個、4～8個、5～10個または10～14個のアミノ酸から構成される。ある場合、短い可動性ペプチドリンカーはG G Sである。一般に、可動性ペプチドリンカーは、剛性ペプチドリンカーまたは短い可動性ペプチドリンカーによって結合されていない構成要素間に設けられることになり、ここで、K R A S ペプチドと β 2 M ポリペプチドとの間のリンカーは、さらに、上述したようなC y s 含有リンカーを有してもよい。

【0166】

上述したように、ある場合、T M P に存在する少なくとも1つのM O D は野生型M O D である。他の場合、T M P に存在する少なくとも1つのM O D は、変異型M O D であり、この変異型M O D のc o - M O D に対する親和性は、対応する野生型M O D のc o - M O D に対する親和性に比べて低い。

【0167】

上記T M P の任意のものにおいて、K R A S ペプチドは、以下に示すK R A S ペプチド配列のいずれかから選択されるアミノ酸配列を有する。例えば、K R A S ペプチドは、V V G A D G V G K（配列番号108）、V V G A C G V G K（配列番号109）、V V G A V G V G K（配列番号110）、V V V G A D G V G K（配列番号111）、V V V G A V G V G K（配列番号112）、V V V G A C G V G K（配列番号113）、V T G A D G V G K（配列番号114）、V T G A V G V G K（配列番号115）、V T G A C G V G K（配列番号116）、V T V G A D G V G K（配列番号117）、V T V G A V G V G K（配列番号118）、V T V G A C G V G K（配列番号119）、L V V V G A D G V（配列番号124）、L V V V G A V G V（配列番号125）、L V V V G A C G V（配列番号126）、K L V V V G A D G V（配列番号127）、K L V V V G A V G V（配列番号128）、K L V V V G A C G V（配列番号129）、L L V V G A D G V（配列番号130）、L L V V G A V G V（配列番号131）、L L V V G A C G V（配列番号132）、F L V V V G A D G V（配列番号133）、F L V V V G A V G V（配列番号134）、及びF L V V V G A C G V（配列番号135）からなる群から選択されるアミノ酸配列を有してもよい。

【0168】

上記のT M P において、ある場合、第2のM H C ポリペプチドは、H L A 重鎖であり、このH L A 重鎖は、H L A - A * 0 2 0 1 ポリペプチド、H L A - A * 1 1 0 1 ポリペプチド、H L A - A 2 4 ポリペプチド、H L A - E ポリペプチド（例えば、H L A - E * 0 1 0 1 またはH L A - E * 0 1 . 0 3）、またはH L A - G ポリペプチド（例えば、H L A - G * 0 1 0 1 及び／またはH L A - G * 0 1 : 0 4）に対して少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。ある場合、H L A 重鎖ポリペプチドはH L A - A * 0 2 0 1 ポリペプチドである。ある場合、H L A 重鎖ポリペプチドは、Y 8 4 C 置換及び／またはA 2 3 6 C 置換を有

10

20

30

40

50

するHLA-A*0201ポリペプチドである。ある場合、HLA重鎖ポリペプチドは、Y84C置換及び／またはA236C置換を有するHLA-A*1101ポリペプチドである。ある場合、HLA重鎖ポリペプチドは、Y84C置換及び／またはA236C置換を有するHLA-E*0101またはHLA-E*01.03*0201ポリペプチドである。ある場合、HLA重鎖ポリペプチドは、Y84C置換及び／またはA236C置換を有するHLA-G*0101及び／またはHLA-G*01:04A*1101ポリペプチドである。

【0169】

ある場合、TMPは2つのMODを含み、ここで2つのMODは同じアミノ酸配列を有し、例えば、MODは、図17Aの配列を有するwtIL-2に比べてIL2Rのα鎖及びβ鎖の両方に対する結合親和性が低い変異型IL-2ポリペプチド（例えば、H16A置換及びF42A置換を有する変異型IL-2ポリペプチド、またはH16T置換及びF42A置換を有する変異型IL-2ポリペプチド）である。

【0170】

ある場合、IgFcポリペプチドは、細胞溶解を実質的に誘導しないヒトIgG1Fcポリペプチド変異体であり、例えば、図2Bまたは図2Dに示すようなL234A置換及びL235A置換を有するIgG1Fcポリペプチドである。

【0171】

ある場合、TMPは配置3のMODを含み、ここでHLA重鎖ポリペプチドは野生型または変異型HLA-A*0201ポリペプチド（例えば、図3A、3B、3C、3Dまたは3Eのいずれか1つのHLA-A*0201ポリペプチドに対して少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、少なくとも99%または100%のアミノ酸配列同一性を有するHLA-A*0201ポリペプチドであって、任意でY84置換及び／またはA236C置換を含むHLA-A*0201ポリペプチド）である。ある場合、IgFcポリペプチドは、細胞溶解を実質的に引き起こさないヒトIgG1Fcポリペプチド変異体であり、例えば、図2Bまたは図2Dに示すようなL234A置換及びL235A置換を有するヒトIgG1Fcポリペプチドである。ある場合、MODは、図17Aの配列を有するwtIL-2に比べてIL2Rのα鎖及びβ鎖の両方に対する結合親和性が低い変異型IL-2ポリペプチドであり、例えば、H16A置換及びF42A置換を有する変異型IL-2ポリペプチド、またはH16T置換及びF42A置換を有する変異型IL-2ポリペプチドである。ある場合、KRASペプチドは、上記のKRASペプチド配列のいずれかから選択されるアミノ酸配列を有する。例えば、KRASペプチドは、VVGADGVGK（配列番号108）、VVGACGVGK（配列番号109）、VVGAVGVGK（配列番号110）、VVVGADGVGK（配列番号111）、VVVGAVGVGK（配列番号112）、VVVGACGVGK（配列番号113）、VTGADGVGK（配列番号114）、VTGAVGVGK（配列番号115）、VTGACGVGK（配列番号116）、VTVGADGVGK（配列番号117）、VTVGAVGVGK（配列番号118）、VTVGACGVGK（配列番号119）、LVVGADGV（配列番号124）、LVVGAVGV（配列番号125）、LVVGACGV（配列番号126）、KLVVVGADGV（配列番号127）、KLVVVGAVGV（配列番号128）、KLVVVGACGV（配列番号129）、LLVVVGADGV（配列番号130）、LLVVVGAVGV（配列番号131）、LLVGACGV（配列番号132）、FLVVVGADGV（配列番号133）、FLVVVGAVGV（配列番号134）、及びFLVVVGACGV（配列番号135）からなる群から選択されるアミノ酸配列を有してもよい。そのような場合、TMPは、変異型IL-2MODとTMPに存在するIgFcポリペプチドとの間に、剛性ペプチドリinkerを含み、ここで、剛性ペプチドリinkerは、EAAAK（配列番号194）、A（EAAAK）_n（配列番号244）、A（EAAAK）_nA（配列番号245）、（AP）_n（配列番号246）、（EP）_n（配列番号247）、及び（KP）_n（配列番号248）から選択されるアミノ酸配列を有し、ここで、_nは1～10の整数である

10

20

30

40

50

(例えば、 n は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10である)。一方、ある場合、TMPは、変異型IL-2MODとTMPに存在するIgFcポリペプチドとの間に短い可動性ペプチドリンカーを含み、ここで短い可動性ペプチドリンカーは、2~4、2~5、3~6、4~8、5~10または10~14個のアミノ酸から構成される。ある場合、短い可動性ペプチドリンカーはGGGである。ある場合、TMPは、変異型IL-2MODの2つのコピーを含む。ある場合、TMPは、変異型IL-2MODの2つのコピーを含み、かつTMPは、a) 第1の変異型IL-2MODとTMPに存在するIgFcポリペプチドとの間、及びb) 第1の変異型IL-2MODと第2の変異型IL-2MODとの間に、剛性ペプチドリンカーを含み、当該剛性ペプチドリンカーは、EAAAK (配列番号194)、A (EAAAK) n (配列番号244)、A (EAAAK) n A (配列番号245)、(AP) n (配列番号246)、(EP) n (配列番号247)、及び(KP) n (配列番号248)から選択されるアミノ酸配列を有し、ここで、 n は、1~10の整数である(例えば、 n は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10である)。

10

20

30

40

50

【0172】

ある場合、TMPは配置3のMODを含み、ここでHLA重鎖ポリペプチドは野生型または変異型HLA-A*1101ポリペプチド(例えば、図4A、4B、4C、4Dまたは4Eのいずれか1つのHLA-A*1101ポリペプチドに対して少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%のアミノ酸配列同一性を有するHLA-A*1101ポリペプチドであって、任意でY84置換及び／またはA236C置換を含むHLA-A*1101ポリペプチド)である。ある場合、IgFcポリペプチドは、細胞溶解を実質的に引き起こさないヒトIgG1Fcポリペプチド変異体であり、例えば、図2Bまたは図2Dに示すようなL234A置換及びL235A置換を有するヒトIgG1Fcポリペプチドである。ある場合、MODは、図17Aの配列を有するwtIL-2に比べてIL2Rの α 鎖及び β 鎖の両方に対する結合親和性が低い変異型IL-2ポリペプチドであり、例えば、H16A置換及びF42A置換を有する変異型IL-2ポリペプチド、またはH16T置換及びF42A置換を有する変異型IL-2ポリペプチドである。ある場合、KRASペプチドは、上記のKRASペプチド配列のいずれかから選択されるアミノ酸配列を有する。例えば、KRASペプチドは、VVGADGVGK (配列番号108)、VVGACGVGK (配列番号109)、VVGAVGVGK (配列番号110)、VVVGADGVGK (配列番号111)、VVVGAVGVGK (配列番号112)、VVVGACGVGK (配列番号113)、VTGADGVGK (配列番号114)、VTGAVGVGK (配列番号115)、VTGACGVGK (配列番号116)、VTVGADGVGK (配列番号117)、VTVGAVGVGK (配列番号118)、VTVGACGVGK (配列番号119)、LVVGADGV (配列番号124)、LVVGAVGV (配列番号125)、LVVGACGV (配列番号126)、KLVGADGV (配列番号127)、KLVGAVGV (配列番号128)、KLVGACGV (配列番号129)、LLVGADGV (配列番号130)、LLVGAVGV (配列番号131)、LLVGACGV (配列番号132)、FLVGADGV (配列番号133)、FLVGAVGV (配列番号134)、及びFLVGACGV (配列番号135)からなる群から選択されるアミノ酸配列を有してもよい。そのような場合、TMPは、変異型IL-2MODとTMPに存在するIgFcポリペプチドとの間に、剛性ペプチドリンカーを含み、ここで、剛性ペプチドリンカーは、EAAAK (配列番号194)、A (EAAAK) n (配列番号244)、A (EAAAK) n A (配列番号245)、(AP) n (配列番号246)、(EP) n (配列番号247)、及び(KP) n (配列番号248)から選択されるアミノ酸配列を有し、ここで、 n は1~10の整数である(例えば、 n は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10である)。ある場合、TMPは、変異型IL-2MODの2つのコピーを含む。ある場合、TMPは、変異型IL-2MODの2つのコピーを含み、かつTMPは、a) 第1の変異型IL-2MOD

DとTMPに存在するIgFcポリペプチドとの間、及びb)第1の変異型IL-2MODと第2の変異型IL-2MODとの間に、剛性ペプチドリナーを含み、当該剛性ペプチドリナーは、EAAAK(配列番号194)、A(EAAAK)n(配列番号244)、A(EAAAK)nA(配列番号245)、(AP)n(配列番号246)、(EP)n(配列番号247)、及び(KP)n(配列番号248)から選択されるアミノ酸配列を有し、ここで、nは、1～10の整数である(例えば、nは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10である)。一方、ある場合、TMPは、変異型IL-2MODとTMPに存在するIgFcポリペプチドとの間に短い可動性ペプチドリナーを含み、ここで短い可動性ペプチドリナーは、2～4、2～5、3～6、4～8、5～10または10～14個のアミノ酸から構成される。ある場合、短い可動性ペプチドリナーはGGSである。

10

【0173】

ある場合、TMPは配置3のMODを含み、ここでHLA重鎖ポリペプチドは野生型または変異型HLA-A*2402ポリペプチド(例えば、図5A、5B、5C、5Dまたは5Eのいずれか1つのHLA-A*2402ポリペプチドに対して少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%のアミノ酸配列同一性を有するHLA-A*2402ポリペプチドであって、任意でY84置換及び／またはA236C置換を含むHLA-A*2402ポリペプチド)である。ある場合、IgFcポリペプチドは、細胞溶解を実質的に引き起こさないヒトIgG1Fcポリペプチド変異体であり、例えば、図2Bまたは図2Dに示すようなL234A置換及びL235A置換を有するヒトIgG1Fcポリペプチドである。ある場合、MODは、図17Aの配列を有するwtIL-2に比べてIL2Rのα鎖及びβ鎖の両方に対する結合親和性が低い変異型IL-2ポリペプチドであり、例えば、H16A置換及びF42A置換を有する変異型IL-2ポリペプチド、またはH16T置換及びF42A置換を有する変異型IL-2ポリペプチドである。ある場合、KRASペプチドは、上記のKRASペプチド配列のいずれかから選択されるアミノ酸配列を有する。例えば、KRASペプチドは、VVGADGVGK(配列番号108)、VVGACGVGK(配列番号109)、VVGAVGVGK(配列番号110)、VVVGADGVGK(配列番号111)、VVVGAVGVGK(配列番号112)、VVVGACGVGK(配列番号113)、VTGADGVGK(配列番号114)、VTGAVGVGK(配列番号115)、VTGACGVGK(配列番号116)、VTVGADGVGK(配列番号117)、VTVGAVGVGK(配列番号118)、VTVGACGVGK(配列番号119)、LVVGADGV(配列番号124)、LVVGAVGV(配列番号125)、LVVGACGV(配列番号126)、KLVGADGV(配列番号127)、KLVGAVGV(配列番号128)、KLVGACGV(配列番号129)、LLVGADGV(配列番号130)、LLVGAVGV(配列番号131)、LLVGACGV(配列番号132)、FLVGADGV(配列番号133)、FLVGAVGV(配列番号134)、及びFLVGACGV(配列番号135)からなる群から選択されるアミノ酸配列を有してもよい。そのような場合、TMPは、変異型IL-2MODとTMPに存在するIgFcポリペプチドとの間に、剛性ペプチドリナーを含み、ここで、剛性ペプチドリナーは、EAAAK(配列番号194)、A(EAAAK)n(配列番号244)、A(EAAAK)nA(配列番号245)、(AP)n(配列番号246)、(EP)n(配列番号247)、及び(KP)n(配列番号248)から選択されるアミノ酸配列を有し、ここで、nは1～10の整数である(例えば、nは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10である)。ある場合、TMPは、変異型IL-2MODの2つのコピーを含む。ある場合、TMPは、変異型IL-2MODの2つのコピーを含み、かつTMPは、a)第1の変異型IL-2MODとTMPに存在するIgFcポリペプチドとの間、及びb)第1の変異型IL-2MODと第2の変異型IL-2MODとの間に、剛性ペプチドリナーを含み、当該剛性ペプチドリナーは、EAAAK(配列番号194)、A(EAAAK)n(配列番号244)

20

30

40

50

)、A (E A A A K) _n A (配列番号 245)、(A P) _n (配列番号 246)、(E P) _n (配列番号 247)、及び (K P) _n (配列番号 248) から選択されるアミノ酸配列を有し、ここで、*n* は、1~10の整数である(例えば、*n* は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10である)。一方、ある場合、TMP は、変異型 I L-2 M O D と TMP に存在する I g F c ポリペプチドとの間に短い可動性ペプチドリンカーを含み、ここで短い可動性ペプチドリンカーは、2~4、2~5、3~6、4~8、5~10または10~14個のアミノ酸から構成される。ある場合、短い可動性ペプチドリンカーは G G S である。

【0174】

上述のように、TMP は1つ以上の鎖内ジスルフィド結合を含むことができる。例えば、TMP は、R 1 2 C 置換を有する β 2 M ポリペプチドと、A 2 3 6 C 置換を有するクラス I M H C 重鎖ポリペプチドとを含むことができ、それにより、β 2 M ポリペプチドの位置 1 2 における C y s とクラス I M H C 重鎖ポリペプチドの位置 2 3 6 における C y s との間にジスルフィド結合が形成される。別の具体例として、TMP は、i) G C G G S (G G G G S) _n (配列番号 249) 配列(ここで、*n* は1、2または3である)を有するペプチドリンカーによって結合された K R A S エピトープ及び β 2 M ポリペプチドと、i i) Y 8 4 C 置換を有するクラス I M H C 重鎖ポリペプチドとを含むことができ、それにより当該ペプチドリンカー中の C y s と当該クラス I M H C 重鎖ポリペプチドの位置 8 4 における C y s との間にジスルフィド結合が形成される。他の具体例において、TMP は、i) G C G G S (G G G G S) _n (配列番号 249) 配列(ここで、*n* は1、2、または3である)を有するペプチドリンカーによって結合された K R A S エピトープ及び β 2 M ポリペプチド(ここで、当該 β 2 M ポリペプチドは、R 1 2 C 置換を有する)と、i i) Y 8 4 C 置換及び A 2 3 6 C 置換を有するクラス I M H C 重鎖ポリペプチドとを含むことができ、それにより、a) 当該ペプチドリンカーの C y s と当該クラス I M H C 重鎖ポリペプチドの位置 8 4 における C y s との間に第1のジスルフィド結合が形成されており、かつ b) 当該 β 2 M ポリペプチドの位置 1 2 における C y s と当該クラス I M H C 重鎖ポリペプチドの位置 2 3 6 における C y s との間に第2のジスルフィド結合が形成されている。簡略化のため、第1のジスルフィド結合を「G 2 C / Y 8 4 C」と呼び、第2のジスルフィド結合を「R 1 2 C / A 2 3 6 C」と呼ぶ。TMP は、a) G 2 C / Y 8 4 C ジスルフィド結合を含みかつ R 1 2 C / A 2 3 6 C ジスルフィド結合を含まないか、b) R 1 2 C / A 2 3 6 C ジスルフィド結合を含みかつ G 2 C / Y 8 4 C ジスルフィド結合を含まないか、または c) G 2 C / Y 8 4 C ジスルフィド結合及び R 1 2 C / A 2 3 6 C ジスルフィド結合を含むことができる。ある場合、M H C クラス I 重鎖は、位置 8 4 にある非天然の C y s と、位置 1 3 9 にある非天然の残基とを有し、それにより C y s - 8 4 と C y s - 1 3 9 との間に鎖内ジスルフィド結合が形成される。

【0175】

TMP は、a) G 2 C / Y 8 4 C ジスルフィド結合を含み、R 1 2 C / A 2 3 6 C ジスルフィド結合を含まず、かつ b) 配置 2 または配置 3 である少なくとも1つの MOD を含むものとすることができる。TMP は、a) R 1 2 C / A 2 3 6 C ジスルフィド結合を含み、G 2 C / Y 8 4 C ジスルフィド結合を含まず、かつ b) 配置 2 または配置 3 である少なくとも1つの MOD を含むものとすることができる。TMP は、a) G 2 C / Y 8 4 C ジスルフィド結合及び R 1 2 C / A 2 3 6 C ジスルフィド結合と、b) 配置 2 または配置 3 である少なくとも1つの MOD とを含むことができる。

【0176】

ある場合、TMP は、M H C クラス I 重鎖ポリペプチドを含み、当該 M H C クラス I 重鎖ポリペプチドは、(i) 位置 8 4 の A l a 及び位置 2 3 6 の C y s を有する H L A - A 0 2 0 1 (Y 8 4 A、A 2 3 6 C) ポリペプチド、または (i i) 位置 8 4 及び位置 1 3 9 の C y s を有する H L A - A 0 2 0 1 (Y 8 4 C、A 1 3 9 C) ポリペプチド、または (i i i) 位置 8 4 の C y s 及び位置 2 3 6 のアラニンを含む H L A - A 0 2 0 1 (Y 8 4 C、A 2 3 6) ポリペプチドを含む。これらの具体例は、図 3 B ~ 3 E に示される。

【0177】

ある場合、TMPは、MHCクラスI重鎖ポリペプチドを含み、当該MHCクラスI重鎖ポリペプチドは、(i)位置84のAla及び位置236のCysを有するHLA-A*1101(Y84A、A236C)ポリペプチド、または(ii)位置84及び位置236のCysを有するHLA-A*1101(Y84C、A236C)ポリペプチド、または(iii)位置84のCys及び位置236のアラニンを含む。これらの具体例は、図4B～4Eに示される。

【0178】

ある場合、TMPは、MHCクラスI重鎖ポリペプチドを含み、当該MHCクラスI重鎖ポリペプチドは、(i)位置84のAla及び位置236のCysを有するHLA-A24(Y84A、A236C)ポリペプチド、または(ii)位置84及び位置236のCysを有するHLA-A24(Y84C、A236C)ポリペプチド、または(iii)位置84のCys及び位置236のアラニンを含む。これらの具体例は、図5B～5Eに示される。

【0179】

非限定的な一具体例として、TMPは、図14Aに示すアミノ酸配列(TMP4074)を含むことができる。非限定的な一具体例として、TMPは、図14Bに示すアミノ酸配列(TMP4390)を含むことができる。非限定的な一具体例として、TMPは、図14Cに示すアミノ酸配列(TMP4391)を含むことができる。非限定的な一具体例として、TMPは、図14Dに示すアミノ酸配列(TMP4467)を含むことができる。非限定的な一具体例として、TMPは、図14Eに示すアミノ酸配列(TMP4468)を含むことができる。非限定的な一具体例として、TMPは、図14Fに示すアミノ酸配列(TMP4469)を含むことができる。非限定的な一具体例として、TMPは、図14Gに示すアミノ酸配列(TMP4470)を含むことができる。非限定的な一具体例として、TMPは、図14Hに示すアミノ酸配列(TMP4471)を含むことができる。非限定的な一具体例として、TMPは、図14Iに示すアミノ酸配列(TMP4472)を含むことができる。非限定的な一具体例として、TMPは、図14Jに示すアミノ酸配列(TMP4473)を含むことができる。非限定的な一具体例として、TMPは、図14Kに示すアミノ酸配列(TMP4478)を含むことができる。非限定的な一具体例として、TMPは、図14Lに示すアミノ酸配列(TMP4514)を含むことができる。非限定的な一具体例として、TMPは、図14Mに示すアミノ酸配列(TMP4515)を含むことができる。非限定的な一具体例として、TMPは、図14Nに示すアミノ酸配列(TMP4545)を含むことができる。非限定的な一具体例として、TMPは、図14Oに示すアミノ酸配列(TMP4546)を含むことができる。非限定的な一具体例として、TMPは、図14Pに示すアミノ酸配列(TMP4547)を含むことができる。非限定的な一具体例として、TMPは、図14Qに示すアミノ酸配列(TMP4548)を含むことができる。非限定的な一具体例として、TMPは、図14Rに示すアミノ酸配列(TMP4549)を含むことができる。非限定的な一具体例として、TMPは、図14Sに示すアミノ酸配列(TMP4550)を含むことができる。非限定的な一具体例として、TMPは、図14Tに示すアミノ酸配列(TMP4551)を含むことができる。非限定的な一具体例として、TMPは、図14Uに示すアミノ酸配列(TMP4552)を含むことができる。非限定的な一具体例として、TMPは、図14Vに示すアミノ酸配列(TMP4553)を含むことができる。

【0180】

TMPのさらなる非限定的な具体例が図16A～16Dに示されており、ここで「(X)」は剛性ペプチドリンカーである。例えば、(X)は、EAAAK(配列番号194)、A(EAAAK)_n(配列番号244)、A(EAAAK)_nA(配列番号245)、(AP)_n(配列番号246)、(EP)_n(配列番号247)、及び(KP)_n(配列番号248)から選択されるアミノ酸配列を有する剛性ペプチドリンカーであり、ここで

、 n は1～10の整数である（例えば、 n は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10である）。一具体例として、TMPは、図16Aに示すアミノ酸配列を有することができ、ここで（X）は（AP） n （ n は2～8）である。別の一具体例として、TMPは、図16Aに示すアミノ酸配列を有することができ、ここで（X）は（EP） n （ n は2～8）である。別の一具体例として、TMPは、図16Aに示すアミノ酸配列を有することができ、ここで（X）は（KP） n （ n は2～8）である。別の一具体例として、TMPは、図16Aに示すアミノ酸配列を有することができ、ここで（X）はEAAAK（配列番号194）を含むペプチドであり、例えば、（X）はA（EAAAK） n A（配列番号245）（ここで n は1または2）である。別の一具体例として、TMPは、図16Bに示すアミノ酸配列を有することができ、ここで（X）は（EP） n （ n は2～8）である。別の一具体例として、TMPは、図16Bに示すアミノ酸配列を有することができ、ここで（X）は（KP） n （ n は2～8）である。別の一具体例として、TMPは、図16Bに示すアミノ酸配列を有することができ、ここで（X）はEAAAK（配列番号194）を含むペプチドであり、例えば、（X）はA（EAAAK） n A（配列番号245）（ここで n は1または2）である。別の一具体例として、TMPは、図16Cに示すアミノ酸配列を有することができ、ここで（X）は（EP） n （ n は2～8）である。別の一具体例として、TMPは、図16Cに示すアミノ酸配列を有することができ、ここで（X）は（KP） n （ n は2～8）である。別の一具体例として、TMPは、図16Cに示すアミノ酸配列を有することができ、ここで（X）はEAAAK（配列番号194）を含むペプチドであり、例えば、（X）はA（EAAAK） n A（配列番号245）（ここで n は1または2）である。別の一具体例として、TMPは、図16Dに示すアミノ酸配列を有することができ、ここで（X）は（EP） n （ n は2～8）である。別の一具体例として、TMPは、図16Dに示すアミノ酸配列を有することができ、ここで（X）は（KP） n （ n は2～8）である。別の一具体例として、TMPは、図16Dに示すアミノ酸配列を有することができ、ここで（X）はEAAAK（配列番号194）を含むペプチドであり、例えば、（X）はA（EAAAK） n A（配列番号245）（ここで n は1または2）である。図16A～16Dに示す具体的なTMPのいずれかにおいて、KRASペプチドを異なるKRASペプチドに置換することができる。好適なKRASペプチドは本明細書に記載されている。図16A～16Dに示す具体的なTMPのいずれかにおいて、変異型IL-2ポリペプチドの2つのコピーの間にあるペプチドリinkerを剛性ペプチドリinkerに置換することができる。

10

20

30

【0181】

核酸、組換え発現ベクター、及び改変宿主細胞

本開示は、本開示のTMPをコードするヌクレオチド配列を含む核酸を提供する。ある場合、TMPをコードするヌクレオチド配列は、1つ以上の転写制御因子に作動可能に結合される。ある場合、転写制御因子は、真核細胞で機能するプロモーターである。ある場合、核酸は組換え発現ベクターに存在する。

【0182】

従って、本開示は、TMPをコードする核酸を含む組換え発現ベクターを提供する。ある場合、組換え発現ベクターは非ウイルスベクターである。ある場合、組換え発現ベクターは、ウイルス構築物であり、例えば、組換えアデノ随伴ウイルス構築物（例えば、米国特許第7,078,387号を参照のこと）、組換えアデノウイルス構築物、組換えレンチウイルス構築物、組換えレトロウイルス構築物、非統合ウイルスベクターなどである。

40

【0183】

好適な発現ベクターは当業者に周知である。例えば、公開されたPCT出願WO2020132138A1及びWO2019/051091を参照のこと。このような発現ベクターに関するこれらの開示は、特にWO2020132138A1の段落[00515]～[00520]及びWO2019/051091の段落[00401]～[00406]を含め、参照により本明細書に明記されたものとして組み込まれる。

【0184】

50

本開示はさらに遺伝子改変宿主細胞を提供し、当該宿主細胞は、上記のような核酸または発現ベクターで遺伝子改変されている。

【0185】

好適な宿主細胞として、酵母細胞、昆虫細胞、哺乳動物細胞などの真核細胞が挙げられる。ある場合、宿主細胞は、哺乳動物細胞株の細胞である。好適な哺乳動物細胞株として、ヒト細胞株、非ヒト霊長類細胞株、げっ歯類（例えば、マウス、ラット）細胞株などが挙げられる。好適な哺乳動物細胞株として、HeLa細胞（例えば、American Type Culture Collection (ATCC) 番号CCL-2）、CHO細胞（例えば、ATCC番号CRL9618、CCL61、CRL9096）、293細胞（例えば、ATCC番号CRL-1573）、Vero細胞、NIH3T3細胞（例えば、ATCC番号CRL-1658）、Huh-7細胞、BHK細胞（例えば、ATCC番号CCL10）、PC12細胞（ATCC番号CRL1721）、COS細胞、COS-7細胞（ATCC番号CRL1651）、RAT1細胞、マウスL細胞（ATCC番号CCLI.3）、ヒト胎児腎（HEK）細胞（ATCC番号CRL1573）、HLHeP2細胞などが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

10

【0186】

ある場合、宿主細胞は、内因性MHCβ2Mを合成しないように遺伝子改変された哺乳動物細胞である。

【0187】

ある場合、宿主細胞は、内因性MHCクラスI重鎖を合成しないように遺伝子改変された哺乳動物細胞である。ある場合、宿主細胞は、内因性MHCβ2Mを合成しないように、かつ内因性MHCクラスI重鎖を合成しないように遺伝子改変された哺乳動物細胞である。

20

【0188】

T細胞調節ポリペプチドを生成する方法

本開示のTMPは、本開示の遺伝子改変された宿主細胞を適当な培養培地中でインビトロ培養することによって生成させることができ、このような培養は、TMPの産生をもたらす。例えば、哺乳動物宿主細胞（例えば、CHO細胞）を、本開示のTMPをコードするヌクレオチド配列を含む組換え発現ベクターで遺伝子改変することができ、そして遺伝子改変された哺乳動物宿主細胞を、適当な培養培地中でインビトロ培養することができ、それによって、遺伝子改変された哺乳動物宿主細胞は、TMPを産生ようになる。TMPは、例えば、遺伝子改変哺乳動物宿主細胞が培養されている培養培地から単離することができ、及び／または遺伝子改変哺乳動物宿主細胞の細胞溶解物から単離することができる。TMPは、様々な確立された方法のいずれかを用いて単離することができる。TMPがそのC末端にIgFcポリペプチドを含む場合、細胞内プロセッシングによって、IgFcポリペプチドのC末端からC末端Lys残基を除去することができる。例えば、van den Bremer et al. (2015) mAbs 7:4及びSissol et al. (2019) J. Industrial Microbiol. & Biotechnol. 46:1167を参照のこと。また、上述のように、それぞれがIgFcポリペプチド（例えば、IgG1Fc）を含む2つのTMPは、2つのTMPのホモ二量体を自発的に形成することができ、ここで、個々のTMPは、それぞれのIgFc部分の間の1つ以上のジスルフィド結合によって結合される。

30

40

【0189】

組成物

本開示は、本明細書に開示されるTMPまたは二量体化TMPを含む組成物（例えば、医薬組成物）を提供する。本開示は、核酸または組換え発現ベクターを含む組成物（例えば、医薬組成物）を提供する。

【0190】

TMPまたは二量体化TMPを含む組成物

組成物は、TMPまたは二量体化TMPに加えて、1つ以上の薬学的に許容される賦形

50

剤を含むことができる。そのような賦形剤は、例えば、担体、希釈剤、緩衝剤、塩、可溶化剤、界面活性剤、安定剤、またはその他の添加剤であり、例えば、製造工程を補助し、安定性、バイオアベイラビリティ及び／または患者の受容性を保護、維持または増強し得るものである。薬学的に許容される賦形剤は、当業者に周知である。

【0191】

TMPまたは二量体化TMPが注射剤として（例えば、皮下、腹腔内、筋肉内、及び／または静脈内で）組織に直接投与される場合、製剤は、すぐに使用可能な剤形（患者に直接注射または注入できるか、または注入のために生理食塩水と混和することができるもの）として提供することができ、あるいは場合により、非水性の剤形（例えば、水に加えて元にもどすことができる安定に保存可能な粉末）として、あるいは水性の剤形（例えば、薬学的に許容される担体及び賦形剤から構成される液剤）として提供することができる。製剤はまた、投与後のTMPの血中半減期を高めるように提供することもできる。例えば、TMPまたは二量体化TMPは、コロイドとして調製されたりリポソーム製剤として提供することができ、あるいは、血中半減期を延ばすためのその他の従来技術において提供することができる。製剤は、制御放出または徐放の剤形で提供することもできる。

10

【0192】

液体組成物製剤中のTMPまたは二量体化TMPの濃度は、大きく変わり得る（例えば、約0.1重量%未満から、通常少なくとも約2重量%から20重量%～50重量%またはそれ以上まで）。この範囲内に含まれる濃度は、約5～約15mg/mL、約8～約12mg/mL、約9～約11mg/mL、例えば、約5mg/mL、約6mg/mL、約7mg/mL、約8mg/mL、約9mg/mL、約10mg/mL、約11mg/mL、約12mg/mL、約13mg/mL、約14mg/mL、及び約15mg/mLである。濃度は、液体組成物中のTMPの安定性を含む多数の因子に依存し得る。

20

【0193】

ある場合、TMPまたは二量体化TMPは液体組成物中に存在する。ある場合、組成物は、a) TMPまたは二量体化TMP、及びb) 生理食塩水（例えば、0.9% NaCl）を含む。ある場合、組成物は、無菌であり、ヒト対象への投与に適している。

【0194】

核酸または組換え発現ベクターを含む組成物

本開示は、核酸（例えば、DNA、RNAまたはmRNA）またはTMPをコードする組換え発現ベクターを含む医薬組成物を提供する。公開されたPCT出願WO2020132138A1及びWO2019/051091は、そのような組成物の調製方法を開示している。例えば、WO2020132138A1の段落[00537]～[00546]及びWO2019/051091の段落[00423]～[00432]を参照のこと。これらの開示は、参照により本明細書に明記されたものとして組み込まれる。

30

【0195】

T細胞活性を調節する方法

本開示は、エピトープ特異的T細胞（例えば、がん関連変異を含むKRASペプチドのようなKRASエピトープに特異的なT細胞）の活性を選択的に調節する方法を提供し、当該方法は、T細胞にTMPまたは二量体化TMPを接触させる段階を含み、ここで、T細胞にTMPまたは二量体化TMPを接触させることにより、エピトープ特異的T細胞の活性を選択的に調節する。ある場合、この接触はインビトロで行う。ある場合、この接触はインビボで行う。

40

【0196】

TMPまたは二量体化TMPが活性化ポリペプチドであるMODを含む場合、T細胞にTMPまたは二量体化TMPを接触させると、エピトープ特異的T細胞が活性化され、KRASエピトープを発現するがん細胞に対するT細胞の細胞傷害活性が増加し、及び／またはエピトープ特異的T細胞の数が増加する。

【0197】

ある場合、TMPまたは二量体化TMPは、それを必要とする個体に投与されると、エ

50

ピトープ特異的 T 細胞応答とエピトープ非特異的 T 細胞応答の両方を誘導する。すなわち、ある場合、TMP は、それを必要とする個体に投与されると、(i) TMP に存在する KRAS エピトープに特異的な TCR と TMP に存在する MOD に結合する co-MOD との両方を提示する第 1 の T 細胞の活性を調節することにより、エピトープ特異的 T 細胞応答を誘導し、かつ (ii) TMP に存在する KRAS エピトープ以外のエピトープに特異的な TCR と TMP に存在する MOD に結合する co-MOD とを提示する第 2 の T 細胞の活性を調節することにより、エピトープ非特異的 T 細胞応答を誘導する。エピトープ特異的 T 細胞応答のエピトープ非特異的 T 細胞応答に対する比は、少なくとも 2 : 1、少なくとも 5 : 1、少なくとも 10 : 1、少なくとも 15 : 1、少なくとも 20 : 1、少なくとも 25 : 1、少なくとも 50 : 1、または少なくとも 100 : 1 である。エピトープ特異的 T 細胞応答のエピトープ非特異的 T 細胞応答に対する比は、約 2 : 1 ~ 約 5 : 1、約 5 : 1 ~ 約 10 : 1、約 10 : 1 ~ 約 15 : 1、約 15 : 1 ~ 約 20 : 1、約 20 : 1 ~ 約 25 : 1、約 25 : 1 ~ 約 50 : 1、約 50 : 1 ~ 約 100 : 1、または 100 : 1 超である。この比率は、標的 KRAS エピトープに特異的な T 細胞数の増加と、それに対する、その標的エピトープに特異的でない T 細胞数の増加とを測定することによって決定される。例えば、通常のフローサイトメトリー法を用いることができる。T 細胞の「活性を調節する」ことには、変異型 IL-2 などの活性化 MOD が存在する場合、以下の 1 つ以上が含まれ得る。i) 細胞傷害性 (例えば、CD8⁺) T 細胞を活性化すること、ii) 細胞傷害性 (例えば、CD8⁺) T 細胞の細胞傷害活性を誘導すること、iii) 細胞傷害性 (例えば、CD8⁺) T 細胞による細胞毒素 (例えば、パーフォリン、グランザイム、グランジュライシン) の産生及び放出を誘導すること、iv) 細胞傷害性 (例えば、CD8⁺) T 細胞の増殖を誘導すること。

10

20

30

40

50

【0198】

上述したように、ある場合、TMP または二量体化 TMP は、それを必要とする個体に投与されると、エピトープ特異的 T 細胞の増殖を誘導する。エピトープ特異的 T 細胞の割合の増加は、通常のフローサイトメトリー法により測定することができる (例えば、下記の実施例 2 を参照のこと)。したがって、例えば、KRAS エピトープに特異的な全 CD8⁺ T 細胞の割合は、TMP との接触後に、少なくとも約 10 %、少なくとも約 15 %、少なくとも約 20 %、少なくとも約 25 %、少なくとも約 50 %、少なくとも約 75 %、少なくとも約 2 倍、少なくとも約 2.5 倍、少なくとも約 3 倍、少なくとも約 4 倍、または 4 倍より高く増加し得る。

【0199】

本開示は、MOD を標的 T 細胞に選択的に送達する方法を提供し、当該方法は、T 細胞の混合群に TMP または二量体化 TMP を接触させる段階を含み、ここで、T 細胞の混合群は、標的 T 細胞及び非標的 T 細胞を含み、ここで、標的 T 細胞は、TMP または二量体化 TMP 内に存在する KRAS エピトープに特異的であり (例えば、標的 T 細胞は、TMP または二量体化 TMP 内に存在する KRAS エピトープに特異的であり)、接触させることにより、TMP または二量体化 TMP 内に存在する 1 つ以上の MOD が標的 T 細胞に送達される。ある場合、T 細胞群はインビトロである。ある場合、T 細胞群は個体内のインビボである。ある場合、当該方法は、TMP または二量体化 TMP を個体に投与する段階を含む。ある場合、標的 T 細胞は細胞傷害性 T 細胞である。ある場合、T 細胞の混合群は、個体から得られた混合 T 細胞のインビトロ群であり、接触させることにより、標的 T 細胞の活性化及び／または増殖がもたらされ、活性化及び／または増殖した標的 T 細胞の群が生成される。ある場合、当該方法は、活性化及び／または増殖した標的 T 細胞の群を個体に投与する段階をさらに含む。

【0200】

本開示は、個体から得られた T 細胞の混合群において、目的のエピトープ (例えば、がんエピトープ、がん関連変異を含む KRAS ペプチド) に結合する標的 T 細胞の存在を検出する方法を提供し、当該方法は、a) T 細胞の混合群に TMP または二量体化 TMP をインビトロで接触させること (ここで、TMP または二量体化 TMP は、目的の KRAS

エピトープを含む)、及びb)当該接触に応答しているT細胞の活性化及び／または増殖を検出する段階を含み、ここで、活性化及び／または増殖したT細胞は、標的T細胞が存在することを示す。

【0201】

治療方法

本開示は、個体の治療方法を提供し、当該方法は、TMPもしくは二量体化TMPまたはTMPをコードする1種以上の核酸を、個体を治療するのに有効な量で、個体に投与する段階を含む。また、ヒトまたは非ヒト動物の治療方法に使用するためのTMPまたは二量体化TMPも提供される。ある場合、治療方法は、TMPをコードするヌクレオチド配列を含む1つ以上の組換え発現ベクターを、治療を必要とする個体に投与する段階を含む。ある場合、治療方法は、TMPまたは二量体化TMPをコードするヌクレオチド配列を含む1種以上の核酸分子(例えば、mRNA分子)を、治療を必要とする個体に投与する段階を含む。ある場合、治療方法は、治療を必要とする個体にTMPまたは二量体化TMPを投与する段階を含む。治療可能な疾患には、例えば、がん、例えば、KRASペプチド(例えば、上述したような変異型KRASペプチド)を発現するがんが含まれる。したがって、本開示は、有効量のTMPまたは二量体化TMPを治療が必要な個体に投与する段階を含む治療方法を提供する。

10

【0202】

TMPまたは二量体化TMPを、個体におけるがんを治療するために、治療を必要とする個体に投与することができ、ここで、がんは、TMPまたは二量体化TMPに存在するKRASペプチドを発現するものである。例えば、がんは、その細胞がKRAS(例えば、上述したようなKRASの変異型)を発現または過剰発現するものであり得る。本開示は、個体におけるがんを治療する方法を提供し、当該方法は、TMPもしくは二量体化TMPの有効量、またはTMPもしくは二量体化TMPをコードするヌクレオチド配列を含む1種以上の核酸(例えば、発現ベクター、mRNAなど)の有効量を個体に投与する段階を含み、ここで、TMPもしくは二量体化TMPは、KRASエピトープであるT細胞エピトープを含み、かつTMPもしくは二量体化TMPは、刺激性MODを含む。ある場合、TMPまたは二量体化TMPの「有効量」は、後述するように単独療法としてまたは併用療法の一部として(例えば、免疫チェックポイント阻害薬との併用療法の一部として)、治療を必要とする個体に1回または複数回投与した場合に、個体における全腫瘍量(すなわち、体内のがんの量)が減少するか、あるいは、患者における全腫瘍量が十分な期間比較的安定に維持され、標準的な固形がん効果判定基準(RECIST)により判定した結果、患者において「安定した疾患」が確認されるようになる量である。例えば、Aykan and Ozatli(2020)World J. Clin. Oncol. 11:53を参照のこと。

20

30

【0203】

ある場合、TMPまたは二量体化TMPの有効量は、後述するように単独療法としてまたは併用療法の一部として(例えば、免疫チェックポイント阻害薬との併用療法の一部として)、治療を必要とする個体に1回または複数回投与した場合に、腫瘍の大きさが十分な量減少し、かつ、標準的な固形がん効果判定基準により判定した結果、十分な期間、患者において「部分寛解」が確認されるようになる量である。

40

【0204】

ある場合、TMPまたは二量体化TMPの有効量は、単独療法としてまたは併用療法の一部として(例えば、免疫チェックポイント阻害薬との併用療法の一部として)、治療を必要とする個体に1回または複数回投与した場合に、腫瘍の大きさが十分な量減少し、かつ、標準的な固形がん効果判定基準により判定した結果、十分な期間、患者において「完全寛解」が確認されるようになる量である。

【0205】

ある場合、TMPまたは二量体化TMPの有効量は、単独療法としてまたは併用療法の一部として(例えば、免疫チェックポイント阻害薬との併用療法の一部として)、治療を

50

必要とする個体に1回または複数回投与した場合に、TMPまたは二量体化TMPを投与する前またはTMPまたは二量体化TMPを投与しない場合の個体におけるがん細胞の数に比べて、個体におけるがん細胞の数を少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、または少なくとも95%減少させる量である。

【0206】

ある場合、TMPまたは二量体化TMPの有効量は、単独療法としてまたは併用療法の一部として（例えば、免疫チェックポイント阻害薬との併用療法の一部として）、治療を必要とする個体に1回または複数回投与した場合に、実質的に検出できないレベルまで含めて、個体内のがん細胞の数を減少させる量である。

10

【0207】

ある場合、TMPまたは二量体化TMPの有効量は、治療を必要とする個体（腫瘍を有する個体）に1回または複数回投与した場合に個体における腫瘍体積を減少させる量である。例えば、ある場合、TMPまたは二量体化TMPの有効量は、単独療法としてまたは免疫チェックポイント阻害薬との併用療法の一部として、治療を必要とする個体（腫瘍を有する個体）に1回または複数回投与した場合に、TMPまたは二量体化TMPを投与する前またはTMPまたは二量体化TMPを投与しない場合の個体における腫瘍体積に比べて、個体における腫瘍体積を少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、または少なくとも95%減少させる量である。腫瘍体積は、式（長さ×幅×幅）／2を用いて決定され、ここで、長さは最大腫瘍直径を表し、幅はそれに垂直な腫瘍直径を表す。ある場合、TMPまたは二量体化TMPの有効量は、単独療法としてまたは併用療法の一部として（例えば、免疫チェックポイント阻害薬との併用療法の一部として）、治療を必要とする個体に1回または複数回投与した場合に、その個体の全生存期間を増加させる量である。例えば、ある場合、TMPまたは二量体化TMPの有効量は、単独療法としてまたは併用療法の一部として（例えば、免疫チェックポイント阻害薬との併用療法の一部として）、治療を必要とする個体に1回または複数回投与した場合に、TMPまたは二量体化TMPを投与しない場合の個体の予想生存期間に比べて、個体の生存期間を少なくとも1ヶ月、少なくとも2ヶ月、少なくとも3ヶ月、3ヶ月～6ヶ月、6ヶ月～1年、1年～2年、2年～5年、5年～10年、または10年超延ばす量である。

20

30

【0208】

ある場合、TMPまたは二量体化TMPの有効量は、単独療法としてまたは併用療法の一部として（例えば、免疫チェックポイント阻害薬との併用療法の一部として）、治療を必要とする個体に1回または複数回投与した場合に、患者における循環腫瘍DNA（ctDNA）のレベルを、TMPまたは二量体化TMPを投与する前またはTMPまたは二量体化TMPを投与しない場合の個体におけるctDNAレベルと比べて、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、または少なくとも95%低下させる量である。ctDNAのレベルは、任意の公知の方法を用いて決定することができ、また、同じ方法を一連の試料とともに用いれば、それが低下したか、どれだけの割合で低下したか決定することができる。

40

【0209】

本開示の方法で治療可能ながんには、がん細胞がKRASの変異型を発現するがんが含まれる。そのような具体例として腺がん及び造血器腫瘍が挙げられる。本開示の方法により治療可能ながんの具体例として、多発性骨髄腫、B細胞リンパ腫、乳がん、肺がん、卵巣がん、膵臓がん、結腸直腸がん、前立腺がん、腎臓がん、急性骨髄性白血病、中皮腫、甲状腺がん、頭頸部がん、胃がん、尿路上皮がん、子宮頸がん、及び卵巣子宮内膜がんが

50

挙げられる。

【0210】

上述のとおり、ある場合、対象を治療する方法を実施するにあたり、TMPまたは二量体化TMPを治療が必要な個体に投与する。別の場合、対象を治療する方法を実施するにあたり、TMPまたは二量体化TMPをコードするヌクレオチド配列（例えば、DNAまたはmRNA）を含む1種以上の核酸を治療が必要な個体に投与する。例えば、別の場合、1種以上の核酸（例えば、1種以上の組換え発現ベクター）を治療が必要な個体に投与する。

【0211】

投与量

TMPまたは二量体化TMPの好適な投与量は、様々な臨床的要因に基づいて、主治医または他の資格を有する医療従事者によって決定することができる。医療分野においてよく知られているように、任意の1人の患者に対する投与量は、多くの因子に依存する。そのような因子には、患者の体格、体表面積、年齢、投与される特定のポリペプチドまたは核酸、患者の性別、投与時間、及び投与経路、一般的な健康状態、及び同時に投与される他の薬剤が含まれる。TMPまたは二量体化TMPの1回あたりの投与量は、 0.1 mg/kg 体重 $\sim 20\text{ mg/kg}$ 体重の間とすることができ、例えば、 0.1 mg/kg 体重 $\sim 10\text{ mg/kg}$ 体重の間、例えば 0.5 mg/kg 体重 $\sim 5\text{ mg/kg}$ 体重の間、 1 mg/kg 体重 $\sim 5\text{ mg/kg}$ 体重の間、 5 mg/kg 体重 $\sim 10\text{ mg/kg}$ 体重の間、 10 mg/kg 体重 $\sim 15\text{ mg/kg}$ 体重の間、 15 mg/kg 体重 $\sim 20\text{ mg/kg}$ 体重の間とすることができるが、特に前述の因子を考慮すると、この具体的な範囲を超える用量も想定される。処方を持続点滴である場合、投与量は、毎分体重 1 kg あたり $1\text{ }\mu\text{g}$ $\sim 10\text{ mg}$ の範囲とすることもできる。TMPまたは二量体化TMPの投与量は、約 1 mg/kg 体重 $\sim 50\text{ mg/kg}$ 体重とすることができ、例えば、約 1 mg/kg 体重 $\sim$ 約 5 mg/kg 体重、約 5 mg/kg 体重 $\sim$ 約 10 mg/kg 体重、約 10 mg/kg 体重 $\sim$ 約 15 mg/kg 体重、約 15 mg/kg 体重 $\sim$ 約 20 mg/kg 体重、約 20 mg/kg 体重 $\sim$ 約 25 mg/kg 体重、約 25 mg/kg 体重 $\sim$ 約 30 mg/kg 体重、約 30 mg/kg 体重 $\sim$ 約 35 mg/kg 体重、約 35 mg/kg 体重 $\sim$ 約 40 mg/kg 体重、または約 40 mg/kg 体重 $\sim$ 約 50 mg/kg 体重とすることができ、TMPまたは二量体化TMPの具体的な量として、 1 mg/kg 体重 $\sim 5\text{ mg/kg}$ 体重、 5 mg/kg 体重 $\sim 10\text{ mg/kg}$ 体重、約 1 mg/kg 体重 $\sim$ 約 5 mg/kg 体重、及び約 5 mg/kg 体重 $\sim$ 約 10 mg/kg 体重が挙げられる。

【0212】

当業者であれば、投与をどれだけ繰り返すべきか、体液または組織における投与薬剤の滞留時間及び濃度の測定値に基づいて、容易に推定することができる。治療が成功した後、疾患の再発を防止するための維持療法を患者に受けさせることが望ましい場合があり、この場合、TMPまたは二量体化TMPの投与における維持量は、約 1 mg/kg 体重 $\sim$ 約 5 mg/kg 体重、約 5 mg/kg 体重 $\sim$ 約 10 mg/kg 体重、約 10 mg/kg 体重 $\sim$ 約 15 mg/kg 体重、約 15 mg/kg 体重 $\sim$ 約 20 mg/kg 体重、または 20 mg/kg 体重超である。

【0213】

用量が特定のTMPまたは二量体化TMP、症状の重症度、及び副作用に対する対象の感受性の関数として変化し得ることは、当業者にとって容易に理解できるところである。所与の化合物に対する好ましい投与量は、当業者により、様々な手段によって容易に決定可能である。

【0214】

ある場合、TMPもしくは二量体化TMP、核酸、または組換え発現ベクターを複数回投与する。TMPもしくは二量体化TMP、核酸、または組換え発現ベクターの投与頻度は、様々な因子のいずれか、例えば症状の重篤度などに応じて変わり得る。例えば、ある場合、TMPもしくは二量体化TMP、核酸、または組換え発現ベクターは、月に1回、

10

20

30

40

50

月に2回、月に3回、隔週（q o w）、週に1回（q w）、2週に1回、3週に1回、4週に1回、週に2回（b i w）、週に3回（t i w）、週に4回、週に5回、週に6回、隔日（q o d）、毎日（q d）、1日2回（q i d）、または1日3回（t i d）投与される。TMPまたは二量体化TMPを静脈内投与する場合、治療開始時には、1週間に1回、2週間に1回、3週間に1回、4週間に1回、または1ヶ月に1回の投与を一般的に採用することができる。

【0215】

TMPもしくは二量体化TMP、核酸、または組換え発現ベクターの投与期間、例えば、TMPもしくは二量体化TMP、核酸、または組換え発現ベクターが投与される期間は、様々な因子のいずれか、例えば、患者の反応などに応じて変わり得る。例えば、TMP

10

【0216】

投与経路

有効薬剤（TMPもしくは二量体化TMP、核酸、または組換え発現ベクター）は、インビボ及びインビトロの方法、ならびに全身投与経路及び局所投与経路を含む、薬物送達に適した任意の利用可能な方法及び経路を用いて個体に投与される。

【0217】

本開示のTMPまたは二量体化TMPは、典型的には静脈内投与により送達されるが、他の通常の薬学的に許容される投与経路、例えば、腫瘍内、腫瘍周囲、筋肉内、リンパ管内、気管内、頭蓋内、皮下、皮内、局所塗布、動脈内、直腸、鼻腔、経口、ならびに他の経腸及び非経口投与経路も使用することができる。必要であれば、複数の投与経路を、TMPまたは二量体化TMP及び／または所望の効果に応じて、組み合わせることができ、あるいは、調整することができる。TMPもしくは二量体化TMP、または核酸もしくは組換え発現ベクターは、単回投与または複数回投与することができる。

20

【0218】

併用療法

TMPまたは二量体化TMPは、1つ以上の追加の治療薬または療法と組み合わせて、それを必要とする個体に投与することができる。TMPまたは二量体化TMPの好適な投与量は、TMPによる単独療法の投与量（上述）と同じであるか、または単独療法の投与量より少なくとも多くてもよい。好適な追加の治療薬として、例えば、i）免疫チェックポイント阻害薬、ii）がん化学療法薬、iii）KRASのがん関連変異型を阻害する薬剤、及びiv）1つまたは複数の別のTMPまたは二量体化TMPが挙げられる。好適な追加の療法として、例えば、放射線治療、手術（例えば、腫瘍の外科的切除）などが挙げられる。

30

【0219】

ある場合、当該方法は、それを必要とする個体に、a）TMPまたは二量体化TMPを含む第1の組成物、及びb）免疫チェックポイント阻害薬を含む第2の組成物を投与する段階を含む。ある場合、当該方法は、それを必要とする個体に、a）TMPまたは二量体化TMPを含む第1の組成物、及びb）KRASのがん関連変異型（例えばKRAS（G12CまたはG12V））を阻害する薬剤を含む第2の組成物を投与する段階を含む。ある場合、当該方法は、それを必要とする個体に、a）TMPまたは二量体化TMPを含む第1の組成物、及びb）別のTMPまたは二量体化TMPを含む第2の組成物を投与する段階を含む。

40

【0220】

TMPまたは二量体化TMPは、それを必要とする個体に、1つまたは複数の追加の治療薬が投与されるのと同時にまたは異なる時間に投与することができる。

【0221】

50

したがって、例えば、治療方法は、TMPまたは二量体化TMP及び少なくとも1つの追加の治療薬を共に投与する段階を含むことができる。「共に投与する」とは、ある治療効果を達成するために、TMPまたは二量体化TMPと少なくとも1つの追加の治療薬の両方を個体に投与（必ずしも同時である必要はない）することを意味する。TMPまたは二量体化TMP及び少なくとも1つの追加の治療薬の投与は、実質的に同時に行うことができ、例えば、TMPまたは二量体化TMPは、少なくとも1つの追加の治療薬の投与の約1分～約24時間以内（例えば、約1分以内、約5分以内、約15分以内、約30分以内、約1時間以内、約4時間以内、約8時間以内、約12時間以内、または約24時間以内）に個体に投与することができる。ある場合、TMPまたは二量体化TMPは、少なくとも1つの追加の治療薬による治療を受けているまたは受けたことがある個体に投与される。TMPまたは二量体化TMP及び少なくとも1つの追加の治療薬の投与は、異なる時間及び／または異なる頻度で行うことができる。

10

【0222】

別の具体例として、治療方法は、TMPまたは二量体化TMP及び免疫チェックポイント阻害薬（例えば、免疫チェックポイントに特異的な抗体）を共に投与する段階を含むことができる。「共に投与する」とは、ある治療効果を達成するために、TMPまたは二量体化TMPと免疫チェックポイントに特異的な抗体の両方を個体に投与（必ずしも同時である必要はない）することを意味する。TMPまたは二量体化TMP及び免疫チェックポイントに特異的な抗体の投与は、実質的に同時に行うことができ、例えば、TMPまたは二量体化TMPは、免疫チェックポイントに特異的な抗体の投与の約1分～約24時間以内（例えば、約1分以内、約5分以内、約15分以内、約30分以内、約1時間以内、約2時間以内、約4時間以内、約8時間以内、約12時間以内、または約24時間以内）に個体に投与することができる。一方、TMPまたは二量体化TMP及び免疫チェックポイント阻害薬を、異なるスケジュール（異なる日及び異なる週を含む）及び異なる頻度で投与することができる。ある場合、TMPまたは二量体化TMPは、免疫チェックポイントに特異的な抗体による治療を受けているまたは受けたことがある個体に投与される。

20

【0223】

具体的な免疫チェックポイント阻害薬には、CD27、CD28、CD40、CD122、CD96、CD73、CD47、OX40、GITR、CSF1R、JAK、PI3Kデルタ、PI3Kガンマ、TAM、アルギナーゼ、CD137（4-1BBとしても知られる）、ICOS、A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、LAG3、TIM3、VISTA、CD96、TIGIT、CD122、PD-1、PD-L1、及びPD-L2などの免疫チェックポイントポリペプチドを標的とする阻害薬が含まれる。ある場合、免疫チェックポイントポリペプチドは、CD27、CD28、CD40、ICOS、OX40、GITR、CD122、及びCD137から選択される刺激性チェックポイント分子である。ある場合、免疫チェックポイントポリペプチドは、A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、IDO、KIR、LAG3、PD-1、TIM3、CD96、TIGIT、及びVISTAから選択される阻害性チェックポイント分子である。

30

【0224】

ある場合、免疫チェックポイント阻害薬は、免疫チェックポイントに特異的な抗体である。好適な抗免疫チェックポイント抗体には、以下のものがあるが、これらに限定されるものではない。ニボルマブ（Bristol-Myers Squibb）、ペムブロリズマブ（Merck）、ピジリズマブ（Curetech）、AMP-224（GlaxoSmithKline／Amplimmune）、MPDL3280A（Roche）、MDX-1105（Medarex, Inc.／Bristol Myer Squibb）、MEDI-4736（Medimmune／AstraZeneca）、アレルマブ（Merck Serono）、イピリムマブ（YERVOY、（Bristol-Myers Squibb））、トレメリムマブ（Pfizer）、ピジリズマブ（CureTech, Ltd.）、IMP321（Immutep S.A.）、MGA271

40

50

(Macrogenics)、BMS-986016 (Bristol-Myers Squibb)、リリルマブ (Bristol-Myers Squibb)、ウレルマブ (Bristol-Myers Squibb)、PF-05082566 (Pfizer)、IPH2101 (Innate Pharma/Bristol-Myers Squibb)、MEDI-6469 (MedImmune/AZ)、CP-870, 893 (Genentech)、モガムリズマブ (協和発酵キリン)、バルリルマブ (CellIDex Therapeutics)、アベルマブ (EMD Serono)、ガリキシマブ (Biogen Idec)、AMP-514 (Amplimmune/AZ)、AUNP 12 (Aurigene及びPierre Fabre)、インドキシモド (NewLink Genetics)、NLG-919 (NewLink Genetics)、INCB024360 (Incyte)、KN035、及びそれらの組み合わせ。例えば、ある場合、免疫チェックポイント阻害薬は抗PD-1抗体である。好適な抗PD-1抗体として、例えば、ニボルマブ、ペムブロリズマブ (MK-3475としても知られる)、ピジリズマブ、SHR-1210、PDR001、及びAMP-224が挙げられる。ある場合、抗PD-1モノクローナル抗体は、ニボルマブ、ペムブロリズマブまたはPDR001である。好適な抗PD1抗体は、米国特許公開番号2017/0044259に記載されている。ピジリズマブについては、例えば、Rosenblatt et al. (2011) J. Immunother. 34:409-18を参照のこと。ある場合、免疫チェックポイント阻害薬は抗CTLA-4抗体である。ある場合、抗CTLA-4抗体はイビリムマブまたはトレメリムマブである。トレメリムマブについては、例えば、Ribas et al. (2013) J. Clin. Oncol. 31:616-22を参照のこと。ある場合、免疫チェックポイント阻害薬は抗PD-L1抗体である。ある場合、抗PD-L1モノクローナル抗体は、BMS-935559、MEDI4736、MPDL3280A (RG7446としても知られる)、KN035、またはMSB0010718Cである。ある場合、抗PD-L1モノクローナル抗体は、MPDL3280A (アテゾリズマブ) またはMEDI4736 (デュルバルマブ) である。デュルバルマブについては、例えば、WO2011/066389を参照のこと。アテゾリズマブについては、例えば、米国特許第8,217,149号を参照のこと。

10

20

30

40

50

【0225】

このようなチェックポイント阻害薬のうち、PD-1、PD-L1、及びCTLA-4に対する抗体が最も一般的であり、少なくともニボルマブ、トレメリムマブ、ペムブロリズマブ、イビリムマブ、セミプリマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、チスレリズマブ、及びデュルバルマブが、FDA及び／または米国以外の規制機関によって承認されている。本開示のTMP及び二量体化TMPはまた、複数のチェックポイント阻害薬の組み合わせ、例えば、i) PD-1またはPD-L1に対する抗体と(ii) CTLA-4に対する抗体の組み合わせと共に投与してもよい。

【0226】

ある場合、少なくとも1つの追加の治療薬は、KRASの変異型 (例えば、KRAS (G12C)、KRAS (K117A) など) を選択的に阻害する薬剤である。KRASの変異型を選択的に阻害する薬剤の具体例として、ARS-1620、AMG510、KRA-533、及びMRTX849が挙げられる。

【0227】

ある場合、少なくとも1つの追加の治療薬は、1つ以上の別のTMPまたは二量体化TMPを含む。ある場合、当該方法は、治療が必要な個体に、a) 第1のTMPまたは二量体化TMPを含む第1の組成物 (ここで、第1のTMPまたは二量体化TMPは、ある1種のTMPまたは二量体化である)、及びb) 第2のTMPまたは二量体化TMPを含む第2の組成物 (ここで、第2のTMPまたは二量体化TMPは、第1のTMPまたは二量体化TMPと異なるTMPまたは二量体化TMPであり、例えば、異なるKRASエピトープ及び／または1つ以上の異なるMODを含むものである) を投与する段階を含む。それに加えてまたはその代わりに、1つ以上の追加のTMPまたは二量体化TMPは、K

R A S ペプチドエピトープ以外のがん関連ペプチドであるエピトープを含むことができる。

【0228】

治療に適した対象

本開示の方法による治療に適した対象には、がんを有する個体が含まれ、例えば、がんを有すると診断された個体、がんの治療を受けたが効果がなかった個体、及びがんの治療を受け、当初は効果があったがその後治療に抵抗性となった個体が含まれる。治療に適した対象として、がん細胞がK R A Sの変異型を発現するがん（ここで、K R A Sの変異型は、がん関連変異型である）を有する個体が挙げられる。治療方法に適した対象として、多発性骨髄腫、B細胞リンパ腫、乳がん、肺がん、卵巣がん、膵臓がん、結腸直腸がん、前立腺がん、腎臓がん、急性骨髄性白血病、中皮腫、甲状腺がん、頭頸部がん、胃がん、尿路上皮がん、子宮頸がん、及び卵巣子宮内膜がんのようながんを有する個体が挙げられる。

10

【0229】

ある場合、対象は、免疫チェックポイント阻害薬による治療を受けている個体である。ある場合、対象は、免疫チェックポイント阻害薬による治療を受けたが、そのような治療を受けたにもかかわらず疾患が進行した個体である。ある場合、対象は、がん化学療法薬による治療を受けているまたは受けたことがある個体である。ある場合、対象は、免疫チェックポイント阻害薬による治療を受ける準備をしている個体、または免疫チェックポイント阻害薬による治療を受けているまたは受けたことがある個体である。ある場合、対象は、がん化学療法薬、放射線治療、手術、及び／または別の治療薬による治療を受ける準備をしている、治療を受けている、または治療を受けたことがある個体である。

20

【0230】

検出方法

本開示のT M Pまたは二量体化T M Pは、診断用途及び治療用途に有用である。後述するように、診断用途に使用される場合、本開示のT M Pまたは二量体化T M Pはさらに検出可能な標識を含むことができ、この検出可能な標識を検出することにより、T M Pまたは二量体化T M Pの標的T細胞への結合が検出される。そのような診断用途に使用される場合、T M Pまたは二量体化T M Pは、1つ以上のM O Dを含まなくともよく、そのような場合、M O Dを含まないT M Pまたは二量体化T M Pは、抗原提示ポリペプチド（A P P）と呼ばれ、この場合、K R A Sエピトープを提示するものである。T M Pと同様に、A P Pも二量体化することができる。したがって、T M P及び二量体化T M Pを用いた検出方法に関する以下の議論は、A P P及び二量体化A P Pの使用にも同様に当てはまると考えられる。図14Mに「4515」として示される構築物は、そのようなA P Pの具体例である。

30

【0231】

従って、本開示は、抗原特異的T細胞の存在及び／または活性化を検出する方法を提供する。当該方法は、T細胞に本開示のT M P／A P Pまたは二量体化T M P／A P Pを接触させること、及びT M P／A P Pまたは二量体化T M P／A P PのT細胞への結合、及び／またはT細胞の活性化を検出する段階を含む。本開示は、抗原特異的T細胞を検出する方法を提供し、当該方法は、T細胞に本開示のT M P／A P Pまたは二量体化T M P／A P Pを接触させる段階を含み、ここで、T M P／A P Pまたは二量体化T M P／A P PのT細胞への結合は、T M P／A P Pまたは二量体化T M P／A P Pに存在するK R A SエピトープにT細胞が特異的であることを示すものであり、すなわち、T M P／A P Pまたは二量体化T M P／A P Pに存在するK R A Sエピトープに特異的なT細胞受容体をT細胞が有することを示すものである。

40

【0232】

ある場合、T M P／A P Pまたは二量体化T M P／A P Pは検出可能な標識を含む。好適な検出可能な標識として、放射性同位体、蛍光ポリペプチド、または蛍光産物を生成する酵素、及び着色産物を生成する酵素が挙げられるが、これらに限定されるものではない

50

。TMP／APPまたは二量体化TMP／APPが検出可能な標識を含む場合、TMP／APPまたは二量体化TMP／APPのT細胞への結合は、検出可能な標識を検出することによって検出される。

【0233】

ある場合、TMP／APPまたは二量体化TMP／APPは、インビボイメージングでの使用に適した検出可能な標識を含む。そのような標識には、例えば、陽電子放射断層撮影法（PET）、単一光子放射断層撮影法（SPECT）、近赤外（NIR）光学イメージング、X線イメージング、コンピューター支援断層撮影法（CAT）、もしくは磁気共鳴イメージング（MRI）、または他のインビボイメージング法での使用に適した検出可能な標識がある。インビボイメージングに適した標識の具体例として、ガドリニウムキレート（例えば、DTPA（ジエチレントリアミン五酢酸）、DTPA-ビスメチルアミド（BMA）、DOTA（ドデカン四酢酸）、またはHP-DO3A（1，4，7-トリス（カルボキシメチル）-10-（2'-ヒドロキシプロピル）-1，4，7，10-テトラアザシクロドデカン）とのガドリニウムキレート）、鉄キレート、マグネシウムキレート、マンガンキレート、銅キレート、クロムキレート、ヨウ素系材料、及び放射性核種が挙げられる。好適な放射性核種として、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{130}I 、 ^{131}I 、 ^{133}I 、 ^{135}I 、 ^{47}Sc 、 ^{72}As 、 ^{72}Se 、 ^{90}Y 、 ^{88}Y 、 ^{97}Ru 、 ^{100}Pd 、 ^{101}mRh 、 ^{119}Sb 、 ^{128}Ba 、 ^{197}Hg 、 ^{211}At 、 ^{212}Bi 、 ^{212}Pb 、 ^{109}Pd 、 ^{111}In 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{75}Br 、 ^{77}Br 、 ^{99}mTc 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、及び ^{18}F が挙げられるが、これらに限定されるものではない。ある場合、検出可能な標識は、 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F 、 ^{64}Cu 、 ^{68}Ga 、 ^{78}Br 、 ^{82}Rb 、 ^{86}Y 、 ^{90}Y 、 ^{22}Na 、 ^{26}Al 、 ^{40}K 、 ^{83}Sr 、 ^{89}Zr 、または ^{124}I などの陽電子放出同位体である。ある場合、検出可能な標識は ^{64}Cu である。例えば、Woodham, Andrew et al., *In vivo detection of antigen-specific CD8+ T cells by immuno-positron emission tomography*, *Nature Methods Articles* (2020) <https://doi.org/10.1038/s41592-020-0934-5>を参照のこと。

【0234】

好適な蛍光タンパク質として、以下のものが挙げられるが、これらに限定されるものではない。緑色蛍光タンパク質（GFP）またはその変種、GFPの青色蛍光変種（BFP）、GFPのシアン蛍光変種（CFP）、GFPの黄色蛍光変種（YFP）、高感度GFP（EGFP）、高感度CFP（ECFP）、高感度YFP（EYFP）、GFPs65T、エメラルド、トパーズ（TYFP）、ビーナス、シトリン、mシトリン、GFPuv、不安定化EGFP（dEGFP）、不安定化ECFP（dECFP）、不安定化EYFP（dEYFP）、mCFPm、セルリアン、T-サファイア、CyPet、YPet、mKO、HcRed、t-HcRed、DsRed、DsRed2、DsRed-モノマー、J-Red、ダイマー2、t-ダイマー2（12）、mRFP1、ポシロポリン、レニラGFP、モンスターGFP、paGFP、カエデタンパク質及びキンドリングタンパク質、フィコビリタンパク質、ならびにB-フィコエリトリン、R-フィコエリトリン及びアロフィコシアニンを含むフィコビリタンパク質コンジュゲート。蛍光タンパク質の他の具体例として、mHoneydew、mBanana、mOrange、dTomato、tdTomato、mTangerine、mStrawberry、mCherry、mGrape1、mRaspberry、mGrape2、mPlum（Shaner et al. (2005) *Nat. Methods* 2:905-909）などがある。例えば、Matz et al. (1999) *Nature Biotechnol.* 17:969-973に記載されているような、花虫網種由来の様々な蛍光タンパク質及び着色タンパク質のいずれもが、使用に適している。

【0235】

好適な酵素として、西洋ワサビペルオキシダーゼ（HRP）、アルカリホスファターゼ（AP）、 β -ガラクトシダーゼ（GAL）、グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ、 β -N-アセチルグルコサミニダーゼ、 β -グルクロニダーゼ、インペルターゼ、キサンチンオキシダーゼ、ホタルルシフェラーゼ、グルコースオキシダーゼ（GO）などが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0236】

ある場合、TMP/APPまたは二量体化TMP/APPのT細胞への結合は、TMP/APPまたは二量体化TMP/APPに特異的で検出可能な標識抗体を用いて検出される。TMP/APPまたは二量体化TMP/APPに特異的な抗体は、放射性同位元素、蛍光ポリペプチド、蛍光産物を生成する酵素、または着色産物を生成する酵素などの検出可能な標識を含むことができる。

10

【0237】

ある場合、検出されるT細胞は、複数のT細胞を含む試料中に存在する。例えば、検出されるT細胞は、 $10 \sim 10^9$ 個のT細胞、例えば $10 \sim 10^2$ 個、 $10^2 \sim 10^4$ 個、 $10^4 \sim 10^6$ 個、 $10^6 \sim 10^7$ 個、 $10^7 \sim 10^8$ 個、または $10^8 \sim 10^9$ 個、あるいは 10^9 個超のT細胞を含むサンプル中に存在し得る。

【0238】

HLA/ペプチド結合アッセイ

ある特定のペプチド（例えば、KRASエピトープを含むKRASペプチド）がクラスII HLA（HLA重鎖及び β 2Mポリペプチドを含む）に結合するかどうか、そしてHLA複合体に結合したとき、エピトープをTCRに効果的に提示できるかどうかは、多くの周知の方法のいずれかを用いて判定することができる。アッセイには、結合アッセイ及びT細胞活性化アッセイが含まれ、それらには、細胞ベースの結合アッセイ、生化学的結合アッセイ、T細胞活性化アッセイ、ELISPOTアッセイ、細胞毒性アッセイ、及びペプチド-HLA四量体を用いた抗原特異的T細胞の検出が含まれる。そのようなアッセイは、公開された科学文献ならびに公開されたPCT出願WO2020132138A1に記載されている。この公報の特異的結合アッセイに関する開示は、特に段落[00217]～[00225]を含め、参照により本明細書に明記されたものとして組み込まれる。

20

【0239】

別の具体例として、ペプチド-HLA複合体の多量体（例えば、四量体）が、蛍光タグまたは重金属タグを伴って生成される。この多量体を用いて、フローサイトメトリー（FACS）またはマスサイトメトリー（CyTOF）により、特異的T細胞を同定及び定量することができる。エピトープ特異的T細胞を検出すれば、ペプチド結合HLA分子が抗原特異的T細胞のサブセット上にある特異的TCRに結合できることを示す直接的な証拠が得られる。例えば、Klenerman et al. (2002) Nature Reviews Immunol. 2:263を参照のこと。

30

【0240】

本開示の非限定的態様の具体例

態様セットA

上述した本主題の実施形態を含む態様は、単独で、または1つ以上の他の態様もしくは実施形態と組み合わせ、有益であり得る。前述の説明を限定することなく、本開示の特定の非限定的な態様を以下に示す。本開示を読めば当業者に明らかとなり、個々に番号付けした態様のそれぞれを採用してもよいし、それらを、先行するまたは後続する個々に番号付けした態様のいずれかと組み合わせてもよい。このことは、そのような態様のすべての組み合わせを支持するものであり、以下に明示する態様の組み合わせへの限定を意図するものではない。

40

【0241】

態様1

一本鎖のT細胞調節ポリペプチド（TMP）であって、以下：

50

i) がん細胞上に発現される K R A S エピトープを含む K R A S ペプチドであって、約 4 アミノ酸長～約 25 アミノ酸長である、前記 K R A S ペプチドと；

i i) β 2-ミクログロブリン (β 2 M) ポリペプチドである、第 1 の主要組織適合性複合体 (M H C) ポリペプチドと；

i i i) M H C クラス I 重鎖ポリペプチドである、第 2 の M H C ポリペプチドと；

i v) 1 つ以上の免疫調節ポリペプチドと；

v) 免疫グロブリン (I g) F c ポリペプチドと

を含み、

前記 T M P が、

(a) 剛性ペプチドリinker (任意で、前記 T M P は、前記 I g F c ポリペプチドと前記 1 つ以上の免疫調節ポリペプチドの 1 つとの間に剛性ペプチドリinkerを含む)、及び／または

(b) 2～14 個のアミノ酸を含む短い可動性ペプチドリinker (任意で、前記 T M P は、前記 I g F c ポリペプチドと前記 1 つ以上の免疫調節ポリペプチドの 1 つとの間に短い可動性ペプチドリinkerを含む)

を含み、

任意で、前記 T M P が、1 つ以上の追加のペプチドリinkerを含む、前記 T M P。

【0242】

態様 2

前記 I g F c ポリペプチドが、図 2 A～2 M のいずれか 1 つに示すアミノ酸配列に対して少なくとも 95 % のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、態様 1 に従う T M P。

【0243】

態様 3

前記 I g F c ポリペプチドが、細胞溶解を実質的に誘導せず、任意で、前記 I g F c が、N 2 9 7 A、L 2 3 4 A、L 2 3 5 A、L 2 3 4 F、L 2 3 5 E、及び P 3 3 1 S からなる群から選択される 1 つまたは複数のアミノ酸置換を含む I g G 1 F c ポリペプチドである、態様 1 または態様 2 に従う T M P。

【0244】

態様 4

1 つ以上の鎖内ジスルフィド結合を含む、態様 1～3 のいずれか 1 つに従う T M P。

【0245】

態様 5

前記 β 2 M ポリペプチドと前記 M H C 重鎖ポリペプチドとが、ジスルフィド結合によって結合されており、前記ジスルフィド結合が、前記 β 2 M ポリペプチド中の C y s 残基と前記 M H C 重鎖ポリペプチド中の C y s 残基とを結合するものであり、任意で、前記 β 2 M ポリペプチドのアミノ酸残基 1 2 における C y s が、前記 M H C 重鎖ポリペプチドのアミノ酸残基 2 3 6 における C y s にジスルフィド結合されている、態様 4 に従う T M P。

【0246】

態様 6

前記 β 2-ミクログロブリンポリペプチドが、C y s を含む第 1 のリンカーによって前記 K R A S ペプチドに結合されており、かつジスルフィド結合によって、前記第 1 のリンカーに存在する C y s と前記 M H C 重鎖ポリペプチドに存在する C y s とが結合されており、任意で、前記第 1 のリンカーが、配列 C G G G S (G G G G S) n (配列番号 2 2 0) または配列 G C G G S (G G G G S) n (配列番号 2 1 7) (ここで n は 1～10 の整数であり、例えば、2 または 3 である) を含み、かつジスルフィド結合によって、前記リンカー中の前記 C y s と前記 M H C 重鎖ポリペプチドの T y r-8 4 を置換した C y s とが結合されている、態様 4 または態様 5 に従う T M P。

【0247】

態様 7

10

20

30

40

50

前記MHC重鎖ポリペプチドが、HLA-A*0201ポリペプチド、HLA-A*1101ポリペプチド、HLA-A*3303ポリペプチド、及びHLA-A*2401ポリペプチドからなる群から選択されるHLA-Aポリペプチドに対して少なくとも95%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、態様1～6のいずれか1つに従うTMP。

【0248】

態様8

前記MHC重鎖ポリペプチドが、HLA-EポリペプチドまたはHLA-Gポリペプチドに対して少なくとも95%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、態様1～6のいずれか1つに従うTMP。

【0249】

態様9

前記少なくとも1つの免疫調節ポリペプチドが、IL-2、4-1BBL、CD80、CD86、またはそれらの組み合わせからなる群から選択される活性化免疫調節ポリペプチドの野生型または変異型であり、任意で、前記少なくとも1つの免疫調節ポリペプチドの少なくとも1つが、変異型免疫調節ポリペプチドであり、前記変異型免疫調節ポリペプチドが同族共刺激性ポリペプチドに対し、対応する野生型免疫調節ポリペプチドの同族共刺激性ポリペプチドに対する親和性に比べ、低い親和性を示す、態様1～8のいずれか1つに従うTMP。

【0250】

態様10

前記少なくとも1つの免疫調節ポリペプチドが、IL-2R α 及びIL-2R β に対する結合親和性が低下した変異型IL-2であり、任意で、前記変異型IL-2ポリペプチドが、i) H16A置換及びF42A置換、またはii) H16T置換及びF42A置換を含む、態様9に従うTMP。

【0251】

態様11

前記免疫調節ポリペプチドの2つのコピーを含む、態様9または10に従うTMP。

【0252】

態様12

前記免疫調節ポリペプチドの2つのコピーがタンデムに配置されており、任意で、ペプチドリンカーが前記2つのコピーの間に配置されている、態様11に従うTMP。

【0253】

態様13

前記KRASペプチドが、8アミノ酸長～12アミノ酸長である、態様1～12のいずれか1つに従うTMP。

【0254】

態様14

前記KRASペプチドが、

A) VVGADGVGK (配列番号108)、VVGACGVGK (配列番号109)、VVGAVGVGK (配列番号110)、VVVGADGVGK (配列番号111)、VVVGAVGVGK (配列番号112)、VVVGACGVGK (配列番号113)、VTGADGVGK (配列番号114)、VTGAVGVGK (配列番号115)、VTGACGVGK (配列番号116)、VTVGADGVGK (配列番号117)、VTVGAVGVGK (配列番号118)、及びVTVGACGVGK (配列番号119) (ここで、前記KRASペプチドは、9アミノ酸長もしくは10アミノ酸長、または少なくとも9アミノ酸長もしくは10アミノ酸長である)；

B) VVGAGDVGK (配列番号120)、VVGAGDVGK (配列番号121)、VVVGARGVGK (配列番号122)、及びVVGARGVGK (配列番号123) (ここで、前記KRASペプチドは、9アミノ酸長もしくは10アミノ酸長、または

10

20

30

40

50

9 アミノ酸長もしくは10アミノ酸長である) ;

C) L V V V G A D G V (配列番号124)、L V V V G A V G V (配列番号125)、L V V V G A C G V (配列番号126)、K L V V V G A D G V (配列番号127)、K L V V V G A V G V (配列番号128)、K L V V V G A C G V (配列番号129)、L L V V G A D G V (配列番号130)、L L V V G A V G V (配列番号131)、L L V V G A C G V (配列番号132)、F L V V V G A D G V (配列番号133)、F L V V V G A V G V (配列番号134)、及びF L V V V G A C G V (配列番号135) (ここで、前記K R A S ペプチドは、9アミノ酸長もしくは10アミノ酸長、または9アミノ酸長もしくは10アミノ酸長である) ;

D) K L V V V G A G D V (配列番号136) 及びK L V V V G A R G V (配列番号137) (ここで、前記K R A S ペプチドは、9アミノ酸長または10アミノ酸長である) ;

E) G A G D V G K S A L (配列番号138)、A G D V G K S A L (配列番号139)、D V G K S A L T I (配列番号140)、G A V G V G K S A L (配列番号141)、A V G V G K S A L (配列番号142)、Y K L V V V G A V (配列番号143)、A R G V G K S A L (配列番号144)、G A R G V G K S A L (配列番号145)、E Y K L V V V G A R (配列番号146)、R G V G K S A L T I (配列番号147)、L V V V G A R G V (配列番号148)、G A D G V G K S A L (配列番号149)、A C G V G K S A L (配列番号150)、及びG A C G V G K S A L (配列番号151) (ここで、前記K R A S ペプチドは、9アミノ酸長または10アミノ酸長である) ; ならびに

F) V V G A V G V G K (配列番号110)、V V V G A V G V G K (配列番号112)、V G A V G V G K S (配列番号152)、V G A V G V G K S A (配列番号153)、A V G V G K S A L (配列番号142)、A V G V G K S A L T (配列番号154)、G A V G V G K S A L (配列番号141)、G A V G V G K S A (配列番号155)、L V V V G A V G V G (配列番号156)、L V V V G A V G V (配列番号125)、K L V V V G A V G V (配列番号128)、及びK L V V V G A V G (配列番号157) (ここで、前記K R A S ペプチドは、9アミノ酸長または10アミノ酸長である) からなる群から選択される配列を含む、態様1~13のいずれかに従うTMP。

【0255】

態様15

A) 前記K R A S ペプチドが、K L V V V G A D G V (配列番号127) であり、かつ前記M H C 重鎖ポリペプチドが、H L A - A * 0 2 0 1 ポリペプチドに対して少なくとも95%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む ; または

B) 前記K R A S ペプチドが、V V V G A D G V G K (配列番号111) またはV V G A V G V G K V (配列番号110) であり、かつ前記M H C 重鎖ポリペプチドがH L A - A 1 1 * 0 1 ポリペプチドに対して少なくとも95%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、

態様1~13のいずれかに従うT細胞調節ポリペプチド。

【0256】

態様16

N末端からC末端への順に、

i) 前記K R A S ペプチド、

i i) 任意であるペプチドリンカー、

i i i) 前記β 2 Mポリペプチド、

i v) 任意であるペプチドリンカー、

v) 前記M H C クラスI 重鎖ポリペプチド、

v i) 任意であるペプチドリンカー、

v i i) I g F c ポリペプチド、

v i i i) 剛性ペプチドリンカーまたは短い可動性ペプチドリンカー、及び

i x) 前記1つ以上の免疫調節ポリペプチド

を含み、

任意で、2つ以上の免疫調節ポリペプチドが存在する場合、前記2つ以上の免疫調節ポリペプチドのそれぞれの間にペプチドリンカーが配置されている、態様1～15のいずれか1つに従うTMP。

【0257】

態様17

N末端からC末端への順に、

- i) 前記KRASペプチド、
- ii) 可動性ペプチドリンカー、
- iii) 前記 β 2Mポリペプチド、
- iv) 可動性ペプチドリンカー、
- v) 前記MHCクラスI重鎖ポリペプチド、
- vi) 剛性ペプチドリンカーまたは短い可動性ペプチドリンカー、
- vii) 前記少なくとも1つの免疫調節ポリペプチドの第1のコピー、
- viii) 可動性ペプチドリンカー、及び
- ix) 前記少なくとも1つの免疫調節ポリペプチドの第2のコピー

10

を含み、

任意で、前記KRASペプチドと前記 β 2Mポリペプチドとの間にある前記ペプチドリンカーが、システインを含む、態様16に従うTMP。

【0258】

20

態様18

N末端からC末端への順に、

- i) 前記KRASペプチド、
- ii) 可動性ペプチドリンカー、
- iii) 前記 β 2Mポリペプチド、
- iv) 可動性ペプチドリンカー、
- v) 前記MHCクラスI重鎖ポリペプチド、
- vi) 剛性ペプチドリンカーまたは短い可動性ペプチドリンカー、
- vii) 前記少なくとも1つの免疫調節ポリペプチドの第1のコピー、
- viii) 剛性ペプチドリンカーまたは短い可動性ペプチドリンカー、及び
- ix) 前記少なくとも1つの免疫調節ポリペプチドの第2のコピー

30

を含み、

任意で、前記KRASペプチドと前記 β 2Mポリペプチドとの間にある前記ペプチドリンカーが、システインを含む、態様16に従うTMP。

【0259】

態様19

前記少なくとも1つの免疫調節ポリペプチドの第1のコピー及び第2のコピーが、IL-2R α 及びIL-2R β に対する結合親和性が低下した変異型IL-2であり、任意で、前記変異型IL-2ポリペプチドが、i) H16A置換及びF42A置換、またはii) H16T置換及びF42A置換を含む、態様17または態様18に従うTMP。

40

【0260】

態様20

N末端からC末端への順に、

- i) 前記KRASペプチド、
- ii) 任意であるペプチドリンカー、
- iii) 前記 β 2Mポリペプチド、
- iv) 任意であるペプチドリンカー、
- v) 前記MHCクラスI重鎖ポリペプチド、
- vi) 任意であるペプチドリンカー、
- vii) 前記1つ以上の免疫調節ポリペプチド、

50

v i i i) 前記剛性ペプチドリンカーまたは短い可動性ペプチドリンカー、及び
i x) I g F c ポリペプチド

を含み、

任意で、前記 K R A S ペプチドと前記 β 2 M ポリペプチドとの間にある前記ペプチドリンカーが、システインを含む、態様 1 ~ 15 のいずれか 1 つに従う T M P。

【0261】

態様 2 1

前記任意である 1 つ以上の追加のペプチドリンカーの各々が、それが存在する場合、以下：

i) C G G G S (G G G G S) n (配列番号 2 2 0) (ここで n は 1 ~ 1 0 の整数である) ;

i i) G C G G S (G G G G S) n (配列番号 2 1 7) (ここで n は 1 ~ 1 0 の整数である) ;

i i i) (G G G G S) n (G C G G S) (配列番号 2 2 8) (ここで n は 1 ~ 1 0 の整数である) ;

i v) (G G G G S) n (配列番号 2 3 5) (ここで n は 1 ~ 1 0 の整数である) ; 及び

v) A A A G G (配列番号 1 9 2)

からなる群から独立して選択される、態様 1 ~ 2 0 のいずれか 1 つに従う T M P。

【0262】

態様 2 2

前記任意である 1 つ以上の追加のペプチドリンカーの各々が、それが存在する場合、以下：

i) C G G G S (G G G G S) n (配列番号 2 2 0) (ここで n は 2、3、または 4 である) ;

i i) G C G G S (G G G G S) n (配列番号 2 1 7) (ここで n は 2、3、または 4 である) ;

i i i) (G G G G S) n (G C G G S) (配列番号 2 2 8) (ここで n は 2、3、または 4 である) ;

i v) (G G G G S) n (配列番号 1 8 0) (ここで n は 2、3、4、または 7 である) ; 及び

v) A A A G G (配列番号 1 9 2)

からなる群から独立して選択される、態様 1 ~ 2 0 のいずれか 1 つに従う T M P。

【0263】

態様 2 3

前記 T M P が、少なくとも 1 つの剛性ペプチドリンカーを含み、

各剛性ペプチドリンカーが、以下：

i) (A P) n (配列番号 2 4 6) (ここで n は 1 ~ 1 0 の整数である) ;

i i) (E P) n (配列番号 2 4 7) (ここで n は 1 ~ 1 0 の整数である) ;

i i i) (K P) n (配列番号 2 4 8) (ここで n は 1 ~ 1 0 の整数である) ; 及び

i v) E A A A K (配列番号 1 9 4) を含むペプチド

からなる群から独立して選択される、態様 1 ~ 2 2 のいずれか 1 つに従う T M P。

【0264】

態様 2 4

前記 T M P が、少なくとも 1 つの剛性ペプチドリンカーを含み、

各剛性ペプチドリンカーが、以下：

i) (A P) n (配列番号 2 0 3) (ここで n は 2 ~ 6 である) ;

i i) (E P) n (配列番号 2 1 3) (ここで n は 2 ~ 6 である) ;

i i i) (K P) n (配列番号 2 0 8) (ここで n は 2 ~ 6 である) ; 及び

i v) A (E A A A K) n A (配列番号 2 0 0) (ここで n は 1 または 2 である)

からなる群から独立して選択される、態様 1 ～ 22 のいずれか 1 つに従う TMP。

【0265】

態様 25

a) 前記 β 2 M ポリペプチドが、配列 CGGGG S (GGGGG S) n (配列番号 220) または配列 GCGGG S (GGGGG S) n (配列番号 217) (ここで n は 1 ～ 10 の整数であり、任意で n は 2 または 3 である) を含む第 1 のリンカーによって前記 KRAS ペプチドに結合されており；

b) 前記 MHC 重鎖ポリペプチドが、残基 84 の Cys 及び残基 236 の Cys を含み；

c) 前記 β 2 M ポリペプチドが、残基 12 の Cys を含み；

d) 前記 β 2 M ポリペプチドのアミノ酸残基 12 における前記 Cys が、前記 MHC 重鎖ポリペプチドのアミノ酸残基 236 における Cys にジスルフィド結合されており；

e) ジスルフィド結合によって、前記 KRAS ペプチドと前記 β 2 M ポリペプチドとの間にある前記リンカーの前記 Cys が、前記 MHC 重鎖ポリペプチドの Tyr 84 を置換した Cys に結合されており；

f) 前記 β 2 M ポリペプチドが、(GGGGG S) n リンカー (配列番号 235) (ここで n は 1、2、3、4、5、6、7、8、9、または 10 であり、任意で n は 3 または 7 である) によって前記 MHC 重鎖ポリペプチドに結合されており；

g) 前記 MHC 重鎖ポリペプチドが、HLA-A*0201 ポリペプチド、HLA-A*1101 ポリペプチド、HLA-A*3303 ポリペプチド、HLA-A*2401 ポリペプチド、HLA-E ポリペプチド、及び HLA-G ポリペプチドからなる群から選択される HLA-A ポリペプチドに対して少なくとも 95% のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み；

h) 前記 TMP が、2 つの免疫調節ポリペプチドを含み、前記 2 つの免疫調節ポリペプチドが、同一であり、タンデムに配置されており、かつ変異型 IL-2 を含み、前記変異型 IL-2 が、i) H16A 置換及び F42A 置換、または ii) H16T 置換及び F42A 置換を含み；かつ

i) 前記 TMP が、少なくとも 1 つの剛性ペプチドリinkerを含み、前記少なくとも 1 つの剛性ペプチドリinkerが、i) (AP) n (配列番号 246) (ここで n は 1 ～ 10 の整数である)、ii) (EP) n (配列番号 247) (ここで n は 1 ～ 10 の整数であり、任意で n は 2 ～ 6 である)、iii) (KP) n (配列番号 248) (ここで n は 1 ～ 10 の整数である)、及び iv) EAAAK (配列番号 194) を含むペプチドからなる群から選択される、

態様 1 に従う TMP。

【0266】

態様 26

a) 前記 β 2 M ポリペプチドが、配列 GCGGG S (GGGGG S) n (配列番号 218) (ここで n は 2 である) を含む第 1 のリンカーによって前記 KRAS ペプチドに結合されており；

f) 前記 β 2 M ポリペプチドが、(GGGGG S) n (配列番号 253) (ここで n は 3 または 7 である) リンカーによって前記 MHC 重鎖ポリペプチドに結合されており；

g) 前記 MHC 重鎖ポリペプチドが、HLA-A*1101 ポリペプチドに対して少なくとも 95% のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み；

h) 前記 TMP が、2 つの免疫調節ポリペプチドを含み、前記 2 つの免疫調節ポリペプチドが、同一であり、タンデムに配置されており、かつ H16A 置換及び F42A 置換を含む変異型 IL-2 を含み、かつ前記 2 つの免疫調節ポリペプチドが、ペプチドリinkerによって結合されており；かつ

i) 前記少なくとも 1 つの剛性ペプチドリinkerが、アミノ酸配列 (AP) n (ここで n は 1 ～ 10 の整数であり、任意で n は 2 ～ 6 である) を含む、

態様 25 に従う TMP。

【0267】

態様27

図14A～14L及び図14N～14Vのいずれか1つに示すアミノ酸配列を含む、態様1に従うTMP。

【0268】

態様28

前記TMPが、図16A～16Dのいずれか1つに示すアミノ酸配列を含み、

(X)が、以下：

- i) (AP)n (配列番号246) (ここでnは1～10の整数である)；
- ii) (EP)n (配列番号247) (ここでnは1～10の整数である)；
- iii) (KP)n (配列番号248) (ここでnは1～10の整数である)；及び
- iv) EAAAK (配列番号194)を含むペプチド

からなる群から選択される、態様1に従うTMP。

【0269】

態様29

(X)が、以下：

- i) (AP)n (ここでnは2～6である) (配列番号：203)；
- ii) (EP)n (ここでnは2～6である) (配列番号213)；
- iii) (KP)n (ここでnは2～6である) (配列番号208)；及び
- iv) A(EAAAK)nA (配列番号200) (ここでnは1または2である)

からなる群から選択される、態様28に従うTMP。

【0270】

態様30

前記TMPが、少なくとも1つの短い可動性ペプチドリンカーを含み、

各短い可動性ペプチドリンカーが、2～4個、2～5個、3～6個、4～8個、5～10個、及び10～14個からなる群から選択される数のアミノ酸を含む可動性ペプチドリンカーからなる群から独立して選択される、態様1～22のいずれか1つに従うTMP。

【0271】

態様31

前記短い可動性ペプチドリンカーが、2～4個、2～5個、3～6個、及び4～8個からなる群から選択される数のアミノ酸を含み、任意で、前記短い可動性ペプチドリンカーがGGSである、態様30に従うTMP。

【0272】

態様32

a) 前記β2Mポリペプチドが、配列CGGGS (GGGGS)n (配列番号220) または配列GCGGS (GGGGS)n (配列番号217) (ここでnは1～10の整数であり、任意でnは2または3である)を含む第1のリンカーによって前記KRASペプチドに結合されており；

b) 前記MHC重鎖ポリペプチドが、残基84のCys及び残基236のCysを含み；

c) 前記β2Mポリペプチドが、残基12のCysを含み；

d) 前記β2Mポリペプチドのアミノ酸残基12における前記Cysが、前記MHC重鎖ポリペプチドのアミノ酸残基236におけるCysにジスルフィド結合されており；

e) ジスルフィド結合によって、前記KRASペプチドと前記β2Mポリペプチドとの間にある前記リンカーの前記Cysが、前記MHC重鎖ポリペプチドのTyr84を置換したCysに結合されており；

f) 前記β2Mポリペプチドが、(GGGGS)n (配列番号235) (ここでnは1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10であり、任意でnは3または7である) リンカーによって前記MHC重鎖ポリペプチドに結合されており；

10

20

30

40

50

g) 前記MHC重鎖ポリペプチドが、HLA-A*0201ポリペプチド、HLA-A*1101ポリペプチド、HLA-A*3303ポリペプチド、HLA-A*2401ポリペプチド、HLA-Eポリペプチド、及びHLA-Gポリペプチドからなる群から選択されるHLA-Aポリペプチドに対して少なくとも95%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み；

h) 前記TMPが、2つの免疫調節ポリペプチドを含み、前記2つの免疫調節ポリペプチドが、同一であり、タンデムに配置されており、かつ変異型IL-2を含み、前記変異型IL-2が、i) H16A置換及びF42A置換、またはii) H16T置換及びF42A置換を含む、

態様30または31に従うTMP。

10

【0273】

態様33

a) 前記β2Mポリペプチドが、配列GCGGS (GGGS) n (配列番号218) (ここでnは2である) を含む第1のリンカーによって前記KRASペプチドに結合されており；

f) 前記β2Mポリペプチドが、(GGGS) n (配列番号253) (ここでnは3または7である) リンカーによって前記MHC重鎖ポリペプチドに結合されており；

g) 前記MHC重鎖ポリペプチドが、HLA-A*1101ポリペプチドに対して少なくとも95%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み；

h) 前記TMPが、2つの免疫調節ポリペプチドを含み、前記2つの免疫調節ポリペプチドが、同一であり、タンデムに配置されており、かつH16A置換及びF42A置換を有する変異型IL-2を含み、かつ前記2つの免疫調節ポリペプチドが、ペプチドリナーによって結合されている、

20

態様32に従うTMP。

【0274】

態様34

態様1～33のいずれか1つに従う第1及び第2のTMPを含むホモ二量体であって、

前記第1及び第2のTMPが、同一であり、かつ前記第1及び第2のTMPのIgFcポリペプチド間にある1つ以上のジスルフィド結合によって共有結合されている、前記ホモ二量体。

30

【0275】

態様35

態様1～33のいずれか1つに従う第1及び第2のTMPを含むヘテロ二量体であって、

前記第1及び第2のTMPが、同一ではなく、かつ1つ以上の共有結合によって結合されている、

前記ヘテロ二量体。

【0276】

態様36

態様1～33のいずれか1つに従うTMPをコードするヌクレオチド配列を含む、核酸。

40

【0277】

態様37

態様36に従う核酸を含む、組換え発現ベクター。

【0278】

態様38

態様36に従う核酸または態様37に従う組換え発現ベクターで遺伝子改変された、細胞。

【0279】

態様39

50

a) 態様 1 ~ 3 3 のいずれか 1 つに従う T M P、態様 3 4 に従うホモ二量体、または態様 3 5 に従うヘテロ二量体と、

b) 薬学的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物。

【0280】

態様 4 0

態様 1 ~ 3 3 のいずれか 1 つに従う T M P、態様 3 4 に従うホモ二量体、または態様 3 5 に従うヘテロ二量体を製造する方法であって、

細胞培養培地中で態様 3 8 に従う細胞をインビトロで培養する段階を含む、前記方法。

10

【0281】

態様 4 1

K R A S ペプチドエピトープに特異的な T 細胞の活性を選択的に調節する方法であって、

前記 T 細胞に態様 1 ~ 3 3 のいずれか 1 つに従う T 細胞調節ポリペプチド、態様 3 4 に従うホモ二量体、または態様 3 5 に従うヘテロ二量体を接触させる段階を含み、

前記接触によって、前記エピトープ特異的 T 細胞の活性を選択的に調節する、前記方法。

【0282】

態様 4 2

K R A S に関連するがんを有する患者において前記がんを治療する方法であって、

態様 1 ~ 3 3 のいずれか 1 つに従う T M P、態様 3 4 に従うホモ二量体、または態様 3 5 に従うヘテロ二量体を含む医薬組成物の有効量を前記患者に投与する段階を含む、前記方法。

20

【0283】

態様 4 3

前記患者に 1 つ以上の免疫チェックポイント阻害薬を共に投与する段階をさらに含む、態様 4 2 に従う方法。

【0284】

態様 4 4

前記免疫チェックポイント阻害薬が、P D - L 1、P D - 1、または C T L A 4 に特異的な抗体であり、任意で、前記免疫チェックポイント阻害薬が、ニボルマブ、トレメリムマブ、ペムブロリズマブ、イビリムマブ、セミプリマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、チスレリズマブ、デュルバルマブ、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される、態様 4 3 に従う方法。

30

【0285】

態様 4 5

T 細胞調節ポリペプチド (T M P) の熱安定性を向上させる方法であって、

前記 T M P が、以下：

i) がん細胞上に発現される K R A S エピトープを含む K R A S ペプチドであって、約 4 アミノ酸長 ~ 約 2 5 アミノ酸長である、前記 K R A S と；

i i) β 2 - ミクログロブリン (β 2 M) ポリペプチドである、第一の主要組織適合性複合体 (M H C) ポリペプチドと；

i i i) M H C クラス I 重鎖ポリペプチドである、第 2 の M H C ポリペプチドと；

i v) 1 つ以上の免疫調節ポリペプチド (M O D) と；

v) 免疫グロブリン (I g) F c ポリペプチドと

を含み、

前記 T M P が 1 つまたは複数の配置 2 の M O D を含む場合、前記方法が、(i) 前記 M H C クラス I 重鎖ポリペプチドと M O D との間、及び (i i) 前記 I g F c ポリペプチド

40

50

とMODとの間のいずれか1つ以上の間に、剛性ペプチドリンカーまたは短い可動性リンカーを配置することを含み、任意で、2つ以上のMODが存在する場合、前記2つ以上のMODの少なくとも2つの間に剛性ペプチドリンカーまたは短い可動性リンカーを配置することを含み、かつ

前記TMPが1つまたは複数の配置3のMODを含む場合、前記方法が、前記IgFcポリペプチドとMODとの間に、剛性ペプチドリンカーまたは短い可動性リンカーを配置することを含み、任意で、2つ以上のMODが存在する場合、前記2つ以上のMODの少なくとも2つの間に剛性ペプチドリンカーまたは短い可動性リンカーを配置することを含む、前記方法。

【0286】

態様46

各剛性ペプチドリンカーが、以下：

- i) (AP)n (配列番号246) (ここでnは1～10の整数である)；
- ii) (EP)n (配列番号247) (ここでnは1～10の整数である)；
- iii) (KP)n (配列番号248) (ここでnは1～10の整数である)；及び
- iv) EAAAK (配列番号194)を含むペプチド

からなる群から独立して選択される、態様45に従う方法。

【0287】

態様47

前記TMPが、少なくとも1つの剛性ペプチドリンカーを含み、

各剛性ペプチドリンカーが、以下：

- i) (AP)n (配列番号203) (ここでnは2～6である)；
- ii) (EP)n (配列番号213) (ここでnは2～6である)；
- iii) (KP)n (配列番号208) (ここでnは2～6である)；及び
- iv) A(EAAAK)nA (配列番号200) (ここでnは1または2である)

からなる群から独立して選択される、態様45に従う方法。

【0288】

態様48

各短い可動性ペプチドリンカーが、2～4個、2～5個、3～6個、4～8個、5～10個、及び10～14個からなる群から選択される数のアミノ酸を含む可動性ペプチドリンカーからなる群から独立して選択される、態様45に従う方法。

【0289】

態様49

各短い可動性ペプチドリンカーが、2～4個のアミノ酸、2～5個のアミノ酸、3～6個のアミノ酸、及び4～8個のアミノ酸からなる群から独立して選択され、任意で、前記短い可動性ペプチドリンカーがGGSである、態様45に従う方法。

【0290】

態様セットB

上述した本主題の実施形態を含む態様は、単独で、または1つ以上の他の態様もしくは実施形態と組み合わせて、有益であり得る。前述の説明を限定することなく、本開示の特定の非限定的な態様を以下に示す。本開示を読めば当業者に明らかとなり、個々に番号付けした態様のそれぞれを採用してもよいし、それらを、先行するまたは後続する個々に番号付けした態様のいずれかと組み合わせてもよい。このことは、そのような態様のすべての組み合わせを支持するものであり、以下に明示する態様の組み合わせへの限定を意図するものではない。

【0291】

態様1

一本鎖のT細胞調節ポリペプチド(TMP)であって、以下：

- i) がん細胞上に発現されるKRASエピトープを含むKRASペプチドであって、約7アミノ酸長～約16アミノ酸長であり、任意で、8アミノ酸長～12アミノ酸長である

、前記 K R A S ペプチドと；

i i) β 2-ミクログロブリン (β 2 M) ポリペプチドである、第 1 の主要組織適合性複合体 (M H C) ポリペプチドと；

i i i) M H C クラス I 重鎖ポリペプチドである、第 2 の M H C ポリペプチドと；

i v) 1 つ以上の免疫調節ポリペプチドと；

v) 免疫グロブリン (I g) F c ポリペプチドと

を含み、

前記 T M P が、

(a) 少なくとも 1 つの剛性ペプチドリンカーを含み、任意で、前記 T M P が、前記 I g F c ポリペプチドと前記 1 つ以上の免疫調節ポリペプチドの 1 つとの間に剛性ペプチドリンカーを含み、かつ／または

(b) 2 ～ 1 4 個のアミノ酸を含む少なくとも 1 つの短い可動性ペプチドリンカーを含み、任意で、前記 T M P が、前記 I g F c ポリペプチドと前記 1 つ以上の免疫調節ポリペプチドの 1 つとの間に短い可動性ペプチドリンカーを含み、

任意で、前記 T M P が、1 つ以上の追加のペプチドリンカーを含む、前記 T M P。

【0 2 9 2】

態様 2

前記 I g F c ポリペプチドが、図 2 A ～ 2 M のいずれか 1 つに示すアミノ酸配列に対して少なくとも約 9 5 % のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、態様 1 に従う T M P。

【0 2 9 3】

態様 3

前記 I g F c ポリペプチドが、細胞溶解を実質的に誘導せず、任意で、前記 I g F c が、N 2 9 7 A、L 2 3 4 A、L 2 3 5 A、L 2 3 4 F、L 2 3 5 E、及び P 3 3 1 S からなる群から選択される 1 つまたは複数のアミノ酸置換を含む I g G 1 F c ポリペプチドである、態様 2 に従う T M P。

【0 2 9 4】

態様 4

1 つ以上の鎖内ジスルフィド結合を含む、態様 1 に従う T M P。

【0 2 9 5】

態様 5

(a) 前記 β 2 M ポリペプチドと前記 M H C 重鎖ポリペプチドとが、ジスルフィド結合によって結合されており、前記ジスルフィド結合が、前記 β 2 M ポリペプチド中の C y s 残基と前記 M H C 重鎖ポリペプチド中の C y s 残基とを結合するものであり、任意で、前記 β 2 M ポリペプチドのアミノ酸残基 1 2 における C y s が、前記 M H C 重鎖ポリペプチドのアミノ酸残基 2 3 6 における C y s にジスルフィド結合されており；

(b) 前記 β 2-ミクログロブリンポリペプチドが、C y s を含む第 1 のリンカーによって前記ペプチドに結合されており、かつジスルフィド結合によって、前記第 1 のリンカーに存在する C y s が、前記 M H C 重鎖ポリペプチドに存在する C y s に結合されており、任意で、前記第 1 のリンカーが、配列 C G G G S (G G G G S) n (配列番号 2 2 0) または配列 G C G G S (G G G G S) n (配列番号 2 1 7) (ここで n は 1 ～ 1 0 の整数であり、例えば 2 または 3 である) を含み、かつジスルフィド結合によって、前記リンカー中の前記 C y s が、前記 M H C 重鎖ポリペプチドの T y r 8 4 を置換した C y s に結合されており；または

(c) 前記 β 2 M ポリペプチドと前記 M H C 重鎖ポリペプチドとが、ジスルフィド結合によって結合されており、前記ジスルフィド結合が、前記 β 2 M ポリペプチド中の C y s 残基と前記 M H C 重鎖ポリペプチド中の C y s 残基とを結合するものであり、任意で、前記 β 2 M ポリペプチドのアミノ酸残基 1 2 における C y s が、前記 M H C 重鎖ポリペプチドのアミノ酸残基 2 3 6 における C y s にジスルフィド結合されており、前記 β 2-ミクログロブリンポリペプチドが、C y s を含む第 1 のリンカーによって前記ペプチドに結合

10

20

30

40

50

されており、かつジスルフィド結合によって、前記第1のリンカーに存在するCysが前記MHC重鎖ポリペプチドに存在するCysに結合されており、任意で、前記第1のリンカーが配列CGGGS (GGGGS) n (配列番号220) または配列GCGGS (GGGGS) n (配列番号217) (ここでnは1~10の整数であり、例えば2または3である) を含み、かつジスルフィド結合によって、前記リンカー中の前記Cysが、前記MHC重鎖ポリペプチドのTyr84を置換したCysに結合されている、
態様4に従うTMP。

【0296】

態様6

前記MHC重鎖ポリペプチドが、HLA-A*0201ポリペプチド、HLA-A*1101ポリペプチド、HLA-A*3303ポリペプチド、及びHLA-A*2401ポリペプチドからなる群から選択されるHLA-Aポリペプチドに対して少なくとも95%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、態様1に従うTMP。

10

【0297】

態様7

前記MHC重鎖ポリペプチドが、HLA-EポリペプチドまたはHLA-Gポリペプチドに対して少なくとも95%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、態様1に従うTMP。

【0298】

態様8

前記少なくとも1つの免疫調節ポリペプチドが、IL-2ポリペプチド、4-1BB Lポリペプチド、CD80ポリペプチド、CD86ポリペプチド、またはそれらの組み合わせからなる群から選択される活性化免疫調節ポリペプチドの野生型または変異型であり、任意で、前記少なくとも1つの免疫調節ポリペプチドの少なくとも1つが、変異型免疫調節ポリペプチドであり、前記変異型免疫調節ポリペプチドが同族共刺激性ポリペプチドに対し、対応する野生型免疫調節ポリペプチドの同族共刺激性ポリペプチドに対する親和性に比べ、低い親和性を示す、態様1に従うTMP。

20

【0299】

態様9

前記少なくとも1つの免疫調節ポリペプチドが、IL-2R α 及びIL-2R β に対する結合親和性が低下した変異型IL-2であり、任意で、前記変異型IL-2ポリペプチドが、i) H16A置換及びF42A置換、またはii) H16T置換及びF42A置換を含む、態様8に従うTMP。

30

【0300】

態様10

前記KRASペプチドが、

A) VVGADGVGK (配列番号108)、VVGACGVGK (配列番号109)、VVGAVGVGK (配列番号110)、VVVGADGVGK (配列番号111)、VVVGAVGVGK (配列番号112)、VVVGACGVGK (配列番号113)、VTGADGVGK (配列番号114)、VTGAVGVGK (配列番号115)、VTGACGVGK (配列番号116)、VTVGADGVGK (配列番号117)、VTVGAVGVGK (配列番号118)、及びVTVGACGVGK (配列番号119) (ここで、前記KRASペプチドは、9アミノ酸長もしくは10アミノ酸長、または少なくとも9アミノ酸長もしくは10アミノ酸長である) ;

40

B) VVGAGDVGK (配列番号120)、VVGAGDVGK (配列番号121)、VVVGARGVGK (配列番号122)、及びVVVGARGVGK (配列番号123) (ここで、前記KRASペプチドは、9アミノ酸長もしくは10アミノ酸長、または9アミノ酸長もしくは10アミノ酸長である) ;

C) LVVVGADGV (配列番号124)、LVVVGAVGV (配列番号125)、LVVVGACGV (配列番号126)、KLVVVGADGV (配列番号127)、

50

K L V V V G A V G V (配列番号 128)、K L V V V G A C G V (配列番号 129)、
L L V V G A D G V (配列番号 130)、L L V V G A V G V (配列番号 131)、L L
V V G A C G V (配列番号 132)、F L V V V G A D G V (配列番号 133)、F L V
V V G A V G V (配列番号 134)、及び F L V V V G A C G V (配列番号 135) (こ
こで、前記 K R A S ペプチドは、9 アミノ酸長もしくは 10 アミノ酸長、または 9 アミノ
酸長もしくは 10 アミノ酸長である) ;

D) K L V V V G A G D V (配列番号 136) 及び K L V V V G A R G V (配列番号 1
37) (ここで、前記 K R A S ペプチドは、9 アミノ酸長または 10 アミノ酸長である)
;

E) G A G D V G K S A L (配列番号 138)、A G D V G K S A L (配列番号 139
)、D V G K S A L T I (配列番号 140)、G A V G V G K S A L (配列番号 141)
、A V G V G K S A L (配列番号 142)、Y K L V V V G A V (配列番号 143)、A
R G V G K S A L (配列番号 144)、G A R G V G K S A L (配列番号 145)、E Y
K L V V V G A R (配列番号 146)、R G V G K S A L T I (配列番号 147)、L V
V V G A R G V (配列番号 148)、G A D G V G K S A L (配列番号 149)、A C G
V G K S A L (配列番号 150)、及び G A C G V G K S A L (配列番号 151) (こ
こで、前記 K R A S ペプチドは、9 アミノ酸長または 10 アミノ酸長である) ; ならびに

F) V V G A V G V G K (配列番号 110)、V V V G A V G V G K (配列番号 112
)、V G A V G V G K S (配列番号 152)、V G A V G V G K S A (配列番号 153)
、A V G V G K S A L (配列番号 142)、A V G V G K S A L T (配列番号 154)、
G A V G V G K S A L (配列番号 141)、G A V G V G K S A (配列番号 155)、L
V V V G A V G V G (配列番号 156)、L V V V G A V G V (配列番号 125)、K L
V V V G A V G V (配列番号 128)、及び K L V V V G A V G (配列番号 157) (こ
こで、前記 K R A S ペプチドは、9 アミノ酸長または 10 アミノ酸長である)

からなる群から選択される配列を含む、態様 1 に従う T M P。

【0301】

態様 11

A) 前記 K R A S ペプチドが、K L V V V G A D G V (配列番号 127) であり、かつ
前記 M H C 重鎖ポリペプチドが、H L A - A * 0201 ポリペプチドに対して少なくとも
95% のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む ; または

B) 前記 K R A S ペプチドが、V V V G A D G V G K (配列番号 111) または V V G
A V G V G K (配列番号 110) であり、かつ前記 M H C 重鎖ポリペプチドが、H L A -
A 11 * 01 ポリペプチドに対して少なくとも 95% のアミノ酸配列同一性を有するアミ
ノ酸配列を含む、

態様 1 に従う T 細胞調節ポリペプチド。

【0302】

態様 12

N 末端から C 末端への順に、

i) 前記 K R A S ペプチド、

i i) 任意であるペプチドリンカー、

i i i) 前記 β 2 M ポリペプチド、

i v) 任意であるペプチドリンカー、

v) 前記 M H C クラス I 重鎖ポリペプチド、

v i) 任意であるペプチドリンカー、

v i i) I g F c ポリペプチド、

v i i i) 剛性ペプチドリンカーまたは短い可動性ペプチドリンカー、及び

i x) 前記 1 つ以上の免疫調節ポリペプチド

を含み、

任意で、2 つ以上の免疫調節ポリペプチドが存在する場合、前記 2 つ以上の免疫調節ポ
リペプチドのそれぞれの間にペプチドリンカーが配置されている ; または、

N末端からC末端への順に、

- i) 前記KRASペプチド、
- ii) 可動性ペプチドリンカー、
- iii) 前記 β 2Mポリペプチド、
- iv) 可動性ペプチドリンカー、
- v) 前記MHCクラスI重鎖ポリペプチド、
- vi) 可動性ペプチドリンカー、
- vii) 前記IgFcポリペプチド、
- viii) 剛性ペプチドリンカーまたは短い可動性ペプチドリンカー、
- ix) 前記少なくとも1つの免疫調節ポリペプチドの第1のコピー、
- x) ペプチドリンカー、及び
- xi) 前記少なくとも1つの免疫調節ポリペプチドの第2のコピー

10

を含み、

任意で、前記KRASペプチドと前記 β 2Mポリペプチドとの間にある前記ペプチドリンカーが、システインを含む；または、

N末端からC末端への順に、

- i) 前記KRASペプチド、
- ii) 可動性ペプチドリンカー、
- iii) 前記 β 2Mポリペプチド、
- iv) 可動性ペプチドリンカー、
- v) 前記MHCクラスI重鎖ポリペプチド、
- vi) 剛性ペプチドリンカーまたは短い可動性ペプチドリンカー、
- vii) 前記少なくとも1つの免疫調節ポリペプチドの第1のコピー、
- viii) 剛性ペプチドリンカーまたは短い可動性ペプチドリンカー、
- ix) 前記少なくとも1つの免疫調節ポリペプチドの第2のコピー、
- x) ペプチドリンカー、及び
- xi) 前記IgFcポリペプチド

20

を含み、

任意で、前記KRASペプチドと前記 β 2Mポリペプチドとの間にある前記ペプチドリンカーが、システインを含む；または、

N末端からC末端への順に、

- i) 前記KRASペプチド、
- ii) 任意であるペプチドリンカー、
- iii) 前記 β 2Mポリペプチド、
- iv) 任意であるペプチドリンカー、
- v) 前記MHCクラスI重鎖ポリペプチド、
- vi) 任意であるペプチドリンカー、
- vii) 前記1つ以上の免疫調節ポリペプチド、
- viii) 前記剛性ペプチドリンカーまたは短い可動性ペプチドリンカー、及び
- ix) IgFcポリペプチド

30

を含み、

任意で、前記KRASペプチドと前記 β 2Mポリペプチドとの間にある前記ペプチドリンカーが、システインを含み、任意で、2つ以上の免疫調節ポリペプチドが存在する場合、前記2つ以上の免疫調節ポリペプチドのそれぞれの間にペプチドリンカーが配置されている、

態様1に従うTMP。

【0303】

態様13

前記任意である1つ以上の追加のペプチドリンカーの各々が、それが存在する場合、以下：

40

50

i) C G G G S (G G G G S) n (配列番号 2 2 0) (ここで n は 1 ~ 1 0 の整数であり、任意で n は 2、3、または 4 である) ;

i i) G C G G S (G G G G S) n (配列番号 2 1 7) (ここで n は 1 ~ 1 0 の整数であり、任意で n は 2、3、または 4 である) ;

i i i) (G G G G S) n (G C G G S) (ここで n は 1 ~ 1 0 の整数であり、任意で n は 2、3、または 4 である) ;

i v) (G G G G S) n (ここで n は 1 ~ 1 0 の整数であり、任意で n は 2、3、4、または 7 である) ; 及び

v) A A A G G

からなる群から独立して選択される、態様 1 に従う T M P。

10

【 0 3 0 4 】

態様 1 4

前記 T M P が、少なくとも 1 つの剛性ペプチドリンカーを含み、

各剛性ペプチドリンカーが、以下 :

i) (A P) n (ここで n は 1 ~ 1 0 の整数であり、任意で n は 2 ~ 6 である) ;

i i) (E P) n (ここで n は 1 ~ 1 0 の整数であり、任意で n は 2 ~ 6 である) ;

i i i) (K P) n (ここで n は 1 ~ 1 0 の整数であり、任意で n は 2 ~ 6 である) ;

及び

i v) E A A A K を含むペプチド (任意で n は 1 または 2 である)

からなる群から独立して選択される、態様 1 に従う T M P。

20

【 0 3 0 5 】

態様 1 5

a) 前記 β 2 M ポリペプチドが、配列 C G G G S (G G G G S) n (配列番号 2 2 0) または配列 G C G G S (G G G G S) n (配列番号 2 1 7) (ここで n は 1 ~ 1 0 の整数であり、任意で n は 2 または 3 である) を含む第 1 のリンカーによって前記 K R A S ペプチドに結合されており ;

b) 前記 M H C 重鎖ポリペプチドが、残基 8 4 の C y s 及び残基 2 3 6 の C y s を含み ;

c) 前記 β 2 M ポリペプチドが、残基 1 2 の C y s を含み ;

d) 前記 β 2 M ポリペプチドのアミノ酸残基 1 2 における前記 C y s が、前記 M H C 重鎖ポリペプチドのアミノ酸残基 2 3 6 における C y s にジスルフィド結合されており ;

e) ジスルフィド結合によって、前記 K R A S ペプチドと前記 β 2 M ポリペプチドとの間にある前記リンカーの前記 C y s が、前記 M H C 重鎖ポリペプチドの T y r 8 4 を置換した C y s に結合されており ;

f) 前記 β 2 M ポリペプチドが、(G G G G S) n リンカー (ここで n は 1、2、3、4、5、6、7、8、9、または 1 0 であり、任意で n は 3 または 7 である) によって前記 M H C 重鎖ポリペプチドに結合されており ;

g) 前記 M H C 重鎖ポリペプチドが、H L A - A * 0 2 0 1 ポリペプチド、H L A - A * 1 1 0 1 ポリペプチド、H L A - A * 3 3 0 3 ポリペプチド、H L A - A * 2 4 0 1 ポリペプチド、H L A - E ポリペプチド、及び H L A - G ポリペプチドからなる群から選択される H L A - A ポリペプチドに対して少なくとも 9 5 % のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み ;

h) 前記 T M P が、2 つの免疫調節ポリペプチドを含み、前記 2 つの免疫調節ポリペプチドが、同一であり、タンデムに配置されており、かつ変異型 I L - 2 を含み、前記変異型 I L - 2 が、i) H 1 6 A 置換及び F 4 2 A 置換、または i i) H 1 6 T 置換及び F 4 2 A 置換を含み ; かつ

i) 前記 T M P が、少なくとも 1 つの剛性ペプチドリンカーを含み、前記少なくとも 1 つの剛性ペプチドリンカーが、i) (A P) n (ここで n は 1 ~ 1 0 の整数である)、i i) (E P) n (ここで n は 1 ~ 1 0 の整数であり、任意で n は 2 ~ 6 である)、i i i) (K P) n (ここで n は 1 ~ 1 0 の整数である)、及び i v) E A A A K を含むペプチ

30

40

50

ドからなる群から選択される、
態様 1 に従う TMP。

【0306】

態様 1 6

a) 前記 β 2 M ポリペプチドが、配列 G C G G S (G G G G S) n (配列番号 2 1 7)
(ここで n は 2 である) を含む第 1 のリンカーによって前記 K R A S ペプチドに結合されて
おり；

f) 前記 β 2 M ポリペプチドが、(G G G G S) n (ここで n は 3 または 7 である) リ
ンカーによって前記 M H C 重鎖ポリペプチドに結合されており；

g) 前記 M H C 重鎖ポリペプチドが、H L A - A * 1 1 0 1 ポリペプチドに対して少な
くとも 9 5 % のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み；

h) 前記 TMP が、2 つの免疫調節ポリペプチドを含み、前記 2 つの免疫調節ポリペ
プチドが、同一であり、タンデムに配置されており、かつ H 1 6 A 置換及び F 4 2 A 置換を
含む変異型 I L - 2 を含み、かつ前記 2 つの免疫調節ポリペプチドが、ペプチドリンカー
によって結合されており；かつ

i) 前記少なくとも 1 つの剛性ペプチドリンカーが、アミノ酸配列 (A P) n (ここで
n は 1 ~ 1 0 の整数であり、任意で n は 2 ~ 6 である) を含む、
態様 1 5 に従う TMP。

【0307】

態様 1 7

図 1 4 A ~ 1 4 L 及び図 1 4 N ~ 1 4 V のいずれか 1 つに示すアミノ酸配列を含む、態
様 1 に従う TMP。

【0308】

態様 1 8

前記 TMP が、少なくとも 1 つの短い可動性ペプチドリンカーを含み、

各短い可動性ペプチドリンカーが、2 ~ 4 個、2 ~ 5 個、3 ~ 6 個、4 ~ 8 個、5 ~ 1
0 個、及び 1 0 ~ 1 4 個からなる群から選択される数のアミノ酸を含む可動性ペプチドリ
ンカーからなる群から独立して選択される、

態様 1 に従う TMP。

【0309】

態様 1 9

態様 1 ~ 1 8 のいずれか 1 つに従う第 1 及び第 2 の TMP を含むホモ二量体であって、

前記第 1 及び第 2 の TMP が、同一であり、かつ前記第 1 及び第 2 の TMP の I g F c
ポリペプチド間にある 1 つ以上のジスルフィド結合によって共有結合されている、
前記ホモ二量体。

【0310】

態様 2 0

態様 1 ~ 1 8 のいずれか 1 つに従う第 1 及び第 2 の TMP を含むヘテロ二量体であって

、
前記第 1 及び第 2 の TMP が、同一ではなく、かつ 1 つ以上の共有結合によって結合さ
れている、

前記ヘテロ二量体。

【0311】

態様 2 1

態様 1 ~ 1 8 のいずれか 1 つに従う TMP をコードするヌクレオチド配列を含む、核酸
。

【0312】

態様 2 2

態様 2 1 に従う核酸を含む、組換え発現ベクター。

【0313】

10

20

30

40

50

態様 2 3

態様 1 ～ 1 8 のいずれか 1 つに従う T M P、態様 1 9 に従うホモ二量体、または態様 2 0 に従うヘテロ二量体を含む、医薬組成物。

【 0 3 1 4 】**態様 2 4**

K R A S ペプチドエピトープに特異的な T 細胞の活性を選択的に調節する方法であって、

前記 T 細胞に態様 1 ～ 1 8 のいずれか 1 つに従う T 細胞調節ポリペプチド、態様 1 9 に従うホモ二量体、または態様 2 0 に従うヘテロ二量体を接触させる段階を含み、

前記接触によって、前記エピトープ特異的 T 細胞の活性を選択的に調節する、前記方法。

【 0 3 1 5 】**態様 2 5**

K R A S に関連するがんを有する患者において前記がんを治療する方法であって、

態様 1 ～ 1 8 のいずれか 1 つに従う T M P、態様 1 9 に従うホモ二量体、または態様 2 0 に従うヘテロ二量体を含む医薬組成物の有効量を前記患者に投与する段階を含む、前記方法。

【 0 3 1 6 】**態様 2 6**

前記患者に 1 つ以上の免疫チェックポイント阻害薬を共に投与することをさらに含み、任意で、前記免疫チェックポイント阻害薬が、P D - L 1、P D - 1、T I G I T、または C T L A 4 に特異的な抗体である、態様 2 5 に従う方法。

【実施例】**【 0 3 1 7 】**

以下の実施例は、本開示をいかにして実施し使用するかについてある完結した開示及び記載を当業者に提供するように記載されたものであり、本開示の範囲を限定しようとするものではなく、また、以下の実験がすべてまたは唯一の行われた実験であることを示そうとするものでもない。採用された数値（例えば、量、温度など）について正確性を保証するための努力がなされているが、実験誤差や偏りは考慮すべきである。特に断りのない限り、「部」は重量部、「温度」は摂氏温度、「圧力」は大気圧または大気圧に近い圧力である。標準的な略語を使用する場合があります、例えば、b p は塩基対、k b はキロ塩基、p l はピコリットル、s または s e c は秒、m i n は分、h または h r は時間、a a はアミノ酸、k b はキロ塩基、b p は塩基対、n t はヌクレオチド、i . m . は筋肉内、i . p . は腹腔内、s . c . は皮下を意味する。

【 0 3 1 8 】**実施例 1：二量体化 T M P の熱安定性**

二量体化 T M P の熱安定性を、4 °C、3 7 °C、及び 4 2 °C で実施した加速安定性試験により評価した。二量体化 T M P の組成物を、上記の温度において、二量体化 T M P 1 0 m g / m L 溶液の濃度で、溶液（5 0 0 m M の N a C l を含むリン酸緩衝生理食塩水（P B S）、p H 7 . 4）中、1 4 日間保持した。1 日目、7 日目、及び 1 4 日目に、溶液中に残存するモノマーの割合を、サイズ排除クロマトグラフィーにより測定した。P B S 溶液は以下の通りであった。1 0 . 1 4 m M リン酸水素二ナトリウム、1 . 7 6 m M リン酸二水素カリウム、2 . 7 m M K C l、及び 0 . 5 M N a C l、p H 7 . 4。

【 0 3 1 9 】

ホモ二量体を自発的に形成する T M P を、4 °C、3 7 °C、及び 4 2 °C においてその安定性について試験した。試験した一本鎖 T M P のアミノ酸配列を図 1 9 C 及び図 1 4 A ～ 1 4 V に示す。T M P 4 0 7 4 のアミノ酸配列を図 1 9 C に示す。T M P 4 0 7 4 は、i）ペプチドエピトープとしての G 1 2 V（7 ～ 1 6）（V V V G A V G V G K（配列番号 1

10

20

30

40

50

12))、(ii) リンカー GCGGS (GGGS) 2 (配列番号 218)、iii) アミノ酸 12 が Cys (R12C) である β 2M、iv) (GGGS) 3 (配列番号 189) リンカー、v) アミノ酸 84 の Cys (Y84C) 及びアミノ酸 236 の Cys (A236C) を含む HLA-A*11:01 アレル重鎖ポリペプチド、vi) AAA GG (配列番号 192) リンカー、vii) 位置 14 及び 15 に Ala 残基を有する IgFc ポリペプチド (L234A 及び L235A)、viii) (GGGS) 3 (配列番号 189) リンカー、ix) アミノ酸 16 及び 42 に Ala 残基 (H16A 及び F42A) を有する変異型 IL-2 ポリペプチドの第 1 のコピー、x) (GGGS) 4 (配列番号 190) リンカー、ならびに xi) 上記変異型 IL-2 ポリペプチドの第 2 のコピーを含む。この TMP は、ジスルフィド結合を有するホモ二量体を自発的に形成した。ジスルフィド結合は、それぞれの TMP の IgFc ポリペプチドと IgFc ポリペプチドとの間にあった。試験された二量体化 TMP は、以下の表 2 の「構築物の特徴」に示すように二量体化 TMP 4074 と異なっている。

10

【0320】

データを以下の表 2 にまとめて示す。表示された温度での 14 日後に残存するモノマーの割合 % を示している。

【0321】

20

30

40

50

【表 2】

構築物	4℃	37℃	42℃	TMP 4074 と異なる構築物の特徴
4074	10 0.1	4 6.8	3.1	—
4076	10 0.0	9 5.6	85.8	MODなし
4333	98.5	5 3.4	6.3	β 2MとMHC H鎖の間に (G4S) 7リンカー
4390	99.3	6.9	0.0	β 2MとMHC H鎖の間に (G4S) 7リンカー ジスルフィド結合なし
4391	99.9	6 2.4	8.8	β 2MとMHC H鎖の間に (G4S) 7リンカー
4467	99.9	6 7.3	12.8	IgFcとMODの間に 短い可動性ペプチドリンカー (GG S)
4468	99.6	8 1.0	30.3	MOD 1コピーのみ
4469	10 1.2	8 1.7	28.1	MOD 1コピーのみ IgFcとMODの間に短いリンカー
4470	99.2	8 0.2	25.5	IgFcとMODの間に (AP) 4リンカー
4471	99.8	5 8.9	4.7	IgFcとMODの間に (A (E A A A K) 2 A) リンカー
4472	99.5	5 3.6	5.3	MHC H鎖中に A139C
4473	93.8	4 8.5	5.7	MHC H鎖中に A139C 野生型 β 2M (R12Cなし)

10

20

30

【0322】

40

上記データ、特に二量体化TMP 4470及び4471の熱安定性データから明らかことは、二量体化TMP 4470においてIgFcポリペプチドと変異型IL-2ポリペプチドとの間の可動性 (G4S) 3 (配列番号189) リンカーを、剛性ペプチドリンカー ((AP) 4 (配列番号202) またはA (E A A A K) 2 A (配列番号220)) に交換してIgFcポリペプチドと変異型IL-2ポリペプチドとの間に配置すると、TMP 4074に比べて、二量体化TMPの安定特性は37℃及び42℃の両方において向上するということである。二量体化TMP 4467の安定性データからもわかるように、IgFcポリペプチド間の可動性ペプチドリンカーを (GGGG S) 3 (配列番号189) リンカーから短くしてGGSリンカーにすることによっても、TMP 4074に比べて、37℃及び42℃の両方で熱安定特性が向上した。

50

【0323】

実施例2：二量体化TMPのインビトロ活性

変異型KRAS G12V反応性T細胞を活性化する二量体化TMPの能力を、ヒトCD8⁺T細胞を用いて発揮させた。用いたヒトCD8⁺T細胞は、HLA-A11によって提示されるKRAS G12V（アミノ酸7～16）に反応性であるマウスTCR（mTCR）の定常領域を含むT細胞受容体（TCR1）で形質導入されたものであった。用いたヒトCD8⁺T細胞を「TCR形質導入CD8⁺T細胞」と呼ぶ。所定数のTCR形質導入CD8⁺T細胞を自己末梢血単核球（PBMC）と混合して細胞混合物を調製した。この細胞混合物を、KRAS G12V 7～16を提示する様々な濃度の一本鎖TMPと接触させ、37℃で9日間インキュベートした。全細胞を採取し、細胞混合物における全CD8⁺T細胞中のKRAS反応性T細胞の割合％をフローサイトメトリーで測定し、mTCR+細胞の存在について調べた。そのデータを図15A～15Eに示す。

10

【0324】

データから明らかなように、剛性ペプチドリinkerを含む二量体化TMP、すなわち、4470（IgFcポリペプチドと変異型IL-2ポリペプチドとの間に剛性（AP）4リンカーを有する）及び4471（IgFcポリペプチドと変異型IL-2ポリペプチドとの間に剛性ペプチドリinker-A（EAAAK）2A（配列番号200）を有する）は、インビトロ活性を示した。同様に、IgFcポリペプチドと変異型IL-2ポリペプチドとの間により短いGGSリンカーを有する二量体化構築物4467もインビトロ活性を示した。

20

【0325】

本開示をその具体的な実施形態を参照して説明してきたが、当業者に明らかなとおり、本開示の本質的な精神および範囲から逸脱することなく、様々な変更を行うことができ、等価なものと置き換えることができる。加えて、特定の状況、材料、組成物、方法、方法の1つまたは複数の工程を、本開示の目的、精神および範囲に合わせるために、多くの変更を行うことができる。そのような変更はすべて、本明細書に添付の特許請求の範囲に含まれるものである。

【図面】

【図1A】

β2M (野生型)
IQRTPKIQVY SRHPAENGKS NFLNCYVSGF HPSDIEVDLLKNGERIEKVE
HSDLSFSKDW SFYLLYYTEF TPTEKDEYAC
RVNHVTLSPQ KIVKWRDM (配列番号448)

【図1B】

β2M (R12C)
IQRTPKIQVY SCHPAENGKS NFLNCYVSGF HPSDIEVDLLKNGERIEKVE
HSDLSFSKDW SFYLLYYTEF TPTEKDEYAC
RVNHVTLSPQ KIVKWRDM (配列番号449)

30

40

50

【図 2 A】

GenBank 3S7G_A
ホモサピエンス I g G 1 F c (配列番号 4 5 0)
2 2 7 アミノ酸

1 DKTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD
61 GVEVHNATK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK
121 GQPREPQVYT LPPSRDELTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS
181 DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVME ALHNHYTQKS LSLSPGK

【図 2 C】

IgG1 Fc (E136; M138) (配列番号 4 5 2)

1 DKTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD
61 GVEVHNATK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK
121 GQPREPQVYT LPPSRDELTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS
181 DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVME ALHNHYTQKS LSLSPGK

【図 2 E】

ヒト I g G 1 F c 変異体: L234F/L235E/P331S (三重変異体 (TM)) (L14F/L15E/P111S) (配列番号 4 5 4)

DKTHTCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE
DPEVKFNWYVDGVEVHNATKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS
DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

【図 2 G】

GenBank AAN76044
ホモサピエンス I g G 2 F c (アミノ酸 9 9 ~ 3 2 5) (配列番号 4 5 6)
2 2 7 アミノ酸 (アミノ酸 9 9 ~ 3 2 5)

1 STKGPSVFL APCSRSTSES TAALGCLVKD YFPEPVTISW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG
61 LYSLSVVTV PSSNFGTQTY TCNVDHKPSN TKVDKTVRK CCVECPPCA PPVAGPSVFL
121 FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE VQFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQFNSTFRV
181 VSVLTVVHQD WLNKEYKCK VSNKGLPAPI EKTISKTKGQ PREPQVYTL PPSREEMTKNQ
241 VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPMLDSG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV
301 FSCSVMEAL HNHYTQKSLS LSPGK

【図 2 B】

IgG1 Fc (L14A; L15A) (配列番号 4 5 1)

1 DKTHTCPPCP APEAAGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD
61 GVEVHNATK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK
121 GQPREPQVYT LPPSRDELTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS
181 DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVME ALHNHYTQKS LSLSPGK

【図 2 D】

IgG1 Fc (E136; M138; L14A; L15A) (配列番号 4 5 3)

1 DKTHTCPPCP APEAAGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD
61 GVEVHNATK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK
121 GQPREPQVYT LPPSRDELTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS
181 DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVME ALHNHYTQKS LSLSPGK

【図 2 F】

ヒト I g G 1 F c 変異体: N297A (N77A) (配列番号 4 5 5)

DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE
DPEVKFNWYVDGVEVHNATKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS
DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

【図 2 H】

GenBank AAW65947
ホモサピエンス I g G 3 F c (アミノ酸 1 9 ~ 2 4 6) (配列番号 4 5 7)
2 2 8 アミノ酸 (アミノ酸 1 9 ~ 2 4 6)

1 HKPSNTKVDK RVELKTPGLD TTHTCPPCPA PELLGGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC
61 VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC
121 KVSNAKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTL PPSRDELTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW
181 ESNGQPENNY KTTTPVLDS DGSFFLYSKLTV DKSRWQQGN VFSCSVMEAL HNHYTQKSL
241 SLSPGK

10

20

30

40

50

【図 2 I】

GenBank AAA52770
ホモサビエンス I g D F c (アミノ酸162〜383) (配列番号458)
222アミノ酸

1 PTKAPDVFPI ISGCRHPKDN SPVVLAELIT GYHPTSVTVT WYMGTSQSPQ RTFPEIQRRD
61 SYMTSSQLS TPLQWRQGE YKCVVQHTAS KSKKEIFRWP ESPKAQASSV PTAQPQAEGS
121 LAKATTAPAT TRNTGRGGEE KKKEKEKEEQ EERETKTPEC PSHTQPLGVY LLTPAVQDLW
181 LRDKATFTCF VVGSDLKDAH LTWEVAGKVP TGGVEEGLLE RHNQSQSQH SRTTLPRSLW
241 NAGTSVTCTL NHPSLPPQRL MALREPAAQA PVKLSLNLLA SSDPPEAASW LLCEVSGFSP
301 PNILLMWLED QREVNTSGFA PARPPPPQRS TTEWAWSVLR VPAPPSPQPA TYTCVWSHD
361 SRTLLNASRS LEVSYVTDHG PMK

【図 2 K】

GenBank P01876
ホモサビエンス I g A F c (アミノ酸120〜353) (配列番号460)
234アミノ酸

1 ASPTSPKVFP LSLCSTQPDG NVVIACLVQG FFPQEPLSVT WSESGQGVTA RNFPPSQDAS
61 GDLYTTSSQL TLPATQCLAG KSVTCHVKHY TNPSQDVTVP CPVPSTPPTP SPSTPPTPSP
121 SCCHPRLSLH RPALEDLLLG SEANLTCTLT GLRDASGVTF TWTPSSGKSA VQGPPEPDLG
181 GCYSVSSVLP GCAEPWNHGK TFTCTAAYPE SKTPLTATLS KSGNTERPEV HLLPPPSEEL
241 ALNELVTLTC LARGFSPKDV LVRWLQGSQE LPREKYLTTA SRQEPSQGTT TFAVTSILRV
301 AAEDWKKGDT FSCMVGHEAL PLAFTQKTID RLACKPTHVN VSVVMAEVDG TCY

【図 2 M】

GenBank P01861
ホモサビエンス I g G A F c (アミノ酸100〜327) (配列番号462)
228アミノ酸 (アミノ酸100〜327)

1 ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS
61 GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT YTCNVDHKPS NTKVDKRVES KYGPPCPSCP APEFLGGPSV
121 FLFPPPKPDT LMISRTPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKT PREEQFNSTY
181 RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSQEEMTK
241 NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG
301 NVFSCSVME ALHNHYTQKS LSLSLGK

【図 2 J】

GenBank 0308221A
ホモサビエンス I g M F c (配列番号459)
276アミノ酸

1 VISTLTIKZS DWLGESMFTC RVDHRGLTFQ QNASSMCPVD QDTAIRVFAI PPSFASIFLT
61 KSTKLTCCLVT DLTTYBSVTI SWTREENGAV KTHTNISESH PNATFSAVGE ASICEDBDWS
121 GERFTCTVTH TDLPSPLKQT ISRPKGVALH RPBVYLLPPA RZZLNRESA TITCLVTGFS
181 PADVFVEWMQ RGEPLSPQKY VTSAPMPEPQ APGRYFAHSI LTVSEEEWNT GGTYTCVVAH
241 EALPNRVTER TVDKSTGKPT LYNVSLVMSD TAGTCY

【図 2 L】

GenBank IF6A_B
ホモサビエンス I g E F c (アミノ酸6〜222) (配列番号461)
212アミノ酸

1 ADPCDSNPRG VSAYLSRPSP FDLFIRKSPT ITCLVVDLAP SKGTVNLTWS RASGKPVNHS
61 TRKEEQQRNG TLTVTSTLPV GTRDWIEGET YQCRVTHPHL PRALMRSTTK TSGPRAAPEV
121 YAFATPEWPG SRDKRTLACL IQNMPEDIS VQWLHNEVQL PDARHSTTQP RKTGSGGFFV
181 FSRLEVTRA EWEQDEFICR AVHEAASPSQ TVQRAVSNP GK

【図 3 A】

HLA-A*0201

GSHSMRYFFTSVSRPGRGEPRIA¹VGYYVDDTQFVRFDSDAASQRM
EPRAPWIEQEGPEYWDGETRKVK²AHSQTHRV³DLGTLRG⁴YYNQS
EAGSHTVQRMYGCDVGSDWRFLRGYHQYAYDGKD⁵YIALKEDLR
SWTAADMAAQTTKHKWEAAHVAEQ⁶LRAYLEGTCVEWLR⁷RYL
ENGKETLQRTDAPKTHMTHHAVSDHEATLRCWALSFYPAEITLT
WQRDGEDQTQDTELVETRPAGDGT⁸FQKWAAVVVPSGQEQR⁹YTC
HVQHEGLPKPLTLRWE (配列番号463)

10

20

30

40

50

【図 3 B】

HLA-A*0201 (Y 8 4 A ; A 2 3 6 野生型)

GSHSMRYFFTSVSRPGRGEPRFIAVG YVDDTQFVRFSDAASQRM
EPRAPWIEQEGPEYWDGETR KVKAHSQTHRVDLGT LRG AYNQS
EAGSHTVQRMYGCDVGS DWRFLRGYHQYAYDGKD YIALKEDLR
SWTAADMA AAQTTKHKWEAAHVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYL
ENGKETLQRTDAPKTHMTHHAVSDHEATLRCWALSFYPAEITLT
WQRDGEDQTQDTEL VETRP AGDGTFQKWA AVVVPSGQEQR YTC
HVQHEGLPKPLTLRWE (配列番号 4 6 4)

【図 3 D】

HLA-A*0201 (Y84A; A236C)

GSHSMRYFFTSVSRPGRGEPRFIAVG YVDDTQFVRFSDAASQRM
EPRAPWIEQEGPEYWDGETR KVKAHSQTHRVDLGT LRG AYNQS
EAGSHTVQRMYGCDVGS DWRFLRGYHQYAYDGKD YIALKEDLR
SWTAADMA AAQTTKHKWEAAHVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYL
ENGKETLQRTDAPKTHMTHHAVSDHEATLRCWALSFYPAEITLT
WQRDGEDQTQDTEL VETRP CGDGTFQKWA AVVVPSGQEQR YTC
HVQHEGLPKPLTLRWE (配列番号 4 6 5)

【図 4 A】

HLA-A*1101

GSHSMRYFYTSVSRPGRGEPRFIAVG YVDDTQFVRFSDAASQRM
EPRAPWIEQEGPEYWDQETR NVKAQSQTDRVDLGT LRG YYNQS
EDGSHTIQIMYGCDVGP DGRFLRGYRQDAYDGKD YIALNEDLRS
WTAADMA AAQITKRKWEAAHAAEQRAYLEGTCVEWLRRYLEN
GKETLQRTDPPKTHMTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQR
DGEDQTQDTEL VETRP AGDGTFQKWA AVVVPSGEEQRYTCHVQ
HEGLPKPLTLRWE (配列番号 4 6 7)

【図 3 C】

HLA-A*0201 (Y84C; A236C)

GSHSMRYFFTSVSRPGRGEPRFIAVG YVDDTQFVRFSDAASQRM
EPRAPWIEQEGPEYWDGETR KVKAHSQTHRVDLGT LRG CYNQS
EAGSHTVQRMYGCDVGS DWRFLRGYHQYAYDGKD YIALKEDLR
SWTAADMA AAQTTKHKWEAAHVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYL
ENGKETLQRTDAPKTHMTHHAVSDHEATLRCWALSFYPAEITLT
WQRDGEDQTQDTEL VETRP CGDGTFQKWA AVVVPSGQEQR YTC
HVQHEGLPKPLTLRWE (配列番号 3 7 3)

【図 3 E】

HLA-A*0201 (Y84C; A139C)

GSHSMRYFFTSVSRPGRGEPRFIAVG YVDDTQFVRFSDAASQRM
EPRAPWIEQEGPEYWDGETR KVKAHSQTHRVDLGT LRG CYNQS
EAGSHTVQRMYGCDVGS DWRFLRGYHQYAYDGKD YIALKEDLR
SWTAADMA CAQTTKHKWEAAHVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYL
ENGKETLQRTDAPKTHMTHHAVSDHEATLRCWALSFYPAEITLT
WQRDGEDQTQDTEL VETRP AGDGTFQKWA AVVVPSGQEQR YTC
HVQHEGLPKPLTLRWE (配列番号 4 6 6)

【図 4 B】

HLA-A*1101 (Y 8 4 A ; A 2 3 6 野生型)

GSHSMRYFYTSVSRPGRGEPRFIAVG YVDDTQFVRFSDAASQRM
EPRAPWIEQEGPEYWDQETR NVKAQSQTDRVDLGT LRG AYNQS
EDGSHTIQIMYGCDVGP DGRFLRGYRQDAYDGKD YIALNEDLRS
WTAADMA AAQITKRKWEAAHAAEQRAYLEGTCVEWLRRYLEN
GKETLQRTDPPKTHMTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQR
DGEDQTQDTEL VETRP AGDGTFQKWA AVVVPSGEEQRYTCHVQ
HEGLPKPLTLRWE (配列番号 4 6 8)

10

20

30

40

50

【図 4 C】

HLA-A*1101 (Y84C; A236C)

GSHSMRYFYTSVSRPGRGEPRFIAVG YVDDTQFVRFSDAASQRM
EPRAPWIEQEGPEYWDQETRN VKAQSQTDRVDLGT LRG CYNQS
EDGSHTIQIMYGCDVGP DGRFLRGYRQDAYDGKDYIALNEDLRS
WTAADMAA QITKRKWEAAHAAEQRAYLEGT CVEWLRRYLEN
GKETLQRTDPPKTHMTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQR
DGEDQTQDTEL VETRP CGDGT FQKWA AVVVP SGEEQRYTCHVQ
HEGLPKPLTLRWE (配列番号 3 7 4)

【図 4 D】

HLA-A*1101 (Y84A; A236C)

GSHSMRYFYTSVSRPGRGEPRFIAVG YVDDTQFVRFSDAASQRM
EPRAPWIEQEGPEYWDQETRN VKAQSQTDRVDLGT LRG AYNQS
EDGSHTIQIMYGCDVGP DGRFLRGYRQDAYDGKDYIALNEDLRS
WTAADMAA QITKRKWEAAHAAEQRAYLEGT CVEWLRRYLEN
GKETLQRTDPPKTHMTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQR
DGEDQTQDTEL VETRP CGDGT FQKWA AVVVP SGEEQRYTCHVQ
HEGLPKPLTLRWE (配列番号 4 6 9)

10

【図 4 E】

HLA-A*1101 (Y84C; A139C)

GSHSMRYFYTSVSRPGRGEPRFIAVG YVDDTQFVRFSDAASQRM
EPRAPWIEQEGPEYWDQETRN VKAQSQTDRVDLGT LRG CYNQS
EDGSHTIQIMYGCDVGP DGRFLRGYRQDAYDGKDYIALNEDLRS
WTAADM CAQITKRKWEAAHAAEQRAYLEGT CVEWLRRYLEN
GKETLQRTDPPKTHMTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQR
DGEDQTQDTEL VETRP AGDGT FQKWA AVVVP SGEEQRYTCHVQ
HEGLPKPLTLRWE (配列番号 4 7 0)

【図 5 A】

HLA-A*2402

GSHSMRYFSTSVSRPGRGEPRFIAVG YVDDTQFVRFSDAASQRM
EPRAPWIEQEGPEYWDEETGK VKAHSQTDREN LRIALR YYNQSE
AGSHTLQMMFGCDVGS DGRFLRGYHQYAYDGKDYIALKEDLRS
WTAADMAA QITKRKWEAAHVAEQRAYLEGT CVDGLRRYLEN
GKETLQRTDPPKTHMTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQR
DGEDQTQDTEL VETRP AGDGT FQKWA AVVVP SGEEQRYTCHVQ
HEGLPKPLTLRWE (配列番号 4 7 1)

20

【図 5 B】

HLA-A*2402 (Y 8 4 A ; A 2 3 6 野生型)

GSHSMRYFSTSVSRPGRGEPRFIAVG YVDDTQFVRFSDAASQRM
EPRAPWIEQEGPEYWDEETGK VKAHSQTDREN LRIALR AYNQSE
AGSHTLQMMFGCDVGS DGRFLRGYHQYAYDGKDYIALKEDLRS
WTAADMAA QITKRKWEAAHVAEQRAYLEGT CVDGLRRYLEN
GKETLQRTDPPKTHMTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQR
DGEDQTQDTEL VETRP AGDGT FQKWA AVVVP SGEEQRYTCHVQ
HEGLPKPLTLRWE (配列番号 4 7 2)

【図 5 C】

HLA-A*2402 (Y84C; A236C)

GSHSMRYFSTSVSRPGRGEPRFIAVG YVDDTQFVRFSDAASQRM
EPRAPWIEQEGPEYWDEETGK VKAHSQTDREN LRIALR CYNQSE
AGSHTLQMMFGCDVGS DGRFLRGYHQYAYDGKDYIALKEDLRS
WTAADMAA QITKRKWEAAHVAEQRAYLEGT CVDGLRRYLEN
GKETLQRTDPPKTHMTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQR
DGEDQTQDTEL VETRP CGDGT FQKWA AVVVP SGEEQRYTCHVQ
HEGLPKPLTLRWE (配列番号 3 7 5)

30

40

50

【図 5 D】

HLA-A*2402 (Y84A; A236C)

GSHSMRYFSTSVSRPGRGEPRFIAVGYYDDTQFVRFSDAASQRM
EPRAPWIEQEGPEYWDEETGKVKAHSQTDRENLRALRA^{YNQSE}
AGSHTLQMMFGCDVGSDGRFLRGYHQYAYDGKDIALKEDLRS
WTAADMA^{AAQIT}KRKWEAAHVAEQRAYLEGTCVDGLRRYLEN
GKETLQRTDPPKTHMTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQR
DGEDQTQDTELVETRPC^{GDG}TFQKWA^{AVV}VPSGEEQRYTCHVQ
HEGLPKPLTLRWE (配列番号 4 7 3)

【図 6 A】

HLA-A*3303

GSHSMRYFTTSVSRPGRGEPRFIAVGYYDDTQFVRFSDAASQRM
EPRAPWIEQEGPEYWDRNTRNVKAHSQIDRVDLGTLRG^{YYNQS}
EAGSHTIQMMYGCDVGSDGRFLRGYQQDAYDGKDIALNEDLRS
WTAADMA^{AAQIT}QRKWEAARVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLEN
GKETLQRTDPPKTHMTHHAVSDHEATLRCWALSFYPAEITLTWQ
RDGEDQTQDTELVETRPC^{AGD}GT^{FQK}WAS^{VVV}VPSGQE^{QRY}TCHV
QHEGLPKPLTLRWE (配列番号 4 7 5)

【図 6 C】

HLA-A*3303 (Y84C; A236C)

GSHSMRYFTTSVSRPGRGEPRFIAVGYYDDTQFVRFSDAASQRM
EPRAPWIEQEGPEYWDRNTRNVKAHSQIDRVDLGTLRG^{CYNQS}
EAGSHTIQMMYGCDVGSDGRFLRGYQQDAYDGKDIALNEDLR
SWTAADMA^{AAQIT}QRKWEAARVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLEN
GKETLQRTDPPKTHMTHHAVSDHEATLRCWALSFYPAEITLTWQ
RDGEDQTQDTELVETRPC^{CGD}GT^{FQK}WAS^{VVV}VPSGQE^{QRY}TCHV
QHEGLPKPLTLRWE (配列番号 3 7 6)

【図 5 E】

HLA-A*2402 (Y84C; A139C)

GSHSMRYFSTSVSRPGRGEPRFIAVGYYDDTQFVRFSDAASQRM
EPRAPWIEQEGPEYWDEETGKVKAHSQTDRENLRALRC^{YNQSE}
AGSHTLQMMFGCDVGSDGRFLRGYHQYAYDGKDIALKEDLRS
WTAADM^{CAQIT}KRKWEAAHVAEQRAYLEGTCVDGLRRYLEN
GKETLQRTDPPKTHMTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQR
DGEDQTQDTELVETRPC^{AGD}GT^{FQK}WA^{AVV}VPSGEEQRYTCHVQ
HEGLPKPLTLRWE (配列番号 4 7 4)

【図 6 B】

HLA-A*3303 (Y 8 4 A ; A 2 3 6 野生型)

GSHSMRYFTTSVSRPGRGEPRFIAVGYYDDTQFVRFSDAASQRM
EPRAPWIEQEGPEYWDRNTRNVKAHSQIDRVDLGTLRG^{AYNQS}
EAGSHTIQMMYGCDVGSDGRFLRGYQQDAYDGKDIALNEDLR
SWTAADMA^{AAQIT}QRKWEAARVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLEN
GKETLQRTDPPKTHMTHHAVSDHEATLRCWALSFYPAEITLTWQ
RDGEDQTQDTELVETRPC^{AGD}GT^{FQK}WAS^{VVV}VPSGQE^{QRY}TCHV
QHEGLPKPLTLRWE (配列番号 4 7 6)

【図 6 D】

HLA-A*3303 (Y84A; A236C)

GSHSMRYFTTSVSRPGRGEPRFIAVGYYDDTQFVRFSDAASQRM
EPRAPWIEQEGPEYWDRNTRNVKAHSQIDRVDLGTLRG^{AYNQS}
EAGSHTIQMMYGCDVGSDGRFLRGYQQDAYDGKDIALNEDLR
SWTAADMA^{AAQIT}QRKWEAARVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLEN
GKETLQRTDPPKTHMTHHAVSDHEATLRCWALSFYPAEITLTWQ
RDGEDQTQDTELVETRPC^{CGD}GT^{FQK}WAS^{VVV}VPSGQE^{QRY}TCHV
QHEGLPKPLTLRWE (配列番号 4 7 7)

10

20

30

40

50

【図 6 E】

HLA-A*3303 (Y84C; A139C)

GSHSMRYFTTSVSRPGRGEPRFIAVGYYDDTQFVRFDSDAASQRM
EPRAPWIEQEGPEYWDNRNTRNVKAHSQIDRVLDGLTRG_CYNQS
EAGSHTIQMMYGCDVGS DGRFLRGYQQDAYDYGKDYIALNEDLR
SWTAADMCAQITQRKWEAARVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLEN
GKETLQRTDPPKTHMTHHAVSDHEATLRCWALSFPYAEITLTWQ
RDGEDQTQDTEL VETRPAGDGT FQKWASVVVPSGQEQR YTCHV
QHEGLPKPLTLRWE (配列番号 4 7 8)

【図 7 A - 1】

A*0101	GSHSMRYFTTSVSRPGRGEPRFIAVGYYDDTQFVRFDSDAASQRM	EPRAPWIEQEGPEYWDNRNTRNVKAHSQIDRVLDGLTRG_CYNQS	EAGSHTIQMMYGCDVGS DGRFLRGYQQDAYDYGKDYIALNEDLR	SWTAADMCAQITQRKWEAARVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLEN	GKETLQRTDPPKTHMTHHAVSDHEATLRCWALSFPYAEITLTWQ	RDGEDQTQDTEL VETRPAGDGT FQKWASVVVPSGQEQR YTCHV	QHEGLPKPLTLRWE
A*0201	GSHSMRYFTTSVSRPGRGEPRFIAVGYYDDTQFVRFDSDAASQRM	EPRAPWIEQEGPEYWDNRNTRNVKAHSQIDRVLDGLTRG_CYNQS	EAGSHTIQMMYGCDVGS DGRFLRGYQQDAYDYGKDYIALNEDLR	SWTAADMCAQITQRKWEAARVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLEN	GKETLQRTDPPKTHMTHHAVSDHEATLRCWALSFPYAEITLTWQ	RDGEDQTQDTEL VETRPAGDGT FQKWASVVVPSGQEQR YTCHV	QHEGLPKPLTLRWE
A*0301	GSHSMRYFTTSVSRPGRGEPRFIAVGYYDDTQFVRFDSDAASQRM	EPRAPWIEQEGPEYWDNRNTRNVKAHSQIDRVLDGLTRG_CYNQS	EAGSHTIQMMYGCDVGS DGRFLRGYQQDAYDYGKDYIALNEDLR	SWTAADMCAQITQRKWEAARVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLEN	GKETLQRTDPPKTHMTHHAVSDHEATLRCWALSFPYAEITLTWQ	RDGEDQTQDTEL VETRPAGDGT FQKWASVVVPSGQEQR YTCHV	QHEGLPKPLTLRWE
A*1101	GSHSMRYFTTSVSRPGRGEPRFIAVGYYDDTQFVRFDSDAASQRM	EPRAPWIEQEGPEYWDNRNTRNVKAHSQIDRVLDGLTRG_CYNQS	EAGSHTIQMMYGCDVGS DGRFLRGYQQDAYDYGKDYIALNEDLR	SWTAADMCAQITQRKWEAARVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLEN	GKETLQRTDPPKTHMTHHAVSDHEATLRCWALSFPYAEITLTWQ	RDGEDQTQDTEL VETRPAGDGT FQKWASVVVPSGQEQR YTCHV	QHEGLPKPLTLRWE
A*2301	GSHSMRYFTTSVSRPGRGEPRFIAVGYYDDTQFVRFDSDAASQRM	EPRAPWIEQEGPEYWDNRNTRNVKAHSQIDRVLDGLTRG_CYNQS	EAGSHTIQMMYGCDVGS DGRFLRGYQQDAYDYGKDYIALNEDLR	SWTAADMCAQITQRKWEAARVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLEN	GKETLQRTDPPKTHMTHHAVSDHEATLRCWALSFPYAEITLTWQ	RDGEDQTQDTEL VETRPAGDGT FQKWASVVVPSGQEQR YTCHV	QHEGLPKPLTLRWE
A*2402	GSHSMRYFTTSVSRPGRGEPRFIAVGYYDDTQFVRFDSDAASQRM	EPRAPWIEQEGPEYWDNRNTRNVKAHSQIDRVLDGLTRG_CYNQS	EAGSHTIQMMYGCDVGS DGRFLRGYQQDAYDYGKDYIALNEDLR	SWTAADMCAQITQRKWEAARVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLEN	GKETLQRTDPPKTHMTHHAVSDHEATLRCWALSFPYAEITLTWQ	RDGEDQTQDTEL VETRPAGDGT FQKWASVVVPSGQEQR YTCHV	QHEGLPKPLTLRWE
A*2407	GSHSMRYFTTSVSRPGRGEPRFIAVGYYDDTQFVRFDSDAASQRM	EPRAPWIEQEGPEYWDNRNTRNVKAHSQIDRVLDGLTRG_CYNQS	EAGSHTIQMMYGCDVGS DGRFLRGYQQDAYDYGKDYIALNEDLR	SWTAADMCAQITQRKWEAARVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLEN	GKETLQRTDPPKTHMTHHAVSDHEATLRCWALSFPYAEITLTWQ	RDGEDQTQDTEL VETRPAGDGT FQKWASVVVPSGQEQR YTCHV	QHEGLPKPLTLRWE
A*3303	GSHSMRYFTTSVSRPGRGEPRFIAVGYYDDTQFVRFDSDAASQRM	EPRAPWIEQEGPEYWDNRNTRNVKAHSQIDRVLDGLTRG_CYNQS	EAGSHTIQMMYGCDVGS DGRFLRGYQQDAYDYGKDYIALNEDLR	SWTAADMCAQITQRKWEAARVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLEN	GKETLQRTDPPKTHMTHHAVSDHEATLRCWALSFPYAEITLTWQ	RDGEDQTQDTEL VETRPAGDGT FQKWASVVVPSGQEQR YTCHV	QHEGLPKPLTLRWE
A*3401	GSHSMRYFTTSVSRPGRGEPRFIAVGYYDDTQFVRFDSDAASQRM	EPRAPWIEQEGPEYWDNRNTRNVKAHSQIDRVLDGLTRG_CYNQS	EAGSHTIQMMYGCDVGS DGRFLRGYQQDAYDYGKDYIALNEDLR	SWTAADMCAQITQRKWEAARVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLEN	GKETLQRTDPPKTHMTHHAVSDHEATLRCWALSFPYAEITLTWQ	RDGEDQTQDTEL VETRPAGDGT FQKWASVVVPSGQEQR YTCHV	QHEGLPKPLTLRWE

A*0101	DQETRNKKAHSQIDRVLDGLTRG_CYNQS	EAGSHTIQMMYGCDVGS DGRFLRGYQQDAYDYGKDYIALNEDLR	SWTAADMCAQITQRKWEAARVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLEN	GKETLQRTDPPKTHMTHHAVSDHEATLRCWALSFPYAEITLTWQ	RDGEDQTQDTEL VETRPAGDGT FQKWASVVVPSGQEQR YTCHV	QHEGLPKPLTLRWE
A*0201	DQETRNKKAHSQIDRVLDGLTRG_CYNQS	EAGSHTIQMMYGCDVGS DGRFLRGYQQDAYDYGKDYIALNEDLR	SWTAADMCAQITQRKWEAARVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLEN	GKETLQRTDPPKTHMTHHAVSDHEATLRCWALSFPYAEITLTWQ	RDGEDQTQDTEL VETRPAGDGT FQKWASVVVPSGQEQR YTCHV	QHEGLPKPLTLRWE
A*0301	DQETRNKKAHSQIDRVLDGLTRG_CYNQS	EAGSHTIQMMYGCDVGS DGRFLRGYQQDAYDYGKDYIALNEDLR	SWTAADMCAQITQRKWEAARVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLEN	GKETLQRTDPPKTHMTHHAVSDHEATLRCWALSFPYAEITLTWQ	RDGEDQTQDTEL VETRPAGDGT FQKWASVVVPSGQEQR YTCHV	QHEGLPKPLTLRWE
A*1101	DQETRNKKAHSQIDRVLDGLTRG_CYNQS	EAGSHTIQMMYGCDVGS DGRFLRGYQQDAYDYGKDYIALNEDLR	SWTAADMCAQITQRKWEAARVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLEN	GKETLQRTDPPKTHMTHHAVSDHEATLRCWALSFPYAEITLTWQ	RDGEDQTQDTEL VETRPAGDGT FQKWASVVVPSGQEQR YTCHV	QHEGLPKPLTLRWE
A*2301	DQETRNKKAHSQIDRVLDGLTRG_CYNQS	EAGSHTIQMMYGCDVGS DGRFLRGYQQDAYDYGKDYIALNEDLR	SWTAADMCAQITQRKWEAARVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLEN	GKETLQRTDPPKTHMTHHAVSDHEATLRCWALSFPYAEITLTWQ	RDGEDQTQDTEL VETRPAGDGT FQKWASVVVPSGQEQR YTCHV	QHEGLPKPLTLRWE
A*2402	DQETRNKKAHSQIDRVLDGLTRG_CYNQS	EAGSHTIQMMYGCDVGS DGRFLRGYQQDAYDYGKDYIALNEDLR	SWTAADMCAQITQRKWEAARVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLEN	GKETLQRTDPPKTHMTHHAVSDHEATLRCWALSFPYAEITLTWQ	RDGEDQTQDTEL VETRPAGDGT FQKWASVVVPSGQEQR YTCHV	QHEGLPKPLTLRWE
A*2407	DQETRNKKAHSQIDRVLDGLTRG_CYNQS	EAGSHTIQMMYGCDVGS DGRFLRGYQQDAYDYGKDYIALNEDLR	SWTAADMCAQITQRKWEAARVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLEN	GKETLQRTDPPKTHMTHHAVSDHEATLRCWALSFPYAEITLTWQ	RDGEDQTQDTEL VETRPAGDGT FQKWASVVVPSGQEQR YTCHV	QHEGLPKPLTLRWE
A*3303	DQETRNKKAHSQIDRVLDGLTRG_CYNQS	EAGSHTIQMMYGCDVGS DGRFLRGYQQDAYDYGKDYIALNEDLR	SWTAADMCAQITQRKWEAARVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLEN	GKETLQRTDPPKTHMTHHAVSDHEATLRCWALSFPYAEITLTWQ	RDGEDQTQDTEL VETRPAGDGT FQKWASVVVPSGQEQR YTCHV	QHEGLPKPLTLRWE
A*3401	DQETRNKKAHSQIDRVLDGLTRG_CYNQS	EAGSHTIQMMYGCDVGS DGRFLRGYQQDAYDYGKDYIALNEDLR	SWTAADMCAQITQRKWEAARVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLEN	GKETLQRTDPPKTHMTHHAVSDHEATLRCWALSFPYAEITLTWQ	RDGEDQTQDTEL VETRPAGDGT FQKWASVVVPSGQEQR YTCHV	QHEGLPKPLTLRWE

A*0101	KDYIALNEDLR	SWTAADMCAQITQRKWEAARVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLEN	GKETLQRTDPPKTHMTHHAVSDHEATLRCWALSFPYAEITLTWQ	RDGEDQTQDTEL VETRPAGDGT FQKWASVVVPSGQEQR YTCHV	QHEGLPKPLTLRWE
A*0201	KDYIALNEDLR	SWTAADMCAQITQRKWEAARVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLEN	GKETLQRTDPPKTHMTHHAVSDHEATLRCWALSFPYAEITLTWQ	RDGEDQTQDTEL VETRPAGDGT FQKWASVVVPSGQEQR YTCHV	QHEGLPKPLTLRWE
A*0301	KDYIALNEDLR	SWTAADMCAQITQRKWEAARVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLEN	GKETLQRTDPPKTHMTHHAVSDHEATLRCWALSFPYAEITLTWQ	RDGEDQTQDTEL VETRPAGDGT FQKWASVVVPSGQEQR YTCHV	QHEGLPKPLTLRWE
A*1101	KDYIALNEDLR	SWTAADMCAQITQRKWEAARVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLEN	GKETLQRTDPPKTHMTHHAVSDHEATLRCWALSFPYAEITLTWQ	RDGEDQTQDTEL VETRPAGDGT FQKWASVVVPSGQEQR YTCHV	QHEGLPKPLTLRWE
A*2301	KDYIALNEDLR	SWTAADMCAQITQRKWEAARVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLEN	GKETLQRTDPPKTHMTHHAVSDHEATLRCWALSFPYAEITLTWQ	RDGEDQTQDTEL VETRPAGDGT FQKWASVVVPSGQEQR YTCHV	QHEGLPKPLTLRWE
A*2402	KDYIALNEDLR	SWTAADMCAQITQRKWEAARVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLEN	GKETLQRTDPPKTHMTHHAVSDHEATLRCWALSFPYAEITLTWQ	RDGEDQTQDTEL VETRPAGDGT FQKWASVVVPSGQEQR YTCHV	QHEGLPKPLTLRWE
A*2407	KDYIALNEDLR	SWTAADMCAQITQRKWEAARVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLEN	GKETLQRTDPPKTHMTHHAVSDHEATLRCWALSFPYAEITLTWQ	RDGEDQTQDTEL VETRPAGDGT FQKWASVVVPSGQEQR YTCHV	QHEGLPKPLTLRWE
A*3303	KDYIALNEDLR	SWTAADMCAQITQRKWEAARVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLEN	GKETLQRTDPPKTHMTHHAVSDHEATLRCWALSFPYAEITLTWQ	RDGEDQTQDTEL VETRPAGDGT FQKWASVVVPSGQEQR YTCHV	QHEGLPKPLTLRWE
A*3401	KDYIALNEDLR	SWTAADMCAQITQRKWEAARVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLEN	GKETLQRTDPPKTHMTHHAVSDHEATLRCWALSFPYAEITLTWQ	RDGEDQTQDTEL VETRPAGDGT FQKWASVVVPSGQEQR YTCHV	QHEGLPKPLTLRWE

10

20

【図 7 A - 2】

A*0101	RTDPPKTHMTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQ	RDGEDQTQDTEL VETRPAGDGT FQKWASVVVPSGQEQR YTCHV	QHEGLPKPLTLRWE
A*0201	RTDAPKTHMTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQ	RDGEDQTQDTEL VETRPAGDGT FQKWASVVVPSGQEQR YTCHV	QHEGLPKPLTLRWE
A*0301	RTDPPKTHMTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQ	RDGEDQTQDTEL VETRPAGDGT FQKWASVVVPSGQEQR YTCHV	QHEGLPKPLTLRWE
A*1101	RTDPPKTHMTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQ	RDGEDQTQDTEL VETRPAGDGT FQKWASVVVPSGQEQR YTCHV	QHEGLPKPLTLRWE
A*2301	RTDPPKTHMTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQ	RDGEDQTQDTEL VETRPAGDGT FQKWASVVVPSGQEQR YTCHV	QHEGLPKPLTLRWE
A*2402	RTDPPKTHMTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQ	RDGEDQTQDTEL VETRPAGDGT FQKWASVVVPSGQEQR YTCHV	QHEGLPKPLTLRWE
A*2407	RTDPPKTHMTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQ	RDGEDQTQDTEL VETRPAGDGT FQKWASVVVPSGQEQR YTCHV	QHEGLPKPLTLRWE
A*3303	RTDPPKTHMTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQ	RDGEDQTQDTEL VETRPAGDGT FQKWASVVVPSGQEQR YTCHV	QHEGLPKPLTLRWE
A*3401	RTDAPKTHMTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQ	RDGEDQTQDTEL VETRPAGDGT FQKWASVVVPSGQEQR YTCHV	QHEGLPKPLTLRWE

A*0101	QKWAASVVVPSGQEQR YTCHV	QHEGLPKPLTLRWE
A*0201	QKWAASVVVPSGQEQR YTCHV	QHEGLPKPLTLRWE
A*0301	QKWAASVVVPSGQEQR YTCHV	QHEGLPKPLTLRWE
A*1101	QKWAASVVVPSGQEQR YTCHV	QHEGLPKPLTLRWE
A*2301	QKWAASVVVPSGQEQR YTCHV	QHEGLPKPLTLRWE
A*2402	QKWAASVVVPSGQEQR YTCHV	QHEGLPKPLTLRWE
A*2407	QKWAASVVVPSGQEQR YTCHV	QHEGLPKPLTLRWE
A*3303	QKWAASVVVPSGQEQR YTCHV	QHEGLPKPLTLRWE
A*3401	QKWAASVVVPSGQEQR YTCHV	QHEGLPKPLTLRWE

【図 7 B】

GSHSMRYFX1TSVSRPGRGEPRFIAVGYYDDTQFVRFDSDAASQX2MEPRAPWIEQEGPEYWDX
3X4TX5X6X7KAX8GX9X10X11X12LX13X14X15X16X17YYNQSEX18GSHTX19QX20
MX21GCDVGVX22DX23RFLRGYX24QX25AYDGKDYIALX26EDLRSWTAADMCAQX27TX28T
X29RWEX30X31X32EAEQX33RX34YLX35GX36CVX37X38LRRYLENGKETLQRTDX39PK
THMTHHX40X41SDHEATLRCWALX42FYPAEITLTWQRDGEDQTQDTEL VETRPAGDGT FQKW
AX43VVVPSGX44EQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEAX45

X1は F, Y, S, または T; X2は K または R; X3は Q, G, E, または R; X4は N
または E; X5は R または G; X6は N または R; X7は M または V; X8は H または Q; X9
は T または I; X10は D または H; X11は A, V, または E; X12は N または D; X13
は G または R; X14は T または I; X15は L または A; X16は R または L; X17は G
または R; X18は A または D; X19は I, L, または V; X20は I, R または M; X21は
F または Y; X22は S または P; X23は W または G; X24は R, H, または Q; X25は
D または Y; X26は N または K; X27は T または I; X28は K または Q; X29は R または
H; X30は A または T; X31は A または V; X32は H または R; X33は R, L, Q,
または W; X34は V または A; X35は D または E; X36は R または T; X37は D または
E; X38は W または G; X39は P または A; X40は P または A; X41は V または I;
X42は S または G; X43は A または S; X44は Q または E; 及び X45は P または L である。

30

40

50

【図 8 A - 1】

B*0702 GSHSMRYFYTAVSRPGRGEPRIISVGYVDDTQFVRFDSDAASPRGEPAPWIEQEGPEYW 60
B*0801 GSHSMRYFDTAVSRPGRGEPRIISVGYVDDTQFVRFDSDAASPRGEPAPWIEQEGPEYW 60
B*1502 GSHSMRYFYTAVSRPGRGEPRIISVGYVDDTQFVRFDSDAASPRGEPAPWIEQEGPEYW 60
B*3802 GSHSMRYFYTAVSRPGRGEPRIISVGYVDDTQFVRFDSDAASPRGEPAPWIEQEGPEYW 60
B*4001 GSHSMRYFHTAVSRPGRGEPRIISVGYVDDTQFVRFDSDAASPRGEPAPWIEQEGPEYW 60
B*4601 GSHSMRYFYTAVSRPGRGEPRIISVGYVDDTQFVRFDSDAASPRGEPAPWIEQEGPEYW 60
B*5301 GSHSMRYFYTAVSRPGRGEPRIISVGYVDDTQFVRFDSDAASPRGEPAPWIEQEGPEYW 60
***** *:*****:***** *****:*** *****

89
B*0702 DRNTQIKYKQAQTDRESIRNLRGYINQSEAGSHTLQSMYGCVDPDGRLLRGHDQYAYDG 120
B*0801 DRNTQIFKTNQTDRESIRNLRGYINQSEAGSHTLQSMYGCVDPDGRLLRGHDQYAYDG 120
B*1502 DRNTQISKNTQTYRESIRNLRGYINQSEAGSHIIQRMYGCDVDPDGRLLRGYDQYAYDG 120
B*3802 DRNTQICKTNQTYRESIRNLRGYINQSEAGSHTLQSMYGCVDPDGRLLRGHDQYAYDG 120
B*4001 DRETQISKNTQTYRESIRNLRGYINQSEAGSHTLQSMYGCVDPDGRLLRGHDQYAYDG 120
B*4601 DRETQYKRYKQAQTDRESIRNLRGYINQSEAGSHTLQSMYGCVDPDGRLLRGHDQYAYDG 120
B*5301 DRNTQIFKTNQTYRESIRNLRGYINQSEAGSHIIQRMYGCDLGPDGRLLRGHDQYAYDG 120
:* * ::* * ** *** :* *****:*** **

aac1 aac2

139
B*0702 KDYIALNEDLSMTAADTAQITQKWEAAREAEQRAYLEGCEVWLRRLYLENGKDKLE 180
B*0801 KYIALNEDLSMTAADTAQITQKWEAAREAEQRAYLEGCEVWLRRLYLENGKDKLE 180
B*1502 KDYIALNEDLSMTAADTAQITQKWEAAREAEQRAYLEGCEVWLRRLYLENGKDKLE 180
B*3802 KYIALNEDLSMTAADTAQITQKWEAAREAEQRAYLEGCEVWLRRLYLENGKDKLE 180
B*4001 KDYIALNEDLSMTAADTAQITQKWEAAREAEQRAYLEGCEVWLRRLYLENGKDKLE 180
B*4601 KDYIALNEDLSMTAADTAQITQKWEAAREAEQRAYLEGCEVWLRRLYLENGKDKLE 180
B*5301 KDYIALNEDLSMTAADTAQITQKWEAAREAEQRAYLEGCEVWLRRLYLENGKDKLE 180
***** *****:*** ***** ** *:*****:*****:*** *

aac3 aac4

【図 8 B】

GSHSMRYFXTX2X3SRPGRGEPRIIX4VGYVDDTQX5FVRFDSDAAX6SPRX7X8PRAPWIEQEG
PEYWDRX9TQX10X11KTIX12X13TOX14YX15X16NLX17X18X19X20YYNQSEAGSHX21X
22QX23MYGCDLGPDGRLLRGHDQYAYDGKDYIALNEDLX24SWTAADTAQIX25QRKX26EA
ARX27AEQX28RX29YLEGX30CEVWLRRLYLENGKX31X32LX33RADPPKTHVTHHPX34SDH
EATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTDTELVEPTRAPGDRTFQKWAADVVPSEGEQRYTCHV
QHEGLPKPLTLRWE

X1はH, Y, またはD; X2はAまたはS; X3はMまたはV; X4はA, S, またはT;
X5はQまたはL; X6はAまたはT; X7はE, M, K, またはT; X8はAまたはT; X9
はEまたはN; X10はIまたはK; X11はY, F, S, またはC; X12はNまたはQ;
X13はAまたはT; X14はDまたはY; X15はEまたはV; X16はSまたはN; X17
はT, N, またはI; X18はAまたはL; X19はL, またはR; X20はRまたはG; X21
はTまたはI; X22はLまたはI; X23はRまたはS; X24はRまたはS; X25はS
またはT; X26はLまたはW; X27はEまたはV; X28はR, D, L, またはW; X29は
AまたはT; X30はL, E, またはT; X31はEまたはD; X32はRまたはT; X33はE
またはQ; 及びX34はIまたはVである。

【図 8 A - 2】

236
B*0702 RADPPKTHVTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTDTELVEPTRAPGDRTF 241
B*0801 RADPPKTHVTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTDTELVEPTRAPGDRTF 241
B*1502 RADPPKTHVTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTDTELVEPTRAPGDRTF 241
B*3802 RADPPKTHVTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTDTELVEPTRAPGDRTF 241
B*4001 RADPPKTHVTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTDTELVEPTRAPGDRTF 241
B*4601 RADPPKTHVTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTDTELVEPTRAPGDRTF 241
B*5301 RADPPKTHVTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTDTELVEPTRAPGDRTF 241
*****:*****:***** *****

aac5 aac6

B*0702 QKWAADVVPSEGEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWE 276
B*0801 QKWAADVVPSEGEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWE 276
B*1502 QKWAADVVPSEGEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWE 276
B*3802 QKWAADVVPSEGEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWE 276
B*4001 QKWAADVVPSEGEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWE 276
B*4601 QKWAADVVPSEGEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWE 276
B*5301 QKWAADVVPSEGEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWE 276

10

20

【図 9 A - 1】

C*0102 CSHSMRYFYTAVSRPGRGEPRIISVGYVDDTQFVRFDSDAASPRGEPAPWIEQEGPEYW 60
C*0303 GSHSMRYFYTAVSRPGRGEPRIISVGYVDDTQFVRFDSDAASPRGEPAPWIEQEGPEYW 60
C*0304 GSHSMRYFYTAVSRPGRGEPRIISVGYVDDTQFVRFDSDAASPRGEPAPWIEQEGPEYW 60
C*0401 GSHSMRYFDTAVSRPGRGEPRIISVGYVDDTQFVRFDSDAASPRGEPAPWIEQEGPEYW 60
C*0602 CSHSMRYFDTAVSRPGRGEPRIISVGYVDDTQFVRFDSDAASPRGEPAPWIEQEGPEYW 60
C*0701 CSHSMRYFDTAVSRPGRGEPRIISVGYVDDTQFVRFDSDAASPRGEPAPWIEQEGPEYW 60
C*0702 CSHSMRYFDTAVSRPGRGEPRIISVGYVDDTQFVRFDSDAASPRGEPAPWIEQEGPEYW 60
C*0801 CSHSMRYFYTAVSRPGRGEPRIISVGYVDDTQFVRFDSDAASPRGEPAPWIEQEGPEYW 60
C*1502 CSHSMRYFYTAVSRPGRGEPRIISVGYVDDTQFVRFDSDAASPRGEPAPWIEQEGPEYW 60
*****:*** ** *****:*** *****:***** *****

30

84
C*0102 DRETQYKRYKQAQTDRESIRNLRGYINQSEAGSHTLQSMYGCVDPDGRLLRGHDQYAYDG 120
C*0303 DRETQYKRYKQAQTDRESIRNLRGYINQSEAGSHIIQRMYGCDVDPDGRLLRGHDQYAYDG 120
C*0304 DRETQYKRYKQAQTDRESIRNLRGYINQSEAGSHIIQRMYGCDVDPDGRLLRGHDQYAYDG 120
C*0401 DRETQYKRYKQAQADRVNLRKLGYNQSEAGSHTLQSMYGCVDPDGRLLRGHDQYAYDG 120
C*0602 DRETQYKRYKQAQADRVNLRKLGYNQSEAGSHTLQSMYGCVDPDGRLLRGHDQYAYDG 120
C*0701 DRETQYKRYKQAQADRVNLRKLGYNQSEAGSHTLQSMYGCVDPDGRLLRGHDQYAYDG 120
C*0702 DRETQYKRYKQAQADRVNLRKLGYNQSEAGSHTLQSMYGCVDPDGRLLRGHDQYAYDG 120
C*0801 DRETQYKRYKQAQTDRESIRNLRGYINQSEAGSHTLQSMYGCVDPDGRLLRGHDQYAYDG 120
C*1502 DRETQYKRYKQAQTDRESIRNLRGYINQSEAGSHIIQRMYGCDLGPDGRLLRGHDQYAYDG 120
*****:*** ** *****:*** ** *:*****:*****:*** **

aac1 aac2

139
C*0102 KDYIALNEDLSMTAADTAQITQKWEAAREAEQRAYLEGCEVWLRRLYLENGKDKLE 180
C*0303 KDYIALNEDLSMTAADTAQITQKWEAAREAEQRAYLEGCEVWLRRLYLENGKDKLE 180
C*0304 KDYIALNEDLSMTAADTAQITQKWEAAREAEQRAYLEGCEVWLRRLYLENGKDKLE 180
C*0401 KDYIALNEDLSMTAADTAQITQKWEAAREAEQRAYLEGCEVWLRRLYLENGKDKLE 180
C*0602 KDYIALNEDLSMTAADTAQITQKWEAAREAEQRAYLEGCEVWLRRLYLENGKDKLE 180
C*0701 KDYIALNEDLSMTAADTAQITQKWEAAREAEQRAYLEGCEVWLRRLYLENGKDKLE 180
C*0702 KDYIALNEDLSMTAADTAQITQKWEAAREAEQRAYLEGCEVWLRRLYLENGKDKLE 180
C*0801 KDYIALNEDLSMTAADTAQITQKWEAAREAEQRAYLEGCEVWLRRLYLENGKDKLE 180
C*1502 KDYIALNEDLSMTAADTAQITQKWEAAREAEQRAYLEGCEVWLRRLYLENGKDKLE 180
*****:***** ***** ***** *****:*** **

aac3 aac4

40

50

【図 9 A - 2】

		236	
C*0102	RAEHPKTHVTHHPVSDHEATLRCAWLGFPYPAEITLTWQDGEDQTDTEIVETRPAGDGT	241	
C*0303	RAEHPKTHVTHHPVSDHEATLRCAWLGFPYPAEITLTWQDGEDQTDTEIVETRPAGDGT	241	
C*0304	RAEHPKTHVTHHPVSDHEATLRCAWLGFPYPAEITLTWQDGEDQTDTEIVETRPAGDGT	241	
C*0401	RAEHPKTHVTHHPVSDHEATLRCAWLGFPYPAEITLTWQDGEDQTDTEIVETRPAGDGT	241	
C*0602	RAEHPKTHVTHHPVSDHEATLRCAWLGFPYPAEITLTWQDGEDQTDTEIVETRPAGDGT	241	
C*0701	RAEPPKTHVTHHPVSDHEATLRCAWLGFPYPAEITLTWQDGEDQTDTEIVETRPAGDGT	241	
C*0702	RAEPPKTHVTHHPVSDHEATLRCAWLGFPYPAEITLTWQDGEDQTDTEIVETRPAGDGT	241	
C*0801	RAEHPKTHVTHHPVSDHEATLRCAWLGFPYPAEITLTWQDGEDQTDTEIVETRPAGDGT	241	
C*1502	RAEHPKTHVTHHPVSDHEATLRCAWLGFPYPAEITLTWQDGEDQTDTEIVETRPAGDGT	241	

	aac5 aac6		
C*0102	QKWAAMVPSGGEQRYTCHVQHEGLPEPLTLRWEP	276	
C*0303	QKWAAMVPSGGEQRYTCHVQHEGLPEPLTLRWEP	276	
C*0304	QKWAAMVPSGGEQRYTCHVQHEGLPEPLTLRWEP	276	
C*0401	QKWAAMVPSGGEQRYTCHVQHEGLPEPLTLRWEP	276	
C*0602	QKWAAMVPSGGEQRYTCHVQHEGLPEPLTLRWEP	276	
C*0701	QKWAAMVPSGGEQRYTCHVQHEGLPEPLTLRWEP	276	
C*0702	QKWAAMVPSGGEQRYTCHVQHEGLPEPLTLRWEP	276	
C*0801	QKWAAMVPSGGEQRYTCHVQHEGLPEPLTLRWEP	276	
C*1502	QKWAAMVPSGGEQRYTCHVQHEGLPEPLTLRWEP	276	

【図 1 0】

HLA-E	GSLSLKIFYHT SVSRPGRGEP RFISVGYVDD TQFVRFDNDA ASPRMVPRAP	
	WMEQEGSEYW DRETRSARDT AQIFRVNLRT LRGYYNQSA X1A GSHTLQWMHG	
	CELGPDPX2RFL RGYEQFAYDG KDYLITLNEDL RSWTAVDTA QISEQKSNDA	
	SEAEHQX3X4YL EDTCVPEWLHK YLEKRGKETLL HLEPPKTHVT HHPISDHEAT	
	LRCAWLGFPY AEITLTWQD GEGHTQDTEL VETRPAGDGT FQKWAAMVVP	
	SGEEQX5RYTCH VQHEGLX6EPV TLRWKPASQP TIPI	
X1= KまたはE; X2= RまたはG; X3= RまたはG; X4= AまたはV; X5= QまたはP; 及びX6= PまたはS		
含まれるもの: HLA-E*0101 (HLA-E*01:01:01:01); HLA-E*01:03 (HLA-E*01:03:01:01); HLA-E*01:04; HLA-E*01:05; HLA-E*01:06; HLA-E*01:07; HLA-E*01:09; HLA-E*01:10		
HLA-F	GSLSLRX1FST AVSRPGRGEP RYIAVEYVDD TQFLRFSDSA AIRPMEPREX2	
	WVEQEGPQYW EWTITGAKAN AQTRDVALRN LLRRYVQNSA GSHTLQGMNG	
	CDMGPDPGRLL RGYHQHAYDG KDYLISNEDL RSWTAAITVA QITQRFYEA	
	EYAEFRFTYL EGECLELLRR YLENGKETLQ RADPPKAHVA HHPISDHEAT	
	LRCAWLGFPY AEITLTWQD GEGHTQDTEL VETRPAGDGT FQKWAAMVVP	
	X3GEEQRYTCH VQHEGLPQPL ILRWEQSX4QP TIPI	
X1= YまたはF; X2= PまたはQ; X3= SまたはP; 及びX4= PまたはL		
含まれるもの: HLA-F*0101 (HLA-F*01:01:01:01); HLA-F*01:02; HLA-F*01:03 (HLA-F*01:03:01:01); HLA-F*01:04; HLA-F*01:05; HLA-F*01:06;		
HLA-G	GSLSMRYSFA AVX1RPGRGEP RFIAMGX2VDD X3QFX4RFDSDS ACPRMEPRAP	
	WVEX5EGPEYW EETRTNTKAH AQTRDMNLQT X6RGYYNQSEA SSHTLQWMI X7	
	CDLX8X9DGRX10 RGYEQYAYDG KDYLALNEDL RSWTAAITVA QISKRKCEAA	
	NVAEQRRAX11L EGCIVEWLX12R X13LENGKEX14LQ RADPPX15KTHVT HHPVFDYEA	
	LRCAWLGFPY AEITLTWQD GEGHTQDTEL VETRPAGDGT FQKWAAMVVP	
	SGEEQRYX17CH VQHEGLPEPL MLRWX18QSSLP TIPI	
X1=SまたはF; X2= YまたはH; X3= T, S,またはM; X4= LまたはV; X5= QまたはR; X6= PまたはL; X7= GまたはD; X8= GまたはV; X9= SまたはC; X10= LまたはI; X11= YまたはH; X12= HまたはR; X13= YまたはH; X14= MまたはT; X15= PまたはA; X16= R, W,またはQ; X17= TまたはM; X18= KまたはE;		
含まれるもの: HLA-G*0101 (HLA-G*01:01:01:01); HLA-G*01:02; HLA-G*01:03 (HLA-G*01:03:01:01); HLA-G*01:04 (HLA-G*01:04:01:01); HLA-G*01:06; HLA-G*01:07; HLA-G*01:08; HLA-G*01:09; HLA-G*01:10; HLA-G*01:10; HLA-G*01:11; HLA-G*01:12; HLA-G*01:14; HLA-G*01:15; HLA-G*01:16; HLA-G*01:17; HLA-G*01:18; HLA-G*01:19; HLA-G*01:20; HLA-G*01:22		

【図 9 B】

X1SHSMX2YFX3TAVSX4PGRGEPX5FI X6VGYVDDTQFVX7FSDSDAASPRGEPX8PWVEQEG
PEYWDRETQX9YKRAQX10DRVX11LRX12LRGYNQSEA X13X14SHX15X16QX17MX18GC
DX19GPDGRLLRGX20X21QX22AYDGKDYIALNEDLRSWTAADTAQITQRKX23EAARX24A
EQX25RAYLEGX26CWEVLRRLX27NGKX28TLQRAEX29PKTHVTHHPX30SDHEATLRCAW
LGFPYPAEITLTWQX31DGEDQTDTEIVETRPAGDGTQKWAAX32VPSGX33EQRYTCHX34
QHEGLX35EPLTLX36WX37P

X1はCまたはG; X2はRまたはK; X3はF, Y, S,またはD; X4はRまたはW;
X5はHまたはR; X6はAまたはS; X7はQまたはR; X8はAまたはE; X9はN
またはK; X10はTまたはA; X11はSまたはN; X12はNまたはK; X13はAまたはD;
X14はGまたはR; X15はTまたはI; X16はLまたはI; X17はWまたはR; X18
はC, Y, F,またはS; X19はL,またはV; X20はYまたはH; X21はDまたはN;
X22はY, F, S,またはL; X23はLまたはW; X24はE, A,またはT; X25は
R, L,またはW; X26はLまたはT; X27はEまたはK; X28はEまたはK; X29は
HまたはP; X30はRまたはV; X31はWまたはR; X32はVまたはM; X33はEまたは
Q; X34はMまたはV; X35はPまたはQ; X36はRまたはS; 及びX37はPまたは
Gである。

【図 1 1】

HLA-A	GSLSMRIFYTSTSVSRPGRGEPRIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQXMEPRAPWIEQEGPEYW	60	
HLA-B	GSLSMRIFYTSTSVSRPGRGEPRIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQXMEPRAPWIEQEGPEYW	60	
HLA-C	XSHSMXYFTAVSX4PGRGEPX5FI X6VGYVDDTQFVX7FSDSDAASPRGEPX8PWVEQEGPEYW	60	
HLA-E	GSLSLKIFYTSTSVSRPGRGEPRIAVGYVDDTQFVRFDSDAASPRMVPAPWIEQEGSEYW	60	
HLA-F	GSLSLRX1FSTAVSRPGRGEPRIAVGYVDDTQFVRFDSDAASPRMVPAPWIEQEGPEYW	60	
HLA-G	GSLSMRIFYTSTSVSRPGRGEPRIAMGXVDDTQFVRFDSDSACPRMEPRAPWIEQEGPEYW	60	
	: * : ** . * : *** * ** . * : ** * : * : *		
	aac1 aac2		
HLA-A	DXXTXXXKASQXKXKX1XXXXYVQNSA XGSHTXQXMXGCDVGDXRFLRGYXQXAYDG	120	
HLA-B	DRXTQXXKXTXQXKXKX1XXXXYVQNSA XGSHTXQXMXGCDLGPDRLLRGHGDQXAYDG	120	
HLA-C	DRETXKYKRAQXDRVX1XRLRYVQNSA XSHXKXMXGCDXGPDGRLLRGXKXQXAYDG	120	
HLA-E	DRETRSARDTAQIFRVNLRTLRGYVQNSA XGSHTLQWNGCGLGPDXRFLRGYEQFAYDG	120	
HLA-F	EWTITGAKANAQTRDVALRNLLRRYVQNSA XGSHTLQWNGCGLGPDGRLLRGYHQHAYDG	120	
HLA-G	EETRTNTKAHAQTRDMNLQTXKXKX1XXXXYVQNSA XGSHTLQWMIKXCDLXXDXRGYEQAYDG	120	
	: * : * : ***** . * : ** . * : * : * : *		
	aac3 aac4		
HLA-A	KDYIALXEDLRSWTAADTAQITQRKXKXAEQXRYLXGXCVXXLLRRLYLENGKETLQ	180	
HLA-B	KDYIALNEDLRSWTAADTAQITQRKXKXAEQXRYLXGXCVWVLRRLYLENGKXKX1X	180	
HLA-C	KDYIALNEDLRSWTAADTAQITQRKXKXAEQXRYLXGXCVWVLRRLYLENGKXKX1X	180	
HLA-E	KDYITLNEDLRSWTAADTAQISEQKSNDAEAEHQXKXLEDTCEVWLHKYLEKGEKETLL	180	
HLA-F	KDYITLNEDLRSWTAADTAQITQRFYEAEEYAEFRFTYLEGECLELLRRLYLENGKETLQ	180	
HLA-G	KDYIALNEDLRSWTAADTAQISKRKCEAAVNAEQRRAXLEGTCEVWLXKXLENGKEX1Q	180	
	: * : ** . * : ** . * : * : * : *		
	aac5 aac6		
HLA-A	RTDXPKTHMTHTHXXSDHEATLRCAWLGFPYPAEITLTWQDGEDQTDTEIVETRPAGDGT	241	
HLA-B	RADPPKTHVTHHPVSDHEATLRCAWLGFPYPAEITLTWQDGEDQTDTEIVETRPAGDGT	241	
HLA-C	RAEPPKTHVTHHPVSDHEATLRCAWLGFPYPAEITLTWQDGEDQTDTEIVETRPAGDGT	241	
HLA-E	HLEPPKTHVTHHPVSDHEATLRCAWLGFPYPAEITLTWQDGEDQTDTEIVETRPAGDGT	241	
HLA-F	RADPPKAHVAHHPISDHEATLRCAWLGFPYPAEITLTWQDGEDQTDTEIVETRPAGDGT	241	
HLA-G	RADPPKTHVTHHPVSDHEATLRCAWLGFPYPAEITLTWQDGEDQTDTEIVETRPAGDGT	241	
	: : * : * : * : ***** . * : ** . * : * : * : *		
	aac5 aac6		
HLA-A	QKWAAMVPSGGEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEX-----	276	
HLA-B	QKWAAMVPSGGEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEX-----	276	
HLA-C	QKWAAMVPSGGEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEX-----	276	
HLA-E	QKWAAMVPSGGEQRYTCHVQHEGLPEPLTLRWKPASQOPTIPI	284	
HLA-F	QKWAAMVPSGGEQRYTCHVQHEGLPEPLTLRWKPASQOPTIPI	284	
HLA-G	QKWAAMVPSGGEQRYTCHVQHEGLPEPLTLRWKPASQOPTIPI	284	

10

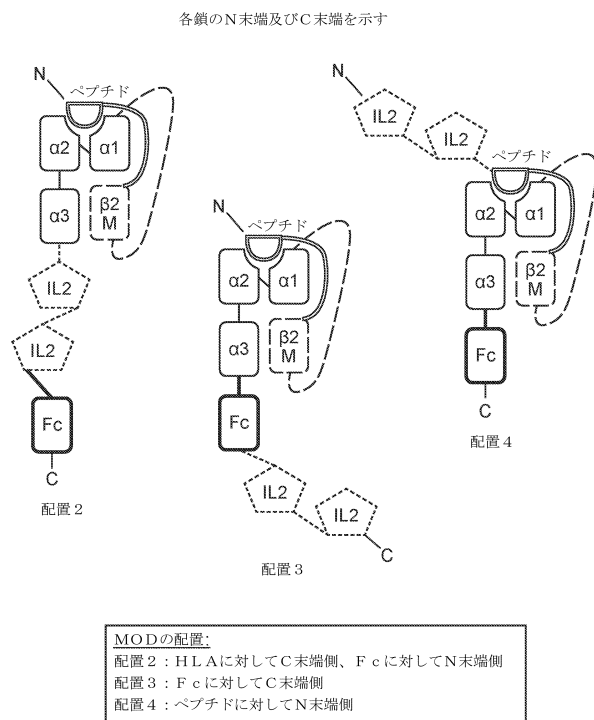
20

30

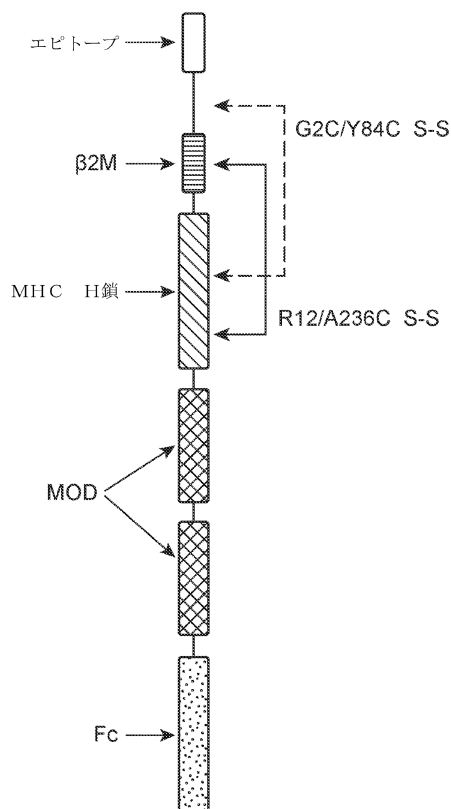
40

50

【図 12】



【図 13】



【図 14 A】

4074

VVVGAVGVGKCGGSGGGSGGGSGGGSIQRTPKIQVTSCHPAENGKSNFLNCVYSGFHPSDEVDLL
KNGERIEKVEHSDLSFSKDSWFSYLLTYTTEPTKEDEYACRVNHVTLSPQKIVKWRDMCGGGSGGG
SGSGGGSGSHSMRYFYTSVSRPGRGEPRFIAVGYYDDTFQVRFSDAASQRMPEPRAPWIEQEG
EYWDQETRNVKASQSTDRVDLGLTRGCYNQSGDESHTIQIMYGCDVGPDGRFLRGYRQDAYD
GKDYIALNEDLSRWSAADMAAQITKRKWEAAHAAEQRAYLEGTVCVEWLRRYLENGKETLQR
TDPKTHMTHHPISDEATLRCWALGFYPAEITLTWRQDGEDQTDQTELVETRPCDGTQFKW
AAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEAAAGGDKTHTCPPAPEAAAGGPSVFLFPKPK
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEOYNSTRYRVSVLTVLHQ
DWLNGKEYCKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPOVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFELYSKLTVDKSRWQOGNVFSCSMVHEALHNHYTQ
KSLSLSPGGGGGGGGSGGGSGGGGSAPTSSSTKTKTQLEALLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLT
AKFYMPKKATELKHILQCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINIVIVLELKGSETTFMCE
YADETATIFEFLNRWITFCQSIJSTLTGGGGSGGGSGGGSGGGGSAPTSSSTKTKTQLEALL
LDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHILQCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR
DLISNINIVIVLELKGSETTFMCEYADETATIFEFLNRWITFCQSIJSTLT

エピトープ: VVVYGVGVGK (配列番号 112) (KRAS G12V (7-16))
 リンカー: GCGG(SGGGS)2 (配列番号 218), AAAGG (配列番号 192), (GGGGS)3 (配列番号 189), 及び (GGGGS)4 (配列番号 190) - 太字
 B2M (R12C) - イタリック (R12C は太字)
 HLA-A11*01 (Y84C 及び A236C 置換は下線に太字)
 Ig Fc (L234A; L235A) - 下線
 IL-2 (H16A; F42A) - 二重下線

【図 14 B】

4390

VVVGAYGVGKGGGGSGGGSGGGGS/IQRTPKIQYYSRHPAENGKSNFLNCYVSGFHPDSIEVDYU
KNGERIEKVEHSDLSFSKDWSYLLYYTEFTPEKDEYACRVNHVTLZSQPKIVKWDRDMGGGGSGGG
SGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGSGHSMRYFYTSVSRPGRGEPRIAVGVYDDTQFV
RFDSDAASQRMFPAPWIEQEGPEYWDQETRVNKAQSQTDRVDLGLTRGA~~YNQ~~SEDGSHTIQI
MYGCDVGPDGRFLRGYRQDAYDGKDYIALNEDLRSWTAADMAAQITKRWEEAAHAAEQQRA
YLEGTCVEWLRRYLENKETLQRTDPPKTHMTHHPISDHEATLRCAWALGFPAEITL~~TWQRDGE~~
DQTQDTEL~~VETRPAGDGT~~FKWA~~AAVV~~PSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEAAAGGDKTH
TCPPCPAPEAAAGGSVFLFPFKPKDTLMSIRTP~~EVTCV~~VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK
TKPREEQYNSTYRVSVSLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLP
PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTV~~DKSR~~
WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGSGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEAL
LLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKA~~T~~EKLHLQCLEELKPLEEVLNLAQSNFHLR
PRDLISININVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGSGGGSGGGG
SGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEALLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKA~~T~~EKLHLQC
LEELKPLEEVLNLAQSNFHLRPRDLISININVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFC
QSIISTLT

エピトープ：VVVGAVGVGK (配列番号 112) (KRAS 7-16 (G12V))
 リンカー：(GGGGS)3 (配列番号 189), (GGGGS)7 (配列番号 191), AAAGG
 (配列番号 192), (GGGGS)4 (配列番号 190) - 太字
 β2M-イタリック
 HLA-A1101 (Y84A; A236) - 置換は太字に下線
 Ig Fc (L234A; L235A) - 下線
 IL-2(H16A; F42A) - 二重下線

【図 1 4 C】

4391

VVVGAVGVGKGCGGSGGGGSGGGGSIQRTPKIQVYSRHPAENGKSNFLNCYVSGFHPDIEVDLL
KNGERIEKVEHSDLSFSKDWSEFYLLYYTEFTPTKEDEYACRVNHVTLSPQKIVKWDRDMGGGSGGG
GSGGGGSGGSGGGGSGGGGSGGGGSGSHSMRYFYTSVSRPGRGEPFIAVGYVDDTQFV
RFSDSAASQRMERAPWIEQEGPEYWDQETRNVKAQSQTRVDLGLTRGQYNQSEDSHTIQI
MYGCDVGPDGRFLRGYRQDAYDGKDIALNEDLRSWTAADMAAQITKRKWEAAHAAEQQRA
YLEGTCVEWLRRLRYLENGKETLQRTDPPKTHMTHHPISDHEATLRCAWALGFYPAEITLTWQRDGE
DQTQDTELVELTRPAGDGTQFKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEAAAGGDKTH
TCPPCPAPEAAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPTEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK
TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLP
PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR
WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEAL
LLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLR
PRDLISNINNVIVLELKGSETTFMCEYADETATIFEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGGSGGG
SGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEALLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLC
LEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINNVIVLELKGSETTFMCEYADETATIFEFLNRWITFC
QSIISTLT

エピトープ：VVVGAVGVGK (配列番号 1 1 2) (KRAS 7-16 (G12V))
リンカー：(GCGGS)(GGGGS)2 (配列番号 2 1 8), (GGGGS)7 (配列番号 1 9 1), AAAGG (配列
番号 1 9 2), (GGGGS)3 (配列番号 1 8 9), (GGGGS)4 (配列番号 1 9 0) - 太字
β2M (R12C) - イタリック
HLA-A1101 (Y84C; A236) - 置換は太字に下線
Ig Fc (L234A; L235A) - 下線
IL-2(H16A; F42A) - 二重下線

【図 1 4 E】

4468

VVVGAVGVGKGCGGSGGGGSGGGGSIQRTPKIQVYSCHPAENGKSNFLNCYVSGFHPDIEVDLL
KNGERIEKVEHSDLSFSKDWSEFYLLYYTEFTPTKEDEYACRVNHVTLSPQKIVKWDRDMGGGSGGG
GSGGGGSGSHSMRYFYTSVSRPGRGEPFIAVGYVDDTQFVRFSDSAASQRMERAPWIEQEGP
EYWDQETRNVKAQSQTRVDLGLTRGQYNQSEDSHTIQIMYGCDVGPDGRFLRGYRQDAYD
GKDIALNEDLRSWTAADMAAQITKRKWEAAHAAEQQRAYLEGTCEWLRRLRYLENGKETLQR
TDPKTHMTHHPISDHEATLRCAWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVELTRPCGDGTQFKW
AAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEAAAGGDKTHTCPPCPAPEAAAGGPSVFLFPPKPK
DTLMISRTPTEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNOVSLTCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ
KSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEALLDLQMLNGINNYKNPKLTRML
TAKFYMPKKATELKHLCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINNVIVLELKGSETTFMCE
YADETATIFEFLNRWITFCQSIISTLT

エピトープ：VVVGAVGVGK (配列番号 1 1 2) (KRAS 7-16 (G12V))
リンカー：(GCGGS)(GGGGS)2 (配列番号 2 1 8), (GGGGS)3 (配列番号 1 8 9), AAAGG (配列
番号 1 9 2), (GGGGS)3 (配列番号 1 8 9) - 太字
β2M (R12C) - イタリック (R 1 2 C は太字)
HLA-A1101 (Y84C; A236C) - 置換は太字に下線
Ig Fc (L234A; L235A) - 下線
IL-2(H16A; F42A) - 二重下線

【図 1 4 D】

4467

VVVGAVGVGKGCGGSGGGGSGGGGSIQRTPKIQVYSCHPAENGKSNFLNCYVSGFHPDIEVDLL
KNGERIEKVEHSDLSFSKDWSEFYLLYYTEFTPTKEDEYACRVNHVTLSPQKIVKWDRDMGGGSGGG
GSGGGGSGSHSMRYFYTSVSRPGRGEPFIAVGYVDDTQFVRFSDSAASQRMERAPWIEQEGP
EYWDQETRNVKAQSQTRVDLGLTRGQYNQSEDSHTIQIMYGCDVGPDGRFLRGYRQDAYD
GKDIALNEDLRSWTAADMAAQITKRKWEAAHAAEQQRAYLEGTCEWLRRLRYLENGKETLQR
TDPKTHMTHHPISDHEATLRCAWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVELTRPCGDGTQFKW
AAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEAAAGGDKTHTCPPCPAPEAAAGGPSVFLFPPKPK
DTLMISRTPTEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNOVSLTCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ
KSLSLSPGGGSAPTSSSTKKTQLQLEALLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKH
LCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINNVIVLELKGSETTFMCEYADETATIFEFLNR
WITFCQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEALLDLQMLNGINNY
KNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINNVIVLEL
KGSETTFMCEYADETATIFEFLNRWITFCQSIISTLT

エピトープ：VVVGAVGVGK (配列番号 1 1 2) (KRAS 7-16 (G12V))
リンカー：(GCGGS)(GGGGS)2 (配列番号 2 1 8), (GGGGS)3 (配列番号 1 8 9), AAAGG (配列
番号 1 9 2), GGS, (GGGGS)4 (配列番号 1 9 0) - 太字
β2M (R12C) - イタリック (R 1 2 C は太字)
HLA-A1101 (Y84C; A236C) - 置換は太字に下線
Ig Fc (L234A; L235A) - 下線
IL-2(H16A; F42A) - 二重下線

【図 1 4 F】

4469

VVVGAVGVGKGCGGSGGGGSGGGGSIQRTPKIQVYSCHPAENGKSNFLNCYVSGFHPDIEVDLL
KNGERIEKVEHSDLSFSKDWSEFYLLYYTEFTPTKEDEYACRVNHVTLSPQKIVKWDRDMGGGSGGG
GSGGGGSGSHSMRYFYTSVSRPGRGEPFIAVGYVDDTQFVRFSDSAASQRMERAPWIEQEGP
EYWDQETRNVKAQSQTRVDLGLTRGQYNQSEDSHTIQIMYGCDVGPDGRFLRGYRQDAYD
GKDIALNEDLRSWTAADMAAQITKRKWEAAHAAEQQRAYLEGTCEWLRRLRYLENGKETLQR
TDPKTHMTHHPISDHEATLRCAWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVELTRPCGDGTQFKW
AAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEAAAGGDKTHTCPPCPAPEAAAGGPSVFLFPPKPK
DTLMISRTPTEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNOVSLTCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ
KSLSLSPGGGSAPTSSSTKKTQLQLEALLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKH
LCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINNVIVLELKGSETTFMCEYADETATIFEFLNR
WITFCQSIISTLT

エピトープ：VVVGAVGVGK (配列番号 1 1 2) (KRAS 7-16 (G12V))
リンカー：(GCGGS)(GGGGS)2 (配列番号 2 1 8), (GGGGS)3 (配列番号 1 8 9), AAAGG (配列
番号 1 9 2), GGS - 太字
β2M (R12C) - イタリック (R 1 2 C は太字)
HLA-A1101 (Y84C; A236C) - 置換は太字に下線
Ig Fc (L234A; L235A) - 下線
IL-2(H16A; F42A) - 二重下線

10

20

30

40

50

【図 1 4 G】

4470

VVVGAVGVGKGGGSGGGGSGGGGSIQRTPKIQVYSCHPAENGKSNFLNCYVSGFHPSDIEVDLL
KNGERIEKVEHSDLSFSKDW\$FYLLYTEFTPEKDEYACRVNHVTL\$QPKIVKWDRDMGGGSGGG
GSGGGGSGSHSMRYFYTSVSRPGRGEPRFIAVGYYDDTQFVRFSDAASQRMPEPRAPWIEQEGP
EYWDQETRNVKAQSQTDRVDLGLTRG_CYNQSEDSHTIQIMYGCDVGPDGRFLRGYRQDAYD
GKDYIALNEDLR\$WTAADMAAQITKRKWEAAHAAEQQRAYLEGTCEVWLRRLYLENGKETLQR
TDPKTHMTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTEL VETRPC_GDGTQFKW
AAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEAAAGGDKTHTCCPPAPEAAGGPSVFLFPPKPK
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPOVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC\$VMHEALHNHYTQ
KSLSLSPGAPAPAPAPAPTSSSTKKTOLEALLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKK
ATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV
EFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSAPTSSSTKKTOLEALLLDLQMLN
GINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNIN
VIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT

エビトープ：VVVGAVGVGK (配列番号 1 1 2) (KRAS 7-16 (G12V))
リンカー：(GGCGS)(GGGGS)2 (配列番号 2 1 8), (GGGGS)3 (配列番号 1 8 9), AAAGG (配列
番号 1 9 2), (AP)4 (配列番号 2 0 2), (GGGGS)4 (配列番号 1 9 0) - 太字
β2M (R12C) - イタリック (R 1 2 Cは太字)
HLA-A1101 (Y84C; A236C) - 置換は太字に下線
Ig Fc (L234A; L235A) - 下線
IL-2(H16A; F42A) - 二重下線

【図 1 4 I】

4472

VVVGAVGVGKGGGSGGGGSGGGGSIQRTPKIQVYSCHPAENGKSNFLNCYVSGFHPSDIEVDLL
KNGERIEKVEHSDLSFSKDW\$FYLLYTEFTPEKDEYACRVNHVTL\$QPKIVKWDRDMGGGSGGG
GSGGGGSGSHSMRYFYTSVSRPGRGEPRFIAVGYYDDTQFVRFSDAASQRMPEPRAPWIEQEGP
EYWDQETRNVKAQSQTDRVDLGLTRG_CYNQSEDSHTIQIMYGCDVGPDGRFLRGYRQDAYD
GKDYIALNEDLR\$WTAADMC AQITKRKWEAAHAAEQQRAYLEGTCEVWLRRLYLENGKETLQR
TDPKTHMTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTEL VETRPC_GDGTQFKW
AAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEAAAGGDKTHTCCPPAPEAAGGPSVFLFPPKPK
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPOVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC\$VMHEALHNHYTQ
KSLSLSPGGGGSGGGGSGGGGSAPTSSSTKKTOLEALLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLT
AKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCE
YADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSAPTSSSTKKTOLEALL
LDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLR
RDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT

エビトープ：VVVGAVGVGK (配列番号 1 1 2) (KRAS 7-16 (G12V))
リンカー：(GGGGS)3 (配列番号 1 8 9), AAAGG (配列番号 1 9 2), (GGGGS)4 (配列
番号 1 9 0) - 太字
β2M (R12C) - イタリック (R 1 2 Cは太字)
HLA-A1101 (Y84C; A139C; A236C) - 置換は太字に下線
Ig Fc (L234A; L235A) - 下線
IL-2(H16A; F42A) - 二重下線

【図 1 4 H】

4471

VVVGAVGVGKGGGSGGGGSGGGGSIQRTPKIQVYSCHPAENGKSNFLNCYVSGFHPSDIEVDLL
KNGERIEKVEHSDLSFSKDW\$FYLLYTEFTPEKDEYACRVNHVTL\$QPKIVKWDRDMGGGSGGG
GSGGGGSGSHSMRYFYTSVSRPGRGEPRFIAVGYYDDTQFVRFSDAASQRMPEPRAPWIEQEGP
EYWDQETRNVKAQSQTDRVDLGLTRG_CYNQSEDSHTIQIMYGCDVGPDGRFLRGYRQDAYD
GKDYIALNEDLR\$WTAADMAAQITKRKWEAAHAAEQQRAYLEGTCEVWLRRLYLENGKETLQR
TDPKTHMTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTEL VETRPC_GDGTQFKW
AAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEAAAGGDKTHTCCPPAPEAAGGPSVFLFPPKPK
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPOVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC\$VMHEALHNHYTQ
KSLSLSPGAEAAAKEAAKAAPTSSSTKKTOLEALLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTAKF
YMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYAD
ETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSAPTSSSTKKTOLEALLLDL
QMLNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDL
ISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT

エビトープ：VVVGAVGVGK (配列番号 1 1 2) (KRAS 7-16 (G12V))
リンカー：(GGCGS)(GGGGS)2 (配列番号 2 1 8), (GGGGS)3 (配列番号 1 8 9), AAAGG (配列
番号 1 9 2), AEAAAKEAAKA (配列番号 2 0 0), (GGGGS)4 (配列番号 1 9 0) - 太字
β2M (R12C) - イタリック (R 1 2 Cは太字)
HLA-A1101 (Y84C; A236C) - 置換は太字に下線
Ig Fc (L234A; L235A) - 下線
IL-2(H16A; F42A) - 二重下線

【図 1 4 J】

4473

VVVGAVGVGKGGGSGGGGSGGGGSIQRTPKIQVYSRHPAENGKSNFLNCYVSGFHPSDIEVDLL
KNGERIEKVEHSDLSFSKDW\$FYLLYTEFTPEKDEYACRVNHVTL\$QPKIVKWDRDMGGGSGGG
GSGGGGSGSHSMRYFYTSVSRPGRGEPRFIAVGYYDDTQFVRFSDAASQRMPEPRAPWIEQEGP
EYWDQETRNVKAQSQTDRVDLGLTRG_CYNQSEDSHTIQIMYGCDVGPDGRFLRGYRQDAYD
GKDYIALNEDLR\$WTAADMC AQITKRKWEAAHAAEQQRAYLEGTCEVWLRRLYLENGKETLQR
TDPKTHMTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTEL VETRPC_GDGTQFKW
AAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEAAAGGDKTHTCCPPAPEAAGGPSVFLFPPKPK
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPOVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC\$VMHEALHNHYTQ
KSLSLSPGGGGSGGGGSGGGGSAPTSSSTKKTOLEALLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLT
AKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCE
YADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSAPTSSSTKKTOLEALL
LDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLR
RDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT

エビトープ：VVVGAVGVGK (配列番号 1 1 2) (KRAS 7-16 (G12V))
リンカー：(GGGGS)3 (配列番号 1 8 9), AAAGG (配列番号 1 9 2), (GGGGS)4 (配列
番号 1 9 0) - 太字
β2M - イタリック
HLA-A1101 (Y84C; A139C; A236) - 置換は太字に下線
Ig Fc (L234A; L235A) - 下線
IL-2(H16A; F42A) - 二重下線

10

20

30

40

50

【図 1 4 K】

4478

APTSSSTKKTQLOLEALLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLOCLEEELK
PLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISINNVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTL
TGGGGSGGGSGGGSGGGSGAPTSSSTKKTQLOLEALLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLT
AKFYMPKKATELKHLOCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISINNVIVLELKGSETTFMCE
YADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGSGGGSGVVGAVGVGKCGGSGGGGS
GGGGSIQRTPKIQVYSCHPAENGKSNFLNCYVSGFHPSDIEVDLLKNGERIEKVEHSDLSFSKDW
SYLLYTEFTPTKDEYACRVNHVTLSPQKIVKWDRDMGGGGSGGGSGGGSGSHSMRYFYTSVSR
PGRGEPRIAAGGYVDDTQFVRFDSDAASQRMERAPWIEQEGPEYWDQETRNVAQSQTDTRVD
LGLTRGCYNQSEDGSHTIQIMYGCDVGPDRFLRGYRQDAYDGKDYIALNEDLRSWTAADMA
AQITKRKWEAAHAAEQQRAYLEGTCVEWLRRLRYLENGKETLQRTDPPKTHMTHHPISDHEATLR
CWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTDTELVEPTRCGDGTGFKWAAVVPVSGEEQRYTCHVQHE
GLPKPLTLRWEAAAGGDKTHTCPPCAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
EPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP
IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP
VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

IL-2(H16A; F42A) – 二重下線
リンカー : (GGGGS)4 (配列番号 1 9 0), (GGGGS)3 (配列番号 1 8 9), GCGGS(GGGGS)2 (配列
番号 2 1 8), AAAGG (配列番号 1 9 2) – 太字
エビトープ : VVGAVGVGK (KRAS 7-16 (G12V))
β2M (R12C) – イタリック (R 1 2 Cは太字)
HLA-A1101 (Y84C; A236C) – 置換は太字に下線
Ig Fc (L234A; L235A) – 下線

【図 1 4 M】

4515

VVGAVGVGKGGGGSGGGSGGGGSIQRTPKIQVYSRHPAENGKSNFLNCYVSGFHPSDIEVDLL
KNGERIEKVEHSDLSFSKDWSYLLYTEFTPTKDEYACRVNHVTLSPQKIVKWDRDMGGGGSGGG
GSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGSHSMRYFYTSVSRPGRGEPRIAAGGYVDDTQFV
RFDSDAASQRMERAPWIEQEGPEYWDQETRNVAQSQTDTRVDLGLTRGCYNQSEDGSHTIQI
MYGCDVGPDRFLRGYRQDAYDGKDYIALNEDLRSWTAADMAAQITKRKWEAAHAAEQQRA
YLEGTCVEWLRRLRYLENGKETLQRTDPPKTHMTHHPISDHEATLRWALGFYPAEITLTWQRDGE
DQTQDTELVEPTRAGDGTGFKWAAVVPVSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEAAAGGDKTH
TCPPCAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK
TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR
WQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

エビトープ : VVGAVGVGK (配列番号 1 1 2) (KRAS 7-16 (G12V))
リンカー : (GGGGS)3 (配列番号 1 8 9), (GGGGS)7 (配列番号 1 9 1), AAAGG (配列
番号 1 9 2), (GGGGS)4 (配列番号 1 9 0) – 太字
β2M – イタリック
HLA-A1101 (Y84C; A139C; A236) – 置換は太字に下線
Ig Fc (L234A; L235A) – 下線

【図 1 4 L】

4514

VVGAVGVGKGGGGSGGGSGGGGSIQRTPKIQVYSRHPAENGKSNFLNCYVSGFHPSDIEVDLL
KNGERIEKVEHSDLSFSKDWSYLLYTEFTPTKDEYACRVNHVTLSPQKIVKWDRDMGGGGSGGG
GSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGSHSMRYFYTSVSRPGRGEPRIAAGGYVDDTQFV
RFDSDAASQRMERAPWIEQEGPEYWDQETRNVAQSQTDTRVDLGLTRGCYNQSEDGSHTIQI
MYGCDVGPDRFLRGYRQDAYDGKDYIALNEDLRSWTAADMAAQITKRKWEAAHAAEQQRA
YLEGTCVEWLRRLRYLENGKETLQRTDPPKTHMTHHPISDHEATLRWALGFYPAEITLTWQRDGE
DQTQDTELVEPTRAGDGTGFKWAAVVPVSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEAAAGGDKTH
TCPPCAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK
TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR
WQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGSGGGSGAPTSSSTKKTQLOLEAL
LLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLOCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLR
PRDLISINNVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGSGGGG
SGGGSGAPTSSSTKKTQLOLEALLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLOC
LEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISINNVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFC
QSIISTLT

エビトープ : VVGAVGVGK (配列番号 1 1 2) (KRAS 7-16 (G12V))
リンカー : (GGGGS)3 (配列番号 1 8 9), (GGGGS)7 (配列番号 1 9 1), AAAGG (配列
番号 1 9 2), (GGGGS)4 (配列番号 1 9 0) – 太字
β2M – イタリック
HLA-A1101 (Y84C; A139C; A236) – 置換は太字に下線
Ig Fc (L234A; L235A) – 下線
IL-2(H16A; F42A) – 二重下線

【図 1 4 N】

4545

VVGAVGVGKGGGGSGGGSGGGGSIQRTPKIQVYSCHPAENGKSNFLNCYVSGFHPSDIEVDLL
KNGERIEKVEHSDLSFSKDWSYLLYTEFTPTKDEYACRVNHVTLSPQKIVKWDRDMGGGGSGGG
GSGGGSGSHSMRYFYTSVSRPGRGEPRIAAGGYVDDTQFVRFDSDAASQRMERAPWIEQEGP
EYWDQETRNVAQSQTDTRVDLGLTRGCYNQSEDGSHTIQIMYGCDVGPDRFLRGYRQDAYD
GKDYIALNEDLRSWTAADMAAQITKRKWEAAHAAEQQRAYLEGTCVEWLRRLRYLENGKETLQR
TDPKTHMTHHPISDHEATLRWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTDTELVEPTRCGDGTGFKW
AAVVPVSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEAAAGGDKTHTCPPCAPEAAGGPSVFLFPPKPK
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS
DAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQGNVFCSCVMHEALHNHYTQ
KSLSLSPGAPAPAPTSSSTKKTQLOLEALLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATEL
KHLOCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISINNVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLN
RWITFCQSIISTLTGGGGSGGGSGGGSGGGGSAPTSSSTKKTQLOLEALLDLQMLNGINN
YKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLOCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISINNVIVLE
LKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT

エビトープ : VVGAVGVGK (配列番号 1 1 2) (KRAS 7-16 (G12V))
リンカー : (GCGGS)(GGGGS)2 (配列番号 2 1 8), (GGGGS)3 (配列番号 1 8 9), AAAGG (配列
番号 1 9 2), (AP)2 (配列番号 2 3 2), (GGGGS)4 (配列番号 1 9 0) – 太字
β2M (R12C) – イタリック (R 1 2 Cは太字)
HLA-A1101 (Y84C; A236C) – 置換は太字に下線
Ig Fc (L234A; L235A) – 下線
IL-2(H16A; F42A) – 二重下線

10

20

30

40

50

【図 1 4 O】

4546

VVVGAVGVGKCGCGSGGGSGGGGSIQRTPKIQVYSCHPAENGKSNFLNCYVSGFHPSDIEVDLL
KNGERIEKVEHSDLSFSKDWSFYLLYYTEFTPTKEDEYACRVNHVTLSPQKIVKWDRDMGGGSGGG
GSGGGSGSGSHMRYFYTSVSRPGRGEPRFIAVGYYDDTQFVRFSDAASQRMPEPRAPWIEQEGP
EYWDQETRNVKAQSQTDTRVDLGLTRG^{CYN}QSEDSGSHTIQIMYGCDVGPDGRFLRGYRQDAYD
GKDYIALNEDLRSWTAADMAAQITKRKWEAAHAAEQRAYLEGTCEVWLRRYLENGKETLQR
TDPPKTHMTHHPISDHEATLRCAWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPC^{CGD}GTQFKW
AAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEAAAGGDKTHTCPPCAPEAAGGPSVFLFPPKPK
DTLMISRTP^{EV}TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC^{SV}MHEALHNHYTQ
KSLSLSPGAPAPAPAPAPAPTSSSTKKTQ^{LQ}LEALLDLQ^{ML}NGINNYKNPKLTRMLTAKFY
MPK^KKATELKH^{LQ}CLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADET
ATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGSAPTSSSTKKTQ^{LQ}LEALLDLQ
MLNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKH^{LQ}CLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLIS
NINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT

エビトープ：VVVGAVGVGK (配列番号 1 1 2) (KRAS 7-16 (G12V))
リンカー：(GCGGS)(GGGGS)2 (配列番号 2 1 8), (GGGGS)3 (配列番号 1 8 9), AAAGG (配列
番号 1 9 2), (AP)6 (配列番号 2 0 3), (GGGGS)4 (配列番号 1 9 0) - 太字
β2M (R12C) - イタリック (R 1 2 C は太字)
HLA-A1101 (Y84C; A236C) - 置換は太字に下線
Ig Fc (L234A; L235A) - 下線
IL-2(H16A; F42A) - 二重下線

【図 1 4 Q】

4548

VVVGAVGVGKCGCGSGGGSGGGGSIQRTPKIQVYSCHPAENGKSNFLNCYVSGFHPSDIEVDLL
KNGERIEKVEHSDLSFSKDWSFYLLYYTEFTPTKEDEYACRVNHVTLSPQKIVKWDRDMGGGSGGG
GSGGGSGSGSHMRYFYTSVSRPGRGEPRFIAVGYYDDTQFVRFSDAASQRMPEPRAPWIEQEGP
EYWDQETRNVKAQSQTDTRVDLGLTRG^{CYN}QSEDSGSHTIQIMYGCDVGPDGRFLRGYRQDAYD
GKDYIALNEDLRSWTAADMAAQITKRKWEAAHAAEQRAYLEGTCEVWLRRYLENGKETLQR
TDPPKTHMTHHPISDHEATLRCAWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPC^{CGD}GTQFKW
AAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEAAAGGDKTHTCPPCAPEAAGGPSVFLFPPKPK
DTLMISRTP^{EV}TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC^{SV}MHEALHNHYTQ
KSLSLSPGAPAPAPAPAPAPAPTSSSTKKTQ^{LQ}LEALLDLQ^{ML}NGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPK
KATELKH^{LQ}CLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATI
VEFLNRWITFCQSIISTLTGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGSAPTSSSTKKTQ^{LQ}LEALLDLQ^{ML}
NGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKH^{LQ}CLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNIN
VIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT

エビトープ：VVVGAVGVGK (配列番号 1 1 2) (KRAS 7-16 (G12V))
リンカー：(GCGGS)(GGGGS)2 (配列番号 2 1 8), (GGGGS)3 (配列番号 1 8 9), AAAGG (配列
番号 1 9 2), (AP)10 (配列番号 2 0 5), (GGGGS)4 (配列番号 1 9 0) - 太字
β2M (R12C) - イタリック (R 1 2 C は太字)
HLA-A1101 (Y84C; A236C) - 置換は太字に下線
Ig Fc (L234A; L235A) - 下線
IL-2(H16A; F42A) - 二重下線

【図 1 4 P】

4547

VVVGAVGVGKCGCGSGGGSGGGGSIQRTPKIQVYSCHPAENGKSNFLNCYVSGFHPSDIEVDLL
KNGERIEKVEHSDLSFSKDWSFYLLYYTEFTPTKEDEYACRVNHVTLSPQKIVKWDRDMGGGSGGG
GSGGGSGSGSHMRYFYTSVSRPGRGEPRFIAVGYYDDTQFVRFSDAASQRMPEPRAPWIEQEGP
EYWDQETRNVKAQSQTDTRVDLGLTRG^{CYN}QSEDSGSHTIQIMYGCDVGPDGRFLRGYRQDAYD
GKDYIALNEDLRSWTAADMAAQITKRKWEAAHAAEQRAYLEGTCEVWLRRYLENGKETLQR
TDPPKTHMTHHPISDHEATLRCAWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPC^{CGD}GTQFKW
AAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEAAAGGDKTHTCPPCAPEAAGGPSVFLFPPKPK
DTLMISRTP^{EV}TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC^{SV}MHEALHNHYTQ
KSLSLSPGAPAPAPAPAPAPAPTSSSTKKTQ^{LQ}LEALLDLQ^{ML}NGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPK
KATELKH^{LQ}CLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATI
VEFLNRWITFCQSIISTLTGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGSAPTSSSTKKTQ^{LQ}LEALLDLQ^{ML}
LDLQ^{ML}NGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKH^{LQ}CLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLR
RDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT

エビトープ：VVVGAVGVGK (配列番号 1 1 2) (KRAS 7-16 (G12V))
リンカー：(GCGGS)(GGGGS)2 (配列番号 2 1 8), (GGGGS)3 (配列番号 1 8 9), AAAGG (配列
番号 1 9 2), (AP)8 (配列番号 2 0 4), (GGGGS)4 (配列番号 1 9 0) - 太字
β2M (R12C) - イタリック (R 1 2 C は太字)
HLA-A1101 (Y84C; A236C) - 置換は太字に下線
Ig Fc (L234A; L235A) - 下線
IL-2(H16A; F42A) - 二重下線

【図 1 4 R】

4549

VVVGAVGVGKCGCGSGGGSGGGGSIQRTPKIQVYSCHPAENGKSNFLNCYVSGFHPSDIEVDLL
KNGERIEKVEHSDLSFSKDWSFYLLYYTEFTPTKEDEYACRVNHVTLSPQKIVKWDRDMGGGSGGG
GSGGGSGSGSHMRYFYTSVSRPGRGEPRFIAVGYYDDTQFVRFSDAASQRMPEPRAPWIEQEGP
EYWDQETRNVKAQSQTDTRVDLGLTRG^{CYN}QSEDSGSHTIQIMYGCDVGPDGRFLRGYRQDAYD
GKDYIALNEDLRSWTAADMAAQITKRKWEAAHAAEQRAYLEGTCEVWLRRYLENGKETLQR
TDPPKTHMTHHPISDHEATLRCAWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPC^{CGD}GTQFKW
AAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEAAAGGDKTHTCPPCAPEAAGGPSVFLFPPKPK
DTLMISRTP^{EV}TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC^{SV}MHEALHNHYTQ
KSLSLSPGKPKPKPKAPTSSSTKKTQ^{LQ}LEALLDLQ^{ML}NGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPK
KATELKH^{LQ}CLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATI
VEFLNRWITFCQSIISTLTGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGSAPTSSSTKKTQ^{LQ}LEALLDLQ^{ML}
NGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKH^{LQ}CLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNIN
VIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT

エビトープ：VVVGAVGVGK (配列番号 1 1 2) (KRAS 7-16 (G12V))
リンカー：(GCGGS)(GGGGS)2 (配列番号 2 1 8), (GGGGS)3 (配列番号 1 9 0), AAAGG (配列
番号 1 9 2), (KP)4 (配列番号 2 0 7), (GGGGS)4 (配列番号 1 9 0) - 太字
β2M (R12C) - イタリック (R 1 2 C は太字)
HLA-A1101 (Y84C; A236C) - 置換は太字に下線
Ig Fc (L234A; L235A) - 下線
IL-2(H16A; F42A) - 二重下線

10

20

30

40

50

【図 1 4 S】

4550

VVVGAVGVGKGCGGSGGGGSGGGGSQRTPKIQVYVYCHPAENGKSNFLNCYVSGFHPSPDIEVDLL
KNGERIEKVEHSDLSFSKDWFSFYLLYTEFTPEKDEYACRVNHVTLSPQKIVKWDRDMGGGGSGGG
GSGGGGSGSHSMRYFYTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFSDAASQRMPEPRAPWIEQEGP
EYWDQETRNVKAQSQTDRLVGLTLRGQYNQSEDSHTIQIMYGCDVGPDRFLRGYRQDAYD
GKDYIALNEDLRSWTAADMAAQITKRKWEAAHAAEQRAYLEGTCVEWLRRLYLENGKETLQR
TDPKTHMTHHPISDHEATLRCAWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPQGDGTFQKW
AAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEAAAGGDKTHTCPPEAPEAAGGPSVFLFPPKPK
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPOVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCVSMHEALHNHYTQ
KSLSLSPGPEPEPEPAPTSSSTKKTQOLEALLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKK
ATELKHLCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATIV
EFLNRWITFCQSIISTLTGGGSGGGGSGGGGSGGGGSAPTSSSTKKTQOLEALLDLQMLN
GINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNIN
IVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT

エビトープ：VVVGAVGVGK (配列番号 1 1 2) (KRAS 7-16 (G12V))
リンカー：(GCGGS)(GGGS)2 (配列番号 2 1 8), (GGGS)3 (配列番号 1 8 9), AAAGG (配列
番号 1 9 2), (EP)4 (配列番号 2 1 2), (GGGS)4 (配列番号 1 9 0) - 太字
β2M (R12C) - イタリック (R 1 2 C は太字)
HLA-A1101 (Y84C; A236C) - 置換は太字に下線
Ig Fc (L234A; L235A) - 下線
IL-2(H16A; F42A) - 二重下線

【図 1 4 U】

4552

VVVGAVGVGKGCGGSGGGGSGGGGSQRTPKIQVYVYCHPAENGKSNFLNCYVSGFHPSPDIEVDLL
KNGERIEKVEHSDLSFSKDWFSFYLLYTEFTPEKDEYACRVNHVTLSPQKIVKWDRDMGGGGSGGG
GSGGGGSGSHSMRYFYTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFSDAASQRMPEPRAPWIEQEGP
EYWDQETRNVKAQSQTDRLVGLTLRGQYNQSEDSHTIQIMYGCDVGPDRFLRGYRQDAYD
GKDYIALNEDLRSWTAADMAAQITKRKWEAAHAAEQRAYLEGTCVEWLRRLYLENGKETLQR
TDPKTHMTHHPISDHEATLRCAWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPQGDGTFQKW
AAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEAAAGGDKTHTCPPEAPEAAGGPSVFLFPPKPK
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPOVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCVSMHEALHNHYTQ
KSLSLSPGGGGGPGGGGAPTSSSTKKTQOLEALLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTAKFY
MPKKATELKHLCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADET
ATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGSGGGGSGGGGSGGGGSAPTSSSTKKTQOLEALLDLQ
MLNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLIS
NINIVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT

エビトープ：VVVGAVGVGK (配列番号 1 1 2) (KRAS 7-16 (G12V))
リンカー：(GCGGS)(GGGS)2 (配列番号 2 1 8), (GGGS)3 (配列番号 1 8 9), AAAGG (配列
番号 1 9 2), (GGGGP)2 (配列番号 2 3 4), (GGGS)4 (配列番号 1 9 0) - 太字
β2M (R12C) - イタリック (R 1 2 C は太字)
HLA-A1101 (Y84C; A236C) - 置換は太字に下線
Ig Fc (L234A; L235A) - 下線
IL-2(H16A; F42A) - 二重下線

【図 1 4 T】

4551

VVVGAVGVGKGCGGSGGGGSGGGGSQRTPKIQVYVYCHPAENGKSNFLNCYVSGFHPSPDIEVDLL
KNGERIEKVEHSDLSFSKDWFSFYLLYTEFTPEKDEYACRVNHVTLSPQKIVKWDRDMGGGGSGGG
GSGGGGSGSHSMRYFYTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFSDAASQRMPEPRAPWIEQEGP
EYWDQETRNVKAQSQTDRLVGLTLRGQYNQSEDSHTIQIMYGCDVGPDRFLRGYRQDAYD
GKDYIALNEDLRSWTAADMAAQITKRKWEAAHAAEQRAYLEGTCVEWLRRLYLENGKETLQR
TDPKTHMTHHPISDHEATLRCAWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPQGDGTFQKW
AAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEAAAGGDKTHTCPPEAPEAAGGPSVFLFPPKPK
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPOVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCVSMHEALHNHYTQ
KSLSLSPGAPAPAPAPTSSSTKKTQOLEALLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKK
ATELKHLCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATIV
EFLNRWITFCQSIISTLTAPAPAPAPTSSSTKKTQOLEALLDLQMLNGINNYKNPKLTRML
TAKFYMPKKATELKHLCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINIVLELKGSETTFMCE
YADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT

エビトープ：VVVGAVGVGK (配列番号 1 1 2) (KRAS 7-16 (G12V))
リンカー：(GCGGS)(GGGS)2 (配列番号 2 1 8), (GGGS)3 (配列番号 1 8 9), AAAGG (配列
番号 1 9 2), (AP)4 (配列番号 2 0 2) - 太字
β2M (R12C) - イタリック (R 1 2 C は太字)
HLA-A1101 (Y84C; A236C) - 置換は太字に下線
Ig Fc (L234A; L235A) - 下線
IL-2(H16A; F42A) - 二重下線

【図 1 4 V】

4553

VVVGAVGVGKGCGGSGGGGSGGGGSQRTPKIQVYVYCHPAENGKSNFLNCYVSGFHPSPDIEVDLL
KNGERIEKVEHSDLSFSKDWFSFYLLYTEFTPEKDEYACRVNHVTLSPQKIVKWDRDMGGGGSGGG
GSGGGGSGSHSMRYFYTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFSDAASQRMPEPRAPWIEQEGP
EYWDQETRNVKAQSQTDRLVGLTLRGQYNQSEDSHTIQIMYGCDVGPDRFLRGYRQDAYD
GKDYIALNEDLRSWTAADMAAQITKRKWEAAHAAEQRAYLEGTCVEWLRRLYLENGKETLQR
TDPKTHMTHHPISDHEATLRCAWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPQGDGTFQKW
AAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEAAAGGDKTHTCPPEAPEAAGGPSVFLFPPKPK
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPOVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCVSMHEALHNHYTQ
KSLSLSPGGGGGPGGGGPGGGGAPTSSSTKKTQOLEALLDLQMLNGINNYKNPKLTRML
TAKFYMPKKATELKHLCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINIVLELKGSETTFMCE
YADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGSGGGGSGGGGSGGGGSAPTSSSTKKTQOLEALL
DLQMLNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR
DLISNINIVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT

エビトープ：VVVGAVGVGK (配列番号 1 1 2) (KRAS 7-16 (G12V))
リンカー：(GCGGS)(GGGS)2 (配列番号 2 1 8), (GGGS)3 (配列番号 1 8 9), AAAGG (配列
番号 1 9 2), (GGGGP)3 (配列番号 1 8 9), (GGGS)4 (配列番号 1 9 0) - 太字
β2M (R12C) - イタリック (R 1 2 C は太字)
HLA-A1101 (Y84C; A236C) - 置換は太字に下線
Ig Fc (L234A; L235A) - 下線
IL-2(H16A; F42A) - 二重下線

10

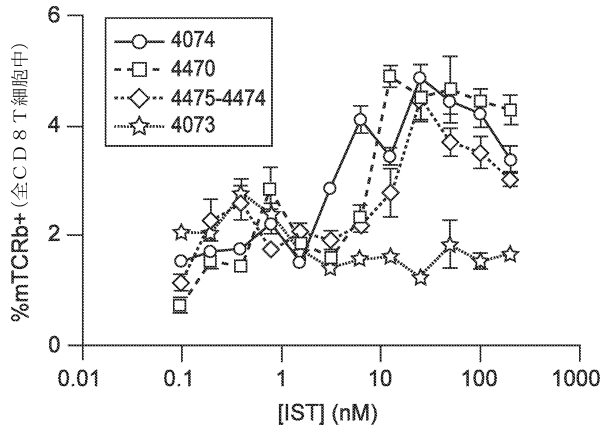
20

30

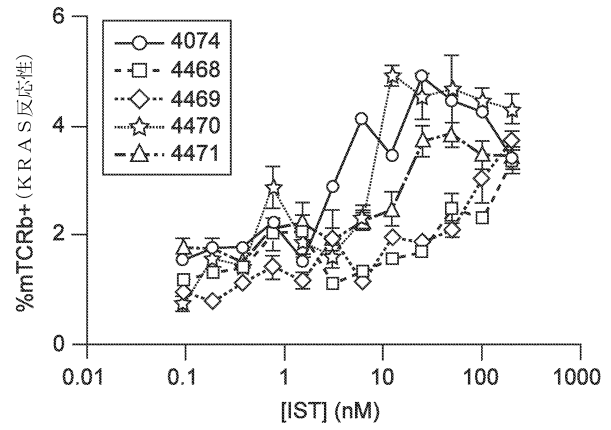
40

50

【図 15 A】

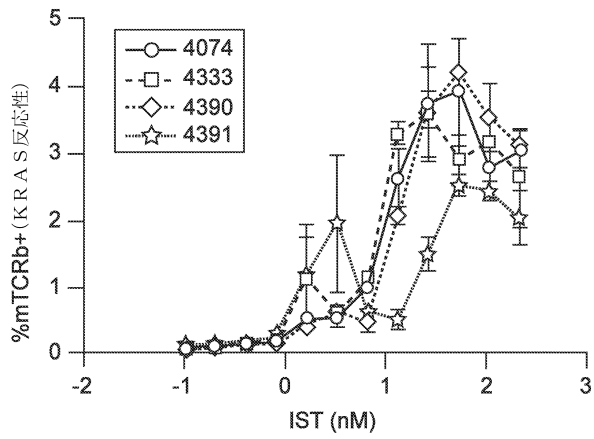


【図 15 B】

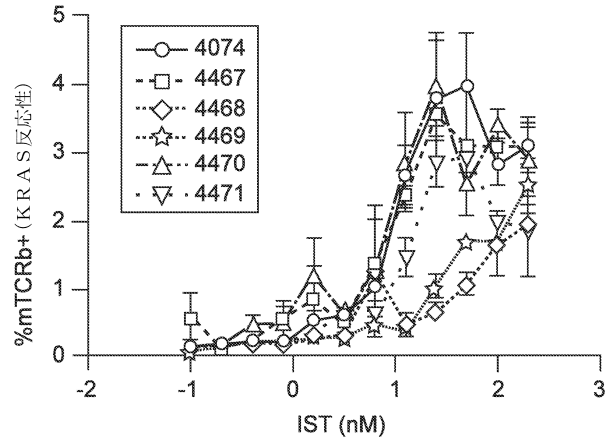


10

【図 15 C】



【図 15 D】



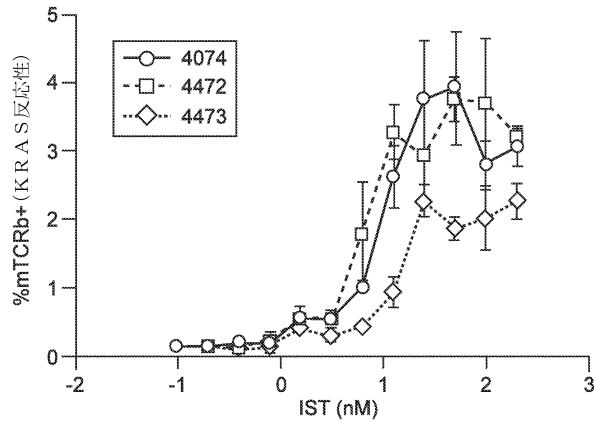
20

30

40

50

【図 15 E】



【図 16 A】

KLVVVGADGVGGGGSGGGSGGGGSIQRTPKIQVYSRHPAENGKSNFLNCYVSG
FHPSDIEVDLLKNGERIEKVEHSDLSFSKDWFSYLLYTEFTPEKDEYACRVNHVTL
QPKIVKWDRDMGGGGSGGGSGGGSGSGSHSMRYFFTSVSRPGRGEPRIAVGY
VDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYWDGETRKVKAHSQTHRVDLGT
LRGCYNQSEAGSHTVQRMYGCDVGSWDRFLRGYHQYAYDGKDYALKEDLRS
WTAADMCAQTTKHKWEAAHVAEQLRAYLEGTCVEWLRRLYENGKETLQRTD
APKTHMTHHVAVDHEATLRCWALSFPYAEITLTWQRDGEDQTQDELVETRP
GDGTFQKWAAVVVPSGQEQRVYCHVQHEGLPKPLTLRWEAAAGGDKTHTCPP
CPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI
SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN
YKTTTPVLDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLS
PG(X)APTSSSTKKTLQLEALLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKA
TELKHLQCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISINIVIVLELKGSETTFMCE
YADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGSGGGSGGGSGAPTSSSTK
KTQLQLEALLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKA TELKHLQCLEE
LKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISINIVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFL
NRWITFCQSIISTLT

エピトープ: KLVVVGADGV (配列番号 127) (KRAS 5-14; G12D)
リンカー: (GGGGS)3 (配列番号 189), AAAGG (配列番号 192), (X), 及び
(GGGGS)4 (配列番号 190) - 太字
β2M - イタリック
HLA-A02 (Y84C; A139C) - (Y 8 4 C 及び A 1 3 9 C は太字に下線)
Fc (L234A; L235A) - 下線
IL-2 (H16A; F42A) - 二重下線

【図 16 B】

KLVVVGADGVGGGGSGGGSGGGGSIQRTPKIQVYSCHPAENGKSNFLNCYVSG
FHPSDIEVDLLKNGERIEKVEHSDLSFSKDWFSYLLYTEFTPEKDEYACRVNHVTL
QPKIVKWDRDMGGGGSGGGSGGGSGSGSHSMRYFFTSVSRPGRGEPRIAVGY
VDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYWDGETRKVKAHSQTHRVDLGT
LRGCYNQSEAGSHTVQRMYGCDVGSWDRFLRGYHQYAYDGKDYALKEDLRS
WTAADMAAQTTKHKWEAAHVAEQLRAYLEGTCVEWLRRLYENGKETLQRTD
APKTHMTHHVAVDHEATLRCWALSFPYAEITLTWQRDGEDQTQDELVETRP
GDGTFQKWAAVVVPSGQEQRVYCHVQHEGLPKPLTLRWEAAAGGDKTHTCPP
CPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI
SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN
YKTTTPVLDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLS
PG(X)APTSSSTKKTLQLEALLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKA
TELKHLQCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISINIVIVLELKGSETTFMCE
YADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGSGGGSGGGSGAPTSSSTK
KTQLQLEALLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKA TELKHLQCLEE
LKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISINIVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFL
NRWITFCQSIISTLT

エピトープ: KLVVVGADGV (配列番号 127) (KRAS 5-14; G12D)
リンカー: GCGGS(GGGGS)2 (配列番号 218), (GGGGS)3 (配列番号 189),
AAAGG (配列番号 192), (X), 及び (GGGGS)4 (配列番号 190) - 太字
β2M (R12C) - イタリック
HLA-A02 (Y84C; A236C) - (Y 8 4 C 及び A 2 3 6 C は太字に下線)
Fc (L234A; L235A) - 下線
IL-2 (H16A; F42A) - 二重下線

【図 16 C】

VVVGADGVGKGGGGSGGGSGGGGSIQRTPKIQVYSCHPAENGKSNFLNCYVSG
FHPSDIEVDLLKNGERIEKVEHSDLSFSKDWFSYLLYTEFTPEKDEYACRVNHVTL
QPKIVKWDRDMGGGGSGGGSGGGSGSGSHSMRYFFTSVSRPGRGEPRIAVGY
VDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYWDQETRNVKAQSDTRVDLGT
LRGCYNQSEDSHTIQIMYGCDVGPDRFLRGYRQDAYDGKDYALNEDLRSW
TAADMAAQITKRKWEAAHAEQRAYLEGTCVEWLRRLYENGKETLQRTDPP
KTHMTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDELVETRP
TFQKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEAAAGGDKTHTCPPCAP
EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
PPVLDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG(X)
APTSSSTKKTLQLEALLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKA TELK
HLQCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISINIVIVLELKGSETTFMCEYADE
TATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGSGGGSGGGSGAPTSSSTKKTLQ
LEALLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKA TELKHLQCLEELKPL
EEVLNLAQSKNFHLRPRDLISINIVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRW
ITFCQSIISTLT

エピトープ: VVVGADGVGK (配列番号 111) (KRAS G12D (7-16))
リンカー: GCGGS(GGGGS)2 (配列番号 218), (GGGGS)3 (配列番号 189), AAAGG
(配列番号 192), (X), 及び (GGGGS)4 (配列番号 190) - 太字
β2M (R12C) - イタリック
HLA-A11*01 (Y 8 4 C 及び A 2 3 6 C 置換は下線に太字)
IgG1 Fc (L234A; L235A) - 下線
IL-2 (H16A; F42A) - 二重下線

10

20

30

40

50

【図 1 6 D】

VVGAVGVGKCGCGSGGGSGGGSGGGSIQRTPKIQVYSCHPAENGKSNFLNCYVSGF
HPSDIEVDLLKNGERIEKVEHSDLSFSKDWFSYLLYYTEFTPEKDEYACRVNHVTL SQ
PKIVKWD RDMGGGSGGGSGGGSGGSGSHSMRYFYTSSVRPGRGEPRFIAVGYV
DDTQFVRFDSDAASQRM EPRAPWIEQEGPEYWDQETRNVKAQSQ TDRVDL GTL
RG CYNQSEDSHTIQIMYGCDVGP DGRFLRGYRQDAYDGKD YIALNEDLR SWT
AADMAAQITKRKWEAAHAAEQQRAYLEGTCVEWLR RYLENGKETLQRTDPPK
THMTHHPISDHEATLR C WALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTEL VETRP CGDGT
FQKWA AVVPVSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEAAAGGDKTHTCPPCPAPE
AAGGSPSVLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG
QPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTP
VLDSGDSFFLYSLKLTVDKSRWQOGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG(X)AP
TSSSTKKTQLQLEALLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHL
QCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETA
TIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSAPTSSTKKTQLQ
EALLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEELKPLEE
VLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF
CQSIISTLT

エピトープ：VVGAVGVGK (配列番号 1 1 0) (KRAS G12V (8-16))
リンカー：(GCGGS)(GGGS)2 (配列番号 2 1 8), (GGGS)3 (配列番号 1 8 9),
AAAGG (配列番号 1 9 2), (X), 及び (GGGS)4 (配列番号 1 9 0) - 太字
β2M(R12C) - イタリック
HLA-A11*01 (Y84C; A236C) - (Y 8 4 C 及び A 2 3 6 C は太字に下線)
IgG1 Fc (L234A; L235A) - 下線
IL-2 (H16A; F42A) - 二重下線

【図 1 7 B】

(IL-2Ra)

1 MDSYLLMWGL LTFIMVPGCQ AELCDDDPPE IPHATFKAMA YKEGTMLNCE CKRGFRRIKS
61 GSLYMLCTGN SSHSSWDNQC QCTSSATRNT TKQVTPQPEE QKERKTTEMQ SPMQPVDQAS
121 LPHGCREPPP WENEATERIY HFVVGQMVYY QCVQGYRALH RGP AESVCKM THGKTRWTQP
181 QLICTGEMET SQFPGEKPK ASPEGRPESE TSCLVTITDF QIQTEMAATM ETSIFTTEYQ
241 VAVAGCVFLL ISVLLSGLT WQRRQRKSRR TI

成熟＝アミノ酸 2 2 ～ 2 7 2

【図 1 7 A】

(野生型 IL-2)

APTSSTKKTQLQLEHLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLE
EELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNR
WITFCQSIISTLT

【図 1 7 C】

(IL-2Rβ)

1 MAAPALSWRL PLLILLPLA TSWASAAVNG TSQFTCFYNS RANISCVWSQ DGALQDTSQ
61 VHAWPDRRRW NQTCELLPVS QASWACNLIL GAPDSQKLTT VDIIVTLRVLC REGVWRVMA
121 IQDFKPFENL RIMAPISLQV VHVETHRCNI SWEISQASHY FERHLEFEAR TSPGHWTWE
181 APLLTLLKQKQ EWICLETITP DTQYEFQVRV KPLQGEFTTW SPWSQPLAFR TKPAALGKDT
241 IPWLGHLLVG LSGAFGFIIIL VYLLINCRNT GPWLKVKLKC NTPDPSKFFS QLSSEHGGDV
301 QKWLSSPPFS SSFSPGGLAP EISPLEVLER DKVTQLLLQQ DKVPEPASLS SNHSLTSCFT
361 NQGYFFFHLP DALEIEACQV YFTYDPYSEE DPDEGVAGAP TGSSPQLQP LSGEDDAYCT
421 FPSRDDLLLF SPSLLGGPSP PSTAPGGSGA GEERMPPSLQ ERVPRWDWPQ PLGPPTPGVP
481 DLVDFQPPPE LVLREAGEEV PDAGPREGVS FFWSRPPQG EFRLNARLP LNTDAYLSLQ
541 ELQGQDPHTL V

成熟＝アミノ酸 2 7 ～ 5 5 1

10

20

30

40

50

【図 1 7 D】

(IL-2R γ)

1 MLKPSLPFTS LLFLQLPLLG VGLNTTILTP NGNEDTTADF FITTMTDLSL SVSTLPLPEV
61 QCFVFNVEYM NCTWNSSEP QPTNLTLHYW YKNSDNDKVQ KCSHYLFSEE ITSGCQLQKK
121 EIHLVQTFVV QLQDPREPRR QATQMLKLQN LVIPWAPENL TLHKLSESQL ELNWNRRFLN
181 HCLEHLVQYR TDWDHSWTEQ SVDYRHKFSL PSVDGQKRYT FRVRSRFNPL CGSAQHWEW
241 SHPIHWGSNT SKENPFLFAL EAVVISVGSM GLIISLLCVY FWLERTMPRI PTLKNLEDLV
301 TEYHGNFSAW SGVSKGLAES LQPDYSERLC LVSEIPPKGG ALGEGPGASP CNQHSPLYAP
361 PCYTLKPET

成熟＝アミノ酸 2 3 ～ 3 6 9

【図 1 8 B】

HLA-E*01:01 (Y84C; A236C) (R 1 0 7 は太字)

GSHSLKYFHTSVSRPGRGEPRFISVGYYDDTQFVRFNDAAASPRMVPRAPWMEQEGSEYWDRE
TRSARDTAQIFRVNRLRTLRCCYNQSEAGSHTLQWMHGCELGPDRRFLRGYEQFAYDGKDYLTL
NEDLRSWTAVDTAAQISEQKSNDASEAEHQRAYLEDTCVEWLHKYLEKGKETLLHLEPPKTHV
THHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQQDGEGHTQDTELVETRPCGDGTFQKWAAVVVPSG
EEQRYTCHVQHEGLPEPVTLRWK

【図 1 8 D】

HLA-E*01:03 (Y84C; A236C) (G 1 0 7 は太字)

GSHSLKYFHTSVSRPGRGEPRFISVGYYDDTQFVRFNDAAASPRMVPRAPWMEQEGSEYWDRE
TRSARDTAQIFRVNRLRTLRCCYNQSEAGSHTLQWMHGCELGPDGRFLRGYEQFAYDGKDYLTL
NEDLRSWTAVDTAAQISEQKSNDASEAEHQRAYLEDTCVEWLHKYLEKGKETLLHLEPPKTHV
THHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQQDGEGHTQDTELVETRPCGDGTFQKWAAVVVPSG
EEQRYTCHVQHEGLPEPVTLRWK

【図 1 8 A】

HLA-E*01:01 (Y84; A236) (R 1 0 7 は太字) (野生型)

GSHSLKYFHTSVSRPGRGEPRFISVGYYDDTQFVRFNDAAASPRMVPRAPWMEQEGSEYWDRE
TRSARDTAQIFRVNRLTLRGYYNQSEAGSHTLQWMHGCELGPDRRFLRGYEQFAYDGKDYLTL
NEDLRSWTAVDTAAQISEQKSNDASEAEHQRAYLEDTCVEWLHKYLEKGKETLLHLEPPKTHV
THHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQQDGEGHTQDTELVETRPAGDGTQKWAAVVVPSG
EEQRYTCHVQHEGLPEPVTLRWK

【図 1 8 C】

HLA-E*01:03 (Y84; A236) (G 1 0 7 は太字) (野生型)

GSHSLKYFHTSVSRPGRGEPRFISVGYYDDTQFVRFNDAAASPRMVPRAPWMEQEGSEYWDRE
TRSARDTAQIFRVNRLTLRGYYNQSEAGSHTLQWMHGCELGPDGRFLRGYEQFAYDGKDYLTL
NEDLRSWTAVDTAAQISEQKSNDASEAEHQRAYLEDTCVEWLHKYLEKGKETLLHLEPPKTHV
THHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQQDGEGHTQDTELVETRPAGDGTQKWAAVVVPSG
EEQRYTCHVQHEGLPEPVTLRWK

【図 1 9 A】

HLA-G*01:01 (Y84; A236) (L 1 1 0 は太字) (野生型)

GSHSMRYFSAAVSRPGRGEPRFIAMGYVDDTQFVRFSDSACPRMEPRAPWVEQEGPEYWEEE
TRNTKAHAQTDRMNLQTLRGYYNQSEASSHTLQWMIGCDLGSDGRLLRGYEQYAYDGKDYL
LNEDLRSWTAADTAAQISKRKCEAAANVAEQRRAYLEGTCTVEWLHRYLENGKEMLQRADPPKT
HVTHHPVFDYEATLRCWALGFYPAEILTQQRDGEDQTQDVELVETRPAGDGTQKWAAVVVPSG
SGEEQRYTCHVQHEGLPEPLMLRWK

10

20

30

40

50

【図 19 B】

HLA-G*01:01 (Y84C; A236C) (L I I O は太字)
GSHSMRYFSAAVSRPGRGEPRFIAMGYVDDTQFVRFSDSACPRMEPRAPWVEQEGPEYWEEE
TRNTKAHAQTDRMNLQTLRGCYNQSEASSHTLQWMIGCDLGSDGRLRGYEQYAYDGKDYLA
LNEDLRSWTAADTAAQISKRKCEAANVAEQRRAYLEGTCEVWLHRYLENGKEMLRADPPKT
HVTHHPVFDYEATLRCWALGFYPAEIILTWQRDGEDQTQDVELVETRPGDGTQKWAAVVVP
SGEEQRYTCHVQHEGLPEPLMLRWK

【図 19 C】

HLA-G*01:04 (Y84; A236) (I I I O は太字) (野生型)
GSHSMRYFSAAVSRPGRGEPRFIAMGYVDDTQFVRFSDSACPRMEPRAPWVEQEGPEYWEEE
TRNTKAHAQTDRMNLQTLRGYYNQSEASSHTLQWMIGCDLGSDGRLIRGYEQYAYDGKDYLA
LNEDLRSWTAADTAAQISKRKCEAANVAEQRRAYLEGTCEVWLHRYLENGKEMLRADPPKT
HVTHHPVFDYEATLRCWALGFYPAEIILTWQRDGEDQTQDVELVETRPAGDGTQKWAAVVVP
SGEEQRYTCHVQHEGLPEPLMLRWK

【図 19 D】

HLA-G*01:04 (Y84C; A236C) (I I I O は太字) (野生型)
GSHSMRYFSAAVSRPGRGEPRFIAMGYVDDTQFVRFSDSACPRMEPRAPWVEQEGPEYWEEE
TRNTKAHAQTDRMNLQTLRGCYNQSEASSHTLQWMIGCDLGSDGRLIRGYEQYAYDGKDYLA
LNEDLRSWTAADTAAQISKRKCEAANVAEQRRAYLEGTCEVWLHRYLENGKEMLRADPPKT
HVTHHPVFDYEATLRCWALGFYPAEIILTWQRDGEDQTQDVELVETRPGDGTQKWAAVVVP
SGEEQRYTCHVQHEGLPEPLMLRWK

10

【配列表】

2024512470000001.app

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2022/020819
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 38/02; A61K 38/17; A61K 39/385; A61K 47/62; A61K 47/68 (2022.01) CPC - A61K 38/03; A61K 39/0011; A61K 47/62; A61K 2039/64; A61K 2121/00; C07K 14/005; C07K 14/4748; C07K 2319/00; C07K 2319/035; C07K 2319/30 (2022.05)		
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) see Search History document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched see Search History document		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) see Search History document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2020/243315 A1 (CUE BIOPHARMA INC. et al) 03 December 2020 (03.12.2020) entire document	1, 2, 4-6, 8-10, 21, 22
Y	US 2017/0304421 A1 (THE UNITED STATES OF AMERICA AS REPRESENTED BY THE SECRETARY DEP. OF HEALTH AND HUMAN SERVICES) 26 October 2017 (26.10.2017) entire document	1, 2, 4-6, 8-10, 21, 22
Y	US 2003/0229023 A1 (OLINER et al) 11 December 2003 (11.12.2003) entire document	1, 2, 4-6, 8-10, 21, 22
A	US 2020/0172595 A1 (CUE BIOPHARMA INC.) 04 June 2020 (04.06.2020) entire document	1, 2, 4-6, 8-10, 21, 22
P, X	WO 2021/055594 A1 (CUE BIOPHARMA INC.) 25 March 2021 (25.03.2021) entire document	1, 2, 4-6, 8-10, 21, 22
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "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 28 July 2022		Date of mailing of the international search report AUG 16 2022
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Taina Matos Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2022/020819

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:

SEQ ID NOs. 5 and 108 were searched.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2022/020819

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.: 23-26
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

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 extra sheet(s).

20

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1, 2, 5, 6, 8-10, 21, 22

30

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.

40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/020619

Continued from Box No. III Observations where unity of invention is lacking

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees need to be paid.

Group I+: claims 1-22 are drawn to single-chain T-cell modulatory polypeptide.

The first invention of Group I+ is restricted to a single-chain T-cell modulatory polypeptide (TMP) comprising: i) a KRAS peptide comprising a KRAS epitope expressed on a cancer cell ii) first major histocompatibility complex (MHC) polypeptide, wherein the first MHC polypeptide is a beta 2-microglobulin (beta 2M) polypeptide; iii) a second MHC polypeptide, wherein the second MHC polypeptide is an MHC class I heavy chain polypeptide; iv) immunomodulatory polypeptide; and v) an immunoglobulin (Ig) Fc polypeptide, wherein the TMP comprises: (a) at least one rigid peptide linker, where the KRAS peptide is selected to be SEQ ID NO: 108; the MHC class I heavy chain polypeptide is selected to be HLA-*0201; the immunomodulatory polypeptide is selected to be IL-2; the Ig Fc polypeptide is selected to be SEQ ID NO: 5; and where the beta 2M polypeptide and the MHC heavy chain polypeptide are joined by a disulfide bond that joins a Cys residue in the beta 2M polypeptide and a Cys residue in the HLA-*0201 polypeptide. It is believed that claims 1, 2, 5, 6, 8-10, 21, and 22 read on this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they read on SEQ ID NO: 108, beta 2 microglobulin, HLA-A*0201, IL-2, SEQ ID NO: 5, and where the beta 2M polypeptide and the MHC heavy chain polypeptide are joined by a disulfide bond that joins a Cys residue in the beta 2M polypeptide and a Cys residue in the HLA-*0201 polypeptide.

Applicant is invited to elect additional single-chain T-cell modulatory polypeptides with KRAS peptides, first MHC polypeptides, second MHC polypeptides, immunomodulatory polypeptides, immunoglobulin (Ig) Fc polypeptide, linkers, each with specified SEQ ID NOs, if applicable, to be searched in a specific combination by paying additional fee for each set of election. An exemplary election would be a single-chain T-cell modulatory polypeptide (TMP) comprising: i) a KRAS peptide comprising a KRAS epitope expressed on a cancer cell ii) first major histocompatibility complex (MHC) polypeptide, wherein the first MHC polypeptide is a beta 2-microglobulin (beta 2M) polypeptide; iii) a second MHC polypeptide, wherein the second MHC polypeptide is an MHC class I heavy chain polypeptide; iv) immunomodulatory polypeptide; and v) an immunoglobulin (Ig) Fc polypeptide, wherein the TMP comprises: (a) at least one rigid peptide linker, where the KRAS peptide is selected to be SEQ ID NO: 109; the MHC class I heavy chain polypeptide is selected to be HLA-*1101; the immunomodulatory polypeptide is selected to be 4-1BB; the Ig Fc polypeptide is selected to be SEQ ID NO: 6; and wherein a Cys at amino acid residue 12 of the 32M polypeptide is disulfide bonded to a Cys at amino acid residue 236 in the HLA-*1101 polypeptide. Additional single-chain T-cell modulatory polypeptides with KRAS peptides, first MHC polypeptides, second MHC polypeptides, immunomodulatory polypeptides, immunoglobulin (Ig) Fc polypeptide, linkers, each with specified SEQ ID NOs, if applicable, will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that read on any additional elected inventions. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which read on the first named invention if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined.

The inventions listed in Groups I+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1, because under PCT Rule 13.2 they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

The Groups I+ formulas do not share a significant structural element responsible for T-cell modulation, requiring the selection of alternative single-chain T-cell modulatory polypeptides where "A single-chain T-cell modulatory polypeptide (TMP) comprising: i) a KRAS peptide comprising a KRAS epitope expressed on a cancer cell, wherein the KRAS peptide has a length of from about 7 amino acids to about 16 amino acids, optionally from 8 amino acids to 12 amino acids; ii) first major histocompatibility complex (MHC) polypeptide, wherein the first MHC polypeptide is a beta 2-microglobulin (beta 2M) polypeptide; iii) a second MHC polypeptide, wherein the second MHC polypeptide is an MHC class I heavy chain polypeptide; iv) one or more immunomodulatory polypeptides; and v) an immunoglobulin (Ig) Fc polypeptide, wherein the TMP comprises: (a) at least one rigid peptide linker, optionally wherein the TMP comprises a rigid peptide linker between the Ig Fc polypeptide and one of the one or more immunomodulatory polypeptides; and/or (b) at least one short flexible peptide linker comprising from 2-14 amino acids, optionally wherein the TMP comprises a short flexible peptide linker between the Ig Fc polypeptide and one of the one or more immunomodulatory polypeptides, optionally wherein the TMP comprises one or more additional peptide linkers."

Additionally, even if Groups I+ were considered to share the technical features of a single-chain T-cell modulatory polypeptide (TMP) comprising: i) a KRAS peptide comprising a KRAS epitope expressed on a cancer cell, wherein the KRAS peptide has a length of from about 7 amino acids to about 16 amino acids, optionally from 8 amino acids to 12 amino acids; ii) first major histocompatibility complex (MHC) polypeptide, wherein the first MHC polypeptide is a beta 2-microglobulin (beta 2M) polypeptide; iii) a second MHC polypeptide, wherein the second MHC polypeptide is an MHC class I heavy chain polypeptide; iv) one or more immunomodulatory polypeptides; and v) an immunoglobulin (Ig) Fc polypeptide, wherein the TMP comprises: (a) at least one rigid peptide linker, optionally wherein the TMP comprises a rigid peptide linker between the Ig Fc polypeptide and one of the one or more immunomodulatory polypeptides; and/or (b) at least one short flexible peptide linker comprising from 2-14 amino acids, optionally wherein the TMP comprises a short flexible peptide linker between the Ig Fc polypeptide and one of the one or more immunomodulatory polypeptides, optionally wherein the TMP comprises one or more additional peptide linkers. However, these shared technical features do not represent a contribution over the prior art.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2022/020819

Specifically, WO 2020/243315 A1 to Cue Biopharma Inc. et al. discloses a single-chain T-cell modulatory polypeptide (TMP) ([t]he present disclosure provides T-cell modulatory multimeric polypeptides (TMMPs), Para. [0003]) comprising: i) a KRAS peptide comprising a KRAS epitope expressed on a cancer cell, wherein the KRAS peptide has a length of from about 7 amino acids to about 16 amino acids, optionally from 8 amino acids to 12 amino acids ([c]ancer-associated antigens that can be targeted with a TTP present in a TMPP of the present disclosure include, Para. [0228]; peptide epitope has a length of ...9aa, Para. [0054]); ii) first major histocompatibility complex (MHC) polypeptide, wherein the first MHC polypeptide is a beta 2-microglobulin (beta 2M) polypeptide (the first MHC polypeptide is an MHC Class I b2M, Para. [0089]); iii) a second MHC polypeptide, wherein the second MHC polypeptide is an MHC class I heavy chain polypeptide (the second MHC polypeptide is an MHC Class I heavy chain (H chain), Para. [0089]); iv) one or more immunomodulatory polypeptides (wherein the first heterodimer comprises one or more immunomodulatory polypeptides, Para. [0087]); and v) an immunoglobulin (Ig) Fc polypeptide ([t]he first and/or the second polypeptide comprises: i) an Ig Fc polypeptide, Para. [0087]), wherein the TMP comprises: (a) at least one rigid peptide linker (the first heterodimer and the second heterodimer are covalently linked to one another via a C-terminal region of the second polypeptide of the first heterodimer and a C-terminal region of the second polypeptide of the second heterodimer, Para. [0087]).

The inventions listed in Groups I+ therefore lack unity under Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical features.

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

C 0 7 K	14/47	(2006.01)	C 0 7 K	14/47	
C 0 7 K	14/74	(2006.01)	C 0 7 K	14/74	
C 0 7 K	16/18	(2006.01)	C 0 7 K	16/18	
C 1 2 N	15/13	(2006.01)	C 1 2 N	15/13	
A 6 1 K	47/65	(2017.01)	A 6 1 K	47/65	
A 6 1 K	39/395	(2006.01)	A 6 1 K	39/395	V
A 6 1 K	38/08	(2019.01)	A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 K	38/10	(2006.01)	A 6 1 K	38/08	
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 K	38/10	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	37/02	
A 6 1 K	38/16	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
			A 6 1 K	38/16	

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,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,IT,JM,JO,J
P,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,N
A,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,
TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100148699

弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100188433

弁理士 梅村 幸輔

(74)代理人 100128048

弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506

弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100214396

弁理士 塩田 真紀

(74)代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

(74)代理人 100221741

弁理士 酒井 直子

(74)代理人 100114926

弁理士 枝松 義恵

(72)発明者 セイデル ザ サード ロナルド ディー.

アメリカ合衆国 0 2 1 3 5 マサチューセッツ州 ボストン ゲスト ストリート 4 0

(72)発明者 チャパーロ ロドルフォ ジェイ.

アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 マサチューセッツ州 ケンブリッジ ブルックライン ストリート 1 6 5

(72)発明者 ロス ジョン エフ.

アメリカ合衆国 0 2 1 3 5 マサチューセッツ州 ボストン ゲスト ストリート 4 0

(72)発明者 チェメルスキ サソ

アメリカ合衆国 0 2 1 3 5 マサチューセッツ州 ボストン ゲスト ストリート 4 0

F ターム (参考) 4C076 AA94 AA95 CC41 EE41 EE59 FF32 FF34

4C084 AA02 AA03 AA07 BA01 BA08 BA17 BA18 BA22 BA23 BA41
BA44 NA05 NA13 NA14 ZB07 ZC75

4C085 AA14 AA34 EE03

4H045 AA10 AA30 BA10 BA41 CA40 EA22 FA74