【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第１部門第１区分
【発行日】令和5年3月17日(2023.3.17)

【国際公開番号】WO2020/188348
【公表番号】特表2022-525925(P2022-525925A)
【公表日】令和4年5月20日(2022.5.20)
【年通号数】公開公報(特許)2022-089
【出願番号】特願2021-556481(P2021-556481)
【国際特許分類】
C12N 15/12(2006.01)
C12N 15/85(2006.01)
C12N 15/86(2006.01)
C12N 15/861(2006.01)
C12N 15/863(2006.01)
C12N 15/864(2006.01)
C12N 15/867(2006.01)
C12N 15/869(2006.01)
C12N 5/10(2006.01)
C12N 5/0783(2010.01)
C12N 15/13(2006.01)
C12N 15/62(2006.01)
C07K 19/00(2006.01)
C07K 14/725(2006.01)
A61K 35/17(2015.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 43/00(2006.01)
A61K 39/395(2006.01)
A61K 48/00(2006.01)
A61P 35/02(2006.01)
A61P 17/00(2006.01)
A61P 21/00(2006.01)
A61P 13/10(2006.01)
A61P 1/04(2006.01)
A61P 1/16(2006.01)
A61P 1/02(2006.01)
A61P 11/02(2006.01)
A61P 11/04(2006.01)
A61P 27/16(2006.01)
A61P 15/00(2006.01)
A61P 13/08(2006.01)
A61P 11/00(2006.01)
A61P 25/00(2006.01)
C07K 16/30(2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ１２Ｎ １５/１２ ＺＮＡ
Ｃ１２Ｎ １５/８５ Ｚ
Ｃ１２Ｎ １５/８６ Ｚ
Ｃ１２Ｎ １５/８６１ Ｚ
Ｃ１２Ｎ １５/８６３ Ｚ

Ｃ１２Ｎ １５/８６４１００Ｚ
Ｃ１２Ｎ １５/８６７　　Ｚ
Ｃ１２Ｎ １５/８６９　　Ｚ
Ｃ１２Ｎ　５/１０
Ｃ１２Ｎ　５/０７８３
Ｃ１２Ｎ １５/１３
Ｃ１２Ｎ １５/６２　　Ｚ
Ｃ０７Ｋ １９/００
Ｃ０７Ｋ １４/７２５
Ａ６１Ｋ ３５/１７　　Ｚ
Ａ６１Ｐ ３５/００
Ａ６１Ｐ ４３/００　１０５
Ａ６１Ｋ ３９/３９５　　Ｎ
Ａ６１Ｋ ４８/００
Ａ６１Ｐ ３５/０２
Ａ６１Ｐ １７/００
Ａ６１Ｐ ２１/００
Ａ６１Ｐ １３/１０
Ａ６１Ｐ　１/０４
Ａ６１Ｐ　１/１６
Ａ６１Ｐ　１/０２
Ａ６１Ｐ １１/０２
Ａ６１Ｐ １１/０４
Ａ６１Ｐ ２７/１６
Ａ６１Ｐ １５/００
Ａ６１Ｐ １３/０８
Ａ６１Ｐ １１/００
Ａ６１Ｐ ２５/００
Ｃ０７Ｋ １６/３０

【手続補正書】
【提出日】令和5年3月9日(2023.3.9)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
改変Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）またはその機能的断片をコードするポリヌクレオチドであって、前記改変ＴＣＲは、非置換野生型（ＷＴ）ＴＣＲのβ鎖の相補性決定領域（ＣＤＲ）２と比較して、改変ＴＣＲのβ鎖のＣＤＲ２内に単一アミノ酸置換を含み、前記単一アミノ酸置換は、Ｉ５３Ｆ、Ｉ５３Ｅ、Ｉ５３Ｗ、またはＤ５５Ｅであり、前記改変ＴＣＲは、がん抗原ＮＹ－ＥＳＯ－１$_{157-165}$エピトープ（配列番号８）に結合する、ポリヌクレオチド。
【請求項２】
前記改変ＴＣＲのβ鎖配列が、該改変ＴＣＲのβ鎖またはその機能的断片のＣＤＲ２領域の外側において、非置換ＷＴ　ＴＣＲのβ鎖またはその機能的断片と少なくとも８０％同一であるアミノ酸配列を含む、請求項１に記載のポリヌクレオチド。
【請求項３】

前記改変ＴＣＲの前記がん抗原への結合親和性が、ＷＴ　ＴＣＲの前記がん抗原への結合親和性と比較して約５倍～約７５倍高い、請求項１または２に記載のポリヌクレオチド。
【請求項４】
前記改変ＴＣＲの前記がん抗原に対する解離定数（K_D）が約０．３０μＭ～約４．５μＭの間である、請求項１または２に記載のポリヌクレオチド。
【請求項５】
前記改変ＴＣＲのβ鎖が、配列番号２～５のいずれか１つのアミノ酸配列またはその機能的断片、あるいは配列番号２～５のいずれか１つに対して少なくとも８０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項１～４のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。
【請求項６】
前記改変ＴＣＲのβ鎖が、配列番号１１～１４のいずれか１つのヌクレオチド配列、または配列番号１１～１４のいずれか１つに対して少なくとも８０％の配列同一性を有するヌクレオチド配列によってコードされる、請求項１～５のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。
【請求項７】
改変ＴＣＲの発現のための少なくとも１つの調節エレメントに作動可能に連結されている、請求項１～６のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。
【請求項８】
前記少なくとも１つの調節エレメントがプロモーターである、請求項７に記載のポリヌクレオチド。
【請求項９】
（ｉ）ＤＮＡ分子である、あるいは（ｉｉ）ＲＮＡ分子またはその誘導体である、請求項１～８のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。
【請求項１０】
請求項１～９のいずれか一項に記載のポリヌクレオチドを含む組換えベクターであって、前記ポリヌクレオチドが、改変Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）の発現のための少なくとも１つの調節エレメントに作動可能に連結されている、組換えベクター。
【請求項１１】
ａ）請求項１～９のいずれか一項に記載のポリヌクレオチドによってコードされる改変ＴＣＲのβ鎖またはその機能的断片、および任意選択で、
ｂ）α鎖またはその機能的断片
を含む、改変Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）。
【請求項１２】
ａ）改変ＴＣＲのβ鎖の機能的断片であって、請求項１～９のいずれか一項に記載のポリヌクレオチドによってコードされるβ鎖のＣＤＲを含む機能的断片、および
ｂ）α鎖の機能的断片であって、α鎖のＣＤＲを含む機能的断片
を含む、請求項１１に記載の改変Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）。
【請求項１３】
配列番号７のアミノ酸配列を含むα鎖、および配列番号２～５のいずれか１つのアミノ酸配列を含むβ鎖を含む、請求項１１に記載の改変Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）。
【請求項１４】
（ｉ）請求項１１～１３のいずれか一項に記載の改変Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）；
（ｉｉ）請求項１～９のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド；または
（ｉｉｉ）請求項１０に記載のベクター；
を含む、単離宿主細胞。
【請求項１５】
１つまたは複数の外因性分子を発現するようにさらに操作されており、前記１つまたは複数の外因性分子が、免疫シグナル伝達分子、可溶性受容体、抗原結合タンパク質、また

はホスホジエステラーゼである、請求項１４に記載の単離宿主細胞。
【請求項１６】
前記１つまたは複数の外因性分子が、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（ＧＭ－ＣＳＦ）またはＰＤＥ４Ｂ２である、請求項１５に記載の単離宿主細胞。
【請求項１７】
請求項１１～１３に記載の改変Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）またはその機能的断片、ならびにＴ細胞上の細胞表面タンパク質に特異的に結合する免疫エフェクターポリペプチドを含む、二機能性分子。
【請求項１８】
請求項１４～１６のいずれか一項に記載の宿主細胞、または請求項１７に記載の二機能性分子、ならびに薬学的に許容される担体および／または賦形剤を含む、医薬組成物。
【請求項１９】
請求項１～９のいずれか一項に記載のポリヌクレオチドまたは請求項１０に記載のベクターを用いて宿主細胞を遺伝子操作することを含む、請求項１４～１６のいずれか一項に記載の宿主細胞をｅｘ　ｖｉｖｏで作製する方法。
【請求項２０】
必要とする哺乳動物において免疫応答を刺激または増強するための組成物であって、請求項１４～１６のいずれか一項に記載の宿主細胞、請求項１７に記載の二機能性分子、または請求項１８に記載の医薬組成物を含む、組成物。
【請求項２１】
必要とする対象におけるがんを治療するための組成物であって、請求項１４～１６のいずれか一項に記載の宿主細胞、請求項１７に記載の二機能性分子、または請求項１８に記載の医薬組成物を含む、組成物。
【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０３３２
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０３３２】
本明細書で引用されるすべての特許、出願、刊行物、試験方法、文献、および他の資料は、本明細書に物理的に存在するかのように、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。
最後に、本発明の好ましい実施態様を項分け記載する。
［実施態様１］
改変Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）またはその機能的断片をコードするポリヌクレオチドであって、前記改変ＴＣＲは、非置換野生型（ＷＴ）ＴＣＲのβ鎖の相補性決定領域（ＣＤＲ）２と比較して、改変ＴＣＲのβ鎖のＣＤＲ２内に単一アミノ酸置換を含む、ポリヌクレオチド。
［実施態様２］
前記改変ＴＣＲのβ鎖配列が、該改変ＴＣＲのβ鎖またはその機能的断片のＣＤＲ２領域の外側で、非置換ＷＴ　ＴＣＲのβ鎖またはその機能的断片と少なくとも８０％同一であるアミノ酸配列を含む、実施態様１に記載のポリヌクレオチド。
［実施態様３］
前記改変ＴＣＲのβ鎖またはその機能的断片が、非置換ＷＴ　ＴＣＲのβ鎖またはその機能的断片のアミノ酸配列においてＣＤＲ２領域に単一アミノ酸置換を有するアミノ酸配列を含む、実施態様１または２に記載のポリヌクレオチド。
［実施態様４］
非置換ＷＴ　ＴＣＲのβ鎖が、配列番号１のアミノ酸配列を含む、実施態様１～３のいずれかに記載のポリヌクレオチド。
［実施態様５］

前記単一アミノ酸置換が、ＷＴ　ＴＣＲに対して残基５０、５１、５３、または５５で生じる、実施態様１～４のいずれかに記載のポリヌクレオチド。

［実施態様６］

前記単一アミノ酸置換が、ＷＴ　ＴＣＲに対して残基５３または５５で生じる、実施態様１～５のいずれかに記載のポリヌクレオチド。

［実施態様７］

前記単一アミノ酸置換が、Ｉ５３Ｅ、Ｉ５３Ｆ、Ｉ５３Ｗ、またはＤ５５Ｅである、実施態様１～６のいずれかに記載のポリヌクレオチド。

［実施態様８］

前記改変ＴＣＲが、ＷＴ　ＴＣＲよりも高い結合親和性でがん抗原に結合する、実施態様１～７のいずれかに記載のポリヌクレオチド。

［実施態様９］

前記がん抗原がＮＹ－ＥＳＯ－１$_{157-165}$エピトープ（配列番号８）である、実施態様８に記載のポリヌクレオチド。

［実施態様１０］

前記改変ＴＣＲのがん抗原への結合親和性が、ＷＴ　ＴＣＲのがん抗原への結合親和性と比較して約５倍～約７５倍高い、実施態様８または９に記載のポリヌクレオチド。

［実施態様１１］

前記改変ＴＣＲのがん抗原への結合親和性が、ＷＴ　ＴＣＲのがん抗原への結合親和性と比較して約１０倍～約７５倍高い、実施態様１０に記載のポリヌクレオチド。

［実施態様１２］

前記改変ＴＣＲのがん抗原への結合親和性が、ＷＴ　ＴＣＲのがん抗原への結合親和性と比較して約２５倍～約７５倍高い、実施態様１１に記載のポリヌクレオチド。

［実施態様１３］

前記改変ＴＣＲのがん抗原への結合親和性が、ＷＴ　ＴＣＲのがん抗原への結合親和性と比較して約４０倍～約７５倍高い、実施態様１２に記載のポリヌクレオチド。

［実施態様１４］

前記改変ＴＣＲのがん抗原への結合親和性が、ＷＴ　ＴＣＲのがん抗原への結合親和性と比較して約４０倍～約６０倍高い、実施態様１３に記載のポリヌクレオチド。

［実施態様１５］

前記改変ＴＣＲのがん抗原への結合親和性が、ＷＴ　ＴＣＲのがん抗原への結合親和性と比較して約４０倍～約５０倍高い、実施態様１４に記載のポリヌクレオチド。

［実施態様１６］

前記改変ＴＣＲのがん抗原への結合親和性が、ＷＴ　ＴＣＲのがん抗原への結合親和性と比較して約５０倍高い、実施態様８または９に記載のポリヌクレオチド。

［実施態様１７］

前記改変ＴＣＲのがん抗原に対する解離定数（K_D）が約０．３０μＭ～約４．５μＭの間である、実施態様８または９に記載のポリヌクレオチド。

［実施態様１８］

前記改変ＴＣＲのがん抗原に対する解離定数（K_D）が約０．３０μＭ～約２μＭの間である、実施態様１７に記載のポリヌクレオチド。

［実施態様１９］

前記改変ＴＣＲのがん抗原に対する解離定数（K_D）が約２μＭ～約３μＭの間である、実施態様１７に記載のポリヌクレオチド。

［実施態様２０］

前記改変ＴＣＲのがん抗原に対する解離定数（K_D）が約３μＭ～約４μＭの間である、実施態様１７に記載のポリヌクレオチド。

［実施態様２１］

前記改変ＴＣＲのがん抗原に対する解離定数（K_D）が約０．４１μＭである、実施態様１７に記載のポリヌクレオチド。

［実施態様２２］
前記改変ＴＣＲのがん抗原に対する解離定数（K_D）が約３．８９μＭである、実施態様１７に記載のポリヌクレオチド。
［実施態様２３］
前記改変ＴＣＲが、配列番号２～５のいずれか１つのアミノ酸配列またはその機能的断片、あるいは配列番号２～５のいずれか１つに対して少なくとも８０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、実施態様１～２２のいずれかに記載のポリヌクレオチド。
［実施態様２４］
前記改変ＴＣＲが、配列番号１１～１４のいずれか１つのヌクレオチド配列、または配列番号１１～１４のいずれか１つに対して少なくとも８０％の配列同一性を有するヌクレオチド配列によってコードされる、実施態様１～２３のいずれかに記載のポリヌクレオチド。
［実施態様２５］
改変ＴＣＲの発現のための少なくとも１つの調節エレメントに作動可能に連結されている、実施態様１～２４のいずれかに記載のポリヌクレオチド。
［実施態様２６］
前記少なくとも１つの調節エレメントがプロモーターである、実施態様２５に記載のポリヌクレオチド。
［実施態様２７］
ＤＮＡ分子である、実施態様１～２６のいずれかに記載のポリヌクレオチド。
［実施態様２８］
ＲＮＡ分子またはその誘導体である、実施態様１～２６のいずれかに記載のポリヌクレオチド。
［実施態様２９］
実施態様１～２８のいずれかに記載のポリヌクレオチドを含む組換えベクターであって、前記ポリヌクレオチドが、改変Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）の発現のための少なくとも１つの調節エレメントに作動可能に連結されている、組換えベクター。
［実施態様３０］
ウイルスベクターである、実施態様２９に記載のベクター。
［実施態様３１］
前記ウイルスベクターが、レトロウイルスベクター、レンチウイルスベクター、アデノウイルスベクター、アデノ随伴ウイルスベクター、アルファウイルスベクター、ヘルペスウイルスベクター、またはワクシニアウイルスベクターである、実施態様３０に記載のベクター。
［実施態様３２］
非ウイルスベクターである、実施態様２９に記載のベクター。
［実施態様３３］
実施態様１～２８のいずれかに記載のポリヌクレオチドによってコードされる改変ＴＣＲのβ鎖またはその機能的断片を含む、改変Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）。
［実施態様３４］
ａ）実施態様１～２９のいずれかに記載のポリヌクレオチドによってコードされる改変ＴＣＲのβ鎖またはその機能的断片、および
ｂ）α鎖またはその機能的断片
を含む、改変Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）。
［実施態様３５］
実施態様１～２８のいずれかに記載のポリヌクレオチドによってコードされる改変ＴＣＲのβ鎖のＣＤＲを含む、改変Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）。
［実施態様３６］
ａ）改変ＴＣＲのβ鎖の機能的断片であって、実施態様１～２８のいずれかに記載のポリヌクレオチドによってコードされるβ鎖のＣＤＲを含む機能的断片、および

ｂ）α鎖の機能的断片であって、α鎖のＣＤＲを含む機能的断片
を含む、改変Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）。
［実施態様３７］
ａ）の機能的断片がＴＣＲβ鎖の定常領域をさらに含む、および／またはｂ）の機能的断片がＴＣＲα鎖の定常領域をさらに含む、実施態様３６に記載の改変ＴＣＲ。
［実施態様３８］
前記定常領域のいずれかがヒト起源である、実施態様３７に記載の改変ＴＣＲ。
［実施態様３９］
前記定常領域のいずれかがマウス起源である、実施態様３７に記載の改変ＴＣＲ。
［実施態様４０］
前記α鎖が、ＷＴ　ＴＣＲのα鎖またはその機能的断片を含む、実施態様３４～３９のいずれかに記載の改変ＴＣＲ。
［実施態様４１］
ＷＴ　ＴＣＲのα鎖が、配列番号７のアミノ酸配列を含む、実施態様４０に記載の改変ＴＣＲ。
［実施態様４２］
配列番号２～５のいずれか１つのアミノ酸配列またはその断片、あるいは配列番号２～５のいずれか１つに対して少なくとも８０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、実施態様３３～４１のいずれかに記載の改変ＴＣＲ。
［実施態様４３］
配列番号７のアミノ酸配列を含むα鎖、および配列番号２～５のいずれか１つのアミノ酸配列を含むβ鎖を含む、改変Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）。
［実施態様４４］
実施態様３３～４３のいずれかに記載の改変Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）を含む単離宿主細胞。
［実施態様４５］
実施態様１～２８のいずれかに記載のポリヌクレオチドを含む単離宿主細胞。
［実施態様４６］
前記ポリヌクレオチドが、宿主細胞における改変Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）の発現を媒介することができる少なくとも１つの調節エレメントに作動可能に連結されている、実施態様４５に記載の単離宿主細胞。
［実施態様４７］
実施態様２９～３２のいずれかに記載のベクターを含む単離宿主細胞。
［実施態様４８］
哺乳動物細胞である、実施態様４４～４７のいずれかに記載の単離宿主細胞。
［実施態様４９］
リンパ球系細胞である、実施態様４４～４８のいずれかに記載の単離宿主細胞。
［実施態様５０］
前記リンパ球系細胞がＴ細胞である、実施態様４９に記載の単離宿主細胞。
［実施態様５１］
前記リンパ球系細胞がナチュラルキラー（ＮＫ）細胞である、実施態様４９に記載の単離宿主細胞。
［実施態様５２］
末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）、腫瘍流入領域リンパ節、または腫瘍浸潤物から得られたものである、実施態様４８～５１のいずれかに記載の単離宿主細胞。
［実施態様５３］
ｅｘ　ｖｉｖｏで活性化および／または拡大されている、実施態様４４～５２のいずれかに記載の単離宿主細胞。
［実施態様５４］
同種異系細胞である、実施態様４４～５３のいずれかに記載の単離宿主細胞。

［実施態様５５］
自己細胞である、実施態様４４～５３のいずれかに記載の単離宿主細胞。
［実施態様５６］
疾患を有する対象から単離されたものである、実施態様５５に記載の単離自己宿主細胞。
［実施態様５７］
前記疾患ががんである、実施態様５６に記載の単離自己宿主細胞。
［実施態様５８］
前記がんが、その細胞の表面にがん抗原ＮＹ－ＥＳＯ－１$_{157-165}$エピトープ（配列番号８）を提示する、実施態様５７に記載の単離自己宿主細胞。
［実施態様５９］
前記がんが、骨髄腫、メラノーマ、肉腫、膀胱がん（bladder cancer）、食道がん、肝細胞がん、頭頸部がん、乳がん、前立腺がん、膀胱がん（urinary bladder cancer）、皮膚がん、肺がん、卵巣がん、または脳腫瘍である、実施態様５７または５８に記載の単離自己宿主細胞。
［実施態様６０］
１つまたは複数の外因性分子を発現するようにさらに操作された、実施態様４４～５９のいずれかに記載の単離宿主細胞。
［実施態様６１］
前記１つまたは複数の外因性分子が免疫シグナル伝達分子である、実施態様６０に記載の単離宿主細胞。
［実施態様６２］
前記免疫シグナル伝達分子がサイトカインである、実施態様６１に記載の単離宿主細胞。
［実施態様６３］
前記免疫シグナル伝達分子がケモカインである、実施態様６１に記載の単離宿主細胞。
［実施態様６４］
前記免疫シグナル伝達分子が成長因子である、実施態様６１に記載の単離宿主細胞。
［実施態様６５］
前記成長因子が顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（ＧＭ－ＣＳＦ）である、実施態様６４に記載の単離宿主細胞。
［実施態様６６］
がん抗原に結合するＴ細胞受容体（ＴＣＲ）またはその機能的断片を含む単離宿主細胞であって、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（ＧＭ－ＣＳＦ）を発現するようにさらに操作されている、単離宿主細胞。
［実施態様６７］
前記がん抗原がＮＹ－ＥＳＯ－１$_{157-165}$エピトープ（配列番号８）である、実施態様６６に記載の単離宿主細胞。
［実施態様６８］
Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）がＷＴ　ＴＣＲである、実施態様６６または６７に記載の単離宿主細胞。
［実施態様６９］
ＷＴ　ＴＣＲのβ鎖が、配列番号１のアミノ酸配列、または配列番号１に対して少なくとも８０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、実施態様６６～６８のいずれかに記載の単離宿主細胞。
［実施態様７０］
ＷＴ　ＴＣＲのα鎖が、配列番号７のアミノ酸配列を含む、実施態様６６～６９のいずれかに記載の単離宿主細胞。
［実施態様７１］
ＧＭ－ＣＳＦのアミノ酸配列が、配列番号２１、３４または１５、あるいは配列番号２１、３４または１５に対して少なくとも８０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、実施態様６５～７０のいずれかに記載の単離宿主細胞。

［実施態様７２］
ＧＭ－ＣＳＦをコードするヌクレオチド配列が、配列番号２２、３５または１６、あるいは配列番号２２、３５または１６に対して少なくとも８０％の配列同一性を有するヌクレオチド配列を含む、実施態様６５～７１のいずれかに記載の単離宿主細胞。
［実施態様７３］
前記１つまたは複数の外因性分子が可溶性受容体である、実施態様６０または６１に記載の単離宿主細胞。
［実施態様７４］
前記１つまたは複数の外因性分子がリガンドである、実施態様６０または６１に記載の単離宿主細胞。
［実施態様７５］
前記１つまたは複数の外因性分子が抗原結合タンパク質である、実施態様６０または６１に記載の単離宿主細胞。
［実施態様７６］
前記抗原結合タンパク質が抗体または抗体フラグメントである、実施態様７５に記載の単離宿主細胞。
［実施態様７７］
前記１つまたは複数の外因性分子がホスホジエステラーゼである、実施態様６０に記載の単離宿主細胞。
［実施態様７８］
前記ホスホジエステラーゼがＰＤＥ４Ｂ２である、実施態様７７に記載の単離宿主細胞。
［実施態様７９］
がん抗原に結合するＴ細胞受容体（ＴＣＲ）またはその機能的断片を含む単離宿主細胞であって、ＰＤＥ４Ｂ２を発現するようにさらに操作されている、単離宿主細胞。
［実施態様８０］
前記がん抗原がＮＹ－ＥＳＯ－１$_{157-165}$エピトープ（配列番号８）である、実施態様７９に記載の単離宿主細胞。
［実施態様８１］
Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）がＷＴ　ＴＣＲである、実施態様７９または８０に記載の単離宿主細胞。
［実施態様８２］
ＷＴ　ＴＣＲのβ鎖が、配列番号１のアミノ酸配列、または配列番号１に対して少なくとも８０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、実施態様７９～８１のいずれかに記載の単離宿主細胞。
［実施態様８３］
ＷＴ　ＴＣＲのα鎖が、配列番号７のアミノ酸配列を含む、実施態様７９～８２のいずれかに記載の単離宿主細胞。
［実施態様８４］
ＰＤＥ４Ｂ２のアミノ酸配列が、配列番号２７または２９、あるいは配列番号２７または２９に対して少なくとも８０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、実施態様７８～８３のいずれかに記載の単離宿主細胞。
［実施態様８５］
ＰＤＥ４Ｂ２をコードするヌクレオチド配列が、配列番号２８または３０、あるいは配列番号２８または３０に対して少なくとも８０％の配列同一性を有するヌクレオチド配列を含む、実施態様７８～８４のいずれかに記載の単離宿主細胞。
［実施態様８６］
前記１つまたは複数の外因性分子が細胞表面受容体である、実施態様６０に記載の単離宿主細胞。
［実施態様８７］
前記細胞表面受容体がキメラ抗原受容体である、実施態様８６に記載の単離宿主細胞。

［実施態様８８］
前記細胞表面受容体が、がん抗原ＮＹ－ＥＳＯ－１$_{157-165}$エピトープ（配列番号８）に結合しないＴ細胞受容体である、実施態様８６に記載の単離宿主細胞。
［実施態様８９］
実施態様３３～４３に記載の改変Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）またはその機能的断片、ならびにＴ細胞上の細胞表面タンパク質に特異的に結合する免疫エフェクターポリペプチドを含む、二機能性分子。
［実施態様９０］
前記免疫エフェクターポリペプチドが抗体または抗体フラグメントを含む、実施態様８９に記載の二機能性分子。
［実施態様９１］
前記免疫エフェクターポリペプチドが単鎖可変領域フラグメント（ｓｃＦｖ）を含む、実施態様８９または９０に記載の二機能性分子。
［実施態様９２］
前記免疫エフェクターポリペプチドがＣＤ３に特異的に結合する、実施態様８９～９１のいずれかに記載の二機能性分子。
［実施態様９３］
前記免疫エフェクターポリペプチドが、ＯＫＴ３、ＵＣＨＴ－１、ＢＭＡ０３１、または１２Ｆ６に由来する抗体または抗体フラグメントを含む、実施態様９２に記載の二機能性分子。
［実施態様９４］
実施態様４４～８８のいずれかに記載の宿主細胞、または実施態様８９～９３のいずれかに記載の二機能性分子、ならびに薬学的に許容される担体および／または賦形剤を含む、医薬組成物。
［実施態様９５］
養子細胞移入療法で使用される、実施態様９４に記載の医薬組成物。
［実施態様９６］
実施態様１～２８のいずれかに記載のポリヌクレオチドまたは実施態様２９～３２のいずれかに記載のベクターを用いて宿主細胞を遺伝子操作することを含む、実施態様４４～８８のいずれかに記載の宿主細胞を作製する方法。
［実施態様９７］
実施態様３３～４３のいずれかに記載の改変Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）またはその機能的断片を発現するように宿主細胞を遺伝子操作する方法。
［実施態様９８］
実施態様１～２８のいずれかに記載のポリヌクレオチドまたは実施態様２９～３２のいずれかに記載のベクターを用いて宿主細胞を遺伝子操作することを含む、実施態様９７に記載の方法。
［実施態様９９］
遺伝子操作ステップがウイルス遺伝子送達を介して行われる、実施態様９６～９８のいずれかに記載の方法。
［実施態様１００］
遺伝子操作ステップが非ウイルス遺伝子送達を介して行われる、実施態様９９に記載の方法。
［実施態様１０１］
ｅｘ　ｖｉｖｏで行われる、実施態様９６～１００のいずれかに記載の方法。
［実施態様１０２］
ｅｘ　ｖｉｖｏで宿主細胞を活性化および／または拡大することをさらに含む、実施態様９６～１０１のいずれかに記載の方法。
［実施態様１０３］
前記改変ＴＣＲが、配列番号２～５のいずれか１つのアミノ酸配列またはその断片、あ

るいは配列番号２～５のいずれか１つに対して少なくとも８０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、実施態様９６～１０２のいずれかに記載の方法。

［実施態様１０４］

１つまたは複数の外因性分子をさらに発現するように前記宿主細胞を遺伝子操作することをさらに含む、実施態様９６～１０３のいずれかに記載の方法。

［実施態様１０５］

前記１つまたは複数の外因性分子が免疫シグナル伝達分子である、実施態様１０４に記載の方法。

［実施態様１０６］

前記外因性分子が、サイトカイン、ケモカイン、成長因子、可溶性受容体、リガンド、ホスホジエステラーゼ、抗原結合タンパク質、または細胞表面受容体である、実施態様１０４または１０５に記載の方法。

［実施態様１０７］

前記成長因子が顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（ＧＭ－ＣＳＦ）である、実施態様１０６に記載の方法。

［実施態様１０８］

ＧＭ－ＣＳＦのアミノ酸配列が、配列番号２１、３４または１５、あるいは配列番号２１、３４または１５に対して少なくとも８０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、実施態様１０７に記載の方法。

［実施態様１０９］

ＧＭ－ＣＳＦをコードするヌクレオチド配列が、配列番号２２、３５または１６、あるいは配列番号２２、３５または１６に対して少なくとも８０％の配列同一性を有するヌクレオチド配列を含む、実施態様１０７または１０８に記載の方法。

［実施態様１１０］

ホスホジエステラーゼがＰＤＥ４Ｂ２である、実施態様１０６に記載の方法。

［実施態様１１１］

ＰＤＥ４Ｂ２のアミノ酸配列が、配列番号２７または２９、あるいは配列番号２７または２９に対して少なくとも８０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、実施態様１１０に記載の方法。

［実施態様１１２］

ＰＤＥ４Ｂ２をコードするヌクレオチド配列が、配列番号２８または３０、あるいは配列番号２８または３０に対して少なくとも８０％の配列同一性を有するヌクレオチド配列を含む、実施態様１１０または１１１に記載の方法。

［実施態様１１３］

前記抗原結合タンパク質が抗体または抗体フラグメントである、実施態様１０６に記載の方法。

［実施態様１１４］

前記細胞表面受容体が、キメラ抗原受容体、またはがん抗原ＮＹ－ＥＳＯ－１$_{157-165}$エピトープ（配列番号８）に結合しないＴ細胞受容体である、実施態様１０６に記載の方法。

［実施態様１１５］

前記宿主細胞が哺乳動物細胞である、実施態様９６～１１４のいずれかに記載の方法。

［実施態様１１６］

前記宿主細胞がリンパ球系細胞である、実施態様９６～１１５のいずれかに記載の方法。

［実施態様１１７］

前記リンパ球系細胞がＴ細胞である、実施態様１１６に記載の方法。

［実施態様１１８］

前記リンパ球系細胞がナチュラルキラー（ＮＫ）細胞である、実施態様１１６に記載の方法。

［実施態様１１９］

前記宿主細胞が、末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）、腫瘍流入領域リンパ節、または腫瘍浸潤物から得られる、実施態様１１５～１１８のいずれかに記載の方法。

［実施態様１２０］

前記宿主細胞がｅｘ　ｖｉｖｏで活性化および／または拡大されている、実施態様９６～１１９のいずれかに記載の方法。

［実施態様１２１］

前記宿主細胞が同種異系細胞である、実施態様９６～１２０のいずれかに記載の方法。

［実施態様１２２］

前記宿主細胞が自己細胞である、実施態様９６～１２０のいずれかに記載の方法。

［実施態様１２３］

前記宿主細胞が、疾患を有する対象から単離される、実施態様９６～１２２のいずれかに記載の方法。

［実施態様１２４］

前記疾患ががんである、実施態様１２３記載の方法。

［実施態様１２５］

前記がんの細胞が、その表面にがん抗原ＮＹ－ＥＳＯ－１$_{157-165}$エピトープ（配列番号８）を提示する、実施態様１２４に記載の方法。

［実施態様１２６］

前記がんが、骨髄腫、メラノーマ、肉腫、膀胱がん（bladder cancer）、食道がん、肝細胞がん、頭頸部がん、乳がん、前立腺がん、膀胱がん（urinary bladder cancer）、皮膚がん、肺がん、卵巣がん、または脳腫瘍である、実施態様１２４または１２５に記載の方法。

［実施態様１２７］

必要とする哺乳動物において免疫応答を刺激または増強する方法であって、有効量の、実施態様３３～４３のいずれかに記載の改変Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）を含むリンパ球系細胞、実施態様４４～８８のいずれかに記載の宿主細胞、実施態様８９～９３のいずれかに記載の二機能性分子、実施態様９４または９５に記載の組成物、あるいは実施態様９６～１２６のいずれかに記載の方法によって作製された宿主細胞を哺乳動物に投与することを含む、方法。

［実施態様１２８］

必要とする対象におけるがんの治療方法であって、有効量の、実施態様３３～４３のいずれかに記載の改変Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）を含むリンパ球系細胞、実施態様４４～８８のいずれかに記載の宿主細胞、実施態様８９～９３のいずれかに記載の二機能性分子、実施態様９４または９５に記載の組成物、あるいは実施態様９６～１２６のいずれかに記載の方法によって作製された宿主細胞を対象に投与することを含む、方法。

［実施態様１２９］

前記がんの細胞が、その表面にがん抗原ＮＹ－ＥＳＯ－１$_{157-165}$エピトープ（配列番号８）を提示する、実施態様１２８に記載の方法。

［実施態様１３０］

前記がんが、骨髄腫、メラノーマ、肉腫、膀胱がん（bladder cancer）、食道がん、肝細胞がん、頭頸部がん、乳がん、前立腺がん、膀胱がん（urinary bladder cancer）、皮膚がん、肺がん、卵巣がん、または脳腫瘍である、実施態様１２８または１２９に記載の方法。

［実施態様１３１］

ａ）対象または哺乳動物のＴ細胞を分離すること；

ｂ）実施態様１～２８のいずれかに記載のポリヌクレオチドまたは実施態様２９～３２のいずれかに記載のベクターを用いてｅｘ　ｖｉｖｏで前記Ｔ細胞を遺伝子改変すること；

ｃ）任意選択で、ステップｂ）の前、後、または最中に、前記Ｔ細胞を拡大および／または活性化すること；

ｄ）遺伝子改変されたＴ細胞を前記対象または哺乳動物に導入すること；

を含む、実施態様１２８～１３０のいずれかに記載の方法。

［実施態様１３２］

前記対象または哺乳動物がヒトである、実施態様１２８～１３１のいずれかに記載の方法。