(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2021-512637
(P2021-512637A)
(43)公表日　令和3年5月20日(2021.5.20)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C12N 15/12	(2006.01)	C12N	15/12		4B065
C07K 14/725	(2006.01)	C07K	14/725	ZNA	4C084
C07K 14/82	(2006.01)	C07K	14/82		4C085
C07K 19/00	(2006.01)	C07K	19/00		4C087
C12N 15/62	(2006.01)	C12N	15/62	Z	4H045

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 65 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2020-543065 (P2020-543065)
(86)(22)出願日　平成31年2月12日 (2019.2.12)
(85)翻訳文提出日　令和2年10月8日 (2020.10.8)
(86)国際出願番号　PCT/US2019/017708
(87)国際公開番号　WO2019/157524
(87)国際公開日　令和1年8月15日 (2019.8.15)
(31)優先権主張番号　62/629,648
(32)優先日　平成30年2月12日 (2018.2.12)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国 (US)
(31)優先権主張番号　62/630,198
(32)優先日　平成30年2月13日 (2018.2.13)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国 (US)

(71)出願人　506139369
フレッド　ハッチンソン　キャンサー　リサーチ　センター
アメリカ合衆国　ワシントン州　シアトル　フェアビュー　アベニュー　ノース　１１００
(74)代理人　100078282
弁理士　山本　秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下　夏樹
(74)代理人　100181674
弁理士　飯田　貴敏
(74)代理人　100181641
弁理士　石川　大輔

最終頁に続く

(54)【発明の名称】サイクリンＡ１特異的Ｔ細胞受容体およびその使用

(57)【要約】
本開示は、ヒトサイクリンＡ１（ＣＣＮＡ１）と特異的に結合するＴＣＲを含む結合タンパク質、このような抗原特異的な結合タンパク質を発現する宿主細胞、それをコードする核酸、および細胞がＣＣＮＡ１を過剰発現する疾患または障害、例えばがんの処置における使用のための組成物を提供する。ある特定の態様では、本開示は、例えばがんを処置するための養子免疫療法での使用のための、主要組織適合複合体（ＭＨＣ）（例えば、ヒト白血球抗原（ＨＬＡ））に関連するサイクリンＡ１に特異的な、結合タンパク質（例えば、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ））を提供する。

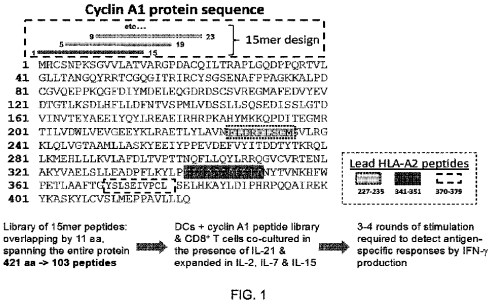


FIG. 1

【特許請求の範囲】
【請求項１】
（ａ）配列番号５、７、９、１１、１３、１５、１７、および１９のいずれか１つに記載の相補性決定領域３（ＣＤＲ３）のアミノ酸配列、もしくは最大５つのアミノ酸の置換、挿入および／もしくは欠失を有する配列番号５、７、９、１１、１３、１５、１７、および１９のいずれか１つに記載のＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＴ細胞受容体（ＴＣＲ）α鎖可変（V_{α}）ドメイン、ならびにＴＣＲβ鎖可変（Ｖβ）ドメイン；
（ｂ）ＴＣＲ　Ｖαドメイン、ならびに配列番号６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２０、および１８９のいずれか１つに記載のＣＤＲ３アミノ酸配列、もしくは最大５つのアミノ酸の置換、挿入および／もしくは欠失を有する配列番号６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２０、および１８９のいずれか１つに記載のＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＴＣＲ　V_{β}ドメイン；または
（ｃ）（ａ）のＶαドメインおよび（ｂ）のＶβ
を含む結合タンパク質であって、ヒトサイクリンＡ１（ＣＣＮＡ１）ペプチドＦＬＤＲＦＬＳＣＭ（配列番号１）：ヒト白血球抗原（ＨＬＡ）複合体に特異的に結合することが可能である、結合タンパク質。
【請求項２】
（ａ）前記Ｖαドメインが、配列番号５のＣＤＲ３アミノ酸配列を含み、前記Ｖβドメインが、配列番号６のＣＤＲ３アミノ酸配列を含み；
（ｂ）前記Ｖαドメインが、配列番号７のＣＤＲ３アミノ酸配列を含み、前記Ｖβドメインが、配列番号８のＣＤＲ３アミノ酸配列を含み；
（ｃ）前記Ｖαドメインが、配列番号９のＣＤＲ３アミノ酸配列を含み、前記Ｖβドメインが、配列番号１０のＣＤＲ３アミノ酸配列を含み；
（ｄ）前記Ｖαドメインが、配列番号１１のＣＤＲ３アミノ酸配列を含み、前記Ｖβドメインが、配列番号１２のＣＤＲ３アミノ酸配列を含み；
（ｅ）前記Ｖαドメインが、配列番号１３のＣＤＲ３アミノ酸配列を含み、前記Ｖβドメインが、配列番号１４のＣＤＲ３アミノ酸配列を含み；
（ｆ）前記Ｖαドメインが、配列番号１５のＣＤＲ３アミノ酸配列を含み、前記Ｖβドメインが、配列番号１６のＣＤＲ３アミノ酸配列を含み；
（ｇ）前記Ｖαドメインが、配列番号１７のＣＤＲ３アミノ酸配列を含み、前記Ｖβドメインが、配列番号１８のＣＤＲ３アミノ酸配列を含み；
（ｈ）前記Ｖαドメインが、配列番号１９のＣＤＲ３アミノ酸配列を含み、前記Ｖβドメインが、配列番号２０のＣＤＲ３アミノ酸配列を含み；または
（ｉ）前記Ｖαドメインが、配列番号７のＣＤＲ３アミノ酸配列を含み、前記Ｖβドメインが、配列番号１８９のＣＤＲ３アミノ酸配列を含む、請求項１に記載の結合タンパク質。
【請求項３】
（ａ）前記Ｖβドメインが、配列番号６のＣＤＲ３アミノ酸配列、ならびにＴＲＢＶ９＊０１遺伝子によってコードされたＣＤＲ１アミノ酸配列およびＣＤＲ２アミノ酸配列を含み；前記Ｖαドメインが、配列番号５のＣＤＲ３アミノ酸配列、ならびにＴＲＡＶ３０＊０１遺伝子によってコードされたＣＤＲ１アミノ酸配列およびＣＤＲ２アミノ酸配列を含み；
（ｂ）前記Ｖβドメインが、配列番号８のＣＤＲ３アミノ酸配列、ならびにＴＲＢＶ２＊０１遺伝子によってコードされたＣＤＲ１アミノ酸配列およびＣＤＲ２アミノ酸配列を含み；前記Ｖαドメインが、配列番号７のＣＤＲ３アミノ酸配列、ならびにＴＲＡＶ１０＊０１遺伝子によってコードされたＣＤＲ１アミノ酸配列およびＣＤＲ２アミノ酸配列を含み；
（ｃ）前記Ｖβドメインが、配列番号１０のＣＤＲ３アミノ酸配列、ならびにＴＲＢＶ６－６＊０１遺伝子によってコードされたＣＤＲ１アミノ酸配列およびＣＤＲ２アミノ酸配列を含み；前記Ｖαドメインが、配列番号９のＣＤＲ３アミノ酸配列、ならびにＴＲＡ

Ｖ２４＊０１遺伝子によってコードされたＣＤＲ１アミノ酸配列およびＣＤＲ２アミノ酸配列を含み；
（ｄ）前記Ｖβドメインが、配列番号１２のＣＤＲ３アミノ酸配列、ならびにＴＲＢＶ５－６＊０１遺伝子によってコードされたＣＤＲ１アミノ酸配列およびＣＤＲ２アミノ酸配列を含み；前記Ｖαドメインが、配列番号１１のＣＤＲ３アミノ酸配列、ならびにＴＲＡＶ２１＊０１遺伝子によってコードされたＣＤＲ１アミノ酸配列およびＣＤＲ２アミノ酸配列を含み；
（ｅ）前記Ｖβドメインが、配列番号１４のＣＤＲ３アミノ酸配列、ならびにＴＲＢＶ７－３＊０１遺伝子によってコードされたＣＤＲ１アミノ酸配列およびＣＤＲ２アミノ酸配列を含み；前記Ｖαドメインが、配列番号１３のＣＤＲ３アミノ酸配列、ならびにＴＲＡＶ２１＊０２遺伝子によってコードされたＣＤＲ１アミノ酸配列およびＣＤＲ２アミノ酸配列を含み；
（ｆ）前記Ｖβドメインが、配列番号１６のＣＤＲ３アミノ酸配列、ならびにＴＲＢＶ７－３＊０１遺伝子によってコードされたＣＤＲ１アミノ酸配列およびＣＤＲ２アミノ酸配列を含み；前記Ｖαドメインが、配列番号１５のＣＤＲ３アミノ酸配列、ならびにＴＲＡＶ１２－２＊０２遺伝子によってコードされたＣＤＲ１アミノ酸配列およびＣＤＲ２アミノ酸配列を含み；
（ｇ）前記Ｖβドメインが、配列番号１８のＣＤＲ３アミノ酸配列、ならびにＴＲＢＶ７－３＊０１遺伝子によってコードされたＣＤＲ１アミノ酸配列およびＣＤＲ２アミノ酸配列を含み；前記Ｖαドメインが、配列番号１７のＣＤＲ３アミノ酸配列、ならびにＴＲＡＶ１７＊０１遺伝子によってコードされたＣＤＲ１アミノ酸配列およびＣＤＲ２アミノ酸配列を含み；
（ｈ）前記Ｖβドメインが、配列番号２０のＣＤＲ３アミノ酸配列、ならびにＴＲＢＶ７－２＊０１遺伝子によってコードされたＣＤＲ１アミノ酸配列およびＣＤＲ２アミノ酸配列を含み；前記Ｖαドメインが、配列番号１９のＣＤＲ３アミノ酸配列、ならびにＴＲＡＶ１７＊０１遺伝子によってコードされたＣＤＲ１アミノ酸配列およびＣＤＲ２アミノ酸配列を含み；または
（ｉ）前記Ｖβドメインが、配列番号１８９または１０１のＣＤＲ３アミノ酸配列、ならびにＴＲＢＶ１０－２＊０１遺伝子によってコードされたＣＤＲ１アミノ酸配列およびＣＤＲ２アミノ酸配列を含み；前記Ｖαドメインが、配列番号７または９７のＣＤＲ３アミノ酸配列、ならびにＴＲＡＶ１０＊０１遺伝子によってコードされたＣＤＲ１アミノ酸配列およびＣＤＲ２アミノ酸配列を含む、請求項１に記載の結合タンパク質。
【請求項４】
（ａ）配列番号３６、３８、４０、４２、４４、８６、４９、５１、５３、５７、５９、６３、６５、６７、８１、８３、１６２、１６５、１７０、１７２、１７４、１７６、１７８、１８０、および１８６のいずれか１つに含有されるＶαのアミノ酸配列に対して少なくとも約９０％同一なＶαドメイン；
（ｂ）配列番号３６、３８、４０、４２、４６、８６、４９、５１、５５、５７、６１、６３、６７、８１、８３、１６２、１６５、１７０、１７２、１７４、１７６、１７８、１８０、および１８６のいずれか１つに含有されるＶβのアミノ酸配列に対して少なくとも約９０％同一なＶβドメイン；または
（ｃ）（ａ）のＶαドメインおよび（ｂ）のＶβ
を含み、
前記ＣＤＲのうち少なくとも３つまたは４つが、突然変異を有さず、突然変異を有する前記ＣＤＲが、３つまたはそれ未満のアミノ酸の置換、挿入、および／または欠失を有する、請求項１または２に記載の結合タンパク質。
【請求項５】
（ａ）配列番号３６、３８、４０、４２、４４、８６、４９、５１、５３、５７、５９、６３、６５、６７、８１、８３、１６２、１６５、１７０、１７２、１７４、１７６、１７８、１８０、および１８６のいずれか１つに含有されるＶαのアミノ酸配列を含むか

もしくはそれからなるＶαドメイン；
（ｂ）配列番号３６、３８、４０、４２、４６、８６、４９、５１、５５、５７、６１、６３、６７、８１、８３、１６２、１６５、１７０、１７２、１７４、１７６、１７８、１８０、および１８６のいずれか１つに含有されるＶβのアミノ酸配列を含むかもしくはそれからなるＶβドメイン；または
（ｃ）（ａ）のＶαドメインおよび（ｂ）のＶβ
を含む、請求項４に記載の結合タンパク質。
【請求項６】
（ａ）配列番号３６に含有されるＶαのアミノ酸配列を含む前記Ｖαドメインおよび配列番号３６に含有されるＶβのアミノ酸配列を含む前記Ｖβドメイン；
（ｂ）配列番号３８に含有されるＶαのアミノ酸配列を含む前記Ｖαドメインおよび配列番号３８に含有されるＶβのアミノ酸配列を含む前記Ｖβドメイン；
（ｃ）配列番号４０に含有されるＶαのアミノ酸配列を含む前記Ｖαドメインおよび配列番号４０に含有されるＶβのアミノ酸配列を含む前記Ｖβドメイン；
（ｄ）配列番号４２に含有されるＶαのアミノ酸配列を含む前記Ｖαドメインおよび配列番号４２に含有されるＶβのアミノ酸配列を含む前記Ｖβドメイン；
（ｅ）配列番号４４に含有されるＶαのアミノ酸配列を含む前記Ｖαドメインおよび配列番号４６に含有されるＶβのアミノ酸配列を含む前記Ｖβドメイン；
（ｆ）配列番号８６に含有されるＶαのアミノ酸配列を含む前記Ｖαドメインおよび配列番号８６に含有されるＶβのアミノ酸配列を含む前記Ｖβドメイン；
（ｇ）配列番号４９に含有されるＶαのアミノ酸配列を含む前記Ｖαドメインおよび配列番号４９に含有されるＶβのアミノ酸配列を含む前記Ｖβドメイン；
（ｈ）配列番号５１に含有されるＶαのアミノ酸配列を含む前記Ｖαドメインおよび配列番号５１に含有されるＶβのアミノ酸配列を含む前記Ｖβドメイン；
（ｉ）配列番号５３に含有されるＶαのアミノ酸配列を含む前記Ｖαドメインおよび配列番号５５に含有されるＶβのアミノ酸配列を含む前記Ｖβドメイン；
（ｊ）配列番号５７に含有されるＶαのアミノ酸配列を含む前記Ｖαドメインおよび配列番号５７に含有されるＶβのアミノ酸配列を含む前記Ｖβドメイン；
（ｋ）配列番号５９に含有されるＶαのアミノ酸配列を含む前記Ｖαドメインおよび配列番号６１に含有されるＶβのアミノ酸配列を含む前記Ｖβドメイン；
（ｌ）配列番号６３に含有されるＶαのアミノ酸配列を含む前記Ｖαドメインおよび配列番号６３に含有されるＶβのアミノ酸配列を含む前記Ｖβドメイン；
（ｍ）配列番号６５に含有されるＶαのアミノ酸配列を含む前記Ｖαドメインおよび配列番号６７に含有されるＶβのアミノ酸配列を含む前記Ｖβドメイン；
（ｎ）配列番号６７に含有されるＶαのアミノ酸配列を含む前記Ｖαドメインおよび配列番号６７に含有されるＶβのアミノ酸配列を含む前記Ｖβドメイン；
（ｏ）配列番号８１に含有されるＶαのアミノ酸配列を含む前記Ｖαドメインおよび配列番号８１に含有されるＶβのアミノ酸配列を含む前記Ｖβドメイン；
（ｐ）配列番号８３に含有されるＶαのアミノ酸配列を含む前記Ｖαドメインおよび配列番号８３に含有されるＶβのアミノ酸配列を含む前記Ｖβドメイン；
（ｑ）配列番号１６２に含有されるＶαのアミノ酸配列を含む前記Ｖαドメインおよび配列番号１６２に含有されるＶβのアミノ酸配列を含む前記Ｖβドメイン；
（ｒ）配列番号１６５に含有されるＶαのアミノ酸配列を含む前記Ｖαドメインおよび配列番号１６５に含有されるＶβのアミノ酸配列を含む前記Ｖβドメイン；
（ｓ）配列番号１７０に含有されるＶαのアミノ酸配列を含む前記Ｖαドメインおよび配列番号１７０に含有されるＶβのアミノ酸配列を含む前記Ｖβドメイン；
（ｔ）配列番号１７２に含有されるＶαのアミノ酸配列を含む前記Ｖαドメインおよび配列番号１７２に含有されるＶβのアミノ酸配列を含む前記Ｖβドメイン；
（ｕ）配列番号１７４に含有されるＶαのアミノ酸配列を含む前記Ｖαドメインおよび配列番号１７４に含有されるＶβのアミノ酸配列を含む前記Ｖβドメイン；

（ｖ）配列番号１７６に含有されるＶαのアミノ酸配列を含む前記Ｖαドメインおよび配列番号１７６に含有されるＶβのアミノ酸配列を含む前記Ｖβドメイン；
（ｗ）配列番号１７８に含有されるＶαのアミノ酸配列を含む前記Ｖαドメインおよび配列番号１７８に含有されるＶβのアミノ酸配列を含む前記Ｖβドメイン；
（ｘ）配列番号１８０に含有されるＶαのアミノ酸配列を含む前記Ｖαドメインおよび配列番号１８０に含有されるＶβのアミノ酸配列を含む前記Ｖβドメイン；または
（ｙ）配列番号１８６に含有されるＶαのアミノ酸配列を含む前記Ｖαドメインおよび配列番号１８６に含有されるＶβのアミノ酸配列を含む前記Ｖβドメイン
を含む、請求項５に記載の結合タンパク質。
【請求項７】
（ａ）配列番号２１に記載の相補性決定領域３（ＣＤＲ３）アミノ酸配列、もしくは最大５つのアミノ酸の置換、挿入および／もしくは欠失を有する配列番号２１に記載のＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＴ細胞受容体（ＴＣＲ）α鎖可変（$Ｖ_{α}$）ドメイン、ならびにＴＣＲβ鎖可変（Ｖβ）ドメイン；
（ｂ）ＴＣＲ　Ｖαドメイン、ならびに配列番号２２に記載のＣＤＲ３アミノ酸配列、もしくは最大５つのアミノ酸の置換、挿入および／もしくは欠失を有する配列番号２２に記載のＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＴＣＲ　$Ｖ_{β}$ドメイン；または
（ｃ）（ａ）のＶαドメインおよび（ｂ）のＶβ
を含む結合タンパク質であって、
ヒトサイクリンＡ１（ＣＣＮＡ１）ペプチドＳＬＩＡＡＡＡＦＣＬＡ（配列番号２）：ヒト白血球抗原（ＨＬＡ）複合体に特異的に結合することが可能である、結合タンパク質。
【請求項８】
前記Ｖαドメインが、配列番号２１のＣＤＲ３アミノ酸配列を含み、前記Ｖβドメインが、配列番号２２のＣＤＲ３アミノ酸配列を含む、請求項７に記載の結合タンパク質。
【請求項９】
前記Ｖβドメインが、配列番号２２のＣＤＲ３アミノ酸配列、ならびにＴＲＢＶ１９＊０１遺伝子によってコードされたＣＤＲ１アミノ酸配列およびＣＤＲ２アミノ酸配列を含み；
前記Ｖαドメインが、配列番号２１のＣＤＲ３アミノ酸配列、ならびにＴＲＡＶ２４＊０１遺伝子によってコードされたＣＤＲ１アミノ酸配列およびＣＤＲ２アミノ酸配列を含む、請求項７または８に記載の結合タンパク質。
【請求項１０】
（ａ）配列番号６９または７３に含有されるＶαのアミノ酸配列に対して少なくとも約９０％同一なＶαドメイン；
（ｂ）配列番号７１または７３に含有されるＶβのアミノ酸配列に対して少なくとも約９０％同一なＶβドメイン；または
（ｃ）（ａ）のＶαドメインおよび（ｂ）のＶβ
を含み、
前記ＣＤＲのうち少なくとも３つまたは４つが、突然変異を有さず、突然変異を有する前記ＣＤＲが、３つまたはそれ未満のアミノ酸の置換、挿入、および／または欠失を有する、請求項７から９のいずれか一項に記載の結合タンパク質。
【請求項１１】
（ａ）配列番号６９または７３に含有されるＶαのアミノ酸配列を含むかもしくはそれからなるＶαドメイン；
（ｂ）配列番号７１または７３に記載のアミノ酸配列を含むかもしくはそれからなるＶβドメイン；または
（ｃ）（ａ）のＶαドメインおよび（ｂ）のＶβ
を含む、請求項１０に記載の結合タンパク質。
【請求項１２】

（ａ）配列番号６９に含有されるＶαのアミノ酸配列を含む前記Ｖαドメインおよび配列番号７１に含有されるＶβのアミノ酸配列を含む前記Ｖβドメイン；または
（ｂ）配列番号７３に含有されるＶαのアミノ酸配列を含む前記Ｖαドメインおよび配列番号７３に含有されるＶβのアミノ酸配列を含む前記Ｖβドメイン
を含む、請求項１１に記載の結合タンパク質。
【請求項１３】
（ａ）配列番号２３に記載の相補性決定領域３（ＣＤＲ３）アミノ酸配列、もしくは最大５つのアミノ酸の置換、挿入および／もしくは欠失を有する配列番号２３に記載のＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＴ細胞受容体（ＴＣＲ）α鎖可変（$Ｖ_{α}$）ドメイン、ならびにＴＣＲβ鎖可変（Ｖβ）ドメイン；
（ｂ）ＴＣＲ　Ｖαドメイン、ならびに配列番号２４に記載のＣＤＲ３アミノ酸配列、もしくは最大５つのアミノ酸の置換、挿入および／もしくは欠失を有する配列番号２４に記載のＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＴＣＲ　$Ｖ_{β}$ドメイン；または
（ｃ）（ａ）のＶαドメインおよび（ｂ）のＶβ
を含む結合タンパク質であって、
ヒトサイクリンＡ１（ＣＣＮＡ１）ペプチドＹＳＬＳＥＩＶＰＣＬ（配列番号３）：ヒト白血球抗原（ＨＬＡ）複合体に特異的に結合することが可能である、結合タンパク質。
【請求項１４】
前記Ｖαドメインが、配列番号２３のＣＤＲ３アミノ酸配列を含み、前記Ｖβドメインが、配列番号２４のＣＤＲ３アミノ酸配列を含む、請求項１３に記載の結合タンパク質。
【請求項１５】
前記Ｖβドメインが、配列番号２４のＣＤＲ３アミノ酸配列、ならびにＴＲＢＶ５－６＊０１遺伝子によってコードされたＣＤＲ１アミノ酸配列およびＣＤＲ２アミノ酸配列を含み；
前記Ｖαドメインが、配列番号２３のＣＤＲ３アミノ酸配列、ならびにＴＲＡＶ１９＊０１遺伝子によってコードされたＣＤＲ１アミノ酸配列およびＣＤＲ２アミノ酸配列を含む、請求項１３または１４に記載の結合タンパク質。
【請求項１６】
（ａ）配列番号７５または７９に含有されるＶαのアミノ酸配列に対して少なくとも約９０％同一なＶαドメイン；
（ｂ）配列番号７７または７９に含有されるＶβのアミノ酸配列に対して少なくとも約９０％同一なＶβドメイン；または
（ｃ）（ａ）のＶαドメインおよび（ｂ）のＶβ
を含み、
前記ＣＤＲのうち少なくとも３つまたは４つが、突然変異を有さず、突然変異を有する前記ＣＤＲが、３つまたはそれ未満のアミノ酸の置換、挿入、および／または欠失を有する、請求項１３から１５のいずれか一項に記載の結合タンパク質。
【請求項１７】
（ａ）配列番号７５または７９に含有されるＶαのアミノ酸配列を含むかもしくはそれからなるＶαドメイン；
（ｂ）配列番号７７または７９に含有されるＶβのアミノ酸配列を含むかもしくはそれからなるＶβドメイン；または
（ｃ）（ａ）のＶαドメインおよび（ｂ）のＶβ
を含む、請求項１６に記載の結合タンパク質。
【請求項１８】
（ａ）配列番号７５に含有されるＶαのアミノ酸配列を含む前記Ｖαドメインおよび配列番号７７に含有されるＶβのアミノ酸配列を含む前記Ｖβドメイン；または
（ｂ）配列番号７９に含有されるＶαのアミノ酸配列を含む前記Ｖαドメインおよび配列番号７９に含有されるＶβのアミノ酸配列を含む前記Ｖβドメイン
を含む、請求項１７に記載の結合タンパク質。

【請求項１９】
ＴＣＲ、ＴＣＲの抗原結合断片、またはキメラ抗原受容体である、請求項１から１８のいずれか一項に記載の結合タンパク質。
【請求項２０】
前記ＴＣＲの前記抗原結合断片が、単鎖ＴＣＲ（ｓｃＴＣＲ）を含む、請求項１９に記載の結合タンパク質。
【請求項２１】
ＴＣＲである、請求項１９に記載の結合タンパク質。
【請求項２２】
前記ＴＣＲが、配列番号３３のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％の配列同一性を含むα鎖定常（Ｃα）ドメインを含む、請求項２１に記載の結合タンパク質。
【請求項２３】
前記Ｃαドメインが、配列番号３３のアミノ酸配列を含む、請求項２２に記載の結合タンパク質。
【請求項２４】
前記ＴＣＲが、トランケートされたＣαドメインを含む、請求項２１に記載の結合タンパク質。
【請求項２５】
前記トランケートされたＣαドメインが、配列番号３３のアミノ酸配列に対応するそのＮ末端、Ｃ末端またはその両方において、１、２、３、４個、またはそれより多くのアミノ酸のトランケーションを含む、請求項２４に記載の結合タンパク質。
【請求項２６】
前記ＴＣＲが、配列番号３４または配列番号８４のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％の配列同一性を含むβ鎖定常（Ｃβ）ドメインを含む、請求項１９から２５のいずれか一項に記載の結合タンパク質。
【請求項２７】
前記Ｃβドメインが、配列番号３４または配列番号８４のアミノ酸配列を含む、請求項２６に記載の結合タンパク質。
【請求項２８】
前記ＴＣＲが、
（ａ）配列番号３３の４９位にシステイン置換を含むＣαドメイン、
（ｂ）配列番号３４の５７位または配列番号８４の５６位に対応する位置にシステイン置換を含むＣβドメイン、または
（ｃ）（ａ）および（ｂ）の両方
を含む、請求項１９から２７のいずれか一項に記載の結合タンパク質。
【請求項２９】
前記ＴＣＲが、
（ａ）配列番号３６、３８、４０、４２、４４、８６、４９、５１、５３、５７、５９、６３、６５、６７、８１、８３、１６２、１６５、１７０、１７２、１７４、１７６、１７８、１８０、および１８６のいずれか１つに含有されるα鎖アミノ酸配列に対して少なくとも９０％の配列同一性を含むα鎖；
（ｂ）配列番号３６、３８、４０、４２、４６、８６、４９、５１、５５、５７、６１、６３、６７、８１、８３、１６２、１６５、１７０、１７２、１７４、１７６、１７８、１８０、および１８６のいずれか１つに含有されるβ鎖アミノ酸配列に対して少なくとも９０％の配列同一性を含むβ鎖；または
（ｃ）（ａ）のα鎖および（ｂ）のβ鎖
を含む、請求項２１に記載の結合タンパク質。
【請求項３０】
前記ＴＣＲが、
（ａ）配列番号３６に含有されるα鎖アミノ酸配列を含む前記ＴＣＲα鎖、および配列

番号３６に含有されるβ鎖アミノ酸配列を含む前記ＴＣＲβ鎖；
（ｂ）配列番号３８に含有されるα鎖アミノ酸配列を含む前記ＴＣＲα鎖、および配列番号３８に含有されるβ鎖アミノ酸配列を含む前記ＴＣＲβ鎖；
（ｃ）配列番号４０に含有されるα鎖アミノ酸配列を含む前記ＴＣＲα鎖、および配列番号４０に含有されるβ鎖アミノ酸配列を含む前記ＴＣＲβ鎖；
（ｄ）配列番号４２に含有されるα鎖アミノ酸配列を含む前記ＴＣＲα鎖、および配列番号４２に含有されるβ鎖アミノ酸配列を含む前記ＴＣＲβ鎖；
（ｅ）配列番号４４のアミノ酸配列を含む前記ＴＣＲα鎖、および配列番号４６のアミノ酸配列を含む前記ＴＣＲβ鎖；
（ｆ）配列番号８６に含有されるα鎖アミノ酸配列を含む前記ＴＣＲα鎖、および配列番号８６に含有されるβ鎖アミノ酸配列を含む前記ＴＣＲβ鎖；
（ｇ）配列番号４９に含有されるα鎖アミノ酸配列を含む前記ＴＣＲα鎖、および配列番号４９に含有されるβ鎖アミノ酸配列を含む前記ＴＣＲβ鎖；または
（ｈ）配列番号５１に含有されるα鎖アミノ酸配列を含む前記ＴＣＲα鎖、および配列番号５１に含有されるβ鎖アミノ酸配列を含む前記ＴＣＲβ鎖；
（ｉ）配列番号５３のアミノ酸配列を含む前記ＴＣＲα鎖、および配列番号５５のアミノ酸配列を含む前記ＴＣＲβ鎖；
（ｊ）配列番号５７に含有されるα鎖アミノ酸配列を含む前記ＴＣＲα鎖、および配列番号５７に含有されるβ鎖アミノ酸配列を含む前記ＴＣＲβ鎖；
（ｋ）配列番号５９のアミノ酸配列を含む前記ＴＣＲα鎖、および配列番号６１のアミノ酸配列を含む前記ＴＣＲβ鎖；
（ｌ）配列番号６３に含有されるα鎖アミノ酸配列を含む前記ＴＣＲα鎖、および配列番号６３に含有されるβ鎖アミノ酸配列を含む前記ＴＣＲβ鎖；
（ｍ）配列番号６５のアミノ酸配列を含む前記ＴＣＲα鎖、および配列番号６７に含有されるβ鎖アミノ酸配列を含む前記ＴＣＲβ鎖；
（ｎ）配列番号６７に含有されるα鎖アミノ酸配列を含む前記ＴＣＲα鎖、および配列番号６７に含有されるβ鎖アミノ酸配列を含む前記ＴＣＲβ鎖；
（ｏ）配列番号８１に含有されるα鎖アミノ酸配列を含む前記ＴＣＲα鎖、および配列番号８１に含有されるβ鎖アミノ酸配列を含む前記ＴＣＲβ鎖；
（ｐ）配列番号８３に含有されるα鎖アミノ酸配列を含む前記ＴＣＲα鎖、および配列番号８３に含有されるβ鎖アミノ酸配列を含む前記ＴＣＲβ鎖；
（ｑ）配列番号１６２に含有されるα鎖アミノ酸配列を含む前記ＴＣＲα鎖、および配列番号１６２に含有されるβ鎖アミノ酸配列を含む前記ＴＣＲβ鎖；
（ｒ）配列番号１６５に含有されるα鎖アミノ酸配列を含む前記ＴＣＲα鎖、および配列番号１６５に含有されるβ鎖アミノ酸配列を含む前記ＴＣＲβ鎖；
（ｓ）配列番号１７０に含有されるα鎖アミノ酸配列を含む前記ＴＣＲα鎖、および配列番号１７０に含有されるβ鎖アミノ酸配列を含む前記ＴＣＲβ鎖；
（ｔ）配列番号１７２に含有されるα鎖アミノ酸配列を含む前記ＴＣＲα鎖、および配列番号１７２に含有されるβ鎖アミノ酸配列を含む前記ＴＣＲβ鎖；
（ｕ）配列番号１７４に含有されるα鎖アミノ酸配列を含む前記ＴＣＲα鎖、および配列番号１７４に含有されるβ鎖アミノ酸配列を含む前記ＴＣＲβ鎖；
（ｖ）配列番号１７６に含有されるα鎖アミノ酸配列を含む前記ＴＣＲα鎖、および配列番号１７６に含有されるβ鎖アミノ酸配列を含む前記ＴＣＲβ鎖；
（ｗ）配列番号１７８に含有されるα鎖アミノ酸配列を含む前記ＴＣＲα鎖、および配列番号１７８に含有されるβ鎖アミノ酸配列を含む前記ＴＣＲβ鎖；
（ｘ）配列番号１８０に含有されるα鎖アミノ酸配列を含む前記ＴＣＲα鎖、および配列番号１８０に含有されるβ鎖アミノ酸配列を含む前記ＴＣＲβ鎖；または
（ｙ）配列番号１８６に含有されるα鎖アミノ酸配列を含む前記ＴＣＲα鎖、および配列番号１８６に含有されるβ鎖アミノ酸配列を含む前記ＴＣＲβ鎖
を含む、請求項２９に記載の結合タンパク質。

【請求項３１】
前記ＴＣＲが、
（ａ）配列番号６９のアミノ酸配列もしくは配列番号７３に含有されるα鎖アミノ酸配列に対して少なくとも９０％の配列同一性を含むα鎖；
（ｂ）配列番号７１のアミノ酸配列もしくは配列番号７３に含有されるα鎖アミノ酸配列に対して少なくとも９０％の配列同一性を含むβ鎖；または
（ｃ）（ａ）のα鎖および（ｂ）のβ鎖
を含む、請求項２１に記載の結合タンパク質。
【請求項３２】
前記ＴＣＲが、
（ａ）配列番号６９のアミノ酸配列を含む前記ＴＣＲα鎖、および配列番号７１のアミノ酸配列を含む前記ＴＣＲβ鎖；
（ｂ）配列番号７３に含有されるα鎖アミノ酸配列を含む前記ＴＣＲα鎖、および配列番号７３に含有されるβ鎖アミノ酸配列を含む前記ＴＣＲβ鎖；または
（ｃ）配列番号１８２に含有されるα鎖アミノ酸配列を含む前記ＴＣＲα鎖、および配列番号１８２に含有されるβ鎖アミノ酸配列を含む前記ＴＣＲβ鎖
を含む、請求項３１に記載の結合タンパク質。
【請求項３３】
前記ＴＣＲが、
（ａ）配列番号７５のアミノ酸配列もしくは配列番号７９に含有されるα鎖アミノ酸配列に対して少なくとも９０％の配列同一性を含むα鎖；
（ｂ）配列番号７７のアミノ酸配列もしくは配列番号７９に含有されるα鎖アミノ酸配列に対して少なくとも９０％の配列同一性を含むβ鎖；または
（ｃ）（ａ）のα鎖および（ｂ）のβ鎖
を含む、請求項２１に記載の結合タンパク質。
【請求項３４】
前記ＴＣＲが、
（ａ）配列番号７５のアミノ酸配列を含む前記ＴＣＲα鎖、および配列番号７７のアミノ酸配列を含む前記ＴＣＲβ鎖；
（ｂ）配列番号７９に含有されるα鎖アミノ酸配列を含む前記ＴＣＲα鎖、および配列番号７９に含有されるβ鎖アミノ酸配列を含む前記ＴＣＲβ鎖；または
（ｃ）配列番号１８４に含有されるα鎖アミノ酸配列を含む前記ＴＣＲα鎖、および配列番号１８４に含有されるβ鎖アミノ酸配列を含む前記ＴＣＲβ鎖
を含む、請求項３３に記載の結合タンパク質。
【請求項３５】
前記ＨＬＡが、ＨＬＡ－Ａ＊０２：０１を含む、請求項１から３４のいずれか一項に記載の結合タンパク質。
【請求項３６】
キメラＴＣＲ、ヒト化ＴＣＲ、またはヒトＴＣＲ、前記ＴＣＲの抗原結合断片、またはキメラ抗原受容体である、請求項１から３５のいずれか一項に記載の結合タンパク質。
【請求項３７】
Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）α鎖可変（Ｖα）ドメインおよびＴＣＲβ鎖可変（Ｖβ）ドメインを含む結合タンパク質をコードするポリヌクレオチドであって、コードされた前記結合タンパク質は、ヒトサイクリンＡ１（ＣＣＮＡ１）ペプチドＹＳＬＳＥＩＶＰＣＬ（配列番号３）に特異的に結合することが可能であり、前記ポリヌクレオチドは、宿主細胞中での発現のためにコドン最適化されている、ポリヌクレオチド。
【請求項３８】
コードされた前記結合タンパク質が、ＣＣＮＡ１ペプチドＹＳＬＳＥＩＶＰＣＬ（配列番号３）：ＨＬＡ複合体に特異的に結合することが可能である、請求項３７に記載のポリヌクレオチド。

【請求項３９】
前記ＨＬＡが、ＨＬＡ－Ａ＊０２：０１を含む、請求項３８に記載のポリヌクレオチド。
【請求項４０】
請求項１から３６のいずれか一項に記載の結合タンパク質をコードするポリヌクレオチド。
【請求項４１】
前記結合タンパク質をコードする前記ポリヌクレオチドが、目的の宿主細胞中での発現のためにコドン最適化されている、請求項４０に記載のポリヌクレオチド。
【請求項４２】
請求項３７から４１のいずれか一項に記載のポリヌクレオチドを含むベクター。
【請求項４３】
ウイルスベクターである、請求項４２に記載のベクター。
【請求項４４】
前記ウイルスベクターが、レンチウイルスベクターまたはγ－レトロウイルスベクターである、請求項４３に記載のベクター。
【請求項４５】
請求項３７から４１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４２から４４のいずれか一項に記載のベクターを含む宿主細胞であって、その細胞表面で、前記ポリヌクレオチドによってコードされた結合タンパク質を発現する、宿主細胞。
【請求項４６】
造血前駆細胞または免疫細胞である、請求項４５に記載の宿主細胞。
【請求項４７】
前記免疫細胞が、ＣＤ４＋Ｔ細胞、ＣＤ８＋Ｔ細胞、ＣＤ４－ＣＤ８－Ｔ細胞、γδＴ細胞、ナチュラルキラー細胞、樹状細胞、またはそれらのあらゆる組合せである、請求項４６に記載の宿主細胞。
【請求項４８】
前記免疫細胞が、Ｔ細胞である、請求項４６に記載の宿主細胞。
【請求項４９】
前記Ｔ細胞が、ナイーブＴ細胞、セントラルメモリーＴ細胞、エフェクターメモリーＴ細胞、またはそれらのあらゆる組合せである、請求項４８に記載の宿主細胞。
【請求項５０】
ヒトのものである、請求項４５から４９のいずれか一項に記載の宿主細胞。
【請求項５１】
請求項４５から５０のいずれか一項に記載の宿主細胞、および薬学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤を含む組成物。
【請求項５２】
過剰増殖性障害を処置する方法であって、それを必要とする被験体に、請求項１から３６のいずれか一項に記載のＣＣＮＡ１ペプチドに特異的な結合タンパク質、請求項３７から４１のいずれか一項に記載のＣＣＮＡ１ペプチドに特異的な結合タンパク質をコードするポリヌクレオチド、請求項４２から４４のいずれか一項に記載のベクター、請求項４５から５０のいずれか一項に記載の宿主細胞、または請求項５１に記載の組成物を含む組成物を投与することを含む、方法。
【請求項５３】
前記過剰増殖性障害が、血液学的悪性疾患または固形がんである、請求項５２に記載の方法。
【請求項５４】
前記血液学的悪性疾患が、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、慢性好酸球性白血病（ＣＥＬ）、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）、および多発性骨髄腫（ＭＭ）から選択さ

れる、請求項５３に記載の方法。
【請求項５５】
前記固形がんが、胆管がん、膀胱がん、骨および軟部組織の癌腫、脳腫瘍、乳がん、子宮頸がん、結腸がん、結腸直腸腺癌、結腸直腸がん、類腱腫、胎児性がん、子宮内膜がん、食道がん、胃がん、胃腺癌、多形性膠芽腫、婦人科系の腫瘍、頭頸部扁平上皮癌、肝がん、肺がん、中皮腫、悪性黒色腫、骨肉腫、卵巣がん、膵臓がん、膵管腺癌、原発性星状細胞腫、原発性甲状腺がん、前立腺がん、腎臓がん、腎細胞癌、横紋筋肉腫、皮膚がん、軟部組織肉腫、精巣胚細胞腫瘍、尿路上皮がん、子宮肉腫、または子宮がんから選択される、請求項５３に記載の方法。
【請求項５６】
前記結合タンパク質が、クラスＩ　ＨＬＡ拘束性の方式で、ヒトサイクリンＡ１に対する抗原特異的なＴ細胞応答を促進することが可能である、請求項５２から５５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５７】
前記抗原特異的なＴ細胞応答が、ＣＤ４$^{+}$ヘルパーＴリンパ球（Ｔｈ）応答およびＣＤ８＋細胞傷害性Ｔリンパ球（ＣＴＬ）応答の少なくとも１つを含む、請求項５６に記載の方法。
【請求項５８】
前記ＣＴＬ応答が、ＣＣＮＡ１を過剰発現する細胞に対して向けられている、請求項５７に記載の方法。
【請求項５９】
前記宿主細胞が、非経口投与される、請求項５２から５８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６０】
複数の用量の前記宿主細胞を前記被験体に投与することを含む、請求項５２から５９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６１】
前記複数の用量が、約２から約４週間の投与間の間隔で投与される、請求項６０に記載の方法。
【請求項６２】
前記宿主細胞が、細胞約10^{7}個／m^{2}から細胞約10^{11}個／m^{2}の用量で前記被験体に投与される、請求項５２から６１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６３】
サイトカインを前記被験体に投与することをさらに含む、請求項５２から６２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６４】
前記サイトカインが、ＩＬ－２、ＩＬ－１５、ＩＬ－２１またはそれらのあらゆる組合せである、請求項６３に記載の方法。
【請求項６５】
前記サイトカインが、ＩＬ－２であり、前記宿主細胞と同時または逐次的に投与される、請求項６４に記載の方法。
【請求項６６】
前記サイトカインが、逐次的に投与され、ただし、サイトカイン投与の前、前記被験体には前記宿主細胞が少なくとも３回または４回投与された、請求項６５に記載の方法。
【請求項６７】
前記サイトカインが、ＩＬ－２であり、皮下投与される、請求項６３から６６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６８】
前記被験体が、免疫抑制療法をさらに受けている、請求項５２から６７のいずれか一項に記載の方法。

【請求項６９】
前記免疫抑制療法が、カルシニューリン阻害剤、コルチコステロイド、微小管阻害剤、低用量のミコフェノール酸プロドラッグ、またはそれらのあらゆる組合せから選択される、請求項６８に記載の方法。
【請求項７０】
前記被験体が、骨髄非破壊的または骨髄破壊的な造血細胞移植を受けたことがある、請求項５２から６９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７１】
前記骨髄非破壊的な造血細胞移植の少なくとも３ヶ月後に、前記宿主細胞が前記被験体に投与される、請求項７０に記載の方法。
【請求項７２】
前記骨髄破壊的な造血細胞移植の少なくとも２ヶ月後に、前記宿主細胞が前記被験体に投与される、請求項７１に記載の方法。
【請求項７３】
免疫抑制剤の阻害剤を前記被験体に投与することをさらに含む、請求項５１から７２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７４】
前記免疫抑制剤の前記阻害剤が、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－Ｌ２、ＬＡＧ３、ＣＴＬＡ４、Ｂ７－Ｈ３、Ｂ７－Ｈ４、ＣＤ２４４／２Ｂ４、ＨＶＥＭ、ＢＴＬＡ、ＣＤ１６０、ＴＩＭ３、ＧＡＬ９、アデノシン、Ａ２ａＲ、免疫抑制性サイトカイン、ＩＤＯ、アルギナーゼ、ＶＩＳＴＡ、ＴＩＧＩＴ、ＰＶＲＩＧ、ＰＶＲＬ２、ＫＩＲ、ＬＡＩＲ１、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡＣＡＭ－３、ＣＥＡＣＡＭ－５、ＣＤ１６０、Ｔｒｅｇ細胞、またはそれらのあらゆる組合せを阻害する、請求項７３に記載の方法。
【請求項７５】
前記免疫抑制剤の前記阻害剤が、抗体またはその抗原結合断片、融合タンパク質、小分子、ＲＮＡｉ分子、リボザイム、アプタマー、アンチセンスオリゴヌクレオチド、またはそれらのあらゆる組合せからなる群より選択される、請求項７３または７４に記載の方法。
【請求項７６】
前記免疫抑制剤の前記阻害剤が、ピディリズマブ、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ＭＥＤＩ０６８０、ＡＭＰ－２２４、ＢＭＳ－９３６５５８、ＢＭＳ－９３６５５９、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、ＭＰＤＬ３２８０Ａ、ＬＡＧ５２５、ＩＭＰ３２１、ＩＭＰ７０１、９Ｈ１２、ＢＭＳ－９８６０１６、イピリムマブ、トレメリムマブ、アバタセプト、ベラタセプト、エノブリツズマブ、３７６．９６、抗Ｂ７－Ｈ４抗体もしくは抗原結合断片、リリルマブ、レボ－１－メチルトリプトファン、エパカドスタット、エブセレン、インドキシモド、ＮＬＧ９１９、１－メチル－トリプトファン（１－ＭＴ）－チラパザミン、Ｎ（オメガ）－ニトロ－Ｌ－アルギニンメチルエステル（Ｌ－ＮＡＭＥ）、Ｎ－オメガ－ヒドロキシ－ｎｏｒ－ｌ－アルギニン（ｎｏｒ－ＮＯＨＡ）、Ｌ－ＮＯＨＡ、２（Ｓ）－アミノ－６－ボロノヘキサン酸（ＡＢＨ）、Ｓ－（２－ボロノエチル）－Ｌ－システイン（ＢＥＣ）、ＣＡ－１７０、ＣＯＭ９０２、ＣＯＭ７０１、もしくはその抗原結合断片、またはそれらのあらゆる組合せを含む、請求項７５に記載の方法。
【請求項７７】
治療有効量の刺激性免疫チェックポイント分子のアゴニストを前記被験体に投与することをさらに含む、請求項５２から７６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７８】
前記アゴニストが、ウレルマブ、ＭＥＤＩ６４６９、ＭＥＤＩ６３８３、ＭＥＤＩ０５６２、レナリドマイド、ポマリドマイド、ＣＤＸ－１１２７、ＴＧＮ１４１２、ＣＤ８０、ＣＤ８６、ＣＰ－８７０，８９３、ｒｈｕＣＤ４０Ｌ、ＳＧＮ－４０、ＩＬ－２、ＧＳＫ３３５９６０９、ｍＡｂ８８．２、ＪＴＸ－２０１１、Ｉｃｏｓ１４５－１、Ｉｃｏｓ３１４－８、またはそれらのあらゆる組合せから選択される、請求項７７に記載の方法。

【請求項７９】
治療抗体、化学療法、放射線療法、外科手術、またはそれらのあらゆる組合せの１つまたは複数を前記被験体に施すことをさらに含む、請求項５２から７８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８０】
前記被験体が、ヒトである、請求項５２から７９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８１】
請求項４５から５０のいずれか一項に記載の宿主細胞を含む単位用量形態。
【請求項８２】
前記宿主細胞が、細胞約10^{7}個／m^{2}から細胞約10^{11}個／m^{2}の用量である、請求項８１に記載の単位用量形態。

【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
配列表に関する陳述
本出願に関連する配列表は、紙コピーの代わりにテキストフォーマットで提供され、これにより参照により本明細書に組み込まれる。配列表を含むテキストファイルの名称は、３６００５６＿４６０ＷＯ＿ＳＥＱＵＥＮＣＥ＿ＬＩＳＴＩＮＧ．ｔｘｔである。テキストファイルは、２６９ＫＢであり、これは、２０１９年2月１０日に作成され、ＥＦＳ－ウェブを介して電子的に提出された。
【背景技術】
【０００２】
ｅｘ ｖｉｖｏでの腫瘍反応性Ｔ細胞の拡大増殖および輸注を含む養子免疫療法は、特に従来の療法がうまくいかない患者における新たに出現した処置様式である（Ｓｔｒｏｍｎｅｓ ｅｔ ａｌ．, Ｉｍｍｕｎｏｌ． Ｒｅｖ． ２５７：１４５－６４, ２０１４）。一部の場合、腫瘍反応性Ｔ細胞は、抗原に特異的な、または腫瘍で過剰発現される、内因性、外因性、および／または操作された受容体を含む。
【０００３】
がん－精巣抗原サイクリンＡ１（ＣＣＮＡ１）は、代替のＡ型サイクリンであり、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）ならびに精巣がん、子宮内膜がん、および卵巣がんなどのいくつかの上皮がんにおけるその過剰発現のために、様々ながんを処置するための魅力的な標的である。サイクリンＡ１は、細胞の増殖および生存を促進すると考えられており、マウスにおいて白血病誘発性であることが示されており、５０％より多くのＡＭＬ患者の白血病幹細胞において検出されている。
【先行技術文献】
【非特許文献】
【０００４】
【非特許文献１】Ｓｔｒｏｍｎｅｓら、Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｒｅｖ．（２０１４）２５７：１４５～６４
【発明の概要】
【課題を解決するための手段】
【０００５】
サイクリンＡ１に反応性の腫瘍反応性Ｔ細胞を同定するための方法、サイクリンＡ１に特異的なＴ細胞受容体（ＴＣＲ）を同定するための方法、加えて、本明細書に記載される方法を使用して同定された特定のＴＣＲが本明細書で提供される。
【図面の簡単な説明】
【０００６】
【図１】図１は、ＨＬＡ－Ａ２拘束性エピトープを標的化するサイクリンＡ１ ＴＣＲ発

見スキームを描写する。サイクリンＡ１タンパク質配列（配列番号４）上のリードＨＬＡ－Ａ２ペプチド２２７～２３５（配列番号１）、３４１～３５１（配列番号２）、および３７０～３７９（配列番号３）の位置が示される。

【０００７】

【図２】図２は、サイクリンＡ１のオーバーラップするペプチドライブラリーでＣＤ８＋Ｔ細胞を刺激することにより抗原特異的な系が生成されることを示す。

【０００８】

【図３Ａ】図３Ａ～３Ｂは、高親和性ＨＬＡ－Ａ２：０１／サイクリンＡ１　ＴＣＲを、個々のＴ細胞クローンにつき四量体解離定数（Ｋｄ）を計算することによって同定したことを示す。

【図３Ｂ】同上。

【０００９】

【図４】図４は、高アビディティクローンから選択される高親和性ＴＣＲの単離、同定、および発現の概略図を示す。

【００１０】

【図５Ａ】図５Ａ～５Ｄは、ＨＬＡ－Ａ２：０１／サイクリンＡ１　ＴＣＲによって認識されるペプチドパルス化標的および死滅したＨＬＡ適合サイクリンＡ１＋白血病細胞系および初代ＡＭＬ細胞を示す。

【図５Ｂ】同上。

【図５Ｃ】同上。

【図５Ｄ】同上。

【００１１】

【図６】図６は、ｉｎ　ｖｉｖｏの安全性試験のための上位のＨＬＡ－Ａ２：０１／サイクリンＡ１　ＴＣＲ候補のマウス化の概略図を示す。

【発明を実施するための形態】

【００１２】

ある特定の態様では、本開示は、例えばがんを処置するための養子免疫療法での使用のための、主要組織適合複合体（ＭＨＣ）（例えば、ヒト白血球抗原（ＨＬＡ））に関連するサイクリンＡ１に特異的な、結合タンパク質（例えば、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ））を提供する。

【００１３】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載される組成物および方法は、ＣＣＮＡ１過剰発現（例えば、正常な、または疾患に罹っていない細胞において検出可能なＣＣＮＡ－１発現レベルに比べて、統計学的に有意な方式で、規模がより大きいレベルで検出可能なＣＣＮＡ１発現）に関連する疾患および状態の処置のための治療的有用性を有すると予想される。このような疾患としては、様々な形態の過剰増殖性障害、例えば急性骨髄性白血病が挙げられる。これらおよび関連の使用の非限定的な例が本明細書に記載され、その例としては、例えばＣＣＮＡ１ペプチド（例えば、ＦＬＤＲＦＬＳＣＭ（配列番号１）、ＳＬＩＡＡＡＦＣＬＡ（配列番号２）、またはＹＳＬＳＥＩＶＰＣＬ（配列番号３））に特異的なＴＣＲを発現する組換えＴ細胞の使用による、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ、ｅｘ　ｖｉｖｏおよびｉｎ　ｖｉｖｏにおけるＣＣＮＡ１抗原特異的Ｔ細胞応答の刺激が挙げられる。

【００１４】

本開示をより詳細に記載する前に、本明細書において使用されるある特定の用語の定義を提供することが、その理解にとって有用であり得る。追加の定義は、この開示の全体にわたり記載される。

【００１５】

本発明の記載において、あらゆる濃度の範囲、パーセンテージの範囲、比率の範囲、または整数の範囲は、別段の指定がない限り、列挙された範囲内のあらゆる整数値、および適切な場合はそれらの分数（例えば整数値の１０分の１および１００分の１）を含むことが理解されるものとする。また、あらゆる物理的な特徴、例えばポリマーのサブユニット

、サイズまたは厚さに関する本明細書で列挙されたあらゆる数値範囲も、別段の指定がない限り、列挙された範囲内のあらゆる整数を含むことが理解されるものとする。用語「約」は、本明細書で使用される場合、別段の指定がない限り、示された範囲、値、または構造の±２０％を意味する。用語「１つの（ａ）」および「１つの（ａｎ）」は、本明細書で使用される場合、列挙された要素の「１つまたは複数」を指すことが理解されるものとする。選択肢（例えば、「または」）の使用は、選択肢のいずれか一方、両方、またはそれらのあらゆる組合せを意味することが理解されるものとする。用語「含む（ｉｎｃｌｕｄｅ）」、「有する」および「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅ）」は、本明細書で使用される場合、同意語として使用され、これらの用語およびそれらの変化形は、非限定的と解釈されることが意図される。

【００１６】

加えて、本明細書に記載される構造および置換基の様々な組合せから生じる個々の化合物または化合物の群は、各化合物または化合物の群が個々に記載されたのと同程度に本出願によって開示されることが理解されるものとする。したがって、特定の構造または特定の置換基の選択は、本開示の範囲内である。

【００１７】

用語「から本質的になる」は、特定された物質もしくは工程に、または特許請求された発明の基礎的な特徴に顕著に影響を与えない物質もしくは工程に特許請求の範囲を限定する。例えば、タンパク質のドメイン、領域、またはモジュール（例えば、結合ドメイン、ヒンジ領域、リンカーモジュール）またはタンパク質（１つまたは複数のドメイン、領域、またはモジュールを有していてもよい）は、ドメイン、領域、モジュール、またはタンパク質のアミノ酸配列が、組み合わせて、ドメイン、領域、モジュール、またはタンパク質の長さの最大で２０％（例えば、最大で１５％、１４％、１３％、１２％、１１％、１０％、９％、８％、７％、６％、５％、４％、３％、２％または１％）に寄与し、ドメイン、領域、モジュール、またはタンパク質の活性（例えば、結合タンパク質の標的結合親和性）に実質的に影響を与えない（すなわち、５０％より多く活性を低減しないことであり、例えば、活性の低減が、４０％以下、３０％以下、２５％以下、２０％以下、１５％以下、１０％以下、５％以下、または１％以下である）伸長、欠失、突然変異、またはそれらの組合せ（例えば、アミノまたはカルボキシ末端における、またはドメイン間におけるアミノ酸）を含む場合、特定のアミノ酸配列「から本質的になる」。

【００１８】

「免疫系細胞」は、本明細書で使用される場合、２つの主要な系統、すなわち骨髄性前駆細胞（これは、骨髄性細胞、例えば単球、マクロファージ、樹状細胞、巨核球および顆粒球を生じる）およびリンパ前駆細胞（これは、リンパ系細胞、例えばＴ細胞、Ｂ細胞およびナチュラルキラー（ＮＫ）細胞を生じる）を生じる、骨髄中の造血幹細胞に由来する免疫系のあらゆる細胞を意味する。例示的な免疫系細胞としては、ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞、ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞、ＣＤ４$^{-}$ＣＤ８$^{-}$二重陰性Ｔ細胞、γδＴ細胞、調節性Ｔ細胞、ナチュラルキラー細胞、および樹状細胞が挙げられる。マクロファージおよび樹状細胞は、「抗原提示細胞」または「ＡＰＣ」と称することもでき、これらは、ペプチドと複合体化したＡＰＣの表面上の主要組織適合複合体（ＭＨＣ）受容体がＴ細胞の表面上のＴＣＲと相互作用するとＴ細胞を活性化できる特殊化した細胞である。

【００１９】

「造血前駆幹細胞（ｈｅｍａｔｏｐｏｉｅｔｉｃ　ｐｒｏｇｅｎｉｔｏｒ　ｓｔｅｍ　ｃｅｌｌ）」は、本明細書で使用される場合、ｉｎ　ｖｉｖｏにおける自己再生、ｉｎ　ｖｉｔｒｏにおける本質的に無限の増殖のいずれかが可能であり、Ｔ細胞系統の細胞を含む他の細胞型への分化が可能である未分化の造血細胞を指す。造血幹細胞は、例えば、これらに限定されないが、胎児の肝臓、骨髄、臍帯血から単離することができる。

【００２０】

「造血前駆細胞」は、本明細書で使用される場合、造血幹細胞または胎児組織から誘導でき、成熟細胞型（例えば、免疫系細胞）へのさらなる分化が可能な細胞である。例示的

な造血前駆細胞としては、ＣＤ２４^{Lo}Ｌｉｎ$^{-}$ＣＤ１１７$^{+}$表現型を有するもの、または胸腺で見出されるもの（胸腺前駆細胞と称される）が挙げられる。

【００２１】

用語「宿主」は、本明細書で使用される場合、目的のポリペプチド（例えば、高い、または強化された親和性の抗ＣＣＮＡ－１　ＴＣＲ）を生産するような異種または外因性核酸分子での遺伝学的改変のために標的化された細胞（例えば、Ｔ細胞）または微生物を指す。ある特定の実施形態では、宿主細胞は、必要に応じて、異種または外因性タンパク質の生合成に関連するまたは関連しない所望の特性（例えば、検出可能なマーカーの包含；内因性ＴＣＲの欠失、変更、またはトランケート；共刺激因子発現の増加）を付与する他の遺伝学的改変をすでに有していてもよいし、またはそれらを含むように改変されていてもよい。ある特定の実施形態では、宿主細胞は、ＣＣＮＡ－１抗原ペプチドに特異的なＴＣＲβ、ＴＣＲα鎖またはその両方をコードする異種または外因性核酸分子で形質導入されたヒト造血前駆細胞である。ある特定の実施形態では、宿主細胞は、本開示の結合タンパク質をコードするポリヌクレオチドを含有する宿主細胞を受ける被験体にとって自己、同種または同系である。

【００２２】

「Ｔ細胞」または「Ｔリンパ球」は、胸腺で成熟し、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）を生産する免疫系細胞であり、これは、例えば末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）から入手でき（濃縮または単離でき）、本明細書では「バルク」Ｔ細胞と称される。Ｔ細胞の単離の後、細胞傷害性（ＣＤ８$^{+}$）およびヘルパー（ＣＤ４$^{+}$）Ｔ細胞の両方は、拡大増殖の前または後のいずれかに、ナイーブ、メモリー、およびエフェクターＴ細胞の部分集団に選別することができる。Ｔ細胞は、ナイーブ（抗原に曝露されていない；T_{CM}と比較した場合、ＣＤ６２Ｌ、ＣＣＲ７、ＣＤ２８、ＣＤ３、ＣＤ１２７、およびＣＤ４５ＲＡの発現の増加、ならびにＣＤ４５ＲＯの発現の減少）、メモリーＴ細胞（T_{M}）（抗原を経験した、寿命が長い）、およびエフェクター細胞（抗原を経験した、細胞傷害性）であり得る。T_{M}はさらに、セントラルメモリーＴ細胞（T_{CM}、ナイーブＴ細胞と比較した場合、ＣＤ６２Ｌ、ＣＣＲ７、ＣＤ２８、ＣＤ１２７、ＣＤ４５ＲＯ、およびＣＤ９５の発現の増加、ならびにＣＤ５４ＲＡの発現の減少）およびエフェクターメモリーＴ細胞（T_{EM}、ナイーブＴ細胞またはT_{CM}と比較した場合、ＣＤ６２Ｌ、ＣＣＲ７、ＣＤ２８、ＣＤ４５ＲＡの発現の減少、およびＣＤ１２７の発現の増加）のサブセットに分けることができる。エフェクターＴ細胞（T_{E}）は、T_{CM}と比較した場合、ＣＤ６２Ｌ、ＣＣＲ７、ＣＤ２８の発現が減少し、グランザイムおよびパーフォリンに関して陽性である、抗原を経験したＣＤ８$^{+}$細胞傷害性Ｔリンパ球を指す。ヘルパーＴ細胞（T_{H}）は、サイトカインを放出することによって他の免疫細胞の活性に影響を与えるＣＤ４$^{+}$細胞である。ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞は、適応免疫応答を活性化および抑制することができ、どの作用が誘導されるかは、他の細胞およびシグナルの存在に依存すると予想される。Ｔ細胞は、公知の技術に従って収集でき、様々な部分集団またはそれらの組合せは、公知の技術によって、例えば抗体への親和性結合、フローサイトメトリー、または免疫磁気選択によって濃縮または枯渇させることができる。他の例示的なＴ細胞としては、調節性Ｔ細胞、例えばＣＤ４＋ＣＤ２５＋（Ｆｏｘｐ３＋）調節性Ｔ細胞およびＴｒｅｇ１７細胞、加えて、Ｔｒ１、Ｔｈ３、ＣＤ８＋ＣＤ２８＋、およびＱａ－１拘束性Ｔ細胞が挙げられる。

【００２３】

「Ｔ細胞受容体」（ＴＣＲ）は、ＭＨＣ受容体に結合した抗原ペプチドに特異的に結合することが可能な免疫グロブリンスーパーファミリーメンバー（可変結合ドメイン、定常ドメイン、膜貫通領域、および短い細胞質テールを有するもの；例えば、Ｊａｎｅｗａｙ　ｅｔ　ａｌ．，Ｉｍｍｕｎｏｂｉｏｌｏｇｙ：Ｔｈｅ　Ｉｍｍｕｎｅ　Ｓｙｓｔｅｍ　ｉｎ　Ｈｅａｌｔｈ　ａｎｄ　Ｄｉｓｅａｓｅ，３rd　Ｅｄ．，Ｃｕｒｒｅｎｔ　Ｂｉｏｌｏｇｙ　Ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎｓ，ｐ．４：３３，１９９７を参照）を指す。ＴＣＲは、細胞の表面上に、または可溶性の形態で見出すことができ、一般的に、αおよびβ鎖（それぞれＴＣＲαおよびＴＣＲβとしても公知）、またはγおよびδ

鎖（それぞれＴＣＲγおよびＴＣＲδとしても公知）を有するヘテロ二量体で構成される。免疫グロブリンのように、ＴＣＲ鎖（例えば、α鎖、β鎖）の細胞外部分は、２つの免疫グロブリンドメイン、Ｎ末端における可変ドメイン（例えば、α鎖可変ドメインまたはV_{α}、β鎖可変ドメインまたはV_{β}；典型的には、Ｋａｂａｔの番号付け、Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．，”Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，ＵＳ Ｄｅｐｔ．Ｈｅａｌｔｈ ａｎｄ Ｈｕｍａｎ Ｓｅｒｖｉｃｅｓ，Ｐｕｂｌｉｃ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｅｒｖｉｃｅ Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ，１９９１，5^{th} ｅｄ．に基づいて、アミノ酸１から１１６）、および細胞膜に隣接する１つの定常ドメイン（例えば、α鎖定常ドメインまたはC_{α}、典型的にはＫａｂａｔに基づきアミノ酸１１７から２５９、β鎖定常ドメインまたはC_{β}、典型的にはＫａｂａｔに基づきアミノ酸１１７から２９５）を含有する。同様に免疫グロブリンのように、可変ドメインも、フレームワーク領域（ＦＲ）によって隔てられた相補性決定領域（ＣＤＲ）を含有する（例えば、Ｊｏｒｅｓ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ’ｌ Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．８７：９１３８，１９９０；Ｃｈｏｔｈｉａ ｅｔ ａｌ．，ＥＭＢＯ Ｊ．７：３７４５，１９８８を参照；Ｌｅｆｒａｎｃ ｅｔ ａｌ．，Ｄｅｖ．Ｃｏｍｐ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２７：５５，２００３も参照）。ある特定の実施形態では、ＴＣＲは、Ｔ細胞（またはＴリンパ球）の表面上に見出されており、ＣＤ３複合体と会合する。本開示で使用されるＴＣＲの供給源は、ヒト、マウス、ラット、ウサギまたは他の哺乳動物などの様々な動物種由来であり得る。

【００２４】

用語「可変領域」または「可変ドメイン」は、ＴＣＲの抗原への結合に関与するＴＣＲα鎖またはβ鎖（またはγδＴＣＲの場合、γ鎖およびδ鎖）のドメインを指す。天然のＴＣＲのα鎖およびβ鎖の可変ドメイン（それぞれV_{α}およびV_{β}）は、一般的に、類似の構造を有し、各ドメインは、４つの保存されたフレームワーク領域（ＦＲ）および３つのＣＤＲを含む。V_{α}ドメインは、２つの別個のＤＮＡセグメント、可変遺伝子セグメントおよび連結遺伝子セグメント（ｊｏｉｎｉｎｇ ｇｅｎｅ ｓｅｇｍｅｎｔ）（Ｖ－Ｊ）によってコードされ；V_{β}ドメインは、３つの別個のＤＮＡセグメント、可変遺伝子セグメント、多様性遺伝子セグメント、および連結遺伝子セグメント（Ｖ－Ｄ－Ｊ）によってコードされる。抗原－結合特異性を付与するのに、単一のV_{α}またはV_{β}ドメインが十分であり得る。さらに、特定の抗原と結合するＴＣＲは、その抗原と結合するＴＣＲ由来のV_{α}またはV_{β}ドメインを使用して単離でき、それぞれ相補的V_{β}またはV_{α}ドメインのライブラリーをスクリーニングすることができる。

【００２５】

用語「相補性決定領域」、および「ＣＤＲ」は、「高度可変領域」または「ＨＶＲ」と同義であり、抗原特異性および／または結合親和性を付与する、ＴＣＲ可変領域内のアミノ酸の非連続配列を指すことが当技術分野において公知である。一般的に、各α鎖可変領域中の３つのＣＤＲ（αＣＤＲ１、αＣＤＲ２、αＣＤＲ３）および各β鎖可変領域中の３つのＣＤＲ（βＣＤＲ１、βＣＤＲ２、βＣＤＲ３）がある。ＣＤＲ３は、プロセシングされた抗原の認識に関与する主要なＣＤＲと考えられる。ＣＤＲ１およびＣＤＲ２は主として、ＭＨＣと相互作用する。しかしながら、アルファ鎖およびベータ鎖のＣＤＲ１ループは、それぞれ抗原性ペプチドのＮ末端およびＣ末端と相互作用することも示されており、ペプチド特異性とＭＨＣ結合の両方に寄与する可能性がある。

【００２６】

「ＴＣＲ複合体」は、本明細書で使用される場合、ＣＤ３のＴＣＲとの会合によって形成された複合体を指す。例えば、ＴＣＲ複合体は、ＣＤ３γ鎖、ＣＤ３δ鎖、２つのＣＤ３ε鎖、ＣＤ３ζ鎖のホモ二量体、ＴＣＲα鎖、およびＴＣＲβ鎖で構成されていてもよい。代替として、ＴＣＲ複合体は、ＣＤ３γ鎖、ＣＤ３δ鎖、２つのＣＤ３ε鎖、ＣＤ３ζ鎖のホモ二量体、ＴＣＲγ鎖、およびＴＣＲδ鎖で構成されていてもよい。

【００２７】

「ＴＣＲ複合体の成分」は、本明細書で使用される場合、ＴＣＲ鎖（すなわち、ＴＣＲα、ＴＣＲβ、ＴＣＲγまたはＴＣＲδ）、ＣＤ３鎖（すなわち、ＣＤ３γ、ＣＤ３δ、ＣＤ３εまたはＣＤ３ζ）、または２つもしくはそれより多くのＴＣＲ鎖もしくはＣＤ３鎖によって形成された複合体（例えば、ＴＣＲαおよびＴＣＲβの複合体、ＴＣＲγおよびＴＣＲδの複合体、ＣＤ３εおよびＣＤ３δの複合体、ＣＤ３γおよびＣＤ３εの複合体、またはＴＣＲα、ＴＣＲβ、ＣＤ３γ、ＣＤ３δ、ならびに２つのＣＤ３ε鎖の下位のＴＣＲ複合体）を指す。

【００２８】

「抗原」または「Ａｇ」は、本明細書で使用される場合、免疫応答を引き起こす免疫原性分子を指す。この免疫応答は、抗体産生、特定の免疫担当細胞（例えば、Ｔ細胞）の活性化、またはその両方を含み得る。抗原（免疫原性分子）は、例えば、ペプチド、糖ペプチド、ポリペプチド、糖ポリペプチド、ポリヌクレオチド、多糖、脂質などであり得る。抗原は、合成でき、組換え生産でき、または生体試料から誘導できることが容易に理解される。１種または複数の抗原を含有し得る例示的な生体試料としては、組織試料、腫瘍試料、細胞、生体液、またはそれらの組合せが挙げられる。抗原は、抗原を発現するように改変または遺伝子操作された細胞によって生産することができる。例示的な抗原としては、ＣＣＮＡ－１が挙げられる。

【００２９】

用語「エピトープ」または「抗原エピトープ」は、同族の結合分子、例えば免疫グロブリン、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）、キメラ抗原受容体、または他の結合分子、ドメインもしくはタンパク質によって認識され、それと特異的に結合するあらゆる分子、構造、アミノ酸配列またはタンパク質決定基を含む。エピトープ決定基は、一般的に、アミノ酸または糖側鎖などの分子の化学的に活性な表面基を含有し、特異的な３次元構造の特徴に加えて、特異的な電荷の特徴を有し得る。例えば、ＣＣＮＡ－１タンパク質またはその断片は、１つまたは複数の抗原エピトープを含有する抗原であり得る。

【００３０】

「主要組織適合複合体」（ＭＨＣ）は、ペプチド抗原を細胞表面に送達する糖タンパク質を指す。ＭＨＣクラスＩ分子は、膜貫通α鎖（３つのαドメインを有する）および非共有結合によって会合したβ２ミクログロブリンを有するヘテロ二量体である。ＭＨＣクラスＩＩ分子は、２つの膜貫通糖タンパク質、αおよびβで構成され、これらはどちらも膜貫通型である。各鎖は、２つのドメインを有する。ＭＨＣクラスＩ分子は、サイトゾル中で生じたペプチドを細胞表面に送達し、そこでペプチド：ＭＨＣ複合体が、$CD8^+$Ｔ細胞によって認識される。ＭＨＣクラスＩＩ分子は、小胞系で生じたペプチドを細胞表面に送達し、そこでそれらは、$CD4^+$Ｔ細胞によって認識される。ヒトＭＨＣは、ヒト白血球抗原（ＨＬＡ）と称される。

【００３１】

「結合ドメイン」（「結合領域」または「結合部分」とも称される）は、本明細書で使用される場合、標的（例えば、ＣＣＮＡ－１、ＣＣＮＡ－１ペプチド：ＭＨＣ複合体）と、特異的に、および非共有結合によって会合する、一体化する、または結合する能力を有する分子またはその部分（例えば、ペプチド、オリゴペプチド、ポリペプチド、タンパク質）を指す。結合ドメインは、生体分子、分子複合体（すなわち、２つまたはそれより多くの生体分子を含む複合体）、または目的の他の標的に対する、あらゆる天然に存在する、合成の、半合成の、または組換え生産された結合パートナーを含む。例示的な結合ドメインとしては、単鎖免疫グロブリン可変領域（例えば、ｓｃＴＣＲ、ｓｃＦｖ）、受容体エクトドメイン、リガンド（例えば、サイトカイン、ケモカイン）、または目的の生体分子、分子複合体または他の標的に結合するそれらの特異的な能力に関して選択された合成ポリペプチドが挙げられる。

【００３２】

「特異的に結合する」または「に特異的な」は、本明細書で使用される場合、親和性または$10^5 M^{-1}$に等しいかまたはそれより大きいK_a（すなわち、１／Ｍの単位での特

定の結合相互作用の平衡会合定数）（これは、この会合反応のオンレート［k_{on}］のオフレート［k_{off}］に対する比率に等しい）で、結合タンパク質（例えば、ＴＣＲ受容体）または結合ドメイン（またはその融合タンパク質）が標的分子（例えば、ＣＣＮＡ－１ペプチド：ＨＬＡまたは四量体、例えばＨＬＡ複合体）に会合または一体化するが、試料中の他のいずれの分子または成分と有意に会合または一体化しないことを指す。結合タンパク質または結合ドメイン（またはその融合タンパク質）は、「高親和性」結合タンパク質もしくは結合ドメイン（またはその融合タンパク質）として、または「低い親和性」結合タンパク質もしくは結合ドメイン（またはその融合タンパク質）として分類することができる。「高親和性」結合タンパク質または結合ドメインは、少なくとも$10^{7}M^{-1}$、少なくとも$10^{8}M^{-1}$、少なくとも$10^{9}M^{-1}$、少なくとも$10^{10}M^{-1}$、少なくとも$10^{11}M^{-1}$、少なくとも$10^{12}M^{-1}$、または少なくとも$10^{13}M^{-1}$のK_aを有する結合タンパク質または結合ドメインを指す。「低親和性」結合タンパク質または結合ドメインは、最大$10^{7}M^{-1}$、最大$10^{6}M^{-1}$、最大$10^{5}M^{-1}$のK_aを有する結合タンパク質または結合ドメインを指す。代替として、親和性は、Ｍの単位での特定の結合相互作用の平衡解離定数（K_d）と定義される場合もある（例えば、10^{-5}Ｍから10^{-13}Ｍ）。

【００３３】

ある特定の実施形態では、受容体または結合ドメインは、「強化された親和性」を有していてもよく、これは、野生型（または親）結合ドメインより強い標的抗原への結合を有する選択または操作された受容体または結合ドメインを指す。例えば、強化された親和性は、標的抗原に対して野生型結合ドメインより高いK_a（平衡会合定数）に起因していてもよいし、標的抗原に対して野生型結合ドメインのそれより低いK_d（解離定数）に起因していてもよいし、標的抗原に対して野生型結合ドメインのそれより低いオフレート（k_{off}）に起因していてもよいし、またはそれらの組合せであってもよい。ある特定の実施形態では、強化された親和性ＴＣＲは、特定の宿主細胞、例えばＴ細胞における発現が強化されるようにコドン最適化されていてもよい（Ｓｃｈｏｌｔｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１１９：１３５，２００６）。

【００３４】

特定の標的と特異的に結合する本開示の結合ドメインを同定するための、加えて結合ドメインまたは結合タンパク質の親和性を決定するための様々なアッセイが公知であり、例えば、ウェスタンブロット、ＥＬＩＳＡ、分析超遠心分離、分光法、表面プラズモン共鳴（Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標））分析、ＭＨＣ四量体アッセイなどがある（例えば、Ｓｃａｔｃｈａｒｄ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｎ．Ｎ．Ｙ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．５１：６６０，１９４９；Ｗｉｌｓｏｎ，Ｓｃｉｅｎｃｅ ２９５：２１０３，２００２；Ｗｏｌｆｆ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．５３：２５６０，１９９３；Ａｌｔｍａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ ２７４：９４－９６，１９９６；および米国特許第５，２８３，１７３号、同第５，４６８，６１４号、または等価物を参照）。

【００３５】

用語「ＣＣＮＡ－１特異的結合タンパク質」は、ＣＣＮＡ－１に特異的に結合するタンパク質もしくはポリペプチド、またはそのペプチドもしくは断片を指す。一部の実施形態では、タンパク質またはポリペプチドは、例えば細胞表面上の、ＣＣＮＡ－１またはそのペプチド、例えばＭＨＣまたはＨＬＡ分子と複合体化したＣＣＮＡ－１ペプチドに、特定の親和性で、または少なくともほぼ特定の親和性で結合する。ある特定の実施形態では、ＣＣＮＡ－１特異的結合タンパク質は、ＣＣＮＡ－１由来のペプチド：ＨＬＡ複合体（またはＣＣＮＡ－１由来のペプチド：ＭＨＣ複合体）と、約10^{-8}Ｍ未満、約10^{-9}Ｍ未満、約10^{-10}Ｍ未満、約10^{-11}Ｍ未満、約10^{-12}Ｍ未満、または約10^{-13}Ｍ未満のK_dで結合するか、または例えば、同じアッセイによって測定した場合、本明細書で提供される例示的なＣＣＮＡ－１特異的結合タンパク質、例えば本明細書で提供されるＣＣＮＡ－１特異的ＴＣＲのいずれかによって呈示される親和性とほぼ同じである

か、その親和性と少なくともほぼ同じであるか、またはその親和性もしくはほぼその親和性より大きい親和性で結合する。ある特定の実施形態では、ＣＣＮＡ－１特異的結合タンパク質は、ＣＣＮＡ－１特異的免疫グロブリンスーパーファミリー結合タンパク質またはその結合部分を含む。

【００３６】

親和性または見かけの親和性または相対的な親和性を評価するためのアッセイは、公知である。ある特定の例において、ＴＣＲに対する見かけの親和性は、例えば、標識された四量体を使用したフローサイトメトリーによって、様々な濃度の四量体への結合を評価することによって測定される。一部の例において、ＴＣＲに対する見かけのK_Dは、様々な濃度での標識された四量体の２倍希釈、それに続く非線形回帰による結合曲線の決定を使用して測定され、見かけのK_Dは、最大結合の半分をもたらすリガンド濃度として決定される。

【００３７】

用語「ＣＣＮＡ－１結合ドメイン」または「ＣＣＮＡ－１結合断片」は、特異的なＣＣＮＡ－１結合に関与するＣＣＮＡ－１特異的結合タンパク質のドメインまたは部分を指す。ＣＣＮＡ－１特異的結合ドメインは、単独で（すなわち、ＣＣＮＡ－１特異的結合タンパク質の他のいかなる部分も含まず）、可溶性であってもよく、約10^{-8}Ｍ未満、約10^{-9}Ｍ未満、約10^{-10}Ｍ未満、約10^{-11}Ｍ未満、約10^{-12}Ｍ未満、または約10^{-13}Ｍ未満のK_dでＣＣＮＡ－１に結合することができる。例示的なＣＣＮＡ－１特異的結合ドメインとしては、ＣＣＮＡ－１特異的ｓｃＴＣＲ（例えば、単鎖αβＴＣＲタンパク質、例えばＶα－Ｌ－Ｖβ、Ｖβ－Ｌ－Ｖα、Ｖα－Ｃα－Ｌ－Ｖβ、またはＶα－Ｌ－Ｖβ－Ｃβであり、ＶαおよびＶβは、それぞれＴＣＲαおよびβ可変ドメインであり、ＣαおよびＣβは、それぞれＴＣＲαおよびβ定常ドメインであり、Ｌは、リンカーである）、および抗ＣＣＮＡ－１　ＴＣＲまたは抗体由来であり得る本明細書に記載されるｓｃＦｖ断片が挙げられる。

【００３８】

抗原提示細胞（ＡＰＣ）（例えば樹状細胞、マクロファージ、リンパ球または他の細胞型）による抗原プロセシングの原理、および免疫適合性（例えば、抗原提示に関連するＭＨＣ遺伝子の少なくとも１つの対立遺伝子の形態を共有する）ＡＰＣとＴ細胞との間の主要組織適合複合体（ＭＨＣ）拘束性の提示を含む、Ｔ細胞に対するＡＰＣによる抗原提示の原理は、十分に確立されている（例えば、Ｍｕｒｐｈｙ，　Ｊａｎｅｗａｙ’ｓ　Ｉｍｍｕｎｏｂｉｏｌｏｇｙ　（８th　Ｅｄ．）　２０１１　Ｇａｒｌａｎｄ　Ｓｃｉｅｎｃｅ，　ＮＹ；６、９および１６章を参照）。例えば、サイトゾル中で生じるプロセシングされた抗原ペプチド（例えば、腫瘍抗原、細胞内病原体）は、一般的に約７アミノ酸から約１１アミノ酸の長さを有し、クラスＩ　ＭＨＣ分子と会合すると予想されるが、それに対して小胞系中でプロセシングされた（例えば、細菌、ウイルスの）ペプチドは、長さが約１０アミノ酸から約２５アミノ酸まで様々であり、クラスＩＩ　ＭＨＣ分子と会合すると予想される。

【００３９】

「サイクリン－Ａ１」または「ＣＣＮＡ－１」は、男性における生殖細胞系の減数分裂細胞周期の細胞周期制御に関与するサイクリンファミリーに属するタンパク質を指す。サイクリンＡ１は、精巣を除く正常な組織では最低限に発現され、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）ならびに精巣、子宮内膜、および卵巣がんを含むいくつかの上皮がんを含む多くのがんで過剰発現される。ある特定の実施形態では、ＣＣＮＡ１は、タンパク質のアイソフォーム３を指し、これは、アミノ酸１～４４が失われている点でアイソフォーム１と異なる。特定の実施形態では、ＣＣＮＡ１は、配列番号４に記載のアミノ酸配列を含む。

【００４０】

「ＣＣＮＡ－１抗原」または「ＣＣＮＡ－１ペプチド抗原」は、ＭＨＣ（例えば、ＨＬＡ）分子と複合体を形成できる、長さが約７アミノ酸から約１５アミノ酸の範囲の、天然に、または合成的に生産された、ＣＣＮＡ－１タンパク質の部分を指し、このような複合

体は、ＣＣＮＡ－１ペプチド：ＭＨＣ（例えば、ＨＬＡ）複合体に特異的なＴＣＲと結合することができる。ＣＣＮＡ－１抗原ペプチドは、クラスＩ　ＭＨＣの文脈で提示される。特定の実施形態では、ＣＣＮＡ－１ペプチドは、ＦＬＤＲＦＬＳＣＭ（配列番号１）、ＳＬＩＡＡＡＡＦＣＬＡ（配列番号２）、またはＹＳＬＳＥＩＶＰＣＬ（配列番号３）であり、これは、ヒトクラスＩ　ＨＬＡと会合する、より具体的には対立遺伝子ＨＬＡ－Ａ＊０２：０１と会合する。

【００４１】

「リンカー」は、２つのタンパク質、ポリペプチド、ペプチド、ドメイン、領域、またはモチーフを接続するアミノ酸配列を指し、得られたポリペプチドが、標的分子に対して特異的な結合親和性を保持するように（例えば、ｓｃＴＣＲ）、またはシグナル伝達活性を保持するように（例えば、ＴＣＲ複合体）、２つの下位の結合ドメインの相互作用に適合させたスペーサー機能を提供することができる。ある特定の実施形態では、リンカーは、約２から約３５アミノ酸、例えば、または約４から約２０アミノ酸もしくは約８から約１５アミノ酸もしくは約１５から約２５アミノ酸で構成される。

【００４２】

「接合部アミノ酸」または「接合部アミノ酸残基」は、ポリペプチドの２つの隣接するモチーフ、領域もしくはドメイン間の、例えば、結合ドメインと隣接する定常ドメインとの間の、またはＴＣＲ鎖と隣接する自己切断ペプチドとの間の、１つまたは複数の（例えば、約２～１０個の）アミノ酸残基を指す。接合部アミノ酸は、結合タンパク質の構築物設計に起因するものであり得る（例えば、結合タンパク質をコードする核酸分子の構築中における制限酵素部位の使用の結果生じるアミノ酸残基）。

【００４３】

「変更されたドメイン」または「変更されたタンパク質」は、少なくとも８５％（例えば、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、９９．１％、９９．２％、９９．３％、９９．４％、９９．５％、９９．６％、９９．７％、９９．８％、９９．９％、１００％）の同一性を有する、野生型モチーフ、領域、ドメイン、ペプチド、ポリペプチド、またはタンパク質（例えば、野生型ＴＣＲα鎖、ＴＣＲβ鎖、ＴＣＲα定常ドメイン、ＴＣＲβ定常ドメイン）に対して、非同一な配列を有するモチーフ、領域、ドメイン、ペプチド、ポリペプチド、またはタンパク質を指す。

【００４４】

「核酸」または「核酸分子」は、本明細書で使用される場合、例えばポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）によって、またはｉｎ　ｖｉｔｒｏ転写によって生成した、デオキシリボ核酸（ＤＮＡ）、リボ核酸（ＲＮＡ）、オリゴヌクレオチド、ポリヌクレオチド、それらの断片のいずれかを指し、さらに、ライゲーション、切断、エンドヌクレアーゼ作用、またはエキソヌクレアーゼ作用のいずれかによって生成した断片も指す。ある特定の実施形態では、本開示の核酸は、ＰＣＲによって生産される。核酸は、天然に存在するヌクレオチド（例えばデオキシリボヌクレオチドおよびリボヌクレオチド）、天然に存在するヌクレオチドのアナログ（例えば、天然に存在するヌクレオチドのα－鏡像異性体の形態）、またはその両方の組合せである単量体で構成されていてもよい。改変されたヌクレオチドは、糖部分、またはピリミジンもしくはプリン塩基部分中に改変を有していてもよいし、またはそれらが置き換えられていてもよい。核酸単量体は、ホスホジエステル結合またはこのような連結のアナログによって連結されていてもよい。ホスホジエステル結合のアナログとしては、ホスホロチオエート、ホスホロジチオエート、ホスホロセレノエート（ｐｈｏｓｐｈｏｒｏｓｅｌｅｎｏａｔｅ）、ホスホロジセレノエート（ｐｈｏｓｐｈｏｒｏｄｉｓｅｌｅｎｏａｔｅ）、ホスホロアニロチオエート（ｐｈｏｓｐｈｏｒｏａｎｉｌｏｔｈｉｏａｔｅ）、ホスホロアニリデート（ｐｈｏｓｐｈｏｒａｎｉｌｉｄａｔｅ）、ホスホルアミデートなどが挙げられる。核酸分子は、一本鎖または二本鎖のいずれであってもよい。

【００４５】

用語「単離された」は、物質が、その元の環境（例えば、それが天然に存在する場合、天然環境）から取り出されていることを意味する。例えば、生きた動物中に存在する天然に存在する核酸またはポリペプチドは、単離されていないが、天然系において共存する物質の一部または全てから分離された同じ核酸またはポリペプチドは、単離されている。このような核酸は、ベクターの一部であってもよいし、および／またはこのような核酸またはポリペプチドは、組成物（例えば、細胞溶解産物）の一部であってもよく、それでもなお、このようなベクターまたは組成物は、核酸またはポリペプチドの天然環境の一部ではないという点で、これらは単離されている。用語「遺伝子」は、ポリペプチド鎖生産に関与するＤＮＡのセグメントを意味し、遺伝子は、コード領域の前および後の領域（「リーダーおよびトレーラー」）、加えて個々のコードセグメント（エクソン）間の介在配列（イントロン）を含む。

【００４６】

用語「構築物」は、組換え核酸分子を含有するあらゆるポリヌクレオチドを指す。構築物は、ベクター（例えば、細菌ベクター、ウイルスベクター）中に存在していてもよいし、またはゲノムに組み込まれていてもよい。

【００４７】

「ベクター」は、別の核酸を輸送することが可能な核酸分子である。ベクターは、例えば、プラスミド、コスミド、ウイルス、ファージ、ＲＮＡベクター、または染色体、非染色体、半合成もしくは合成の核酸分子を含み得る直鎖もしくは環状のＤＮＡもしくはＲＮＡ分子であってもよい。例示的なベクターは、それが連結されている核酸分子の自律複製（エピソームベクター）または発現（発現ベクター）が可能なものである。

【００４８】

「レトロウイルス」は、ＲＮＡゲノムを有するウイルスである。「ガンマレトロウイルス」は、レトロウイルス科の属を指す。例示的なガンマレトロウイルスとしては、マウス幹細胞ウイルス、マウス白血病ウイルス、ネコ白血病ウイルス、ネコ肉腫ウイルス、およびトリ細網内皮症ウイルスが挙げられる。

【００４９】

「レンチウイルス」は、分裂および非分裂細胞に感染することが可能なレトロウイルスの属を指す。レンチウイルスのいくつかの例としては、ＨＩＶ（ヒト免疫不全ウイルス：ＨＩＶ１型、およびＨＩＶ２型を含む）；ウマ伝染性貧血ウイルス；ネコ免疫不全ウイルス（ＦＩＶ）；ウシ免疫不全ウイルス（ＢＩＶ）；およびサル免疫不全ウイルス（ＳＩＶ）が挙げられる。

【００５０】

「レンチウイルスベクター」は、本明細書で使用される場合、遺伝子送達のためのＨＩＶベースのレンチウイルスベクターであって、組み込み型であっても非組み込み型であってもよく、比較的大きいパッケージング能力を有し、様々な異なる細胞型に形質導入できるものを意味する。レンチウイルスベクターは、通常、３種（パッケージング、エンベロープおよびトランスファー）またはそれより多くのプラスミドの産生細胞への一過性トランスフェクションの後、生成される。ＨＩＶのように、レンチウイルスベクターは、ウイルス表面糖タンパク質と細胞表面上の受容体との相互作用を介して標的細胞に侵入する。侵入のとき、ウイルスＲＮＡは、ウイルス逆転写酵素複合体によって媒介される逆転写を受ける。逆転写産物は、二本鎖直鎖状のウイルスＤＮＡであり、これは、感染細胞のＤＮＡへのウイルス組み込みのための基質である。

【００５１】

用語「動作可能に連結した」は、一つの核酸分子の機能が他のものの影響を受けるように、単一の核酸断片上で２つまたはそれより多くの核酸分子が会合していることを指す。例えば、プロモーターは、コード配列の発現に影響を与えることが可能である場合、そのコード配列と動作可能に連結している（すなわち、コード配列は、プロモーターの転写制御下である）。「非連結」は、会合した遺伝学的エレメントが、互いに近接して会合しておらず、一方の機能が他方に影響を与えないことを意味する。

【００５２】
用語「発現」は、本明細書で使用される場合、核酸分子、例えば遺伝子のコード配列に基づきポリペプチドが生産されるプロセスを指す。このプロセスは、転写、転写後制御、転写後修飾、翻訳、翻訳後制御、翻訳後修飾、またはそれらのあらゆる組合せを含み得る。
【００５３】
「発現ベクター」は、本明細書で使用される場合、好適な宿主中で核酸分子の発現を実行することが可能な好適な制御配列に動作可能に連結された核酸分子を含有するＤＮＡ構築物を指す。このような制御配列としては、転写を実行するためのプロモーター、このような転写を制御するための必要に応じたオペレーター配列、好適なｍＲＮＡリボソーム結合部位をコードする配列、ならびに転写および翻訳の終結を制御する配列が挙げられる。ベクターは、プラスミド、ファージ粒子、ウイルスであってもよいし、または単に能力を有するゲノム挿入物であってもよい。好適な宿主に形質転換されたら、ベクターは、宿主ゲノムとは独立して複製および機能することができ、または一部の場合において、ゲノムそのものに組み込まれる場合もある。本明細書において、「プラスミド」、「発現プラスミド」、「ウイルス」および「ベクター」は、しばしば同義的に使用される。
【００５４】
細胞に核酸分子を挿入する状況における用語「導入される」は、「トランスフェクション」、または「形質転換」、または「形質導入」を意味し、さらに、真核または原核細胞への核酸分子の取込みへの言及を含み、その場合、核酸分子は、細胞のゲノム（例えば、染色体、プラスミド、プラスチド、またはミトコンドリアＤＮＡ）に取り込まれて、自律的なレプリコンに変換されるか、または一時的に発現させることができる（例えば、トランスフェクトされたｍＲＮＡ）。
【００５５】
「異種」核酸分子、構築物または配列は、本明細書で使用される場合、宿主細胞にとって天然ではないが、宿主細胞由来の核酸分子または核酸分子の一部に相同であり得る核酸分子または核酸分子の一部を指す。異種核酸分子、構築物または配列の供給源は、異なる属または種由来であってもよい。ある特定の実施形態では、異種核酸分子は、例えば、コンジュゲーション、形質転換、トランスフェクション、形質導入、電気穿孔などによって、宿主細胞または宿主ゲノムに付加され（すなわち、内因性でも天然でもない）、この場合、付加された分子は、宿主ゲノムに組み込まれる場合もあれば、または染色体外の遺伝物質として（例えば、プラスミドまたは自己複製ベクターの他の形態として）存在する場合もあり、複数のコピーで存在していてもよい。加えて、「異種」は、宿主細胞が相同なタンパク質または活性をコードしているとしても、宿主細胞に導入された、非天然の酵素、タンパク質、または非内因性核酸分子によってコードされた他の活性を指す。
【００５６】
用語「相同な」または「相同体」は、宿主細胞、宿主種または宿主株に見出される、またはそれらに由来する分子または活性を指す。例えば、異種分子または異種分子をコードする遺伝子は、それぞれ異種分子をコードする天然の宿主または宿主細胞の分子または遺伝子に相同であってもよく、必要に応じて、変更された構造、配列、発現レベルまたはそれらの組合せを有していてもよい。
【００５７】
用語「内因性」または「天然の」は、本明細書で使用される場合、通常、宿主または宿主細胞中に存在する遺伝子、タンパク質、化合物、分子または活性を指す。さらに、親遺伝子、タンパク質または活性と比較して、変異している、過剰発現される、シャッフルされる、二倍化される、またはそれ以外の方法で変更される遺伝子、タンパク質または活性は、それでもなお、その特定の宿主細胞にとって内因性または天然とみなされる。例えば、第１の遺伝子由来の内因性制御配列（例えば、プロモーター、翻訳を減衰させる配列）は、第２の天然の遺伝子または核酸分子の発現を変更または調節するのに使用でき、この場合、第２の天然の遺伝子または核酸分子の発現または調節は、親細胞における通常の発

現または調節とは異なる。

【００５８】

用語「操作された」、「組換え」、「改変された」または「非天然の」は、本明細書で使用される場合、異種核酸分子の導入によって改変された生物、微生物、細胞、核酸分子、またはベクターを指すか、またはヒトの介入により遺伝子操作された、すなわち異種核酸分子の導入によって改変された細胞または微生物を指すか、または内因性核酸分子または遺伝子の発現が、制御されるか、調節解除されるか、または構成的になるように変更された細胞または微生物を指し、この場合、このような変更または改変は、遺伝子操作によって導入することができる。ヒトによって生成された遺伝的変更としては、例えば、１つまたは複数のタンパク質、結合タンパク質、または酵素をコードする核酸分子を（これは、発現制御エレメント、例えばプロモーターを含んでいてもよい）導入する改変、または他の核酸分子の付加、欠失、置換、または細胞の遺伝物質の他の機能的な破壊もしくは細胞の遺伝物質への付加を挙げることができる。例示的な改変としては、参照または親分子からの、異種または相同ポリペプチドのコード領域またはその機能的な断片における改変が挙げられる。追加の例示的な改変としては、例えば、非コード調節領域における改変が挙げられ、その改変によって遺伝子またはオペロンの発現が変更される。

【００５９】

「変異」は、本明細書で使用される場合、それぞれ参照または野生型核酸分子またはポリペプチド分子と比較した場合の、核酸分子またはポリペプチド分子の配列における変化を指す。変異は、配列中に、ヌクレオチドまたはアミノ酸の置換、挿入または欠失などの数々の異なるタイプの変化を生じさせることができる。

【００６０】

「保存的置換」は、１つのアミノ酸の、類似の特性を有する別のアミノ酸での置換として当技術分野において認められている。例示的な保存的置換は当技術分野において周知である（例えば、ＷＯ９７／０９４３３、１０頁；Ｌｅｈｎｉｎｇｅｒ，Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，２ｎｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ；Ｗｏｒｔｈ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ，Ｉｎｃ．ＮＹ，ＮＹ，ｐｐ．７１－７７，１９７５；Ｌｅｗｉｎ，Ｇｅｎｅｓ ＩＶ，Ｏｘｆｏｒｄ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｐｒｅｓｓ，ＮＹ ａｎｄ Ｃｅｌｌ Ｐｒｅｓｓ，Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ，ＭＡ，ｐ．８，１９９０を参照）。

【００６１】

「配列同一性」は、本明細書で使用される場合、最大の配列同一性パーセントを達成するために配列をアライメントし、必要に応じてギャップを導入した後の、配列同一性の一部としていずれの保存的置換も考慮に入れない場合の、１つの配列中における、別の参照ポリペプチド配列中のアミノ酸残基と同一なアミノ酸残基のパーセンテージを指す。配列同一性のパーセンテージ値は、Ａｌｔｓｃｈｕｌ ｅｔ ａｌ．（１９９７），Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．２５：３３８９－３４０２によって定義されたＮＣＢＩ ＢＬＡＳＴ ２．０ソフトウェアをデフォルト値に設定されたパラメーターで使用して得ることができる。

【００６２】

「過剰増殖性障害」は、本明細書で使用される場合、正常な、または疾患に罹っていない細胞と比較した過剰な成長または増殖を指す。例示的な過剰増殖性障害としては、腫瘍、がん、血液学的悪性疾患、新生物組織、癌腫、肉腫、悪性細胞、前悪性細胞、加えて、非新生物または非悪性の過剰増殖性障害（例えば、腺腫、線維腫、脂肪腫、平滑筋腫、血管腫、線維症、再狭窄、加えて自己免疫疾患、例えば関節リウマチ、変形性関節症、乾癬、炎症性腸疾患など）が挙げられる。ある特定の実施形態では、過剰増殖性障害は、急性骨髄性白血病である。

【００６３】

「養子細胞免疫療法」または「養子免疫療法」は、天然に存在する、または遺伝子操作された疾患抗原特異的免疫細胞（例えば、Ｔ細胞）の投与を指す。養子細胞免疫療法は、自己（免疫細胞がレシピエント由来である）、同種（免疫細胞が同じ種のドナー由来であ

る）または同系（免疫細胞が、レシピエントに遺伝学的に同一なドナー由来である）であってもよい。

【００６４】

「処置する」または「処置」または「好転させる（ａｍｅｌｉｏｒａｔｅ）」は、被験体（例えば、ヒトまたは非ヒト哺乳動物、例えば霊長類、ウマ、イヌ、マウス、ラット）の疾患、障害、または状態の医学的管理を指す。一般的に、本開示のＣＣＮＡ１特異的結合タンパク質を発現する宿主細胞を含む適切な用量または処置レジメンは、治療または予防の利益を惹起するのに十分な量で投与される。治療または予防／防止的な利益としては、臨床転帰の改善；疾患に関連する症状の低減または軽減；症状の出現の減少；生活の質の改善；より長い無病状態；疾患の程度の減縮、病態の安定化；疾患進行の遅延；寛解；生存；生存の延長；またはそれらのあらゆる組合せが挙げられる。

【００６５】

本開示の結合タンパク質または結合タンパク質を発現する細胞の「治療有効量」または「有効量」は、統計学的に有意な方式での処置されている疾患の１つまたは複数の症状の好転をもたらすのに十分な化合物または細胞の量を指す。単独で投与される個々の活性成分または単一の活性成分を発現する細胞に対して言及される場合、治療有効用量は、その成分またはその成分を発現する細胞単独での作用を指す。組合せに対して言及される場合、治療有効用量は、逐次的に投与されるか、または同時に投与されるかにかかわらず、活性成分または組み合わされた補助的な活性成分と、活性成分を発現する細胞との、治療作用をもたらす組み合わされた量を指す。別の組合せは、１種より多くの活性成分、例えば２種の異なる結合タンパク質、または他の関連する治療的物質を発現する細胞であり得る。

【００６６】

ＣＣＮＡ－１特異的結合タンパク質

サイクリンＡ１は、ＣＣＮＡ１遺伝子によってコードされたタンパク質を指す。ＣＣＮＡ１は、サイクリンファミリーのメンバーであり、その発現は通常、精巣に限定され、そこでＣＣＮＡ１は、精子形成の調節に関与する。ＣＣＮＡ１は、白血病細胞および他の悪性疾患で高度に発現され、細胞増殖および生存を促進する可能性がある。ＣＣＮＡ１タンパク質の数々のペプチドが、ＨＬＡ　Ａ＊０２：０１拘束性抗原である腫瘍関連抗原ペプチドであることが公知である。これらの特徴により、ＣＣＮＡ１タンパク質は、臨床開発にとって魅力的な標的である。

【００６７】

ある特定の態様では、本開示は、ＣＣＮＡ１ペプチドＦＬＤＲＦＬＳＣＭ（配列番号１）、ＣＣＮＡ１ペプチドＳＬＩＡＡＡＡＦＣＬＡ（配列番号２）、またはＣＣＮＡ１ペプチドＹＳＬＳＥＩＶＰＣＬ（配列番号３）と特異的に結合する結合タンパク質（例えば、免疫グロブリンスーパーファミリー結合タンパク質またはその部分）を提供する。

【００６８】

一態様では、本開示は、（ａ）配列番号５、７、９、１１、１３、１５、１７、および１９のいずれか１つに記載の相補性決定領域３（ＣＤＲ３）のアミノ酸配列、もしくは最大５つのアミノ酸の置換、挿入および／もしくは欠失を有する配列番号５、７、９、１１、１３、１５、１７、および１９のいずれか１つに記載のＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＴ細胞受容体（ＴＣＲ）α鎖可変（$Ｖ_{α}$）ドメイン、ならびにＴＣＲβ鎖可変（Ｖβ）ドメイン；（ｂ）ＴＣＲ　Ｖαドメイン、ならびに配列番号６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２０、および１８９のいずれか１つに記載のＣＤＲ３アミノ酸配列、もしくは最大５つのアミノ酸の置換、挿入および／もしくは欠失を有する配列番号６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２０、および１８９のいずれか１つに記載のＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＴＣＲ　$Ｖ_{β}$ドメイン；または（ｃ）（ａ）のＶαドメインおよび（ｂ）のＶβを含む結合タンパク質（例えば、免疫グロブリンスーパーファミリー結合タンパク質またはその部分）であって、ヒトサイクリンＡ１（ＣＣＮＡ１）ペプチド２２７～２３５であるＦＬＤＲＦＬＳＣＭ（配列番号１）：ヒト白血球抗原（ＨＬＡ）複合体に特異的に結合

することが可能である、結合タンパク質を提供する。

【００６９】

ある特定の実施形態では、（ａ）Ｖαドメインは、配列番号５のＣＤＲ３アミノ酸配列を含み、Ｖβドメインは、配列番号６のＣＤＲ３アミノ酸配列を含み；（ｂ）Ｖαドメインは、配列番号７のＣＤＲ３アミノ酸配列を含み、Ｖβドメインは、配列番号８のＣＤＲ３アミノ酸配列を含み；（ｃ）Ｖαドメインは、配列番号９のＣＤＲ３アミノ酸配列を含み、Ｖβドメインは、配列番号１０のＣＤＲ３アミノ酸配列を含み；（ｄ）Ｖαドメインは、配列番号１１のＣＤＲ３アミノ酸配列を含み、Ｖβドメインは、配列番号１２のＣＤＲ３アミノ酸配列を含み；（ｅ）Ｖαドメインは、配列番号１３のＣＤＲ３アミノ酸配列を含み、Ｖβドメインは、配列番号１４のＣＤＲ３アミノ酸配列を含み；（ｆ）Ｖαドメインは、配列番号１５のＣＤＲ３アミノ酸配列を含み、Ｖβドメインは、配列番号１６のＣＤＲ３アミノ酸配列を含み；（ｇ）Ｖαドメインは、配列番号１７のＣＤＲ３アミノ酸配列を含み、Ｖβドメインは、配列番号１８のＣＤＲ３アミノ酸配列を含み；（ｈ）Ｖαドメインは、配列番号１９のＣＤＲ３アミノ酸配列を含み、Ｖβドメインは、配列番号２０のＣＤＲ３アミノ酸配列を含み；または（ｉ）Ｖαドメインは、配列番号７のＣＤＲ３アミノ酸配列を含み、Ｖβドメインは、配列番号１８９のＣＤＲ３アミノ酸配列を含む。

【００７０】

一態様では、本開示は、（ａ）配列番号８９、９７、１０５、１１３、１１９、１２７、１３３、および１３７のいずれか１つに記載の相補性決定領域３（ＣＤＲ３）のアミノ酸配列、もしくは最大５つのアミノ酸の置換、挿入および／もしくは欠失を有する配列番号８９、９７、１０５、１１３、１１９、１２７、１３３、および１３７のいずれか１つに記載のＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＴ細胞受容体（ＴＣＲ）α鎖可変（$Ｖ_{α}$）ドメイン、ならびにＴＣＲβ鎖可変（Ｖβ）ドメイン；（ｂ）ＴＣＲ　Ｖαドメイン、ならびに配列番号９３、１０１、１０９、１１７、１２３、１２９、１４０、および１９０のいずれか１つに記載のＣＤＲ３アミノ酸配列、もしくは最大５つのアミノ酸の置換、挿入および／もしくは欠失を有する配列番号９３、１０１、１０９、１１７、１２３、１２９、１４０、および１９０のいずれか１つに記載のＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＴＣＲ　$Ｖ_{β}$ドメイン；または（ｃ）（ａ）のＶαドメインおよび（ｂ）のＶβを含む結合タンパク質（例えば、免疫グロブリンスーパーファミリー結合タンパク質またはその部分）であって、結合タンパク質は、ヒトサイクリンＡ１（ＣＣＮＡ１）ペプチド２２７～２３５であるＦＬＤＲＦＬＳＣＭ（配列番号１）：ヒト白血球抗原（ＨＬＡ）複合体に特異的に結合することが可能である、結合タンパク質を提供する。

【００７１】

ある特定の実施形態では、（ａ）Ｖαドメインは、配列番号８９のＣＤＲ３アミノ酸配列を含み、Ｖβドメインは、配列番号９３のＣＤＲ３アミノ酸配列を含み；（ｂ）Ｖαドメインは、配列番号９７のＣＤＲ３アミノ酸配列を含み、Ｖβドメインは、配列番号１０１のＣＤＲ３アミノ酸配列を含み；（ｃ）Ｖαドメインは、配列番号１０５のＣＤＲ３アミノ酸配列を含み、Ｖβドメインは、配列番号１０９のＣＤＲ３アミノ酸配列を含み；（ｄ）Ｖαドメインは、配列番号１１３のＣＤＲ３アミノ酸配列を含み、Ｖβドメインは、配列番号１１７のＣＤＲ３アミノ酸配列を含み；（ｅ）Ｖαドメインは、配列番号１１９のＣＤＲ３アミノ酸配列を含み、Ｖβドメインは、配列番号１２３のＣＤＲ３アミノ酸配列を含み；（ｆ）Ｖαドメインは、配列番号１２７のＣＤＲ３アミノ酸配列を含み、Ｖβドメインは、配列番号１２９のＣＤＲ３アミノ酸配列を含み；（ｇ）Ｖαドメインは、配列番号１３３のＣＤＲ３アミノ酸配列を含み、Ｖβドメインは、配列番号１２９のＣＤＲ３アミノ酸配列を含み；（ｈ）Ｖαドメインは、配列番号１３７のＣＤＲ３アミノ酸配列を含み、Ｖβドメインは、配列番号１４０のＣＤＲ３アミノ酸配列を含み；または（ｉ）Ｖαドメインは、配列番号９７のＣＤＲ３アミノ酸配列を含み、Ｖβドメインは、配列番号１９０のＣＤＲ３アミノ酸配列を含む。

【００７２】

ペプチド－ＭＨＣ複合体、例えばＣＣＮＡ１ペプチド：ＭＨＣ複合体は、ＴＣＲ　Ｖα

およびＴＣＲ　Ｖβドメインによって認識され、それを介して結合する。リンパ球発生中に、Ｖαエクソンは、異なる可変および連結遺伝子セグメント（Ｖ－Ｊ）から組み立てられ、Ｖβエクソンは、異なる可変、多様性、および連結遺伝子セグメント（Ｖ－Ｄ－Ｊ）から組み立てられる。ＴＣＲαの染色体座は、７０～８０個の可変遺伝子セグメントおよび６１個の連結遺伝子セグメントを有する。ＴＣＲβの染色体座は、５２個の可変遺伝子セグメント、および６または７個の連結遺伝子セグメントと共にそれぞれ単一の多様性遺伝子セグメントを含有する２つの別個のクラスターを有する。機能的なＶαおよびＶβ遺伝子のエクソンは、Ｖαの場合、可変遺伝子セグメントの連結遺伝子セグメントでの組換え、およびＶβの場合、可変遺伝子セグメントの多様性遺伝子セグメントおよび連結遺伝子セグメントでの組換えによって生成される。

【００７３】

ＶαおよびＶβドメインはそれぞれ、３つの高度可変ループを含み、これは相補性決定領域（ＣＤＲ）とも称され、ペプチド－ＭＨＣ複合体と接触する。ＣＤＲ１およびＣＤＲ２は、可変遺伝子セグメント内にコードされており、それに対してＣＤＲ３は、Ｖαの場合、可変および連結セグメントにわたる領域によって、またはＶβの場合、可変、多様性、および連結セグメントにわたる領域によってコードされる。したがって、ＶαまたはＶβの可変遺伝子セグメントの正体が公知の場合、それらの対応するＣＤＲ１およびＣＤＲ２の配列を推測することができる。ＣＤＲ３は、ＣＤＲ１およびＣＤＲ２と比較して、組換えプロセス中におけるヌクレオチドの付加および喪失のために、より顕著に高度な多様性を有する。

【００７４】

ＴＣＲ可変ドメイン配列は、番号付けスキーム（Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ　Ｉｍｍｕｎｏｇｅｎｅｔｉｃｓ　Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ　Ｓｙｓｔｅｍ（ＩＭＧＴ）およびＡｈｏ）に従ってアライメントでき、それにより、等価な残基の位置に注釈を付けること、および異なる分子をＡｎｔｉｇｅｎ　ｒｅｃｅｐｔｏｒ　Ｎｕｍｂｅｒｉｎｇ　Ａｎｄ　Ｒｅｃｅｐｔｏｒ　Ｃｌａｓｓｉｆｉｃａｔｉｏｎ（ＡＮＡＲＣＩ）ソフトウェアツール（２０１６，　Ｂｉｏｉｎｆｏｒｍａｔｉｃｓ　１５：２９８－３００）を使用して比較することを可能にする。番号付けスキームは、ＴＣＲ可変ドメイン中のフレームワーク領域およびＣＤＲの標準化した図解を提供する。

【００７５】

表１は、配列番号５、７、９、１１、１３、１５、１７、１９、２１、および２３のいずれか１つのアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含むＴＣＲ　Ｖαの可変遺伝子セグメントおよび連結遺伝子セグメントの正体、ならびに配列番号６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２０、２２、２４、および１８９のいずれか１つのアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含むＴＣＲ　Ｖβの可変遺伝子セグメントおよび連結遺伝子セグメントの正体を提供する。したがって、ＶαおよびＶβドメインのＣＤＲ１およびＣＤＲ２配列は、対応する可変遺伝子セグメントから推測することができる。

【００７６】

一部の実施形態では、（ａ）Ｖβドメインは、ＴＲＢＶ９＊０１遺伝子によってコードされたＣＤＲ１アミノ酸配列を含み；Ｖαドメインは、ＴＲＡＶ３０＊０１遺伝子によってコードされたＣＤＲ１アミノ酸配列を含み；（ｂ）Ｖβドメインは、ＴＲＢＶ２＊０１遺伝子によってコードされたＣＤＲ１アミノ酸配列を含み；Ｖαドメインは、ＴＲＡＶ１０＊０１遺伝子によってコードされたＣＤＲ１アミノ酸配列を含み；（ｃ）Ｖβドメインは、ＴＲＢＶ６－６＊０１遺伝子によってコードされたＣＤＲ１アミノ酸配列を含み；Ｖαドメインは、ＴＲＡＶ２４＊０１遺伝子によってコードされたＣＤＲ１アミノ酸配列を含み；（ｄ）Ｖβドメインは、ＴＲＢＶ５－６＊０１遺伝子によってコードされたＣＤＲ１アミノ酸配列を含み；Ｖαドメインは、ＴＲＡＶ２１＊０１遺伝子によってコードされたＣＤＲ１アミノ酸配列を含み；（ｅ）Ｖβドメインは、ＴＲＢＶ７－３＊０１遺伝子によってコードされたＣＤＲ１アミノ酸配列を含み；Ｖαドメインは、ＴＲＡＶ２１＊０２遺伝子によってコードされたＣＤＲ１アミノ酸配列を含み；（ｆ）Ｖβドメインは、ＴＲ

ＢＶ７－３＊０１遺伝子によってコードされたＣＤＲ１アミノ酸配列を含み；Ｖαドメインは、ＴＲＡＶ１２－２＊０２遺伝子によってコードされたＣＤＲ１アミノ酸配列を含み；（ｇ）Ｖβドメインは、ＴＲＢＶ７－３＊０１遺伝子によってコードされたＣＤＲ１アミノ酸配列を含み；Ｖαドメインは、ＴＲＡＶ１７＊０１遺伝子によってコードされたＣＤＲ１アミノ酸配列を含み；（ｈ）Ｖβドメインは、ＴＲＢＶ７－２＊０１遺伝子によってコードされたＣＤＲ１アミノ酸配列を含み；Ｖαドメインは、ＴＲＡＶ１７＊０１遺伝子によってコードされたＣＤＲ１アミノ酸配列を含み；または（ｉ）Ｖβドメインは、ＴＲＢＶ１０－２＊０１遺伝子によってコードされたＣＤＲ１アミノ酸配列を含み；Ｖαドメインは、ＴＲＡＶ１０＊０１遺伝子によってコードされたＣＤＲ１アミノ酸配列を含む。

【００７７】

一部の実施形態では、（ａ）Ｖβドメインは、配列番号９１のＣＤＲ１アミノ酸配列を含み、Ｖαドメインは、配列番号８７のＣＤＲ１アミノ酸配列を含み；（ｂ）Ｖβドメインは、配列番号９９のＣＤＲ１アミノ酸配列を含み、Ｖαドメインは、配列番号９５のＣＤＲ１アミノ酸配列を含み；（ｃ）Ｖβドメインは、配列番号１０７のＣＤＲ１アミノ酸配列を含み、Ｖαドメインは、配列番号１０３のＣＤＲ１アミノ酸配列を含み；（ｄ）Ｖβドメインは、配列番号１１５のＣＤＲ１アミノ酸配列を含み、Ｖαドメインは、配列番号１１１のＣＤＲ１アミノ酸配列を含み；（ｅ）Ｖβドメインは、配列番号１２１のＣＤＲ１アミノ酸配列を含み、Ｖαドメインは、配列番号１１１のＣＤＲ１アミノ酸配列を含み；（ｆ）Ｖβドメインは、配列番号１２１のＣＤＲ１アミノ酸配列を含み、Ｖαドメインは、配列番号１２５のＣＤＲ１アミノ酸配列を含み；（ｇ）Ｖβドメインは、配列番号１２１のＣＤＲ１アミノ酸配列を含み、Ｖαドメインは、配列番号１３１のＣＤＲ１アミノ酸配列を含み；または（ｈ）Ｖβドメインは、配列番号１６７のＣＤＲ１アミノ酸配列を含み、Ｖαドメインは、配列番号９５のＣＤＲ１アミノ酸配列を含む。

【００７８】

一部の実施形態では、（ａ）Ｖβドメインは、ＴＲＢＶ９＊０１遺伝子によってコードされたＣＤＲ２アミノ酸配列を含み；Ｖαドメインは、ＴＲＡＶ３０＊０１遺伝子によってコードされたＣＤＲ２アミノ酸配列を含み；（ｂ）Ｖβドメインは、ＴＲＢＶ２＊０１遺伝子によってコードされたＣＤＲ２アミノ酸配列を含み；Ｖαドメインは、ＴＲＡＶ１０＊０１遺伝子によってコードされたＣＤＲ２アミノ酸配列を含み；（ｃ）Ｖβドメインは、ＴＲＢＶ６－６＊０１遺伝子によってコードされたＣＤＲ２アミノ酸配列を含み；Ｖαドメインは、ＴＲＡＶ２４＊０１遺伝子によってコードされたＣＤＲ２アミノ酸配列を含み；（ｄ）Ｖβドメインは、ＴＲＢＶ５－６＊０１遺伝子によってコードされたＣＤＲ２アミノ酸配列を含み；Ｖαドメインは、ＴＲＡＶ２１＊０１遺伝子によってコードされたＣＤＲ２アミノ酸配列を含み；（ｅ）Ｖβドメインは、ＴＲＢＶ７－３＊０１遺伝子によってコードされたＣＤＲ２アミノ酸配列を含み；Ｖαドメインは、ＴＲＡＶ２１＊０２遺伝子によってコードされたＣＤＲ２アミノ酸配列を含み；（ｆ）Ｖβドメインは、ＴＲＢＶ７－３＊０１遺伝子によってコードされたＣＤＲ２アミノ酸配列を含み；Ｖαドメインは、ＴＲＡＶ１２－２＊０２遺伝子によってコードされたＣＤＲ２アミノ酸配列を含み；（ｇ）Ｖβドメインは、ＴＲＢＶ７－３＊０１遺伝子によってコードされたＣＤＲ２アミノ酸配列を含み；Ｖαドメインは、ＴＲＡＶ１７＊０１遺伝子によってコードされたＣＤＲ２アミノ酸配列を含み；（ｈ）Ｖβドメインは、ＴＲＢＶ７－２＊０１遺伝子によってコードされたＣＤＲ２アミノ酸配列を含み；Ｖαドメインは、ＴＲＡＶ１７＊０１遺伝子によってコードされたＣＤＲ２アミノ酸配列を含み；または（ｉ）Ｖβドメインは、ＴＲＢＶ１０－２＊０１遺伝子によってコードされたＣＤＲ２アミノ酸配列を含み；Ｖαドメインは、ＴＲＡＶ１０＊０１遺伝子によってコードされたＣＤＲ２アミノ酸配列を含む。

【００７９】

一部の実施形態では、（ａ）Ｖβドメインは、配列番号９２のＣＤＲ２アミノ酸配列を含み、Ｖαドメインは、配列番号８８のＣＤＲ２アミノ酸配列を含み；（ｂ）Ｖβドメイ

ンは、配列番号１００のＣＤＲ２アミノ酸配列を含み、Ｖαドメインは、配列番号９６のＣＤＲ２アミノ酸配列を含み；（ｃ）Ｖβドメインは、配列番号１０８のＣＤＲ２アミノ酸配列を含み、Ｖαドメインは、配列番号１０４のＣＤＲ２アミノ酸配列を含み；（ｄ）Ｖβドメインは、配列番号１１６のＣＤＲ２アミノ酸配列を含み、Ｖαドメインは、配列番号１１２のＣＤＲ２アミノ酸配列を含み；（ｅ）Ｖβドメインは、配列番号１２２のＣＤＲ２アミノ酸配列を含み、Ｖαドメインは、配列番号１１２のＣＤＲ２アミノ酸配列を含み；（ｆ）Ｖβドメインは、配列番号１２２のＣＤＲ２アミノ酸配列を含み、Ｖαドメインは、配列番号１２６のＣＤＲ２アミノ酸配列を含み；（ｇ）Ｖβドメインは、配列番号１２２のＣＤＲ２アミノ酸配列を含み、Ｖαドメインは、配列番号１３２のＣＤＲ２アミノ酸配列を含み；（ｈ）Ｖβドメインは、配列番号１２９のＣＤＲ２アミノ酸配列を含み、Ｖαドメインは、配列番号１３２のＣＤＲ２アミノ酸配列を含み；または（ｉ）Ｖβドメインは、配列番号１６８のＣＤＲ２アミノ酸配列を含み、Ｖαドメインは、配列番号９６のＣＤＲ２アミノ酸配列を含む。

【００８０】

したがって、ある特定の実施形態では、（ａ）Ｖβドメインは、配列番号６または９３のＣＤＲ３アミノ酸配列、ならびにＴＲＢＶ９＊０１遺伝子によってコードされたＣＤＲ１アミノ酸配列およびＣＤＲ２アミノ酸配列を含み；Ｖαドメインは、配列番号５または８９のＣＤＲ３アミノ酸配列、ならびにＴＲＡＶ３０＊０１遺伝子によってコードされたＣＤＲ１アミノ酸配列およびＣＤＲ２アミノ酸配列を含み；（ｂ）Ｖβドメインは、配列番号８または１９０のＣＤＲ３アミノ酸配列、ならびにＴＲＢＶ２＊０１遺伝子によってコードされたＣＤＲ１アミノ酸配列およびＣＤＲ２アミノ酸配列を含み；Ｖαドメインは、配列番号７または９７のＣＤＲ３アミノ酸配列、ならびにＴＲＡＶ１０＊０１遺伝子によってコードされたＣＤＲ１アミノ酸配列およびＣＤＲ２アミノ酸配列を含み；（ｃ）Ｖβドメインは、配列番号１０または１０９のＣＤＲ３アミノ酸配列、ならびにＴＲＢＶ６－６＊０１遺伝子によってコードされたＣＤＲ１アミノ酸配列およびＣＤＲ２アミノ酸配列を含み；Ｖαドメインは、配列番号９または１０５のＣＤＲ３アミノ酸配列、ならびにＴＲＡＶ２４＊０１遺伝子によってコードされたＣＤＲ１アミノ酸配列およびＣＤＲ２アミノ酸配列を含み；（ｄ）Ｖβドメインは、配列番号１２または１１７のＣＤＲ３アミノ酸配列、ならびにＴＲＢＶ５－６＊０１遺伝子によってコードされたＣＤＲ１アミノ酸配列およびＣＤＲ２アミノ酸配列を含み；Ｖαドメインは、配列番号１１または１１３のＣＤＲ３アミノ酸配列、ならびにＴＲＡＶ２１＊０１遺伝子によってコードされたＣＤＲ１アミノ酸配列およびＣＤＲ２アミノ酸配列を含み；（ｅ）Ｖβドメインは、配列番号１４または１２３のＣＤＲ３アミノ酸配列、ならびにＴＲＢＶ７－３＊０１遺伝子によってコードされたＣＤＲ１アミノ酸配列およびＣＤＲ２アミノ酸配列を含み；Ｖαドメインは、配列番号１３または１１９のＣＤＲ３アミノ酸配列、ならびにＴＲＡＶ２１＊０２遺伝子によってコードされたＣＤＲ１アミノ酸配列およびＣＤＲ２アミノ酸配列を含み；（ｆ）Ｖβドメインは、配列番号１６または１２９のＣＤＲ３アミノ酸配列、ならびにＴＲＢＶ７－３＊０１遺伝子によってコードされたＣＤＲ１アミノ酸配列およびＣＤＲ２アミノ酸配列を含み；Ｖαドメインは、配列番号１５または１２７のＣＤＲ３アミノ酸配列、ならびにＴＲＡＶ１２－２＊０２遺伝子によってコードされたＣＤＲ１アミノ酸配列およびＣＤＲ２アミノ酸配列を含み；（ｇ）Ｖβドメインは、配列番号１８または１２９のＣＤＲ３アミノ酸配列、ならびにＴＲＢＶ７－３＊０１遺伝子によってコードされたＣＤＲ１アミノ酸配列およびＣＤＲ２アミノ酸配列を含み；Ｖαドメインは、配列番号１７または１３３のＣＤＲ３アミノ酸配列、ならびにＴＲＡＶ１７＊０１遺伝子によってコードされたＣＤＲ１アミノ酸配列およびＣＤＲ２アミノ酸配列を含み；（ｈ）Ｖβドメインは、配列番号２０または１４０のＣＤＲ３アミノ酸配列、ならびにＴＲＢＶ７－２＊０１遺伝子によってコードされたＣＤＲ１アミノ酸配列およびＣＤＲ２アミノ酸配列を含み；Ｖαドメインは、配列番号１９または１３７のＣＤＲ３アミノ酸配列、ならびにＴＲＡＶ１７＊０１遺伝子によってコードされたＣＤＲ１アミノ酸配列およびＣＤＲ２アミノ酸配列を含み；または（ｉ）Ｖβドメインは、配列番号１８９または１０１のＣＤＲ３アミノ酸配列、

ならびにＴＲＢＶ１０－２＊０１遺伝子によってコードされたＣＤＲ１アミノ酸配列およびＣＤＲ２アミノ酸配列を含み；Ｖαドメインは、配列番号７または９７のＣＤＲ３アミノ酸配列、ならびにＴＲＡＶ１０＊０１遺伝子によってコードされたＣＤＲ１アミノ酸配列およびＣＤＲ２アミノ酸配列を含む。

【００８１】

ある特定の実施形態では、（ａ）Ｖβドメインは、配列番号９１のＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号９２のＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号６または９３のＣＤＲ３アミノ酸配列を含み；Ｖαドメインは、配列番号８７のＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号８８のＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号５または８９のＣＤＲ３アミノ酸配列を含み；（ｂ）Ｖβドメインは、配列番号９９のＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１００のＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号１８９または１０１のＣＤＲ３アミノ酸配列を含み；Ｖαドメインは、配列番号９５のＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号９６のＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号７または９７のＣＤＲ３アミノ酸配列を含み；（ｃ）Ｖβドメインは、配列番号１０７のＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１０８のＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号１０または１０９のＣＤＲ３アミノ酸配列を含み；Ｖαドメインは、配列番号１０３のＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１０４のＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号９または１０５のＣＤＲ３アミノ酸配列を含み；（ｄ）Ｖβドメインは、配列番号１１５のＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１１６のＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号１２または１１７のＣＤＲ３アミノ酸配列を含み；Ｖαドメインは、配列番号１１１のＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１１２のＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号１１または１１３のＣＤＲ３アミノ酸配列を含み；（ｅ）Ｖβドメインは、配列番号１２１のＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１２２のＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号１４または１２３のＣＤＲ３アミノ酸配列を含み；Ｖαドメインは、配列番号１１１のＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１１２のＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号１３または１１９のＣＤＲ３アミノ酸配列を含み；（ｆ）Ｖβドメインは、配列番号１２１のＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１２２のＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号１６または１２９のＣＤＲ３アミノ酸配列を含み；Ｖαドメインは、配列番号１２５のＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１２６のＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号１５または１２７のＣＤＲ３アミノ酸配列を含み；（ｇ）Ｖβドメインは、配列番号１２１のＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１２２のＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号１８または１２９のＣＤＲ３アミノ酸配列を含み；Ｖαドメインは、配列番号１３１のＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１３２のＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号１７または１３３のＣＤＲ３アミノ酸配列を含み；（ｈ）Ｖβドメインは、配列番号１２１のＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１３９のＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号２０または１４０のＣＤＲ３アミノ酸配列を含み；Ｖαドメインは、配列番号１３１のＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１３２のＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号１９または１３７のＣＤＲ３アミノ酸配列を含み；または（ｉ）Ｖβドメインは、配列番号１６７のＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１６８のＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号８または１９０のＣＤＲ３アミノ酸配列を含み；Ｖαドメインは、配列番号９５のＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号９６のＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号７または９７のＣＤＲ３アミノ酸配列を含む。

【００８２】

ある特定の実施形態では、結合タンパク質は、（ａ）配列番号３６、３８、４０、４２、４４、８６、４９、５１、５３、５７、５９、６３、６５、６７、８１、および８３のいずれか１つに含有されるＶαのアミノ酸配列に対して、少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一なＶαドメイン；（ｂ）配列番号３６、３８、４０、４２、４６、８６、４９、５１、５５、５７、６１、６３、６７、８１、および８３のいずれか１つに含有されるＶβのアミノ酸配列に対して、少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一なＶβドメイン；または（ｃ）（ａ）のＶαドメインおよび（ｂ）の

Ｖβを含み、ＣＤＲのうち少なくとも３つまたは４つは、突然変異を有さず、突然変異を有するＣＤＲは、３つまたはそれ未満のアミノ酸の置換、挿入、および／または欠失を有する。このようなバリアントＶαおよびＶβは、本明細書に記載される結合タンパク質において使用することができるが、結合タンパク質は、ＣＣＮＡ１ペプチド（配列番号１）：ＨＬＡ複合体に特異的に結合する能力を保持するかまたは実質的に保持する。

【００８３】

さらなる実施形態では、結合タンパク質は、（ａ）配列番号３６、３８、４０、４２、４４、８６、４９、５１、５３、５７、５９、６３、６５、６７、８１、８３、１６２、１６５、１７０、１７２、１７４、１７６、１７８、１８０、および１８６のいずれか１つに含有されるＶαのアミノ酸配列を含むかもしくはそれからなるＶαドメイン；（ｂ）配列番号３６、３８、４０、４２、４６、８６、４９、５１、５５、５７、６１、６３、６７、８１、８３、１６２、１６５、１７０、１７２、１７４、１７６、１７８、１８０、および１８６のいずれか１つに含有されるＶβのアミノ酸配列を含むかもしくはそれからなるＶβドメイン；または（ｃ）（ａ）のＶαドメインおよび（ｂ）のＶβを含む。

【００８４】

一部の実施形態では、結合タンパク質は、（ａ）配列番号９０、９８、１０６、１１４、１２０、１２８、１３４、および１３８のいずれか１つのアミノ酸配列に対して、少なくとも約７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一なＶαドメイン；（ｂ）配列番号９４、１０２、１１０、１１８、１２４、１３０、１３６、１４１、および１６６のいずれか１つのアミノ酸配列に対して、少なくとも約７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一なＶβドメイン；または（ｃ）（ａ）のＶαドメインおよび（ｂ）のＶβを含み、ＣＤＲのうち少なくとも３つまたは４つは、突然変異を有さず、突然変異を有するＣＤＲは、３つまたはそれ未満のアミノ酸の置換、挿入、および／または欠失を有する。このようなバリアントＶαおよびＶβは、本明細書に記載される結合タンパク質において使用することができるが、結合タンパク質は、ＣＣＮＡ１ペプチド（配列番号１）：ＨＬＡ複合体に特異的に結合する能力を保持するかまたは実質的に保持する。

【００８５】

一部の実施形態では、結合タンパク質は、（ａ）配列番号９０、９８、１０６、１１４、１２０、１２８、１３４、および１３８のいずれか１つのアミノ酸配列を含むかもしくはそれからなるＶαドメイン；（ｂ）配列番号９４、１０２、１１０、１１８、１２４、１３０、１３６、１４１、および１６６のいずれか１つのＶβのアミノ酸配列を含むかもしくはそれからなるＶβドメイン；または（ｃ）（ａ）のＶαドメインおよび（ｂ）のＶβを含む。

【００８６】

例示的な結合タンパク質は、（ａ）配列番号３６に含有されるＶαのアミノ酸配列を含むＶαドメインおよび配列番号３６に含有されるＶβのアミノ酸配列を含むＶβドメイン；（ｂ）配列番号３８に含有されるＶαのアミノ酸配列を含むＶαドメインおよび配列番号３８に含有されるＶβのアミノ酸配列を含むＶβドメイン；（ｃ）配列番号４０に含有されるＶαのアミノ酸配列を含むＶαドメインおよび配列番号４０に含有されるＶβのアミノ酸配列を含むＶβドメイン；（ｄ）配列番号４２に含有されるＶαのアミノ酸配列を含むＶαドメインおよび配列番号４２に含有されるＶβのアミノ酸配列を含むＶβドメイン；（ｅ）配列番号４４に含有されるＶαのアミノ酸配列を含むＶαドメインおよび配列番号４６に含有されるＶβのアミノ酸配列を含むＶβドメイン；（ｆ）配列番号８６に含有されるＶαのアミノ酸配列を含むＶαドメインおよび配列番号８６に含有されるＶβのアミノ酸配列を含むＶβドメイン；（ｇ）配列番号４９に含有されるＶαのアミノ酸配列を含むＶαドメインおよび配列番号４９に含有されるＶβのアミノ酸配列を含むＶβドメイン；（ｈ）配列番号５１に含有されるＶαのアミノ酸配列を含むＶαドメインおよび配

列番号５１に含有されるＶβのアミノ酸配列を含むＶβドメイン；（ｉ）配列番号５３に含有されるＶαのアミノ酸配列を含むＶαドメインおよび配列番号５５に含有されるＶβのアミノ酸配列を含むＶβドメイン；（ｊ）配列番号５７に含有されるＶαのアミノ酸配列を含むＶαドメインおよび配列番号５７に含有されるＶβのアミノ酸配列を含むＶβドメイン；（ｋ）配列番号５９に含有されるＶαのアミノ酸配列を含むＶαドメインおよび配列番号６１に含有されるＶβのアミノ酸配列を含むＶβドメイン；（ｌ）配列番号６３に含有されるＶαのアミノ酸配列を含むＶαドメインおよび配列番号６３に含有されるＶβのアミノ酸配列を含むＶβドメイン；（ｍ）配列番号６５に含有されるＶαのアミノ酸配列を含むＶαドメインおよび配列番号６７に含有されるＶβのアミノ酸配列を含むＶβドメイン；（ｎ）配列番号６７に含有されるＶαのアミノ酸配列を含むＶαドメインおよび配列番号６７に含有されるＶβのアミノ酸配列を含むＶβドメイン；（ｏ）配列番号８１に含有されるＶαのアミノ酸配列を含むＶαドメインおよび配列番号８１に含有されるＶβのアミノ酸配列を含むＶβドメイン；（ｐ）配列番号８３に含有されるＶαのアミノ酸配列を含むＶαドメインおよび配列番号８３に含有されるＶβのアミノ酸配列を含むＶβドメイン；（ｑ）配列番号１６２に含有されるＶαのアミノ酸配列を含むＶαドメインおよび配列番号１６２に含有されるＶβのアミノ酸配列を含むＶβドメイン；（ｒ）配列番号１６５に含有されるＶαのアミノ酸配列を含むＶαドメインおよび配列番号１６５に含有されるＶβのアミノ酸配列を含むＶβドメイン；（ｓ）配列番号１７０に含有されるＶαのアミノ酸配列を含むＶαドメインおよび配列番号１７０に含有されるＶβのアミノ酸配列を含むＶβドメイン；（ｔ）配列番号１７２に含有されるＶαのアミノ酸配列を含むＶαドメインおよび配列番号１７２に含有されるＶβのアミノ酸配列を含むＶβドメイン；（ｕ）配列番号１７４に含有されるＶαのアミノ酸配列を含むＶαドメインおよび配列番号１７４に含有されるＶβのアミノ酸配列を含むＶβドメイン；（ｖ）配列番号１７６に含有されるＶαのアミノ酸配列を含むＶαドメインおよび配列番号１７６に含有されるＶβのアミノ酸配列を含むＶβドメイン；（ｗ）配列番号１７８に含有されるＶαのアミノ酸配列を含むＶαドメインおよび配列番号１７８に含有されるＶβのアミノ酸配列を含むＶβドメイン；（ｘ）配列番号１８０に含有されるＶαのアミノ酸配列を含むＶαドメインおよび配列番号１８０に含有されるＶβのアミノ酸配列を含むＶβドメイン；または（ｙ）配列番号１８６に含有されるＶαのアミノ酸配列を含むＶαドメインおよび配列番号１８６に含有されるＶβのアミノ酸配列を含むＶβドメインを含む。

【００８７】

例示的な結合タンパク質は、（ａ）配列番号９０のアミノ酸配列を含むＶαドメインおよび配列番号９４のアミノ酸配列を含むＶβドメイン；（ｂ）配列番号９８のアミノ酸配列を含むＶαドメインおよび配列番号１０２のアミノ酸配列を含むＶβドメイン；（ｃ）配列番号１０６のアミノ酸配列を含むＶαドメインおよび配列番号１１０のアミノ酸配列を含むＶβドメイン；（ｄ）配列番号１１４のアミノ酸配列を含むＶαドメインおよび配列番号１１８のアミノ酸配列を含むＶβドメイン；（ｅ）配列番号１２０のアミノ酸配列を含むＶαドメインおよび配列番号１２４のアミノ酸配列を含むＶβドメイン；（ｆ）配列番号１２８のアミノ酸配列を含むＶαドメインおよび配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＶβドメイン；（ｇ）配列番号１３４のアミノ酸配列を含むＶαドメインおよび配列番号１３６のアミノ酸配列を含むＶβドメイン；（ｈ）配列番号１３８のアミノ酸配列を含むＶαドメインおよび配列番号１４１のアミノ酸配列を含むＶβドメイン；または（ｉ）配列番号９８のアミノ酸配列を含むＶαドメインおよび配列番号１６６のアミノ酸配列を含むＶβドメインを含む。

【００８８】

別の態様では、本開示は、（ａ）配列番号２１または１４３に記載の相補性決定領域３（ＣＤＲ３）アミノ酸配列、もしくは最大５つのアミノ酸の置換、挿入および／もしくは欠失を有する配列番号２１または１４３に記載のＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＴ細胞受容体（ＴＣＲ）α鎖可変（V_{α}）ドメイン、ならびにＴＣＲβ鎖可変（Ｖβ）ドメイン；（ｂ）ＴＣＲ　Ｖαドメイン、ならびに配列番号２２または１４７に記載のＣＤＲ３アミノ

酸配列、もしくは最大５つのアミノ酸の置換、挿入および／もしくは欠失を有する配列番号２２または１４７に記載のＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＴＣＲ Ｖβドメイン；または（ｃ）（ａ）のＶαドメインおよび（ｂ）のＶβを含む結合タンパク質（例えば、免疫グロブリンスーパーファミリー結合タンパク質またはその部分）であって、結合タンパク質は、ヒトサイクリンＡ１（ＣＣＮＡ１）ペプチド３４１～３５１であるＳＬＩＡＡＡＡＦＣＬＡ（配列番号２）：ヒト白血球抗原（ＨＬＡ）複合体に特異的に結合することが可能である、結合タンパク質を提供する。具体的な実施形態では、Ｖαドメインは、配列番号２１または１４３のＣＤＲ３アミノ酸配列を含み、Ｖβドメインは、配列番号２２または１４７のＣＤＲ３アミノ酸配列を含む。

【００８９】

一部の実施形態では、（ａ）Ｖβドメインは、ＴＲＢＶ１９＊０１遺伝子によってコードされたＣＤＲ１アミノ酸配列を含み；Ｖαドメインは、ＴＲＡＶ２４＊０１遺伝子によってコードされたＣＤＲ１アミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、（ａ）Ｖβドメインは、配列番号１４５のＣＤＲ１アミノ酸配列を含み、Ｖαドメインは、配列番号１０３のＣＤＲ１アミノ酸配列を含む。

【００９０】

一部の実施形態では、（ａ）Ｖβドメインは、ＴＲＢＶ１９＊０１遺伝子によってコードされたＣＤＲ２アミノ酸配列を含み；Ｖαドメインは、ＴＲＡＶ２４＊０１遺伝子によってコードされたＣＤＲ２アミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、（ａ）Ｖβドメインは、配列番号１４６のＣＤＲ２アミノ酸配列を含み、Ｖαドメインは、配列番号１４２のＣＤＲ２アミノ酸配列を含む。

【００９１】

ある特定の実施形態では、（ａ）Ｖβドメインは、配列番号２２または１４７のＣＤＲ３アミノ酸配列、ならびにＴＲＢＶ１９＊０１遺伝子によってコードされたＣＤＲ１アミノ酸配列およびＣＤＲ２アミノ酸配列を含み；（ｂ）Ｖαドメインは、配列番号２１または１４３のＣＤＲ３アミノ酸配列、ならびにＴＲＡＶ２４＊０１遺伝子によってコードされたＣＤＲ１アミノ酸配列およびＣＤＲ２アミノ酸配列を含み；または（ａ）および（ｂ）の両方である。

【００９２】

ある特定の実施形態では、（ａ）Ｖβドメインは、配列番号１４５のＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１４６のＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号１４７のＣＤＲ３アミノ酸配列を含み；Ｖαドメインは、配列番号１０３のＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１４２のＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号１４３のＣＤＲ３アミノ酸配列を含む。

【００９３】

ある特定の実施形態では、結合タンパク質は、（ａ）配列番号６９の、または配列番号７３または１８２に含有されるＶαのアミノ酸配列に対して、少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一なＶαドメイン；（ｂ）配列番号７１の、または配列番号７３もしくは１８２に含有されるＶβのアミノ酸配列に対して、少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一なＶβドメイン；または（ｃ）（ａ）のＶαドメインおよび（ｂ）のＶβを含み、ＣＤＲのうち少なくとも３つまたは４つは、突然変異を有さず、突然変異を有するＣＤＲは、３つまたはそれ未満のアミノ酸の置換、挿入、および／または欠失を有する。このようなバリアントＶαおよびＶβドメインは、本明細書に記載される結合タンパク質において使用することができるが、結合タンパク質は、ＣＣＮＡ１ペプチド（配列番号２）：ＨＬＡ複合体に特異的に結合する能力を保持するかまたは実質的に保持する。

【００９４】

一部の実施形態では、結合タンパク質は、（ａ）配列番号１４４のアミノ酸配列に対して、少なくとも約７５％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、

９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一なＶαドメイン；（ｂ）配列番号１４８のアミノ酸配列に対して、少なくとも約７５％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一なＶβドメイン；または（ｃ）（ａ）のＶαドメインおよび（ｂ）のＶβを含む。

【００９５】

一部の実施形態では、結合タンパク質は、（ａ）配列番号１４４のアミノ酸配列を含むかもしくはそれからなるＶαドメイン；（ｂ）配列番号１４８のアミノ酸配列を含むかもしくはそれからなるＶβ；または（ｃ）（ａ）のＶαドメインおよび（ｂ）のＶβを含む。一部の態様では、例示的な結合タンパク質は、配列番号１４４のアミノ酸配列を含むＶαドメインおよび配列番号１４８のアミノ酸配列を含むＶβドメインを含む。

【００９６】

ある特定の実施形態では、結合タンパク質は、（ａ）配列番号６９の、または配列番号７３に含有されるＶαのアミノ酸配列を含むかもしくはそれからなるＶαドメイン；（ｂ）配列番号７１の、または配列番号７３に含有されるＶβのアミノ酸配列を含むかもしくはそれからなるＶβドメイン；または（ｃ）（ａ）のＶαドメインおよび（ｂ）のＶβを含む。具体的な実施形態では、結合タンパク質は、（ａ）配列番号６９のＶαのアミノ酸配列を含むＶαドメインおよび配列番号７１のＶβのアミノ酸配列を含むＶβドメイン；または（ｂ）配列番号７３に含有されるＶαのアミノ酸配列を含むＶαドメインおよび配列番号７３に含有されるＶβのアミノ酸配列を含むＶβドメインを含む。

【００９７】

別の態様では、本開示は、（ａ）配列番号２３または１５１に記載の相補性決定領域３（ＣＤＲ３）アミノ酸配列、もしくは最大５つのアミノ酸の置換、挿入および／もしくは欠失を有する配列番号２３または１５１に記載のＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＴ細胞受容体（ＴＣＲ）α鎖可変（$Ｖ_{α}$）ドメイン、ならびにＴＣＲβ鎖可変（Ｖβ）ドメイン；（ｂ）ＴＣＲ　Ｖαドメイン、ならびに配列番号２４または１５３に記載のＣＤＲ３アミノ酸配列、もしくは最大５つのアミノ酸の置換、挿入および／もしくは欠失を有する配列番号２４または１５３に記載のＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＴＣＲ　$Ｖ_{β}$ドメイン；または（ｃ）（ａ）のＶαドメインおよび（ｂ）のＶβを含む結合タンパク質（例えば、免疫グロブリンスーパーファミリー結合タンパク質またはその部分）であって、結合タンパク質は、ヒトサイクリンＡ１（ＣＣＮＡ１）ペプチド３７０～３７９であるＹＳＬＳＥＩＶＰＣＬ（配列番号３）：ヒト白血球抗原（ＨＬＡ）複合体に特異的に結合することが可能である、結合タンパク質を提供する。

【００９８】

ある特定の実施形態では、Ｖαドメインは、配列番号２３または１５１のＣＤＲ３アミノ酸配列を含み、Ｖβドメインは、配列番号２４または１５３のＣＤＲ３アミノ酸配列を含む。

【００９９】

一部の実施形態では、（ａ）Ｖβドメインは、ＴＲＢＶ５－６＊０１遺伝子によってコードされたＣＤＲ１アミノ酸配列を含み；Ｖαドメインは、ＴＲＡＶ１９＊０１遺伝子によってコードされたＣＤＲ１アミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、（ａ）Ｖβドメインは、配列番号１１５のＣＤＲ１アミノ酸配列を含み、Ｖαドメインは、配列番号１４９のＣＤＲ１アミノ酸配列を含む。

【０１００】

一部の実施形態では、（ａ）Ｖβドメインは、ＴＲＢＶ５－６＊０１遺伝子によってコードされたＣＤＲ２アミノ酸配列を含み；Ｖαドメインは、ＴＲＡＶ１９＊０１遺伝子によってコードされたＣＤＲ２アミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、（ａ）Ｖβドメインは、配列番号１１６のＣＤＲ２アミノ酸配列を含み、Ｖαドメインは、配列番号１５０のＣＤＲ２アミノ酸配列を含む。

【０１０１】

ある特定の実施形態では、（ａ）Ｖβドメインは、配列番号２４または１５３のＣＤＲ３アミノ酸配列、ならびにＴＲＢＶ５－６＊０１遺伝子によってコードされたＣＤＲ１アミノ酸配列およびＣＤＲ２アミノ酸配列を含み；（ｂ）Ｖαドメインは、配列番号２３または１５１のＣＤＲ３アミノ酸配列、ならびにＴＲＡＶ１９＊０１遺伝子によってコードされたＣＤＲ１アミノ酸配列およびＣＤＲ２アミノ酸配列を含み；または（ａ）および（ｂ）の両方である。

【０１０２】

ある特定の実施形態では、（ａ）Ｖβドメインは、配列番号１１５のＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１１６のＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号１５３のＣＤＲ３アミノ酸配列を含み；Ｖαドメインは、配列番号１４９のＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１５０のＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号１５１のＣＤＲ３アミノ酸配列を含む。

【０１０３】

ある特定の実施形態では、結合タンパク質は、（ａ）配列番号７５、７９、または１８４に含有されるＶαのアミノ酸配列に対して、少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一なＶαドメイン；（ｂ）配列番号７７、７９、または１８４に含有されるＶβのアミノ酸配列に対して、少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一なＶβドメイン；または（ｃ）（ａ）のＶαドメインおよび（ｂ）のＶβを含み、ＣＤＲのうち少なくとも３つまたは４つは、突然変異を有さず、突然変異を有するＣＤＲは、３つまたはそれ未満のアミノ酸の置換、挿入、および／または欠失を有する。このようなバリアントＶαおよびＶβドメインは、本明細書に記載される結合タンパク質において使用することができるが、結合タンパク質は、ＣＣＮＡ１ペプチド（配列番号３）：ＨＬＡ複合体に特異的に結合する能力を保持するかまたは実質的に保持する。

【０１０４】

一部の実施形態では、結合タンパク質は、（ａ）配列番号１５２のアミノ酸配列に対して、少なくとも約７５％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一なＶαドメイン；（ｂ）配列番号１５４のアミノ酸配列に対して、少なくとも約７５％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一なＶβドメイン；または（ｃ）（ａ）のＶαドメインおよび（ｂ）のＶβを含む。一部の実施形態では、結合タンパク質は、（ａ）配列番号１５２のアミノ酸配列を含むかもしくはそれからなるＶαドメイン；（ｂ）配列番号１５４のアミノ酸配列を含むかもしくはそれからなるＶβドメイン；または（ｃ）（ａ）のＶαドメインおよび（ｂ）のＶβを含む。一部の態様では、例示的な結合タンパク質は、配列番号１５２のアミノ酸配列を含むＶαドメインおよび配列番号１５４のアミノ酸配列を含むＶβドメインを含む。

【０１０５】

ある特定の実施形態では、結合タンパク質は、（ａ）配列番号７５、７９、または１８４に含有されるＶαのアミノ酸配列を含むかもしくはそれからなるＶαドメイン；（ｂ）配列番号７７、７９、または１８４に含有されるＶβのアミノ酸配列を含むかもしくはそれからなるＶβドメイン；または（ｃ）（ａ）のＶαドメインおよび（ｂ）のＶβを含む。具体的な実施形態では、結合タンパク質は、（ａ）配列番号７５に含有されるＶαのアミノ酸配列を含むＶαドメインおよび配列番号７７に含有されるＶβのアミノ酸配列を含むＶβドメイン；（ｂ）配列番号７９に含有されるＶαのアミノ酸配列を含むＶαドメインおよび配列番号７９に含有されるＶβのアミノ酸配列を含むＶβドメイン；または（ｃ）配列番号１８４に含有されるＶαのアミノ酸配列を含むＶαドメインおよび配列番号１８４に含有されるＶβのアミノ酸配列を含むＶβドメインを含む。

【０１０６】

別の態様では、本開示は、ＣＣＮＡ１ペプチドＹＳＬＳＥＩＶＰＣＬ（配列番号３）に

特異的に結合することが可能な結合タンパク質を提供する。ある特定の実施形態では、結合タンパク質は、ＣＣＮＡ１ペプチドＹＳＬＳＥＩＶＰＣＬ（配列番号３）：ＨＬＡ複合体に結合することが可能である。

【０１０７】

ＴＣＲ ＶαおよびＶβドメインの結合対を同定する方法は当技術分野において公知であり、その例としては、例えば、ＰＣＴ特許公報ＷＯ２０１６／１６１２７３号；Ｒｅｄｍｏｎｄ ｅｔ ａｌ．，２０１６，Ｇｅｎｏｍｅ Ｍｅｄ．８：８０；Ｍｕｎｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，２０１６，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．１１３：８２７２－７；Ｋｉｍ ｅｔ ａｌ．，２０１２，ＰＬｏＳ ＯＮＥ ７：ｅ３７３３８（これらに記載の方法のそれぞれは、参照によりその全体が開示に取り込まれる）が挙げられる。したがって、本明細書に記載されるＣＣＮＡ１特異的Ｖβドメイン（例えば、配列番号６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２０、２２、２４、９３、１０１、１０９、１１７、１２３、１２９、１４０、１４７、１５３、１８９、または１９０のいずれか１つに記載のＣＤＲ３を含むＶβドメイン）に対するＶαドメイン、またはその逆（例えば、配列番号５、７、９、１１、１３、１５、１７、１９、２１、２３、８９、９７、１０５、１１３、１１９、１２７、１３３、１３７、１４３、または１５１のいずれか１つに記載のＣＤＲ３を含むＶαドメイン）は、当技術分野において公知の方法を使用して同定することができる。

【０１０８】

アミノ酸の保存的置換は周知であり、天然に存在する場合もあり、または結合タンパク質またはＴＣＲが組換え生産される場合、導入されてもよい。アミノ酸置換、欠失、および付加は、当技術分野において公知の変異誘発方法を使用してタンパク質に導入されてもよい（例えば、Ｓａｍｂｒｏｏｋ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，３ｄ ｅｄ．，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ，ＮＹ，２００１を参照）。所望の置換、欠失、または挿入に従って変更された特定のコドンを有する変更されたポリヌクレオチドを提供するために、オリゴヌクレオチド誘導性の部位特異的（またはセグメント特異的）変異誘発手順を採用することができる。代替として、免疫原ポリペプチドバリアントを調製するために、ランダムまたは飽和突然変異誘発技術、例えばアラニンスキャニング変異誘発、エラープローンポリメラーゼ連鎖反応変異誘発、およびオリゴヌクレオチド誘導性の変異誘発を使用することができる（例えば、Ｓａｍｂｒｏｏｋ ｅｔ ａｌ．、上記を参照）。

【０１０９】

ペプチドまたはポリペプチド中の特定の位置で置換されているアミノ酸が保存的である（または類似している）かどうかは、当業者公知の様々な基準によって示される。例えば、類似のアミノ酸または保存的アミノ酸置換は、アミノ酸残基が類似の側鎖を有するアミノ酸残基で置き換えられているものである。類似のアミノ酸は、以下のカテゴリーに含まれ得る：塩基性側鎖を有するアミノ酸（例えば、リジン、アルギニン、ヒスチジン）；酸性側鎖を有するアミノ酸（例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸）；非荷電性の極性側鎖を有するアミノ酸（例えば、グリシン、アスパラギン、グルタミン、セリン、スレオニン、チロシン、システイン、ヒスチジン）；非極性側鎖を有するアミノ酸（例えば、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン、トリプトファン）；ベータ分岐側鎖を有するアミノ酸（例えば、スレオニン、バリン、イソロイシン）、および芳香族側鎖を有するアミノ酸（例えば、チロシン、フェニルアラニン、トリプトファン）。プロリンは、分類がより難しいとみなされており、脂肪族側鎖を有するアミノ酸（例えば、ロイシン、バリン、イソロイシン、およびアラニン）と特性を共有する。ある特定の環境において、グルタミン酸のグルタミンでの置換またはアスパラギン酸のアスパラギンでの置換は、グルタミンおよびアスパラギンはそれぞれグルタミン酸およびアスパラギン酸のアミド誘導体であるという点で、類似の置換とみなすことができる。当技術分野において理解されているように、２つのポリペプチド間の「類似性」は、

ポリペプチドのアミノ酸配列およびそれに対する保存されたアミノ酸置換を、第２のポリペプチドの配列と比較することによって決定される（例えば、ＧＥＮＥＷＯＲＫＳ、Ａｌｉｇｎ、ＢＬＡＳＴアルゴリズム、または本明細書に記載される、および当技術分野で実施されている他のアルゴリズムを使用して）。

【０１１０】

ある特定の実施形態では、本開示において提供されるＣＣＮＡ１特異的結合タンパク質は、ＨＬＡ＊０２：０１拘束性の方式で、ＣＣＮＡ１ペプチドに特異的に結合することが可能である。

【０１１１】

本開示の例示的な結合タンパク質としては、ＴＣＲ、ＴＣＲの抗原結合断片、およびキメラ抗原受容体が挙げられる。例示的なＴＣＲとしては、αβＴＣＲ、γδＴＣＲ、単鎖ＴＣＲ（ｓｃＴＣＲ）、可溶性ＴＣＲ、および単一ドメインのＴＣＲが挙げられる。本開示の結合タンパク質は、キメラ、ヒト化、またはヒトであり得る。

【０１１２】

別の例示的な結合タンパク質は、ＴＣＲ－ＣＡＲである。ＴＣＲ－ＣＡＲは、一般的に可溶性ＴＣＲ（ＶαＣαポリペプチド鎖およびＶβＣβポリペプチド鎖）を含むヘテロ二量体の融合タンパク質であり、この場合、ＶβＣβポリペプチド鎖は、膜貫通ドメインおよび細胞内シグナル伝達の成分（例えば、ＩＴＡＭ含有Ｔ細胞活性化ドメインおよび必要に応じて共刺激シグナル伝達ドメインを含む）に連結されている（例えば、その全体が参照により組み込まれるＷａｌｓｅｎｇ ｅｔ ａｌ．，２０１７ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ Ｒｅｐｏｒｔｓ ７：１０７１３を参照）。

【０１１３】

本明細書に記載される実施形態のいずれかでは、本開示の結合タンパク質、例えばＴＣＲは、ＴＣＲ定常ドメインをさらに含んでいてもよく、例えば、V_{α}ドメイン、V_{β}ドメイン、またはその両方のＣ末端に連結していてもよい。ＴＣＲβ鎖定常ドメインは、ＴＲＢＣ１遺伝子またはＴＲＢＣ２遺伝子によってコードされていてもよい。例示的なＴＣＲβ鎖定常ドメイン（Ｃβ）は、配列番号３４のアミノ酸配列に対して、少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を含むＴＲＢＣ１定常ドメイン、または配列番号８４のアミノ酸配列に対して、少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を含むＴＲＢＣ２定常ドメインである。ＴＣＲα鎖定常ドメイン（Ｃα）は、ＴＲＡＣ遺伝子によってコードされていてもよい。例示的なＴＣＲα鎖定常ドメインは、配列番号３３、１５６、または１５７のアミノ酸配列に対して、少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を含むＴＲＡＣ定常ドメインである。

【０１１４】

ある特定の実施形態では、ＴＣＲ Ｃαドメイン、Ｃβドメイン、またはその両方は、天然のＴＣＲ中に存在しない定常ドメインのシステイン残基間に鎖間のジスルフィド結合を作り出すためのシステイン置換を含む。特定の実施形態では、結合タンパク質は、（ａ）配列番号３３の４９位に対応する位置、配列番号１５６の４８位に対応する位置、配列番号１５７の４７位に対応する位置にシステイン置換（Ｔｈｒ→Ｃｙｓ）を含むＣαドメイン、（ｂ）配列番号３４の５７位または配列番号８４の５６位に対応する位置にシステイン置換（Ｓｅｒ→Ｃｙｓ）を含むＣβドメイン、または（ｃ）（ａ）および（ｂ）の両方を含む。

【０１１５】

本明細書に記載される実施形態のいずれかでは、本開示の結合タンパク質、例えばＴＣＲは、ＴＣＲ定常ドメイン、例えば、V_{α}ドメイン、V_{β}ドメイン、またはその両方のＣ末端に連結したＴＣＲ定常ドメインをさらに含んでいてもよい。例示的なＴＣＲβ鎖定常ドメイン（Ｃβ）は、配列番号１５５のアミノ酸配列に対して、少なくとも約７５％、８

０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を含むＴＲＢＣ１定常ドメイン、または配列番号１３５のアミノ酸配列に対して、少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を含むＴＲＢＣ２定常ドメインである。ＴＣＲα鎖定常ドメイン（Ｃα）は、ＴＲＡＣ遺伝子によってコードされていてもよい。例示的なＴＣＲα鎖定常ドメインは、配列番号１５８、１５９、または１６０のアミノ酸配列に対して、少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を含むＴＲＡＣ定常ドメインである。

【０１１６】

ある特定の実施形態では、ＴＣＲ　Ｃαドメインは、トランケートされたＴＣＲ　Ｃαドメインである。特定の実施形態では、トランケートされたＴＣＲα鎖定常ドメインは、そのＣ末端でトランケートされている。一部の実施形態では、トランケートされたＴＣＲα鎖定常ドメインは、配列番号３３のアミノ酸配列に対応するそのＣ末端において１、２、３、４個、またはそれより多くのアミノ酸のトランケーションを有していてもよい。特定の実施形態では、トランケートされたＴＣＲα鎖定常ドメインは、そのＮ末端でトランケートされている。一部の実施形態では、トランケートされたＴＣＲα鎖定常ドメインは、配列番号３３のアミノ酸配列に対応するそのＮ末端において１、２、３、４個、またはそれより多くのアミノ酸のトランケーションを有していてもよい。

【０１１７】

ある特定の実施形態では、ＴＣＲ　Ｃβドメインは、トランケートされたＴＣＲ　Ｃβドメインである。特定の実施形態では、トランケートされたＴＣＲβ鎖定常ドメインは、そのＣ末端でトランケートされている。一部の実施形態では、トランケートされたＴＣＲα鎖定常ドメインは、配列番号３４または８４のアミノ酸配列に対応するそのＣ末端において１、２、３、４個、またはそれより多くのアミノ酸のトランケーションを有していてもよい。特定の実施形態では、トランケートされたＴＣＲβ鎖定常ドメインは、そのＮ末端でトランケートされている。一部の実施形態では、トランケートされたＴＣＲβ鎖定常ドメインは、配列番号３４または８４のアミノ酸配列に対応するそのＮ末端において１、２、３、４個、またはそれより多くのアミノ酸のトランケーションを有していてもよい。

【０１１８】

一部の実施形態では、本開示の結合タンパク質は、（ａ）配列番号３６、３８、４０、４２、４４、８６、４９、５１、５３、５７、５９、６３、６５、６７、８１、８３、１６２、１６５、１７０、１７２、１７４、１７６、１７８、１８０、および１８６のいずれか１つに含有されるα鎖アミノ酸配列に対して、少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を含むα鎖；（ｂ）配列番号３６、３８、４０、４２、４６、８６、４９、５１、５５、５７、６１、６３、６７、８１、８３、１６２、１６５、１７０、１７２、１７４、１７６、１７８、１８０、および１８６のいずれか１つに含有されるβ鎖アミノ酸配列に対して、少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を含むβ鎖；または（ｃ）（ａ）のα鎖および（ｂ）のβ鎖を含むＴＣＲであり、結合タンパク質は、ヒトＣＣＮＡ１ペプチドＦＬＤＲＦＬＳＣＭ（配列番号１）：ＨＬＡ複合体に特異的に結合することが可能である。

【０１１９】

例示的なＴＣＲとしては、（ａ）配列番号３６に含有されるα鎖アミノ酸配列を含むＴＣＲα鎖、および配列番号３６のβ鎖アミノ酸配列を含むＴＣＲβ鎖；（ｂ）配列番号３８に含有されるα鎖アミノ酸配列を含むＴＣＲα鎖、および配列番号３８に含有されるβ鎖アミノ酸配列を含むＴＣＲβ鎖；（ｃ）配列番号４０に含有されるα鎖アミノ酸配列を含むＴＣＲα鎖、および配列番号４０に含有されるβ鎖アミノ酸配列を含むＴＣＲβ鎖；（ｄ）配列番号４２に含有されるα鎖アミノ酸配列を含むＴＣＲα鎖、および配列番号４

２に含有されるβ鎖アミノ酸配列を含むＴＣＲβ鎖；（ｅ）配列番号４４のアミノ酸配列を含むＴＣＲα鎖、および配列番号４６のアミノ酸配列を含むＴＣＲβ鎖；（ｆ）配列番号８６に含有されるα鎖アミノ酸配列を含むＴＣＲα鎖、および配列番号８６に含有されるβ鎖アミノ酸配列を含むＴＣＲβ鎖；（ｇ）配列番号４９に含有されるα鎖アミノ酸配列を含むＴＣＲα鎖、および配列番号４９に含有されるβ鎖アミノ酸配列を含むＴＣＲβ鎖；（ｈ）配列番号５１に含有されるα鎖アミノ酸配列を含むＴＣＲα鎖、および配列番号５１に含有されるβ鎖アミノ酸配列を含むＴＣＲβ鎖；（ｉ）配列番号５３のアミノ酸配列を含むＴＣＲα鎖、および配列番号５５のアミノ酸配列を含むＴＣＲβ鎖；（ｊ）配列番号５７に含有されるα鎖アミノ酸配列を含むＴＣＲα鎖、および配列番号５７に含有されるβ鎖アミノ酸配列を含むＴＣＲβ鎖；（ｋ）配列番号５９のアミノ酸配列を含むＴＣＲα鎖、および配列番号６１のアミノ酸配列を含むＴＣＲβ鎖；（ｌ）配列番号６３に含有されるα鎖アミノ酸配列を含むＴＣＲα鎖、および配列番号６３に含有されるβ鎖アミノ酸配列を含むＴＣＲβ鎖；（ｍ）配列番号６５のアミノ酸配列を含むＴＣＲα鎖、および配列番号６７に含有されるβ鎖アミノ酸配列を含むＴＣＲβ鎖；（ｎ）配列番号６７に含有されるα鎖アミノ酸配列を含むＴＣＲα鎖、および配列番号６７に含有されるβ鎖アミノ酸配列を含むＴＣＲβ鎖；（ｏ）配列番号８１に含有されるα鎖アミノ酸配列を含むＴＣＲα鎖、および配列番号８１に含有されるβ鎖アミノ酸配列を含むＴＣＲβ鎖；（ｐ）配列番号８３に含有されるα鎖アミノ酸配列を含むＴＣＲα鎖、および配列番号８３に含有されるβ鎖アミノ酸配列を含むＴＣＲβ鎖；（ｑ）配列番号１６２に含有されるα鎖アミノ酸配列を含むＴＣＲα鎖、および配列番号１６２に含有されるβ鎖アミノ酸配列を含むＴＣＲβ鎖；（ｒ）配列番号１６５に含有されるα鎖アミノ酸配列を含むＴＣＲα鎖、および配列番号１６５に含有されるβ鎖アミノ酸配列を含むＴＣＲβ鎖；（ｓ）配列番号１７０に含有されるα鎖アミノ酸配列を含むＴＣＲα鎖、および配列番号１７０に含有されるβ鎖アミノ酸配列を含むＴＣＲβ鎖；（ｔ）配列番号１７２に含有されるα鎖アミノ酸配列を含むＴＣＲα鎖、および配列番号１７２に含有されるβ鎖アミノ酸配列を含むＴＣＲβ鎖；（ｕ）配列番号１７４に含有されるα鎖アミノ酸配列を含むＴＣＲα鎖、および配列番号１７４に含有されるβ鎖アミノ酸配列を含むＴＣＲβ鎖；（ｖ）配列番号１７６に含有されるα鎖アミノ酸配列を含むＴＣＲα鎖、および配列番号１７６に含有されるβ鎖アミノ酸配列を含むＴＣＲβ鎖；（ｗ）配列番号１７８に含有されるα鎖アミノ酸配列を含むＴＣＲα鎖、および配列番号１７８に含有されるβ鎖アミノ酸配列を含むＴＣＲβ鎖；（ｘ）配列番号１８０に含有されるα鎖アミノ酸配列を含むＴＣＲα鎖、および配列番号１８０に含有されるβ鎖アミノ酸配列を含むＴＣＲβ鎖；または（ｙ）配列番号１８６に含有されるα鎖アミノ酸配列を含むＴＣＲα鎖、および配列番号１８６に含有されるβ鎖アミノ酸配列を含むＴＣＲβ鎖を含むＴＣＲが挙げられる。

【０１２０】

さらなる実施形態では、本開示の結合タンパク質は、（ａ）配列番号６９のアミノ酸配列もしくは配列番号７３もしくは１８２に含有されるα鎖アミノ酸配列に対して、少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を含むα鎖；（ｂ）配列番号７１のアミノ酸配列もしくは配列番号７３もしくは１８２に含有されるβ鎖アミノ酸配列に対して、少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を含むβ鎖；または（ｃ）（ａ）のα鎖および（ｂ）のβ鎖を含むＴＣＲであり、結合タンパク質は、ヒトＣＣＮＡ１ペプチドＳＬＩＡＡＡＡＦＣＬＡ（配列番号２）：ＨＬＡ複合体に特異的に結合することが可能である。

【０１２１】

例示的なＴＣＲは、（ａ）配列番号６９のアミノ酸配列を含むＴＣＲα鎖、および配列番号７１のアミノ酸配列を含むＴＣＲβ鎖；（ｂ）配列番号７３に含有されるアミノ酸配列を含むＴＣＲα鎖、および配列番号７３に含有されるアミノ酸配列を含むＴＣＲβ鎖；または（ｃ）配列番号１８２に含有されるアミノ酸配列を含むＴＣＲα鎖、および配列番

号１８２に含有されるアミノ酸配列を含むＴＣＲβ鎖を含む。
【０１２２】
よりさらなる実施形態では、本開示の結合タンパク質は、（ａ）配列番号７５のアミノ酸配列または配列番号７９または１８４に含有されるα鎖アミノ酸配列に対して、少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を含むα鎖；（ｂ）配列番号７７のアミノ酸配列または配列番号７９または１８４に含有されるβ鎖アミノ酸配列に対して、少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を含むβ鎖；または（ｃ）（ａ）のα鎖および（ｂ）のβ鎖を含むＴＣＲであり、結合タンパク質は、ヒトＣＮＡ１ペプチドＹＳＬＳＥＩＶＰＣＬ（配列番号３）：ＨＬＡ複合体に特異的に結合することが可能である。
【０１２３】
例示的なＴＣＲは、（ａ）配列番号７５のアミノ酸配列を含むＴＣＲα鎖、および配列番号７７のアミノ酸配列を含むＴＣＲβ鎖；（ｂ）配列番号７９に含有されるアミノ酸配列を含むＴＣＲα鎖、および配列番号７９に含有されるアミノ酸配列を含むＴＣＲβ鎖；または（ｃ）配列番号１８４に含有されるアミノ酸配列を含むＴＣＲα鎖、および配列番号１８４に含有されるアミノ酸配列を含むＴＣＲβ鎖を含む。
【０１２４】
ポリヌクレオチド、ベクター、および宿主細胞
ある特定の態様では、本明細書に記載されるいずれか１つまたは複数の結合タンパク質をコードする核酸分子が提供される。
【０１２５】
別の態様では、本開示は、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）α鎖可変（Ｖα）ドメインおよびＴＣＲβ鎖可変（Ｖβ）ドメインを含む結合タンパク質をコードするポリヌクレオチドであって、コードされた結合タンパク質は、ヒトサイクリンＡ１（ＣＣＮＡ１）ペプチドＹＳＬＳＥＩＶＰＣＬ（配列番号３）に特異的に結合することが可能であり、異種ポリヌクレオチドは、宿主細胞中での発現のためにコドン最適化されている、ポリヌクレオチドを提供する。
【０１２６】
ある特定の実施形態では、ＴＣＲα鎖またはその部分をコードするポリヌクレオチドおよびＴＣＲβ鎖またはその部分をコードするポリヌクレオチドは、操作された宿主細胞（例えば、免疫細胞）中に含まれる単一のオープンリーディングフレームに含有されており、単一のオープンリーディングフレームは、α鎖をコードするポリヌクレオチドとβ鎖をコードするポリヌクレオチドとの間に配置された自己切断ペプチドをコードするポリヌクレオチドをさらに含む。ある特定の実施形態では、自己切断ペプチドは、内部リボソーム進入部位（ＩＲＥＳ）、フューリン切断部位、ウイルス２Ａペプチド、またはそれらのあらゆる組合せから選択される。例示的なウイルス自己切断ポリペプチドとしては、ブタテッショウウイルス－１（Ｐ２Ａ）、Ｔｈｏｓｅａ ａｓｉｇｎａウイルス（Ｔ２Ａ）、ウマ鼻炎Ａウイルス（Ｅ２Ａ）、口蹄疫ウイルス（Ｆ２Ａ）、またはそれらのバリアント由来のウイルス２Ａペプチドが挙げられる。ある特定の実施形態では、例示的なＴ２Ａペプチド配列は、配列番号１６のアミノ酸配列を含む。２Ａペプチドのさらなる例示的な核酸およびアミノ酸配列は、例えば、Ｋｉｍ ｅｔ ａｌ．（ＰＬＯＳ Ｏｎｅ ６：ｅ１８５５６，２０１１、そこに記載の２Ａ核酸およびアミノ酸配列は、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる）に記載されている。例示的なＰ２Ａペプチドは、配列番号２９のアミノ酸配列を含む。例示的なＴ２Ａペプチドは、配列番号３０のアミノ酸配列を含む。例示的なＥ２Ａペプチドは、配列番号３１のアミノ酸配列を含む。例示的なＦ２Ａペプチドは、配列番号３２のアミノ酸配列を含む。
【０１２７】
所望の結合タンパク質をコードするポリヌクレオチドは、例えば、Ｓａｍｂｒｏｏｋ

ｅｔ ａｌ.（１９８９ ａｎｄ ２００１ ｅｄｉｔｉｏｎｓ；Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ： Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ, Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ, ＮＹ）およびＡｕｓｕｂｅｌ ｅｔ ａｌ.（Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ, ２００３）に記載されたような、制限エンドヌクレアーゼ消化、ライゲーション、形質転換、プラスミド精製、およびＤＮＡシーケンシングの使用を含む、当技術分野において公知のあらゆる好適な分子生物学の操作技術を使用することによって達成することができる。代替として、目的の配列は、合成的に生産することができる。

【０１２８】

本開示の核酸は、あらゆる形態の一本鎖または二本鎖ＤＮＡ、ｃＤＮＡまたはＲＮＡを指すことができ、アンチセンスＤＮＡ、ｃＤＮＡおよびＲＮＡなどの、互いに相補的な核酸のプラス鎖およびマイナス鎖を含み得る。またｓｉＲＮＡ、マイクロＲＮＡ、ＲＮＡ－ＤＮＡハイブリッド、リボザイム、および他の様々なＤＮＡまたはＲＮＡの天然に存在する、または合成の形態も含まれる。

【０１２９】

ある特定の実施形態では、ＴＣＲα鎖をコードする異種ポリヌクレオチドおよびＴＣＲβ鎖をコードする異種ポリヌクレオチドは、操作された免疫細胞中に含まれる単一のオープンリーディングフレームに含有されており、単一のオープンリーディングフレームは、α鎖をコードするポリヌクレオチドとβ鎖をコードするポリヌクレオチドとの間に配置された自己切断ペプチドをコードするポリヌクレオチドをさらに含む。

【０１３０】

本明細書に記載される実施形態のいずれかでは、本開示のポリヌクレオチドは、ポリヌクレオチドを含有する、免疫細胞などの宿主細胞における効率的な発現のためにコドン最適化されていてもよい（例えば、Ｓｃｈｏｌｔｅｎ ｅｔ ａｌ., Ｃｌｉｎ. Ｉｍｍｕｎｏｌ. １１９：１３５－１４５ （２００６）を参照）。「コドン最適化された」ポリヌクレオチドは、本明細書で使用される場合、目的の宿主細胞における多量のｔＲＮＡレベルに対応するサイレント変異で改変されたコドンを有する異種ポリヌクレオチドを含む。

【０１３１】

単一のポリヌクレオチド分子は、本明細書で開示された実施形態のいずれかに従って１、２種、またはそれより多くの結合タンパク質をコードしていてもよい。１つより多くの転写物をコードするポリヌクレオチドは、多シストロン性発現のための各転写物間に配置された配列（例えば、ウイルス２Ａペプチド）を含んでいてもよい。

【０１３２】

ある特定の実施形態では、本開示の結合タンパク質は、ベクターのある特定のエレメントに作動可能に連結されていてもよい。例えば、それらがライゲーションしているコード配列の発現およびプロセシングを実行するのに必要なポリヌクレオチド配列が、作動可能に連結されていてもよい。発現制御配列としては、適切な転写開始、終結、プロモーター、およびエンハンサー配列；効率的なＲＮＡプロセシングシグナル、例えばスプライシングおよびポリアデニル化シグナル；細胞質ｍＲＮＡを安定化させる配列；翻訳効率を強化する配列（すなわち、コザックコンセンサス配列）；タンパク質の安定性を強化する配列；および場合によってタンパク質の分泌を強化する配列を挙げることができる。発現制御配列は、目的の遺伝子と連続している場合、それと作動可能に連結されていてもよく、発現制御配列は、トランスで、または目的の遺伝子を制御するような距離で作用する。

【０１３３】

ある特定の実施形態は、ベクター中に含有される本開示のポリヌクレオチドを含む。当業者は、本明細書で開示されたある特定の実施形態と共に使用するための好適なベクターを容易に確認することができる。示的なベクターは、それに連結された別の核酸分子を輸送することが可能な核酸分子、または宿主生物中での複製が可能な核酸分子を含んでいてもよい。ベクターの一部の例としては、プラスミド、ウイルスベクター、コスミドなどが

挙げられる。一部のベクターは、それらが導入される宿主細胞中での自律複製が可能なものであってもよいし（例えば細菌の複製起点を有する細菌ベクターおよびエピソーム哺乳動物ベクター）、それに対して他のベクターは、宿主細胞のゲノムに組み込まれるものでもよいし、または宿主細胞に導入されるときにポリヌクレオチド挿入物の組み込みを促進し、それによって宿主ゲノムと共に複製するものでもよい（例えば、レンチウイルスベクター））。加えて、一部のベクターは、それらが作動可能に連結した遺伝子の発現を指示することが可能である（これらのベクターは、「発現ベクター」と称することもできる）。関連の実施形態によれば、１つまたは複数の作用物質（例えば、本明細書に記載される結合タンパク質をコードするポリヌクレオチド）が被験体に共投与される場合、そのそれぞれの作用物質は、別個の、または同じベクターに存在していてもよく、複数のベクター（それぞれ異なる作用物質または同じ作用物質を含有する）が細胞または細胞集団に導入されてもよいし、または被験体に投与されてもよいことがさらに理解される。

【０１３４】

ベクターは、例えば、プラスミド、コスミド、ウイルス、ＲＮＡベクター、または染色体、非染色体、半合成もしくは合成の核酸分子を含み得る直鎖もしくは環状のＤＮＡもしくはＲＮＡ分子であってもよい。例示的なベクターは、それが連結されている核酸分子の自律複製（エピソームベクター）または発現（発現ベクター）が可能なものである。

【０１３５】

ウイルスベクターとしては、レトロウイルス、アデノウイルス、パルボウイルス（例えば、アデノ随伴ウイルス）、コロナウイルス、マイナス鎖ＲＮＡウイルス、例えばオルトミクソウイルス（例えば、インフルエンザウイルス）、ラブドウイルス（例えば、狂犬病および水疱性口内炎ウイルス）、パラミクソウイルス（例えば、麻疹およびセンダイ）、プラス鎖ＲＮＡウイルス、例えばピコルナウイルスおよびアルファウイルス、ならびに二本鎖ＤＮＡウイルス、例えば、アデノウイルス、ヘルペスウイルス（例えば、単純疱疹ウイルス１型および２型、エプスタイン－バーウイルス、サイトメガロウイルス）、およびポックスウイルス（例えば、ワクシニア、鶏痘およびカナリア痘瘡）が挙げられる。他のウイルスとしては、例えば、ノーウォークウイルス、トガウイルス、フラビウイルス、レオウイルス、パポバウイルス、ヘパドナウイルス、および肝炎ウイルスが挙げられる。レトロウイルスの例としては、トリ白血病肉腫、哺乳動物Ｃ型、Ｂ型ウイルス、Ｄ型ウイルス、ＨＴＬＶ－ＢＬＶ群、レンチウイルス、スプーマウイルスが挙げられる（Ｃｏｆｆｉｎ，Ｊ．Ｍ．，Ｒｅｔｒｏｖｉｒｉｄａｅ：Ｔｈｅ ｖｉｒｕｓｅｓ ａｎｄ ｔｈｅｉｒ ｒｅｐｌｉｃａｔｉｏｎ，Ｉｎ Ｆｕｎｄａｍｅｎｔａｌ Ｖｉｒｏｌｏｇｙ，Ｔｈｉｒｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｂ．Ｎ．Ｆｉｅｌｄｓ ｅｔ ａｌ．，Ｅｄｓ．，Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ－Ｒａｖｅｎ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ，Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ，１９９６）。

【０１３６】

ウイルスベクターは、ある特定の実施形態では、ガンマレトロウイルス、例えば、モロニーマウス白血病ウイルス（ＭＬＶ）由来のベクターであってもよい。他の実施形態では、ウイルスベクターは、より複雑なレトロウイルス由来のベクター、例えば、レンチウイルス由来のベクターであってもよい。ＨＩＶ－１由来のベクターは、このカテゴリーに属する。他の例としては、ＨＩＶ－２、ＦＩＶ、ウマ伝染性貧血ウイルス、ＳＩＶ、およびマエディビスナウイルス（ヒツジレンチウイルス）由来のレンチウイルスベクターが挙げられる。哺乳動物宿主細胞を導入遺伝子を含有するウイルス粒子で形質導入するためのレトロウイルスおよびレンチウイルスのウイルスベクターならびにパッケージング細胞の使用方法は当技術分野において公知であり、これまでに、例えば、米国特許第８，１１９，７７２号；Ｗａｌｃｈｌｉ ｅｔ ａｌ．，ＰＬｏＳ Ｏｎｅ ６：３２７９３０，２０１１；Ｚｈａｏ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１７４：４４１５，２００５；Ｅｎｇｅｌｓ ｅｔ ａｌ．，Ｈｕｍ．Ｇｅｎｅ Ｔｈｅｒ．１４：１１５５，２００３；Ｆｒｅｃｈａ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌ．Ｔｈｅｒ．１８：１７４８，２０１０；およびＶｅｒｈｏｅｙｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｍ

ｏｌ．　Ｂｉｏｌ．　５０６：９７，　２００９に記載されている。レトロウイルスおよびレンチウイルスベクターの構築物および発現系も商業的に入手可能である。ＤＮＡウイルスベクター、例えばアデノウイルスベースのベクターおよびアデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）ベースのベクターなど；単純疱疹ウイルス（ＨＳＶ）由来のベクター、例えばアンプリコンベクター、複製欠損ＨＳＶおよび弱毒化ＨＳＶなどを含む他のウイルスベクターも、ポリヌクレオチド送達のために使用することができる（Ｋｒｉｓｋｙ　ｅｔ　ａｌ．，　Ｇｅｎｅ　Ｔｈｅｒ．　５：１５１７，　１９９８）。

【０１３７】

遺伝子治療での使用のために近年開発された他のベクターも、本開示の組成物および方法と共に使用することができる。このようなベクターとしては、バキュロウイルスおよびα－ウイルス由来のもの（Ｊｏｌｌｙ，　Ｄ　Ｊ．　１９９９．　Ｅｍｅｒｇｉｎｇ　Ｖｉｒａｌ　Ｖｅｃｔｏｒｓ．　ｐｐ．　２０９－４０　ｉｎ　Ｆｒｉｅｄｍａｎｎ　Ｔ．　ｅｄ．　Ｔｈｅ　Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ　ｏｆ　Ｈｕｍａｎ　Ｇｅｎｅ　Ｔｈｅｒａｐｙ．　Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ：　Ｃｏｌｄ　Ｓｐｒｉｎｇ　Ｈａｒｂｏｒ　Ｌａｂ）、またはプラスミドベクター（例えばスリーピングビューティーまたは他のトランスポゾンベクター）が挙げられる。

【０１３８】

目的の結合タンパク質の遺伝学的操作および生産に使用される発現ベクターの構築は、当技術分野において公知のあらゆる好適な分子生物学の操作技術を使用することによって達成することができる。効率的な転写および翻訳を達成するために、各組換え発現構築物中のポリヌクレオチドは、少なくとも１つの適切な発現制御配列（調節配列とも称される）、例えばリーダー配列、および特定には結合タンパク質をコードするヌクレオチド配列に動作可能に（すなわち、作動可能に）連結されたプロモーターを含む。

【０１３９】

マーカーは、異種ポリヌクレオチドの発現を、それで形質導入された宿主細胞によって同定またはモニターするのに、または目的の結合タンパク質を発現する細胞を検出するのに使用されることがある。ある特定の実施形態では、ポリヌクレオチドは、マーカーをコードするポリヌクレオチドをさらに含む。マーカーは、薬物耐性を付与する選択マーカー、または検出可能なマーカー、例えばフローサイトメトリーなどの方法によって検出できる蛍光マーカーまたは細胞表面タンパク質であり得る。ある特定の実施形態では、マーカーをコードするポリヌクレオチドは、結合タンパク質をコードするポリヌクレオチドの３’に配置される。他の実施形態では、マーカーをコードするポリヌクレオチドは、結合タンパク質をコードするポリヌクレオチドの５’に配置される。例示的なマーカーとしては、緑色蛍光タンパク質（ＧＦＰ）、ヒトＣＤ２の細胞外ドメイン、トランケート型ヒトＥＧＦＲ（ｈｕＥＧＦＲｔ；Ｗａｎｇ　ｅｔ　ａｌ．，　Ｂｌｏｏｄ　１１８：１２５５（２０１１）を参照されたい）、トランケート型ヒトＣＤ１９（ｈｕＣＤ１９ｔ）、トランケート型ヒトＣＤ３４（ｈｕＣＤ３４ｔ）、またはトランケート型ヒトＮＧＦＲ（ｈｕＮＧＦＲｔ）が挙げられる。ある特定の実施形態では、コードされたマーカーは、ＥＧＦＲｔ、ＣＤ１９ｔ、ＣＤ３４ｔ、またはＮＧＦＲｔを含む。例示的なトランケート型ヒトＥＧＦＲ配列は、配列番号８５のアミノ酸配列を含む。

【０１４０】

ある特定の実施形態では、ベクターは、自殺遺伝子をさらに含んでいてもよく、自殺遺伝子の発現は、ベクターを含む宿主細胞の死を引き起こす。例えば、一部の場合において、本発明の結合タンパク質の長期の発現は、望ましくない。ベクター中の自殺遺伝子の包含は、被験体における結合タンパク質発現のより精密な制御を可能にする。ある特定の実施形態では、例えば、自殺遺伝子の発現を調節する誘導性プロモーターを使用する場合、自殺遺伝子の発現は誘導性である。具体的な実施形態では、自殺遺伝子は、誘導性カスパーゼ－９遺伝子である（米国特許公開第２０１３／００７１４１４号を参照、その全体が参照により組み込まれる）。

【０１４１】

ウイルスベクターゲノムが、宿主細胞中で別個のタンパク質として発現させようとする単一の導入遺伝子内の複数のポリヌクレオチドを含む場合、ウイルスベクターはまた、バイシストロン性または多シストロン性発現を可能にする２つの（またはそれより多くの）ポリヌクレオチド間に追加の配列を含んでいてもよい。ウイルスベクターで使用されるこのような配列の例としては、内部リボソーム進入部位（ＩＲＥＳ）、フューリン切断部位、ウイルス２Ａペプチド、またはそれらのあらゆる組合せが挙げられる。

【０１４２】

本明細書に記載される実施形態のいずれかでは、ポリヌクレオチドは、自己切断ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドをさらに含んでいてもよく、自己切断ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドは、結合タンパク質をコードするポリヌクレオチドと、マーカーをコードするポリヌクレオチドとの間に配置される。

【０１４３】

ある特定の実施形態では、自己切断ポリペプチドは、ブタテッショウウイルス－１（Ｐ２Ａ）、Ｔｈｏｓｅａ ａｓｉｇｎａウイルス（Ｔ２Ａ）、ウマ鼻炎Ａウイルス（Ｅ２Ａ）、口蹄疫ウイルス（Ｆ２Ａ）、またはそれらのバリアント由来のウイルス２Ａペプチドを含む。ある特定の実施形態では、例示的なＴ２Ａペプチド配列は、配列番号１６のアミノ酸配列を含む。２Ａペプチドのさらなる例示的な核酸およびアミノ酸配列は、例えば、Ｋｉｍ ｅｔ ａｌ．（ＰＬＯＳ Ｏｎｅ ６：ｅ１８５５６，２０１１、そこに記載の２Ａ核酸およびアミノ酸配列は、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる）に記載されている。例示的なＰ２Ａペプチドは、配列番号２９のアミノ酸配列を含む。例示的なＴ２Ａペプチドは、配列番号３０のアミノ酸配列を含む。例示的なＥ２Ａペプチドは、配列番号３１のアミノ酸配列を含む。例示的なＦ２Ａペプチドは、配列番号３２のアミノ酸配列を含む。

【０１４４】

本開示の結合タンパク質は、ある特定の態様では、宿主細胞の表面上で発現させてもよいし、または宿主細胞によって分泌させてもよいし、または宿主細胞から単離してもよい。宿主細胞としては、ベクターの受け入れまたは核酸の取込みまたはタンパク質の発現が可能なあらゆる個々の細胞または細胞培養物を挙げることができる。この用語はまた、遺伝学的または表現型的に同一かまたは異なるかどうかにかかわらず、宿主細胞の後代も包含する。好適な宿主細胞は、ベクターによって決めることができ、その例としては、哺乳動物細胞、動物細胞、ヒト細胞、サル細胞、昆虫細胞、酵母細胞、および細菌細胞を挙げることができる。これらの細胞は、ウイルスベクター、リン酸カルシウム沈殿、ＤＥＡＥ－デキストラン、電気穿孔、マイクロインジェクション、または他の方法を介した形質転換の使用によってベクターまたは他の物質を取り込むように誘導されてもよい。例えば、Ｓａｍｂｒｏｏｋ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ ２ｄ ｅｄ．（Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ，１９８９）を参照されたい。

【０１４５】

ベクターに加えて、ある特定の実施形態は、ここで開示された、結合タンパク質（例えば、ＴＣＲ）をコードする異種ポリヌクレオチド、または結合タンパク質（例えば、ＴＣＲ）をコードする異種ポリヌクレオチドを含むベクターを含有するように改変された（すなわち、遺伝子操作された）宿主細胞に関する。少なくとも１つの結合タンパク質をコードする異種ポリヌクレオチドを含む、改変されたまたは遺伝子操作された宿主細胞は、その細胞表面で、少なくとも１つの本開示の結合タンパク質を発現する。改変された宿主細胞は、本開示の、単一のタイプの結合タンパク質、または２つまたはそれより多くの異なるタイプの結合タンパク質を発現することができる。宿主細胞は、ｅｘ ｖｉｖｏまたはｉｎ ｖｉｖｏで改変されていてもよい。宿主細胞としては、ベクターの受け入れまたは核酸もしくはタンパク質の取込みが可能なあらゆる個々の細胞または細胞培養物、加えてあらゆる後代細胞を挙げることができる。この用語はまた、遺伝学的または表現型的に同一かまたは異なるかどうかにかかわらず、宿主細胞の後代も包含する。好適な宿主細胞は

、ベクターによって決めることができ、その例としては、哺乳動物細胞、動物細胞、ヒト細胞、サル細胞、昆虫細胞、酵母細胞、および細菌細胞を挙げることができる。これらの細胞は、ウイルスベクター、リン酸カルシウム沈殿、ＤＥＡＥ－デキストラン、電気穿孔、マイクロインジェクション、または他の方法を介した形質転換の使用によってベクターまたは他の物質を取り込むように誘導されてもよい。例えば、Ｓａｍｂｒｏｏｋ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ： Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ ２ｄ ｅｄ．（Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ，１９８９）を参照されたい。上述の実施形態のいずれかでは、本開示の結合タンパク質をコードするポリヌクレオチドを含有する宿主細胞は、例えば養子免疫療法の手順において、改変された宿主細胞を受ける被験体にとって自己、同種または同系である細胞で構成される。

【０１４６】

ある特定の実施形態では、本開示の結合タンパク質を発現するように形質導入された宿主細胞は、造血前駆細胞またはヒト免疫系細胞である。「造血前駆細胞」は、本明細書で使用される場合、造血幹細胞または胎児組織から誘導でき、成熟細胞型（例えば、免疫系細胞）へのさらなる分化が可能な細胞である。例示的な造血前駆細胞としては、ＣＤ２４^{Lo}Ｌｉｎ$^{-}$ＣＤ１１７$^{+}$表現型を有するもの、または胸腺で見出されるもの（胸腺前駆細胞と称される）が挙げられる。

【０１４７】

ある特定の実施形態では、宿主細胞は、Ｂ細胞、ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞、ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞、ＣＤ４$^{-}$ＣＤ８$^{-}$二重陰性Ｔ細胞、γδ Ｔ細胞、調節性Ｔ細胞、ナチュラルキラー細胞（例えば、ＮＫ細胞またはＮＫ－Ｔ細胞）、および樹状細胞を含む免疫系細胞である。

【０１４８】

ある特定の実施形態では、宿主細胞は、Ｔ細胞である。Ｔ細胞は、ナイーブＴ細胞、メモリーＴ細胞（T_M）、ヘルパーＴ細胞（T_H）、エフェクターＴ細胞（T_E）、γδ Ｔ細胞、調節性Ｔ細胞（Ｔｒｅｇ）、ナチュラルキラーＴ細胞（ＮＫＴ）、またはそれらのあらゆる組合せであり得る。T_Mはさらに、セントラルメモリーＴ細胞（T_{CM}、ナイーブＴ細胞と比較した場合、ＣＤ６２Ｌ、ＣＣＲ７、ＣＤ２８、ＣＤ１２７、ＣＤ４５ＲＯ、およびＣＤ９５の発現の増加、ならびにＣＤ５４ＲＡの発現の減少）、およびエフェクターメモリーＴ細胞（T_{EM}、ナイーブＴ細胞またはT_{CM}と比較した場合、ＣＤ６２Ｌ、ＣＣＲ７、ＣＤ２８、ＣＤ４５ＲＡの発現の減少、およびＣＤ１２７の発現の増加）のサブセットに分けることができる。

【０１４９】

Ｔ細胞は、公知の技術を使用して収集でき、様々な部分集団またはそれらの組合せは、公知の技術によって、例えば抗体に結合する親和性、フローサイトメトリー、または免疫磁気選択によって濃縮または枯渇させることができる。

【０１５０】

Ｔ細胞を所望の核酸でトランスフェクト／形質導入するための方法が記載されており（例えば、米国特許出願公開第２００４／００８７０２５号；米国特許第６，４１０，３１９号；ＰＣＴ公報ＷＯ２０１４／０３１６８７号；Ｂｒｅｎｔｊｅｎｓ ｅｔ ａｌ．，２００７，Ｃｌｉｎ．Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．１３：５４２６）、例えば、所望の標的特異性を有するＴ細胞を使用する養子移入手順を有するものとして記載されており（例えば、Ｓｃｈｍｉｔｔ ｅｔ ａｌ．，Ｈｕｍ．Ｇｅｎ．２０：１２４０，２００９；Ｄｏｓｓｅｔｔ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌ．Ｔｈｅｒ．１７：７４２，２００９；Ｔｉｌｌ ｅｔ ａｌ．，Ｂｌｏｏｄ １１２：２２６１，２００８；Ｗａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｈｕｍ．Ｇｅｎｅ Ｔｈｅｒ．１８：７１２，２００７；Ｋｕｂａｌｌ ｅｔ ａｌ．，Ｂｌｏｏｄ １０９：２３３１，２００７；ＵＳ２０１１／０２４３９７２；ＵＳ２０１１／０１８９１４１；Ｌｅｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｎ．Ｒｅｖ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２５：２４３，２００７；Ｋａｌｏｓ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉ Ｔｒａｎｓｌ．Ｍｅｄ．３：９５ｒａ７３，２０１１；Ｐｏ

ｒｔｅｒ ｅｔ ａｌ．，２０１１，Ｎ．Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３６５：７２５－３３，２０１１）、これらの手法は、本明細書における教示に基づき、本開示の結合タンパク質に方向付けられたものを含めて、ここで開示された実施形態に適合されることが意図される。

【０１５１】

この開示に従ってポリヌクレオチド、ベクター、またはタンパク質を内包する場合、本開示の態様として予期される真核宿主細胞としては、ヒト免疫細胞（例えば、ヒト患者自身の免疫細胞）に加えて、ＶＥＲＯ細胞、ＨｅＬａ細胞、チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞系（発現された多価結合分子のグリコシル化パターンを改変することが可能な改変されたＣＨＯ細胞など、米国特許出願公開第２００３／０１１５６１４号を参照）、ＣＯＳ細胞（例えばＣＯＳ－７）、Ｗ１３８、ＢＨＫ、ＨｅｐＧ２、３Ｔ３、ＲＩＮ、ＭＤＣＫ、Ａ５４９、ＰＣ１２、Ｋ５６２、ＨＥＫ２９３細胞、ＨｅｐＧ２細胞、Ｎ細胞、３Ｔ３細胞、Ｓｐｏｄｏｐｔｅｒａ ｆｒｕｇｉｐｅｒｄａ細胞（例えば、Ｓｆ９細胞）、Ｓａｃｃｈａｒｏｍｙｃｅｓ ｃｅｒｅｖｉｓｉａｅ細胞、ならびにこの開示によるタンパク質またはペプチドの発現および必要に応じて単離において有用であることが当技術分野において公知の他のあらゆる真核細胞が挙げられる。また、Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ ｃｏｌｉ、Ｂａｃｉｌｌｕｓ ｓｕｂｔｉｌｉｓ、Ｓａｌｍｏｎｅｌｌａ ｔｙｐｈｉｍｕｒｉｕｍ、ストレプトミセス菌などの原核細胞、またはこの開示によるタンパク質またはペプチドの発現および必要に応じて単離に好適であることが当技術分野において公知のあらゆる原核細胞も予期される。原核細胞からのタンパク質またはペプチドの単離において、特に、封入体からタンパク質を抽出するための当技術分野において公知の技術を使用できることが予期される。本開示の結合タンパク質をグリコシル化する宿主細胞が予期される。

【０１５２】

形質転換またはトランスフェクトされた宿主細胞は、選ばれた宿主細胞の成長に必要な栄養素および他の成分を含有する培養培地中で従来の手順に従って培養される。既定培地および複合培地などの様々な好適な培地が当技術分野において公知であり、その例としては、一般的に、炭素源、窒素源、必須アミノ酸、ビタミンおよびミネラルが挙げられる。培地はまた、必要に応じて増殖因子または血清のような成分を含有していてもよい。成長培地は、一般的に、例えば、発現ベクターに運搬されている、または宿主細胞に共トランスフェクトされた選択可能マーカーによって補完される薬物選択または必須栄養素の欠乏によって、異種ポリヌクレオチドを含有する細胞を選択すると予想される。

【０１５３】

ある特定の実施形態では、本開示の結合タンパク質は、標的抗原への結合が宿主細胞から活性または応答を惹起するように宿主細胞の表面上で発現される。このような発現されたタンパク質は、Ｔ細胞の結合、活性化または誘導の決定など、さらには抗原特異的なＴ細胞応答の決定などの、宿主細胞（例えば、Ｔ細胞）の活性をアッセイするための多数の技術分野で容認された手法のいずれかに従って機能的に特徴付けることができる。その例としては、Ｔ細胞増殖、Ｔ細胞のサイトカイン放出、抗原特異的Ｔ細胞の刺激、ＭＨＣ拘束性のＴ細胞刺激、ＣＴＬ活性（例えば、事前にローディングした標的細胞からの^{51}Ｃｒまたはユーロピウム放出を検出することによって）、Ｔ細胞表現型マーカー発現の変化の決定、およびＴ細胞の機能の他の尺度が挙げられる。これらおよび類似のアッセイを実行するための手順は、例えば、Ｌｅｆｋｏｖｉｔｓ（Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｍａｎｕａｌ：Ｔｈｅ Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｓｏｕｒｃｅｂｏｏｋ ｏｆ Ｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ，１９９８）に見出すことができる。また、Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ；Ｗｅｉｒ，Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，Ｂｌａｃｋｗｅｌｌ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ，Ｂｏｓｔｏｎ，ＭＡ（１９８６）；Ｍｉｓｈｅｌｌ ａｎｄ Ｓｈｉｇｉｉ（ｅｄｓ．）Ｓｅｌｅｃｔｅｄ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｃｅｌｌｕｌａｒ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，Ｆｒｅｅｍａｎ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ，Ｓａｎ

Ｆｒａｎｃｉｓｃｏ，　ＣＡ　（１９７９）；Ｇｒｅｅｎ　ａｎｄ　Ｒｅｅｄ，　Ｓｃｉｅｎｃｅ　２８１：１３０９　（１９９８）およびそこで引用された文献も参照されたい。

【０１５４】

サイトカインのレベルは、例えば、ＥＬＩＳＡ、ＥＬＩＳＰＯＴ、細胞内サイトカイン染色、およびフローサイトメトリーならびにそれらの組合せ（例えば、細胞内サイトカイン染色とフローサイトメトリー）などの、本明細書に記載され、当技術分野で実施される方法に従って決定することができる。免疫応答の抗原特異的な惹起または刺激の結果生じる免疫細胞増殖およびクローン拡大増殖は、リンパ球、例えば末梢血液細胞の試料中の循環性リンパ球またはリンパ節由来の細胞を単離すること、細胞を抗原で刺激すること、および例えばトリチウム化したチミジンの取り込み、または非放射性アッセイ、例えばＭＴＴアッセイなどによって、サイトカイン生産、細胞増殖および／または細胞生存度を測定することによって決定することができる。Ｔｈ１免疫応答とＴｈ２免疫応答とのバランスに対する本明細書に記載される免疫原の作用は、例えば、Ｔｈ１サイトカイン、例えばＩＦＮ－γ、ＩＬ－１２、ＩＬ－２、およびＴＮＦ－β、ならびに２型サイトカイン、例えばＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－９、ＩＬ－１０、およびＩＬ－１３のレベルを決定することによって検査することができる。

【０１５５】

他の態様では、（ａ）本明細書に記載されるベクターまたは発現構築物、およびベクターまたは発現構築物を宿主細胞に形質導入するための必要に応じた試薬、ならびに（ｂ）（ｉ）本明細書で開示される結合タンパク質、単離されたポリヌクレオチド、または発現ベクター、および（ｉｉ）ポリヌクレオチドまたは発現ベクターを宿主細胞に形質導入するための必要に応じた試薬、ならびに（ｃ）本開示の宿主細胞を含むキットが提供される。

【０１５６】

使用方法

ある特定の態様では、本開示において提供される組成物は、ＣＣＮＡ－１の過剰発現によって特徴付けられる過剰増殖性障害または状態を処置するための方法であって、それを必要とする被験体に、結合タンパク質、結合タンパク質をコードするポリヌクレオチドを含むベクター、結合タンパク質を発現する改変された宿主細胞、またはそれらの医薬組成物を投与することを含む、方法において使用することができる。ある特定の実施形態では、疾患は、がんである。

【０１５７】

用語「がん」は、本明細書において使用される場合、固形腫瘍および血液学的悪性疾患（例えば、白血病）を含む。処置され得る例示的ながんとしては、胆管がん、膀胱がん、骨および軟部組織の癌腫、脳腫瘍、乳がん、子宮頸がん、結腸がん、結腸直腸腺癌、結腸直腸がん、類腱腫、胎児性がん、子宮内膜がん、食道がん、胃がん、胃腺癌、多形性膠芽腫、婦人科系の腫瘍、頭頸部扁平上皮癌、肝がん、肺がん、中皮腫、悪性黒色腫、骨肉腫、卵巣がん、膵臓がん、膵管腺癌、原発性星状細胞腫（ａｓｔｒｏｃｙｔｉｃ　ｔｕｍｏｒ）、原発性甲状腺がん、前立腺がん、腎臓がん、腎細胞癌、横紋筋肉腫、皮膚がん、軟部組織肉腫、精巣胚細胞腫瘍、尿路上皮がん、子宮肉腫および子宮がんが挙げられる。

【０１５８】

例示的な血液学的悪性疾患としては、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、慢性好酸球性白血病（ＣＥＬ）、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）（例えば、濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、または慢性リンパ球性白血病）、骨髄腫、および多発性骨髄腫（ＭＭ）が挙げられる。

【０１５９】

ある特定の実施形態では、被験体は、ヒトまたは非ヒト動物、例えば非ヒト霊長類、ウシ、ウマ、ヒツジ、ブタ、ネコ、イヌ、ヤギ、マウス、ラット、ウサギ、またはモルモッ

トである。一実施形態では、被験体は、ヒト、例えばヒト成人、青年、小児、または乳児である。

【０１６０】

ある特定の実施形態では、被験体に投与される改変された宿主細胞は、自己、同種、または同系である。

【０１６１】

ＣＴＬ免疫応答のレベルは、本明細書に記載され、当技術分野において慣例的に実施されている多数の免疫学的な方法のいずれか１つによって決定することができる。ＣＴＬ免疫応答のレベルは、例えばＴ細胞によって発現される本明細書に記載されるＣＣＮＡ１特異的結合タンパク質のいずれか１つの投与の前および後に決定することができる。ＣＴＬ活性を決定するための細胞傷害アッセイは、当技術分野において慣例的に実施される数々の技術および方法のいずれか１つを使用して実行することができる（例えば、Ｈｅｎｋａｒｔ ｅｔ ａｌ．，”Ｃｙｔｏｔｏｘｉｃ Ｔ－Ｌｙｍｐｈｏｃｙｔｅｓ” ｉｎ Ｆｕｎｄａｍｅｎｔａｌ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，Ｐａｕｌ（ｅｄ．）（２００３ Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ，Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＆ Ｗｉｌｋｉｎｓ，Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ，ＰＡ），ｐａｇｅｓ １１２７－５０、およびそこで引用された文献を参照）。

【０１６２】

抗原特異的なＴ細胞は、適切な環境で同族の抗原（例えば、免疫適合性の抗原提示細胞によって提示される場合、Ｔ細胞を刺激または活性化するのに使用される抗原）に曝露されるＴ細胞と、その代わりに構造的に異なるまたは関連性がない対照抗原に曝露される同じ供給源の集団からのＴ細胞との間に生じる可能性がある、本明細書で記載されたＴ細胞の機能的なパラメーター（例えば、増殖、サイトカイン放出、ＣＴＬ活性、変更された細胞表面マーカー表現型など）のいずれかによる観察されたＴ細胞応答の比較によって決定することができる。統計的有意性を有して、対照抗原に対する応答より大きい同族の抗原に対する応答は、抗原特異性を意味する。

【０１６３】

生体試料は、疾患抗原ペプチドに対する免疫応答の存在およびレベルを決定するために、被験体から得ることができる。「生体試料」は、本明細書で使用される場合、血液試料（それから血清または血漿を調製することができる）、生検検体、体液（例えば、肺洗浄液、腹水、粘膜の洗液、滑液）、骨髄、リンパ節、組織外植片、器官培養、または被験体または生物学的供給源からの他のあらゆる組織もしくは細胞調製物であり得る。生体試料はまた、いずれの免疫原性組成物を受ける前に被験体から得てもよく、このような生体試料は、ベースライン（すなわち、免疫療法前の）データを確立するための対照として有用である。

【０１６４】

本明細書に記載される結合タンパク質、ポリヌクレオチド、ベクター、または改変された宿主細胞は、薬学的もしくは生理学的に許容される、または好適な賦形剤または担体中で被験体に投与することができる。薬学的に許容される賦形剤は、ヒトまたは他の非ヒト哺乳動物被験体への投与に好適な、生体適合性のビヒクル、例えば、生理的食塩水であり、これらは本明細書においてより詳細に記載される。養子細胞療法の状況における治療有効用量は、処置されたヒトまたは非ヒト哺乳動物において、臨床的に所望の結果（例えば、細胞傷害性Ｔ細胞応答）を統計学的に有意な方式でもたらすことが可能な、養子移入で使用される宿主細胞（本開示による結合タンパク質を発現する）の量である。医療分野において周知の通り、いずれか１人の患者ごとの投与量は、患者のサイズ、体重、体表面積、年齢、投与しようとする具体的な療法、性別、投与の時間および経路、全身の健康状態、ならびに並行して投与される他の薬物などの多くの要因によって決まる。用量は、様々であると予想されるが、本明細書に記載される組換え発現ベクターを含む宿主細胞の投与のための好ましい用量は、細胞約10^7個／m^2、細胞約5×10^7個／m^2、細胞約10^8個／m^2、細胞約5×10^8個／m^2、細胞約10^9個／m^2、細胞約5×10^9個

／ｍ^{2}、細胞約１０^{10}個／ｍ^{2}、細胞約５×１０^{10}個／ｍ^{2}、または細胞約１０^{11}個／ｍ^{2}である。

【０１６５】

医薬組成物は、医学分野の当業者によって決定される処置（または防止）しようとする疾患または状態に適切な方式で投与することができる。組成物の適切な用量および好適な持続時間および投与の頻度は、患者の健康状態、患者のサイズ（すなわち、体重、大きさ、または体表面積）、患者の疾患のタイプおよび重症度、活性成分の特定の形態、ならびに投与方法のような要因によって決定されると予想される。一般的に、適切な用量および処置レジメンは、治療的および／または予防的な利益（例えば、本明細書に記載されるようなものであり、例えば、臨床転帰の改善、例えばより高頻度の完全もしくは部分寛解、またはより長い無病および／もしくは全生存、または症状重症度の低減など）を提供するのに十分な量で組成物を提供する。予防的使用の場合、用量は、疾患または障害に関連する疾患を防止する、その発症を遅延させる、または疾患または障害に関連する疾患の重症度を低減するのに十分な用量と予想される。本明細書に記載される方法に従って投与される免疫療法組成物の予防的な利益は、前臨床（ｉｎ　ｖｉｔｒｏおよびｉｎ　ｖｉｖｏの動物実験を含む）および臨床研究を実行すること、およびそれから得られたデータを、全て当業者により容易に実施することができる適切な統計学的、生物学的および臨床的な方法および技術によって分析することによって決定することができる。

【０１６６】

本明細書に記載される医薬組成物は、単位用量または複数回用量用の容器、例えば密封したアンプルまたはバイアル中で提供されてもよい。このような容器は、使用まで配合物の安定性を保つために凍結することができる。ある特定の実施形態では、単位用量は、本明細書に記載される組換え宿主細胞を、細胞約１０^{7}個／ｍ^{2}から細胞約１０^{11}個／ｍ^{2}の用量で含む。様々な処置レジメンにおいて本明細書に記載される特定の組成物を使用するための、例えば非経口もしくは静脈内投与または配合物を含む好適な投与および処置レジメンの開発は、当業者によって決定することができる。

【０１６７】

対象組成物が非経口的に投与される場合、組成物はまた、滅菌された水性または油性の溶液または懸濁物を含んでいてもよい。好適な非毒性の非経口的に許容できる希釈剤または溶媒としては、水、リンゲル液、等張塩溶液、１，３－ブタンジオール、エタノール、水との混合物の形態のプロピレングリコールまたはポリエチレングリコール（ｐｏｌｙｅｔｈｙｌｅｎｅ　ｇｌｙｃｏｌ）が挙げられる。水性の溶液または懸濁物は、１種または複数の緩衝化剤、例えば酢酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、ホウ酸ナトリウムまたは酒石酸ナトリウムをさらに含んでいてもよい。当然ながら、あらゆる投薬単位配合物の調製で使用されるあらゆる材料が、採用される量で、薬学的に純粋であり、実質的に非毒性であるべきである。加えて、持続放出調製物および配合物に、活性化合物が取り込まれていてもよい。投薬単位形態は、本明細書で使用される場合、処置しようとする被験体のための一体的な投与量として適した物理的に別々の単位を指し、各単位は、適切な医薬用担体と共に、所望の治療作用を生じるように計算された、予め決定された量の組換え細胞または活性化合物を含有していてもよい。

【０１６８】

一般的に、適切な投薬および処置レジメンは、活性な分子または細胞を、治療または予防的な利益を提供するのに十分な量で提供する。このような応答は、処置されていない被験体と比較して、処置された被験体における臨床転帰の改善（例えば、より高頻度の完全または部分寛解、またはより長い無病生存）を確立することによってモニターすることができる。以前から存在する腫瘍タンパク質に対する免疫応答における増加は、一般的に、臨床転帰の改善と相関する。このような免疫応答は、一般的に、処置の前および後に被験体から得られた試料を使用して実行できる標準的な増殖、細胞傷害またはサイトカインアッセイを使用して、評価することができる。

【０１６９】

ある特定の実施形態では、疾患を処置する方法は、改変された免疫細胞を、１種または複数の追加の薬剤と組み合わせて投与することを含む。

【０１７０】

ある特定の実施形態では、本開示の改変された免疫細胞は、免疫抑制成分の阻害剤と共に被験体に投与される。

【０１７１】

用語「免疫抑制成分（ｉｍｍｕｎｅ　ｓｕｐｐｒｅｓｓｉｏｎ　ｃｏｍｐｏｎｅｎｔ）」または「免疫抑制成分（ｉｍｍｕｎｏｓｕｐｐｒｅｓｓｉｏｎ　ｃｏｍｐｏｎｅｎｔ）」は、本明細書で使用される場合、免疫応答の制御または抑制を助けるための阻害性シグナルを提供する、１種または複数の細胞、タンパク質、分子、化合物または複合体を指す。例えば、免疫抑制成分としては、免疫刺激を部分的または完全にブロックする分子；免疫活性化を減少させる、防止する、もしくは遅延させる分子；または免疫抑制を増加させる、活性化する、もしくは上方調節する分子が挙げられる。例示的な免疫抑制成分の標的は、本明細書でさらに詳細に記載されており、その例としては、免疫チェックポイント分子、例えばＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－Ｌ２、ＣＤ８０、ＣＤ８６、Ｂ７－Ｈ３、Ｂ７－Ｈ４、ＨＶＥＭ、アデノシン、ＧＡＬ９、ＶＩＳＴＡ、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＰＶＲＬ２、ＣＴＬＡ－４、ＢＴＬＡ、ＫＩＲ、ＬＡＧ３、ＴＩＭ３、Ａ２ａＲ、ＣＤ２４４／２Ｂ４、ＣＤ１６０、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ－１、ＰＶＲＩＧ／ＣＤ１１２Ｒ；代謝酵素、例えばアルギナーゼ、インドールアミン２，３－ジオキシゲナーゼ（ＩＤＯ）；免疫抑制性サイトカイン、例えばＩＬ－１０、ＩＬ－４、ＩＬ－１ＲＡ、ＩＬ－３５；T_{reg}細胞、またはそれらのあらゆる組合せが挙げられる。

【０１７２】

免疫抑制成分の阻害剤は、化合物、抗体、抗体断片もしくは融合ポリペプチド（例えば、Ｆｃ融合、例えばＣＴＬＡ４－ＦｃまたはＬＡＧ３－Ｆｃ）、アンチセンス分子、リボザイムもしくはＲＮＡｉ分子、または低分子量の有機分子であり得る。本明細書で開示された実施形態のいずれかでは、方法は、改変された免疫細胞を、以下の免疫抑制成分のいずれか１種の１種または複数の阻害剤と共に、単独で、またはあらゆる組合せで投与することを含んでいてもよい。

【０１７３】

ある特定の実施形態では、改変された免疫細胞は、ＰＤ－１阻害剤、例えばＰＤ－１特異的抗体またはその結合断片、例えばピディリズマブ、ニボルマブ（キイトルーダ、以前はＭＤＸ－１１０６）、ペンブロリズマブ（オプジーボ、以前はＭＫ－３４７５）、ＭＥＤＩ０６８０（以前はＡＭＰ－５１４）、ＡＭＰ－２２４、ＢＭＳ－９３６５５８またはそれらのあらゆる組合せと組み合わせて使用される。

【０１７４】

ある特定の実施形態では、改変された免疫細胞は、ＰＤ－Ｌ１特異的抗体またはその結合断片、例えばＢＭＳ－９３６５５９、デュルバルマブ（ＭＥＤＩ４７３６）、アテゾリズマブ（ＲＧ７４４６）、アベルマブ（ＭＳＢ００１０７１８Ｃ）、ＭＰＤＬ３２８０Ａ、またはそれらのあらゆる組合せと組み合わせて使用される。

【０１７５】

ある特定の実施形態では、改変された免疫細胞は、ＬＡＧ３阻害剤、例えばＬＡＧ５２５、ＩＭＰ３２１、ＩＭＰ７０１、９Ｈ１２、ＢＭＳ－９８６０１６、またはそれらのあらゆる組合せと組み合わせて使用される。

【０１７６】

ある特定の実施形態では、改変された免疫細胞は、ＣＴＬＡ４の阻害剤と組み合わせて使用される。特定の実施形態では、改変された免疫細胞は、ＣＴＬＡ４特異的抗体またはその結合断片、例えばイピリムマブ、トレメリムマブ、ＣＴＬＡ４－Ｉｇ融合タンパク質（例えば、アバタセプト、ベラタセプト）、またはそれらのあらゆる組合せと組み合わせて使用される。

【０１７７】

ある特定の実施形態では、改変された免疫細胞は、Ｂ７－Ｈ３特異的抗体またはその結合断片、例えばエノブリツズマブ（ｅｎｏｂｌｉｔｕｚｕｍａｂ）（ＭＧＡ２７１）、３７６．９６、またはその両方と組み合わせて使用される。

【０１７８】

ある特定の実施形態では、改変された免疫細胞は、Ｂ７－Ｈ４特異的抗体またはその結合断片、例えば、例えば、Ｄａｎｇａｊ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．７３：４８２０，２０１３に記載されているような、ｓｃＦｖまたはその融合タンパク質、加えて米国特許第９，５７４，０００号ならびにＰＣＴ特許公報第ＷＯ２０１６／４０７２４号および同第ＷＯ２０１３／０２５７７９号に記載されているものと組み合わせて使用される。

【０１７９】

一部の実施形態では、改変された免疫細胞は、ＣＤ２４４の阻害剤と組み合わせて使用される。

【０１８０】

ある特定の実施形態では、改変された免疫細胞は、ＢＬＴＡ、ＨＶＥＭ、ＣＤ１６０の阻害剤、またはそれらのあらゆる組合せと組み合わせて使用される。抗ＣＤ－１６０抗体は、例えば、ＰＣＴ公報第ＷＯ２０１０／０８４１５８号に記載されている。

【０１８１】

さらなる実施形態では、改変された免疫細胞は、ＴＩＭ３の阻害剤と組み合わせて使用される。

【０１８２】

よりさらなる実施形態では、改変された免疫細胞は、Ｇａｌ９の阻害剤と組み合わせて使用される。

【０１８３】

ある特定の実施形態では、改変された免疫細胞は、アデノシンシグナル伝達の阻害剤、例えばデコイアデノシン受容体と組み合わせて使用される。

【０１８４】

ある特定の実施形態では、改変された免疫細胞は、Ａ２ａＲの阻害剤と組み合わせて使用される。

【０１８５】

ある特定の実施形態では、改変された免疫細胞は、ＫＩＲの阻害剤、例えばリリルマブ（ｌｉｒｉｌｕｍａｂ）（ＢＭＳ－９８６０１５）と組み合わせて使用される。

【０１８６】

ある特定の実施形態では、改変された免疫細胞は、阻害性サイトカイン（典型的には、ＴＧＦβ以外のサイトカイン）またはＴｒｅｇの発生または活性の阻害剤と組み合わせて使用される。

【０１８７】

ある特定の実施形態では、改変された免疫細胞は、ＩＤＯ阻害剤、例えばレボ－１－メチルトリプトファン、エパカドスタット（ＩＮＣＢ０２４３６０；Ｌｉｕ ｅｔ ａｌ．，Ｂｌｏｏｄ １１５：３５２０－３０，２０１０）、エブセレン（Ｔｅｒｅｎｔｉｓ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｃｈｅｍ．４９：５９１－６００，２０１０）、インドキシモド、ＮＬＧ９１９（Ｍａｕｔｉｎｏ ｅｔ ａｌ．，Ａｍｅｒｉｃａｎ Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ ｆｏｒ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ １０４ｔｈ Ａｎｎｕａｌ Ｍｅｅｔｉｎｇ ２０１３；Ａｐｒ ６－１０，２０１３）、１－メチル－トリプトファン（１－ＭＴ）－チラパザミン、またはそれらのあらゆる組合せと組み合わせて使用される。

【０１８８】

ある特定の実施形態では、改変された免疫細胞は、アルギナーゼ阻害剤、例えばＮ（オメガ）－ニトロ－Ｌ－アルギニンメチルエステル（Ｌ－ＮＡＭＥ）、Ｎ－オメガ－ヒドロキシ－ノル－ｌ－アルギニン（ノル－ＮＯＨＡ）、Ｌ－ＮＯＨＡ、２（Ｓ）－アミノ－６

－ボロノヘキサン酸（ＡＢＨ）、Ｓ－（２－ボロノエチル）－Ｌ－システイン（ＢＥＣ）、またはそれらのあらゆる組合せと組み合わせて使用される。

【０１８９】

ある特定の実施形態では、改変された免疫細胞は、ＶＩＳＴＡの阻害剤、例えばＣＡ－１７０（Ｃｕｒｉｓ、Ｌｅｘｉｎｇｔｏｎ、ＭＡ）と組み合わせて使用される。

【０１９０】

ある特定の実施形態では、改変された免疫細胞は、ＬＡＩＲ１阻害剤と組み合わせて使用される。

【０１９１】

ある特定の実施形態では、改変された免疫細胞は、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡＣＡＭ－３、ＣＥＡＣＡＭ－５の阻害剤、またはそれらのあらゆる組合せと組み合わせて使用される。

【０１９２】

ある特定の実施形態では、改変された免疫細胞は、刺激性免疫チェックポイント分子の活性を増加させる（すなわち、アゴニストである）薬剤と組み合わせて使用される。例えば、改変された免疫細胞は、ＣＤ１３７（４－１ＢＢ）アゴニスト（例えば、ウレルマブなど）、ＣＤ１３４（ＯＸ－４０）アゴニスト（例えば、ＭＥＤＩ６４６９、ＭＥＤＩ６３８３、またはＭＥＤＩ０５６２など）、レナリドマイド、ポマリドマイド、ＣＤ２７アゴニスト（例えば、ＣＤＸ－１１２７など）、ＣＤ２８アゴニスト（例えば、ＴＧＮ１４１２、ＣＤ８０、またはＣＤ８６など）、ＣＤ４０アゴニスト（例えば、ＣＰ－８７０、８９３、ｒｈｕＣＤ４０Ｌ、またはＳＧＮ－４０など）、ＣＤ１２２アゴニスト（例えば、ＩＬ－２など）、ＧＩＴＲのアゴニスト（例えば、ＰＣＴ特許公報第ＷＯ２０１６／０５４６３８号に記載されるヒト化モノクローナル抗体など）、ＩＣＯＳ（ＣＤ２７８）のアゴニスト（例えば、ＧＳＫ３３５９６０９、ｍＡｂ８８．２、ＪＴＸ－２０１１、Ｉｃｏｓ１４５－１、またはＩｃｏｓ３１４－８など）、またはそれらのあらゆる組合せと組み合わせて使用することができる。本明細書で開示された実施形態のいずれかでは、方法は、改変された免疫細胞を、単独の、またはあらゆる組合せの、前述したもののいずれかなどの刺激性免疫チェックポイント分子の１種または複数のアゴニストと共に投与することを含んでいてもよい。

【０１９３】

他の実施形態では、本開示の方法は、標的化されるがん細胞によって発現されるがん抗原に特異的な抗体または抗原結合断片；化学療法剤；外科手術；放射線療法処置；サイトカイン；ＲＮＡ干渉療法の１つまたは複数、またはそれらのあらゆる組合せを含む二次療法を投与することをさらに含む。

【０１９４】

がん療法において有用な例示的なモノクローナル抗体としては、例えば、Ｇａｌｌｕｚｚｉ　ｅｔ　ａｌ．，　Ｏｎｃｏｔａｒｇｅｔ　５（２４）：１２４７２－１２５０８（２０１４）（そこに記載の抗体は、それら全体が参照により本明細書に組み込まれる）に記載されるモノクローナル抗体が挙げられる。

【０１９５】

ある特定の実施形態では、併用療法の方法は、改変された免疫細胞を投与すること、および被験体に放射線処置または外科手術をさらに施すことを含む。放射線療法としては、Ｘ線療法、例えばガンマ放射線照射、および放射線医薬療法が挙げられる。所与のがんまたは非炎症性固形腫瘍を処置するのに適切な手術および外科的技術を、本開示の改変された免疫細胞と組み合わせて被験体において使用することができる。

【０１９６】

ある特定の実施形態では、併用療法の方法は、改変された免疫細胞および化学療法剤を被験体に投与することを含む。化学療法剤としては、これらに限定されないが、クロマチン機能の阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤、微小管阻害薬、ＤＮＡ傷害剤、代謝拮抗物質（例えば葉酸拮抗剤、ピリミジンアナログ、プリンアナログ、および糖修飾されたアナロ

グ）、ＤＮＡ合成阻害剤、ＤＮＡ相互作用剤（例えばインターカレート剤）、およびＤＮＡ修復阻害剤が挙げられる。例示的な化学療法剤としては、これらに限定されないが、以下の群：代謝拮抗物質／抗がん剤、例えばピリミジンアナログ（５－フルオロウラシル、フロクスウリジン、カペシタビン、ゲムシタビンおよびシタラビン）およびプリンアナログ、葉酸拮抗剤および関連の阻害剤（メルカプトプリン、チオグアニン、ペントスタチンおよび２－クロロデオキシアデノシン（クラドリビン））；抗増殖剤／抗有糸分裂剤、例えば、ビンカアルカロイド（ビンブラスチン、ビンクリスチン、およびビノレルビン）、微小管破壊剤、例えばタキサン（パクリタキセル、ドセタキセル）、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ノコダゾール、エポチロンおよびナベルビン、エピジポドフィロトキシン（エトポシド、テニポシド）、ＤＮＡ傷害剤（アクチノマイシン、アムサクリン、アントラサイクリン、ブレオマイシン、ブスルファン、カンプトテシン、カルボプラチン、クロラムブシル、シスプラチン、シクロホスファミド、シトキサン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、ヘキサメチルメラミンオキサリプラチン、イホスファミド、メルファラン、メクロレタミン（ｍｅｒｃｈｌｏｒｅｈｔａｍｉｎｅ）、マイトマイシン、ミトキサントロン、ニトロソウレア、プリカマイシン、プロカルバジン、タキソール、タキソテール、テモゾロミド（ｔｅｍｏｚｏｌａｍｉｄｅ）、テニポシド、トリエチレンチオホスホルアミドおよびエトポシド（ＶＰ１６））など；抗生物質、例えばダクチノマイシン（アクチノマイシンＤ）、ダウノルビシン、ドキソルビシン（アドリアマイシン）、イダルビシン、アントラサイクリン、ミトキサントロン、ブレオマイシン、プリカマイシン（ミトラマイシン）およびマイトマイシン；酵素（Ｌ－アスパラギンを全身代謝し、それ自体のアスパラギンを合成する能力を有さない細胞を枯渇させるＬ－アスパラギナーゼ）；抗血小板剤；抗増殖剤／抗有糸分裂性アルキル化剤、例えばナイトロジェンマスタード（メクロレタミン、シクロホスファミドおよびアナログ、メルファラン、クロラムブシル）、エチレンイミンおよびメチルメラミン（ヘキサメチルメラミンおよびチオテパ）、アルキルスルホネートであるブスルファン、ニトロソウレア（カルムスチン（ＢＣＮＵ）およびアナログ、ストレプトゾシン）、トリアゼン類（ｔｒａｚｅｎｅｓ）であるダカルバジン（ｄａｃａｒｂａｚｉｎｉｎｅ）（ＤＴＩＣ）；抗増殖性／抗有糸分裂性の代謝拮抗物質、例えば葉酸アナログ（メトトレキセート）；白金配位錯体（シスプラチン、カルボプラチン）、プロカルバジン、ヒドロキシ尿素、ミトタン、アミノグルテチミド；ホルモン、ホルモンアナログ（エストロゲン、タモキシフェン、ゴセレリン、ビカルタミド、ニルタミド）およびアロマターゼ阻害剤（レトロゾール、アナストロゾール）；抗凝血剤（ヘパリン、合成ヘパリン塩および他のトロンビン阻害剤）；線維素溶解剤（例えば組織プラスミノゲン活性化因子、ストレプトキナーゼおよびウロキナーゼ）、アスピリン、ジピリダモール、チクロピジン、クロピドグレル、アブシキシマブ；抗遊走剤（ａｎｔｉｍｉｇｒａｔｏｒｙ　ａｇｅｎｔ）；抗分泌剤（ブレフェルジン（ｂｒｅｖｅｌｄｉｎ））；免疫抑制剤（シクロスポリン、タクロリムス（ＦＫ－５０６）、シロリムス（ラパマイシン）、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル）；抗血管新生化合物（ＴＮＰ４７０、ゲニステイン）および増殖因子阻害剤（血管内皮増殖因子（ＶＥＧＦ）阻害剤、線維芽細胞増殖因子（ＦＧＦ）阻害剤）；アンジオテンシン受容体ブロッカー；酸化窒素供与体；アンチセンスオリゴヌクレオチド；抗体（トラスツズマブ、リツキシマブ）；キメラ抗原受容体；細胞周期阻害剤および分化誘導物質（トレチノイン）；ｍＴＯＲ阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤（ドキソルビシン（アドリアマイシン）、アムサクリン、カンプトテシン、ダウノルビシン、ダクチノマイシン、エニポシド（ｅｎｉｐｏｓｉｄｅ）、エピルビシン、エトポシド、イダルビシン、イリノテカン（ＣＰＴ－１１）およびミトキサントロン、トポテカン、イリノテカン）、コルチコステロイド（コルチゾン、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン（ｍｅｔｈｙｌｐｅｄｎｉｓｏｌｏｎｅ）、プレドニゾン、およびプレドニゾロン（ｐｒｅｎｉｓｏｌｏｎｅ））；増殖因子シグナル伝達キナーゼ阻害剤；ミトコンドリア機能不全誘導物質（ｍｉｔｏｃｈｏｎｄｒｉａｌ　ｄｙｓｆｕｎｃｔｉｏｎ　ｉｎｄｕｃｅｒ）、コレラ毒素、リシン、Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ外毒素、Ｂｏｒｄｅｔｅｌｌａ　ｐｅｒｔｕｓｓｉｓのアデ

ニル酸シクラーゼ毒素、またはジフテリア毒素などの毒素、およびカスパーゼ活性化剤；ならびにクロマチン破壊剤が挙げられる。

【０１９７】

サイトカインは、抗がん活性に対する宿主免疫応答を操作するのに使用することができる。例えば、Ｆｌｏｒｏｓ ａｎｄ Ｔａｒｈｉｎｉ，Ｓｅｍｉｎ．Ｏｎｃｏｌ．４２：５３９，２０１５を参照されたい。抗がんまたは抗腫瘍応答を促進するのに有用なサイトカインとしては、例えば、単独の、またはあらゆる組合せでの、ＩＦＮ－α、ＩＬ－２、ＩＬ－３、ＩＬ－４、ＩＬ－１０、ＩＬ－１２、ＩＬ－１３、ＩＬ－１５、ＩＬ－１６、ＩＬ－１７、ＩＬ－１８、ＩＬ－２１、ＩＬ－２４、およびＧＭ－ＣＳＦが挙げられる。

【０１９８】

別のがん療法アプローチは、がん細胞による成長、維持、増殖、および免疫回避に必要な癌遺伝子および他の遺伝子の発現を低減することを含む。ＲＮＡ干渉、および特にマイクロＲＮＡ（ｍｉＲＮＡ）阻害的低分子ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）の使用は、がん遺伝子の発現をノックダウンするためのアプローチを提供する。例えば、Ｌａｒｓｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｔｒｅａｔ．Ｒｅｖ．１６：１２８，２０１７を参照されたい。

【０１９９】

本明細書で開示された実施形態のいずれかでは、治療剤（例えば、改変された免疫細胞、免疫抑制成分の阻害剤、刺激性免疫チェックポイント分子のアゴニスト、化学療法剤、放射線療法、外科手術、サイトカイン、または阻害性ＲＮＡ）のいずれかは、処置経過にわたり、１回で投与してもよいし、または１回より多く被験体に投与してもよく、組合せの形態の場合、あらゆる順番で（例えば、同時に、並行して、またはあらゆる順序で）、またはあらゆる組合せで被験体に投与してもよい。組成物の適切な用量、好適な持続時間、および投与の頻度は、患者の状態；腫瘍またはがんのサイズ、タイプ、伝播、成長、および重症度；活性成分の特定の形態；ならびに投与方法のような要因によって決定されると予想される。

【０２００】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載される改変された免疫細胞の複数の用量が被験体に投与され、これは、約２から約４週間の投与間の間隔で投与されてもよい。さらなる実施形態では、サイトカイン（例えば、ＩＬ－２、ＩＬ－１５、ＩＬ－２１）は、逐次的に投与され、ただしサイトカイン投与の前に、被験体には組換え宿主細胞が少なくとも３回または４回投与された。ある特定の実施形態では、サイトカインは、宿主細胞と同時に投与される。ある特定の実施形態では、サイトカインは、皮下に投与される。

【０２０１】

よりさらなる実施形態では、処置されている被験体は、免疫抑制療法、例えばカルシニューリン阻害剤、コルチコステロイド、微小管阻害剤、低用量のミコフェノール酸プロドラッグ、またはそれらのあらゆる組合せをさらに受けている。よりさらなる実施形態では、処置されている被験体は、骨髄非破壊的または骨髄破壊的な造血細胞移植を受けたことがあり、この場合、処置は、骨髄非破壊的な造血細胞移植の少なくとも２ヶ月後から少なくとも３ヶ月後に施され得る。

【０２０２】

有効量の治療または医薬組成物は、投薬のとき、および必要な期間にわたり、本明細書に記載されるような所望の臨床結果または有益な処置を達成するのに十分な量を指す。有効量は、１つまたは複数の投与で送達することができる。投与が、疾患または疾患状態を有することがすでにわかっているかまたは確認された被験体に対する場合、用語「治療量」は、処置に関して使用することができ、それに対して「予防有効量」は、疾患または疾患状態（例えば、再発）を発症しやすいかまたはそのリスクがある被験体に、防止的な過程として有効量を投与することを述べるのに使用することができる。

【実施例】

【０２０３】
（実施例１）
サイクリンＡ１　ＴＣＲ
ヒトサイクリンＡ１アイソフォーム３タンパク質配列（配列番号４）は、サイクリンＡ１アイソフォームのなかでも最も保存されたものであり、これを、標的化されたエピトープががんによって発現される機会を最大化するために選択した。ＣＣＮＡ１タンパク質配列全体にわたる、あらゆる可能なＭＨＣ－Ｉエピトープを網羅するように設計されたオーバーラップするペプチドのライブラリーでドナーＣＤ８＋Ｔ細胞を刺激することによって、サイクリンＡ１特異的ＴＣＲを発見した。約３回のペプチド刺激の後、完全なペプチドライブラリーに対して反応性Ｔ細胞が観察された場合、最小のペプチドエピトープおよび提示するＨＬＡ対立遺伝子を、個々のペプチドおよび目的の単一のＨＬＡ対立遺伝子を発現する細胞系でスクリーニングすることによって決定した（図１を参照）。
【０２０４】
数種の異なるＨＬＡ－Ａ２＋ドナー細胞の３回の刺激の後に、サイクリンＡ１（２２７～２３５）特異的Ｔ細胞応答が検出された。抗原特異的な応答を、ＨＬＡ－Ａ２／サイクリンＡ１（２２７～２３５）の蛍光標識多量体で標識することによって検出した（図２の第１の列）。Ｔ細胞を、サイクリンＡ１に加えて、陰性対照としてＨＬＡ－Ａ１（図２の第２の列）またはＨＬＡ－Ａ２（図２の第３の列）を発現するように形質導入された７２１．２２１白血病細胞系と共にインキュベートすることによって、ＨＬＡ拘束およびエフェクター機能を確認した。遊離ペプチドを陽性対照としてＴ細胞に添加した（図２の第４の列）。ゴルジ阻害剤の存在下における４時間の共インキュベーションの後、Ｔ細胞を固定し、透過化し、その後、抗ＩＦＮγ抗体で標識し、フローサイトメトリーによって分析した。Ｔ細胞系のうち数種が、遊離ペプチドと、腫瘍抗原とＨＬＡ対立遺伝子との正しい組合せを発現する細胞系によって提示された天然にプロセシングされたペプチドの両方に応答して、抗原特異性（四量体結合による）に加えてエフェクター機能を実証した。
【０２０５】
さらなる分析のための最大の親和性のＴＣＲを選択するために、ＨＬＡ－Ａ２／サイクリンＡ１（２２７～２３５）特異的Ｔ細胞系を、それらの四量体結合親和性によってランク付けした。約１５０種の異なるＴ細胞系またはクローンを、一連の別個の実験で、１２人の異なるドナーから生成した。図３Ａ～３Ｂに、これらのサブセットを示す。Ｔ細胞を慎重に数え、各Ｔ細胞系からの等しい数のＴ細胞を、減少する濃度のＨＬＡ－Ａ２／サイクリンＡ１（２２７～２３５）の蛍光標識多量体で標識した。各系の多量体染色の平均蛍光強度を、四量体濃度に対してプロットした（図３Ａ）。このグラフから、線形回帰分析を実行して最大結合係数を決定し、これを生データに適用して、各系の相対解離定数（Ｋｄ）、すなわち最大結合の５０％を提供する四量体濃度を得た。これらの値は、ＴＣＲ親和性に対して反比例しており、最も低いＫｄは最も高い予測された親和性に対応した（図３Ｂ）。試験された異なるドナーおよびＴ細胞系間で、ＭＨＣ－ペプチド多量体に対する親和性は様々に異なっていた。ＲＡＣＥ　ＰＣＲ、ＴＣＲシーケンシングおよびレンチウイルスＴＣＲ遺伝子移入ベクターの生成のために、１０種の最良の候補を選択した。
【０２０６】
図４は、どのように高親和性ＴＣＲを有すると予測された高アビディティの抗原特異的Ｔ細胞系からのＴＣＲを単離し、同定し、ドナーＣＤ８＋Ｔ細胞中で発現させ、そこでそれらを機能的に比較したかの概略図を示す。試験された１０種のＨＬＡ－Ａ２／サイクリンＡ１（２２７～２３５）特異的ＴＣＲのなかでも、５種がレンチウイルスベクターにうまくクローニングされ、ＣＤ８＋Ｔ細胞中で発現され、ＭＨＣ－ＣＣＮＡ１ペプチド多量体に結合した。以前に生成したＨＬＡ－Ａ２／サイクリンＡ１（２２７～２３５）特異的ＴＣＲ＃４を比較のために含め、２つの他のＴＣＲ、すなわちＨＬＡ－Ａ２／サイクリンＡ１（３４１～３５１）に特異的なＴＣＲ、ＴＣＲ＃７、およびＨＬＡ－Ａ２／サイクリンＡ１（３７０～３７９）に特異的なＴＣＲ、ＴＣＲ＃８もクローニングして、発現させ、試験した。うまく形質導入されたＣＤ８＋Ｔ細胞を関連するＭＨＣ－ペプチド多量体を

用いて選別し、拡大増殖させ、その後、機能アッセイを実行した。表１に、ＣＤＲ３配列、およびＴ細胞受容体αおよびβ遺伝子の使用を提供する。

表１．　サイクリンＡ１特異的ＴＣＲ

【表１】

TCR名	TCRα (TRA) 遺伝子	Vα CDR3	TCRβ (TRB) 遺伝子	Vβ CDR3
5	TRAV30*01 J20*01	CGTEEANDYKLSF (配列番号 :5)	TRBV9*01 J2-7*01	CASSVGQGSSYEQYF (配列番号 :6)
9	TRAV10*01 J34*01	CVVWGGDTDKLIF (配列番号 :7)	TRBV2*01 J1-6*01	CAILDGEGSPLHF (配列番号 :8)
6	TRAV24*01 J20*01	CALGPYNDYKLSF (配列番号 :9)	TRBV6-6*01 J2-2*01	CASSDRSNTGELFF (配列番号 :10)
1	TRAV21*01 J12*01	CAVEGDSSYKLIF (配列番号 :11)	TRBV5-6*01 J2-5*01	CASSFFSQETQYF (SEQ ID NO:12)
2	TRAV21*02 J26*01	CAVIGEQNFVF (配列番号 :13)	TRBV7-3*01 J2-6*01	CASSLSGLGSGANVLTF (配列番号 :14)
3	TRAV12-2*02 J13*02	CAVDSGGYQKVTF (配列番号 :15)	TRBV7-3*01 J1-1*01	CASSLNMNTEAFF (配列番号 :16)
10	TRAV17*01 J53*01	CATDESSNYKLTF (配列番号 :17)	TRBV7-3*01 J1-1*01	CASSLNMNTEAFF (配列番号 :18)
4	TRAV17*01 J48*01	CATDAWESNFGNEKLTF (配列番号 :19)	TRBV7-2*01 J2-7*01	CASSLVVGSYEQYF (配列番号 :20)
7	TRAV24*01 J49*01	CAYLGAGNQFYF (配列番号 :21)	TRBV19*01 J1-2*01	CASSLNRGRYGYTF (配列番号 :22)
8	TRAV19*01 J6*01	CALSELASGGSYIPTF (配列番号 :23)	TRBV5-6*01 J2-3*01	CASSFRLAGGPSTDTQYF (配列番号 :24)
11	TRAV10*01 J34*01	CVVWGGDTDKLIF (配列番号 :7)	TRBV10-2*01 J2-7*01	CASSDGGGQYF (配列番号 :189)

【０２０７】

ＴＣＲ＃５、９、６、１、２、３、１０、１１、および４は、ＨＬＡ＊０２：０１と複合体化したサイクリンＡ１（２２７～２３５）ＦＬＤＲＦＬＳＣＭペプチド（配列番号１）に特異的である。ＴＣＲ＃７は、ＨＬＡ＊０２：０１と複合体化したサイクリンＡ１（３４１～３５１）ＳＬＩＡＡＡＡＦＣＬＡ（配列番号２）に特異的である。ＴＣＲ＃８は、ＨＬＡ＊０２：０１と複合体化したサイクリンＡ１（３７０～３７９）に特異的である。

【０２０８】

最初にＴ細胞を、ゴルジ阻害剤の存在下で異なる濃度のその特異的なペプチドリガンドと共に４時間インキュベートし、その後、Ｔ細胞を固定し、透過化し、フローサイトメトリーによる分析のために抗ＩＦＮγ抗体で標識した（図５Ａ）。次いで、ＴＣＲによって形質導入されたＴ細胞の細胞傷害機能を、Ｔ細胞を、ＨＬＡ－Ａ２＋サイクリンＡ１＋ＫＣＬ２２白血病細胞標的と共に異なる比率で共インキュベートすることによって試験した。標的を蛍光色素で標識し、抗原陰性対照細胞と等しい比率で混合した（図５Ｂ）。６時間のインキュベーションの最後に、残存する標識された標的の頻度（対照細胞に対する）をフローサイトメトリーによって決定し、このデータから抗原特異的な死滅の％を計算した。ＨＬＡ－Ａ２への異なるペプチドエピトープの結合強度およびこれらのエピトープが全長タンパク質のプロテオソーム（ｐｒｏｔｅｏｓｏｍａｌ）のプロセシングに起因する

可能性を、数々のオープンアクセスオンラインアルゴリズムを使用して予測した（図５Ｃ）。第２の細胞傷害アッセイを図５Ｂに記載の通りに実行したが、ここではペプチドがローディングされたＴ２標的細胞、ＨＬＡ－Ａ２＋サイクリンＡ１＋ＡＭＬ細胞系（ＭＬ１）およびＨＬＡ－Ａ２＋サイクリンＡ１＋初代ＡＭＬ試料を死滅させる、最も有望なサイクリンＡ１（２２７～２３５）特異的ＴＣＲ（＃３）の能力を比較した（図５Ｄ）。死滅の特異性に関して制御するために、別個のウェル中で、形質導入されていないＴ細胞を、同じ標的と共にインキュベートした。

【０２０９】

図５Ａは、低用量の遊離ペプチドで刺激した場合、ペプチド３４１および３７０を認識するＴＣＲは、２２７特異的ＴＣＲより優れていることを示す。図５Ｂは、標的細胞を使用する死滅アッセイを示し、ここで標的細胞は、サイクリンＡ１タンパク質を内因的に発現し、これをプロテオソーム（ｐｒｏｔｅｏｓｏｍａｌｌｙ）によってプロセシングし、ＭＨＣ分子上にローディングし、Ｔ細胞によって認識させるために細胞表面に輸送するものであり、それによれば、２２７特異的ＴＣＲの少なくとも１つによる優れた死滅が示される。これは、２２７ペプチドは、他のエピトープより効率的に腫瘍細胞系によってプロセシングされ得るが、３４１および３７０は、溶液中でより安定な場合もあり、または遊離リガンドとして導入されると、ＭＨＣにより強く結合する場合もあり、結果として優れたＴ細胞の機能がもたらされることを示す。図５Ｃは、ペプチド３７０は実際に、ペプチド２２７より強くＨＬＡ－Ａ２に結合するが、２２７は、細胞の一般的なプロテオソーム（ｐｒｏｔｅｏｓｏｍａｌ）のプロセシング機構によって切断されると予測される３つのＣＣＮＡ１ペプチドのうちの唯一のものであることを示唆する一部のバイオインフォマティクスデータがあることを示す。この情報は、ペプチド２２７ががん療法のための優れた標的であることを支持するものである。図５Ｄは、腫瘍細胞の表面上のペプチド濃度が、ペプチドローディングの場合における濃度よりかなり低い可能性があるという事実にもかかわらず、最良の性能を示す２２７　ＴＣＲ候補が、ペプチドがローディングされた標的細胞、サイクリンＡ１を発現するＡＭＬ細胞系および初代ＡＭＬ試料を、ほぼ同様によく死滅させることができることを示す。

【０２１０】

サイクリンＡ１タンパク質配列は、ヒトおよびマウスならびにその両方において高度に保存されており、またマウスおよびヒトは共に、肺および脳において低いレベルのＣＣＮＡ１　ｍＲＮＡ発現を呈示する（ｑＰＣＲにより）ので、マウスは、ｉｎ　ｖｉｖｏにおけるサイクリンＡ１特異的ＴＣＲの安全性を試験するための優れたモデルである。マウスにおいてヒトＨＬＡ＊Ａ０２：０１拘束性ＴＣＲがそれらの同族の抗原を認識するために、ＨＬＡ＊Ａ０：０１２分子を発現するように遺伝子操作されたトランスジェニックマウスが、ｉｎ　ｖｉｖｏでの試験に使用される。したがってヒトＴＣＲ可変ドメインは、ペプチドおよび提示するＭＨＣ分子の両方を認識するそれらの能力を維持する。マウスＴ細胞の表面上でのヒトＴＣＲの有効な発現のために、ヒトＴＣＲのヒトＴＣＲ定常ドメインの代わりにマウスＴＣＲ定常ドメインを操作することにより、マウス細胞において正常に機能させた（図６を参照）。

【０２１１】

上述した様々な実施形態を組み合わせて、さらなる実施形態を提供することができる。本明細書で言及された、および／または出願データシートで列挙された、米国特許、米国特許出願公開、米国特許出願、外国特許、外国特許出願および特許以外の刊行物の全ては、２０１８年２月１２日に出願された米国仮特許出願第６２／６２９，６４８号、２０１８年２月１３日に出願された米国仮特許出願第６２／６３０，１９８号、および２０１８年５月４日に出願された米国仮特許出願第６２／６６７，２０７号を含めて、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。必要に応じて、様々な特許、出願および刊行物の概念が採用されるように実施形態の態様を改変して、よりさらなる実施形態を提供してもよい。

【０２１２】

上記の詳細な説明の観点から、これらおよび他の変化が実施形態になされてもよい。一般的に、以下の特許請求の範囲において、使用される用語は、明細書および特許請求の範囲に開示された具体的な実施形態に特許請求の範囲を限定すると解釈されるべきではないが、このような特許請求の範囲の権利が及ぶ均等物の全範囲と共に、あらゆる可能な実施形態を含むと解釈されるものとする。したがって、特許請求の範囲は本開示によって限定されない。

【図１】

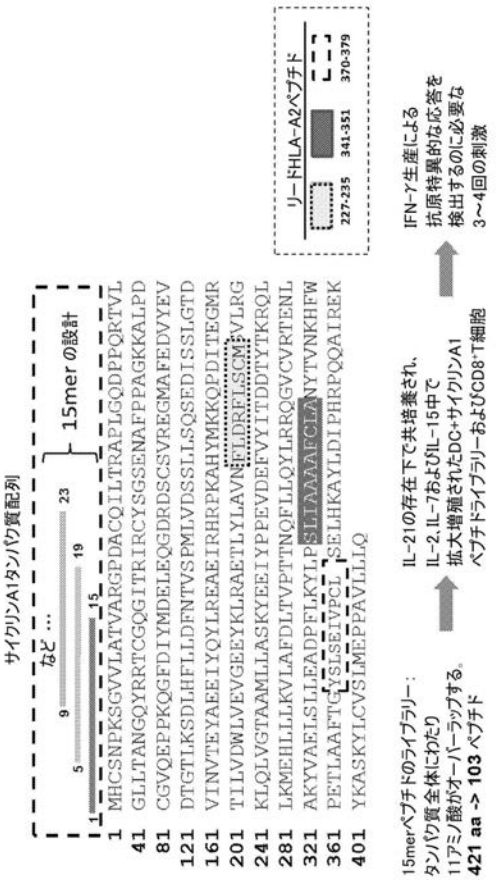


FIG. 1

【図２】

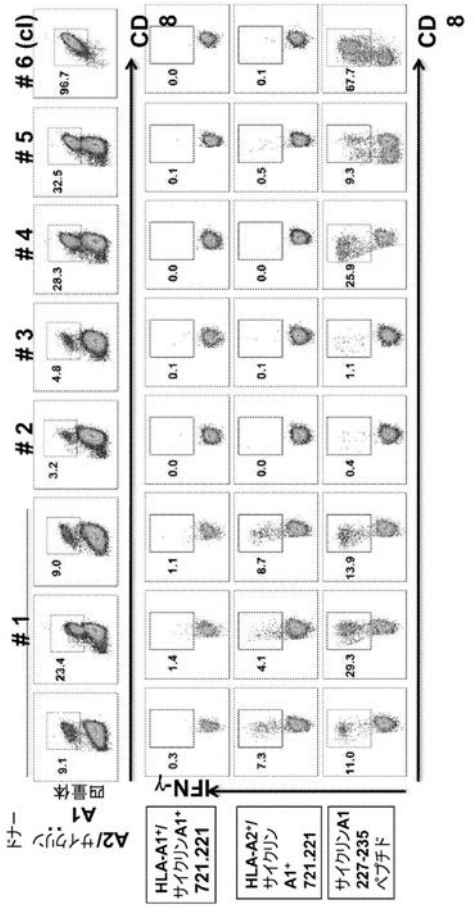


FIG. 2

【図３Ａ】

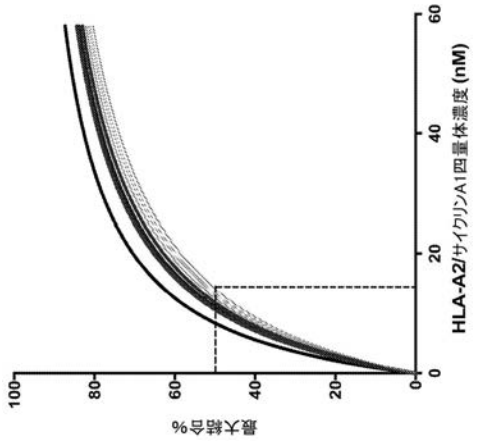


FIG. 3A

【図３Ｂ】

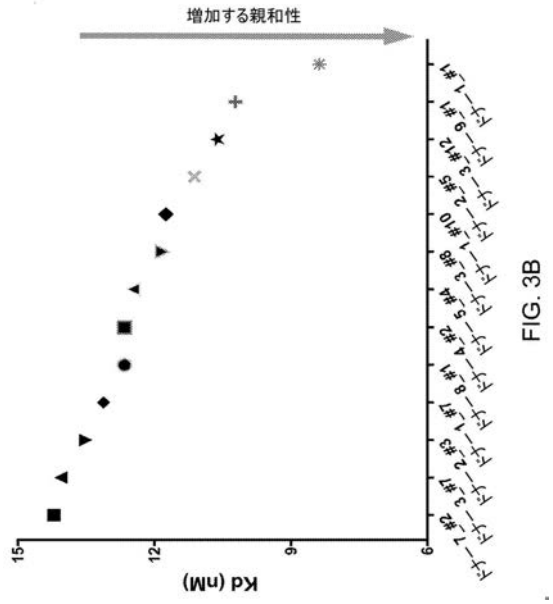


FIG. 3B

【図４】

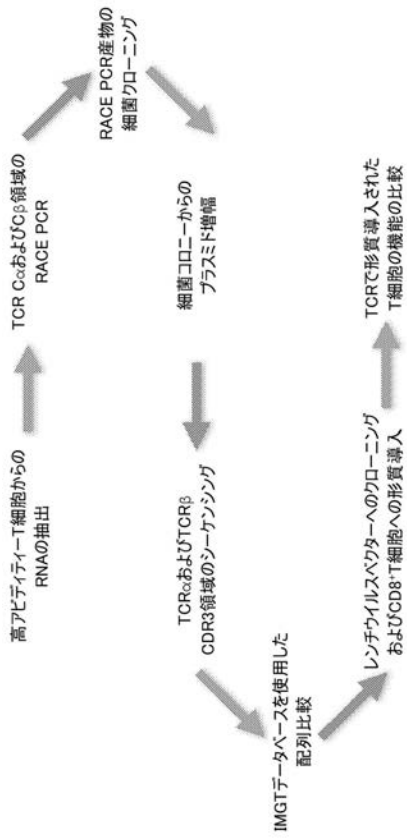


FIG. 4

【図５Ａ】

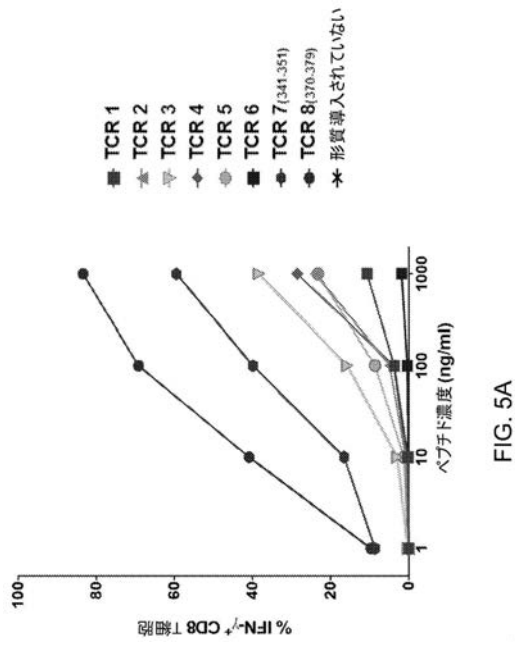


FIG. 5A

【図５Ｂ】

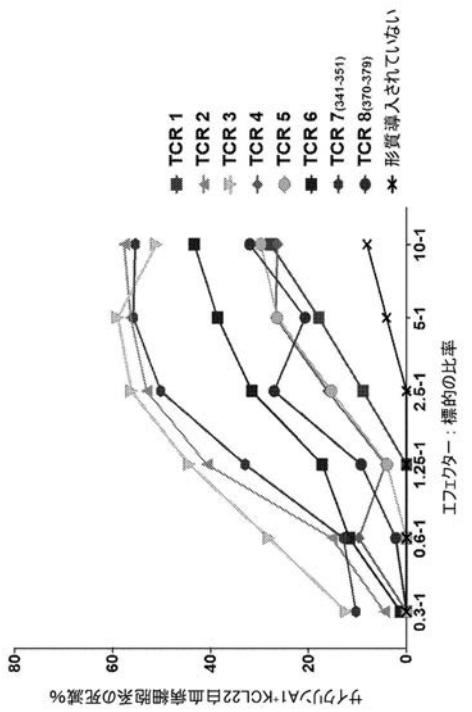


FIG. 5B

【図５Ｃ】

MHC結合およびプロテアソーム切断の予測

アルゴリズム スコア高→低	ペプチド 227-235	341-351	370-379
SYFPEITHI: 結合スコア	20	24	29
NetMHCpan 4.0: IC_{50} (nM)	32.5	74.7	13.1
IEDB: ANN IC_{50} (nM)	27.03	113.39	12.05
BiMAS: 解離半減期	79.89	NA	5.459
MAPPP: 切断の可能性	0.9560	0	0

* IC_{50}値<50nMは高い親和性とみなされ、<500nMは中程度の親和性とみなされ、<5000nMは低い親和性とみなされる。

FIG. 5C

【図５Ｄ】

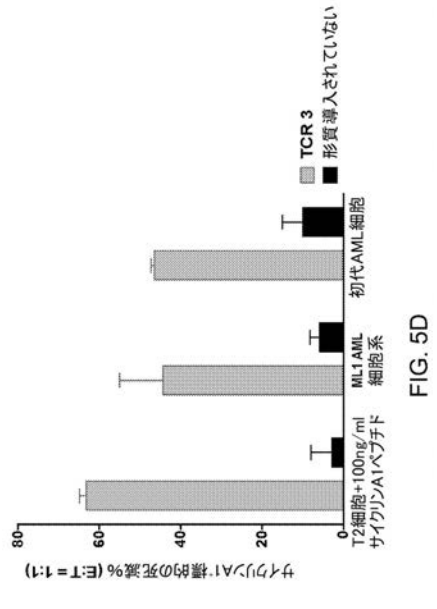


FIG. 5D

【図６】

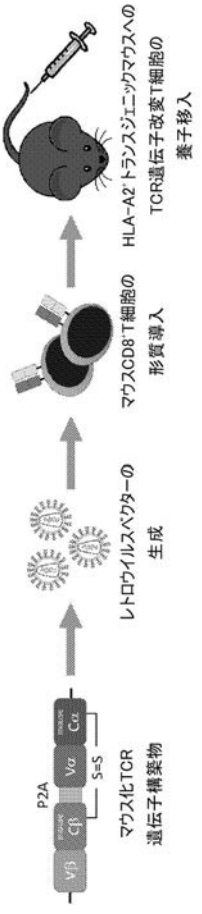


FIG. 6

【配列表】
2021512637000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2019/017708

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07K14/725 C12N5/0783 A61K39/00
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

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

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	RACHEL PERRET ET AL: "Expanding the scope of WT1- and cyclin A1-specific TCR gene therapy for AML and other cancers", THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY, vol. 196, no. Supplement 1, 1 May 2016 (2016-05-01), page 143.5, XP055591199, abstract --- WO 2013/071154 A1 (HUTCHINSON FRED CANCER RES [US]) 16 May 2013 (2013-05-16) abstract, p. 4 line 27 - p. 13 line 6, examples and claims --- -/--	1-82 1-82

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
23 May 2019	07/06/2019

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Hermann, Patrice

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2019/017708

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	SEBASTIAN OCHSENREITHER: "Cyclin-A1 represents a new immunogenic targetable antigen expressed in acute myeloid leukemia stem cells with characteristics of a cancer-testis antigen", BLOOD, vol. 119, no. 23, 23 April 2012 (2012-04-23), pages 5492-5501, XP055153945, DOI: 10.1182/blood-2011-07-365890 abstract, p. 3 third paragraph - p. 4 line 1, p. 5 last ful paragraph - p. 7 line 12 and discussion	1-82
A	WO 2017/158116 A1 (IMMATICS BIOTECHNOLOGIES GMBH [DE]) 21 September 2017 (2017-09-21) the whole document	1-82
A	WO 2017/046198 A1 (ADAPTIMMUNE LTD [GB]; IMMUNOCORE LTD [GB]) 23 March 2017 (2017-03-23) the whole document	1-82
A	THOMAS M SCHMITT ET AL: "Generation of higher affinity T cell receptors by antigen-driven differentiation of progenitor T cells in vitro", NATURE BIOTECHNOLOGY, vol. 35, no. 12, 6 November 2017 (2017-11-06), pages 1188-1195, XP055526131, New York ISSN: 1087-0156, DOI: 10.1038/nbt.4004 the whole document	1-82

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2019/017708

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2013071154 A1	16-05-2013	AU 2012335073 A1	26-06-2014
		AU 2017206216 A1	03-08-2017
		BR 112014011417 A2	30-05-2017
		CA 2855358 A1	16-05-2013
		CN 104080797 A	01-10-2014
		CN 107011426 A	04-08-2017
		CN 107880101 A	06-04-2018
		EP 2776451 A1	17-09-2014
		ES 2687954 T3	30-10-2018
		HK 1201854 A1	11-09-2015
		JP 6368243 B2	08-08-2018
		JP 2014533950 A	18-12-2014
		JP 2017118885 A	06-07-2017
		KR 20140089576 A	15-07-2014
		MX 359234 B	20-09-2018
		NZ 624549 A	28-10-2016
		RU 2014123995 A	20-12-2015
		US 2014322253 A1	30-10-2014
		US 2019119326 A1	25-04-2019
		WO 2013071154 A1	16-05-2013
WO 2017158116 A1	21-09-2017	AU 2017235069 A1	04-10-2018
		BR 112018067989 A2	05-02-2019
		CA 3017419 A1	21-09-2017
		CN 108884143 A	23-11-2018
		CR 20180490 A	10-01-2019
		EA 201891759 A1	28-02-2019
		EP 3430037 A1	23-01-2019
		KR 20180122430 A	12-11-2018
		PE 1242019 A1	17-01-2019
		SG 11201807590S A	30-10-2018
		TW 201742873 A	16-12-2017
		US 2017312350 A1	02-11-2017
		WO 2017158116 A1	21-09-2017
WO 2017046198 A1	23-03-2017	CA 2998449 A1	23-03-2017
		CN 108699729 A	23-10-2018
		EP 3350360 A1	25-07-2018
		JP 2018527954 A	27-09-2018
		US 2019048058 A1	14-02-2019
		WO 2017046198 A1	23-03-2017

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI				テーマコード（参考）
C12N	***15/63***	***(2006.01)***	C12N	15/63		Z	
C12N	***15/867***	***(2006.01)***	C12N	15/867		Z	
C12N	***5/0783***	***(2010.01)***	C12N	5/0783			
C12N	***5/0784***	***(2010.01)***	C12N	5/0784			
A61K	***38/16***	***(2006.01)***	A61K	38/16			
A61K	***48/00***	***(2006.01)***	A61K	48/00			
A61P	***35/00***	***(2006.01)***	A61P	35/00			
A61P	***35/02***	***(2006.01)***	A61P	35/02			
A61P	***37/04***	***(2006.01)***	A61P	37/04			
A61P	***43/00***	***(2006.01)***	A61P	43/00	111		
A61K	***38/20***	***(2006.01)***	A61K	38/20			
A61K	***39/395***	***(2006.01)***	A61K	39/395		T	
A61K	***35/16***	***(2015.01)***	A61K	39/395		E	
C40B	*40/10*	*(2006.01)*	A61K	35/16		Z	
			C40B	40/10			

(31)優先権主張番号 62/667,207
(32)優先日 平成30年5月4日(2018.5.4)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT

(74)代理人 230113332
弁護士 山本 健策
(72)発明者 ペレット, レイチェル
アメリカ合衆国 ワシントン 98119, シアトル, 3アールディー アベニュー ウエスト 330, ユニット 540
(72)発明者 グリーンバーグ, フィリップ ディー.
アメリカ合衆国 ワシントン 98040, マーサー アイランド, エスイー 71エスティー ストリート 7400

Fターム(参考) 4B065 AA90X AB01 BA02 CA24 CA44
4C084 AA02 AA07 AA13 BA01 BA08 BA22 BA23 CA18 DA12 DA14
DB63 MA17 MA66 NA14 ZB091 ZB092 ZB261 ZB262 ZB271 ZB272
4C085 AA13 BB11 CC21 EE01 GG02
4C087 AA01 AA02 AA03 BB65 MA17 MA66 NA14 ZB09 ZB26 ZB27
4H045 AA10 BA10 BA15 BA16 BA41 CA40 CA41 EA20 FA74