【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第１部門第１区分
【発行日】令和1年10月31日(2019.10.31)

【公表番号】特表2018-531593(P2018-531593A)
【公表日】平成30年11月1日(2018.11.1)
【年通号数】公開・登録公報2018-042
【出願番号】特願2018-512912(P2018-512912)
【国際特許分類】
Ｃ１２Ｎ　5/10　(2006.01)
Ｃ０７Ｋ　14/705　(2006.01)
Ｃ１２Ｎ　15/12　(2006.01)
Ｃ１２Ｎ　15/62　(2006.01)
Ｃ１２Ｎ　15/09　(2006.01)
Ｃ０７Ｋ　14/725　(2006.01)
Ｃ４０Ｂ　40/02　(2006.01)
Ｃ１２Ｑ　1/04　(2006.01)
Ｃ１２Ｑ　1/6897　(2018.01)
Ｃ１２Ｎ　15/867　(2006.01)
Ｃ１２Ｑ　1/68　(2018.01)
【ＦＩ】
Ｃ１２Ｎ　5/10　ＺＮＡ
Ｃ０７Ｋ　14/705
Ｃ１２Ｎ　15/12
Ｃ１２Ｎ　15/62　Ｚ
Ｃ１２Ｎ　15/09　Ｚ
Ｃ０７Ｋ　14/725
Ｃ４０Ｂ　40/02
Ｃ１２Ｑ　1/04
Ｃ１２Ｑ　1/6897　Ｚ
Ｃ１２Ｎ　15/867　Ｚ
Ｃ１２Ｑ　1/68　Ｚ

【手続補正書】
【提出日】令和1年9月11日(2019.9.11)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
リンパ球由来の単離された細胞であって、該細胞は、組み換え共受容体又はその第一鎖をコードする第一のポリヌクレオチドを含み、
（ａ）該細胞は、ＣＤ３を発現するが、細胞表面上で内在性Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）を発現せず、場合により、ＣＤ３が内在性ＣＤ３又は組み換えＣＤ３であり、場合により、該細胞は、細胞表面上で組み換え共受容体又はその第一鎖を、場合により制御可能な様式で発現する、
（ｂ）リンパ球はインバリアントＮＫＴ（ｉＮＫＴ）細胞又は多様ＮＫＴ（ｄＮＫＴ）細胞であり、場合により、該細胞は、細胞表面上で組み換え共受容体又はその第一鎖を、場

合により、制御可能な様式で発現する、及び/又は
（ｃ）該細胞は、細胞表面上で、組み換え共受容体又はその第一鎖を、制御可能な様式で発現することができ、場合により、該細胞は、細胞表面上で、組み換え共受容体又はその第一鎖を発現する、
ここで、場合により、該細胞は細胞表面上で内在性共受容体を発現せず、場合により、該内在性又は組み換え共受容体がＣＤ８又はＣＤ４である、上記細胞。
【請求項２】
（ａ）該組み換え共受容体又はその第一鎖は、細胞外領域、膜貫通領域、及び細胞質内領域を含み、ここで細胞外領域は膜貫通領域に連結されており、膜貫通領域は細胞質内領域に連結されており、
場合により、該組み換え共受容体又はその第一鎖の細胞質内領域のアミノ酸配列が、リンパ球と同じ種由来の天然に存在する共受容体又はその第一鎖の対応する細胞質内領域のアミノ酸配列と、少なくとも９０％同一であり、場合により、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一であり、
場合により、該組み換え共受容体又はその第一鎖の膜貫通領域及び細胞質内領域のアミノ酸配列は全体で、リンパ球と同じ種由来の天然に存在する共受容体又はその第一鎖の対応する膜貫通領域及び細胞質内領域全体のアミノ酸配列と、少なくとも９０％同一であり、場合により、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一であり、
場合により、該組み換え共受容体又はその第一鎖の細胞外領域のアミノ酸配列が、リンパ球と異なる種由来の天然に存在する共受容体又はその第一鎖の対応する細胞外領域のアミノ酸配列と、少なくとも９０％同一であり、場合により、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一であり、
場合により、該リンパ球と異なる種由来の天然に存在する共受容体又はその第一鎖がヒトである、及び/又は
（ｂ）該組み換え共受容体の第二鎖をコードする第二のポリヌクレオチドをさらに含み、該第二鎖は、細胞外領域、膜貫通領域、及び細胞質内領域を含み、該第二鎖の細胞外領域は該第二鎖の膜貫通領域に連結されており、該第二鎖の膜貫通領域は該第二鎖の細胞質内領域に連結されており、
場合により、該第二鎖の細胞質内領域のアミノ酸配列は、リンパ球と同じ種由来の天然に存在する共受容体鎖の対応する細胞質内領域のアミノ酸配列と、少なくとも９０％同一であり、場合により、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一であり、
場合により、該第二鎖の膜貫通領域及び細胞質内領域のアミノ酸配列は全体で、リンパ球と同じ種由来の天然に存在する共受容体鎖の対応する膜貫通領域及び細胞質内領域の全体のアミノ酸配列と、少なくとも９０％同一であり、場合により、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一であり、
場合により、該第二鎖の細胞外領域のアミノ酸配列は、リンパ球と異なる種由来の天然に存在する共受容体鎖の対応する細胞外領域のアミノ酸配列と、少なくとも９０％同一であり、場合により、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一であり、
場合により、該リンパ球と異なる種由来の天然に存在する共受容体又はその第一鎖がヒトである、
請求項１に記載の細胞。
【請求項３】
（ａ）該組み換え共受容体の第一鎖の細胞質内領域は、配列番号１の残基１８３～２１２のアミノ酸配列を含む、
（ｂ）該組み換え共受容体の第一鎖の膜貫通領域及び細胞質内領域は、全体で、配列番号１の残基１６２～２１２のアミノ酸配列を含む、
（ｃ）該組み換え共受容体の第一鎖の細胞外領域は、配列番号１の残基１～１６１のアミ

ノ酸配列を含む、
（ｄ）該組み換え共受容体の第二鎖の細胞質内領域は、配列番号２の残基１７１～１８７のアミノ酸配列を含む、
（ｅ）該組み換え共受容体の第二鎖の膜貫通領域及び細胞質内領域は、全体で、配列番号２の残基１５０～１８７のアミノ酸配列を含む、
（ｆ）該組み換え共受容体の第二鎖の細胞外領域は、配列番号２の残基１～１４９のアミノ酸配列を含む、並びに/又は
（ｇ）該組み換え共受容体が、
ヒトＣＤ８αの細胞外領域、及びマウスＣＤ８αの膜貫通領域及び細胞質内領域を含み、場合により、配列番号１のアミノ酸配列を含む若しくはからなる、キメラＣＤ８α鎖、及び/又は、
ヒトＣＤ８βの細胞外領域、及びマウスＣＤ８βの膜貫通領域及び細胞質内領域を含み、場合により、配列番号２のアミノ酸配列を含む若しくはからなる、キメラＣＤ８β鎖、
を含むキメラＣＤ８である、
請求項２に記載の細胞。
【請求項４】
マウスリンパ球由来の単離された細胞であって、該細胞は：
ａ） ヒトＣＤ８αの細胞外領域、及びマウスＣＤ８αの膜貫通領域及び細胞質内領域を含むキメラＣＤ８α鎖であって、場合により、配列番号１のアミノ酸配列を含むもしくはから成るキメラＣＤ８α鎖をコードする第一のポリヌクレオチド、及び/又は
ｂ） ヒトＣＤ８βの細胞外領域、及びマウスＣＤ８βの膜貫領域及び細胞質内領域を含むキメラＣＤ８β鎖であって、場合により、配列番号２のアミノ酸配列を含むもしくはから成るキメラＣＤ８β鎖をコードする第二のポリヌクレオチド、
を含み、
ここで該細胞はＣＤ３を発現するが、細胞表面上で内在性ＴＣＲを発現しない、上記細胞。
【請求項５】
（ａ）組み換え共受容体又はその鎖の表面発現が制御可能である、
（ｂ）第一のポリヌクレオチドが、適合性の部位特異的組み換え配列の第一の対と隣接している、
（ｃ）第二のポリヌクレオチドが、適合性の部位特異的組み換え配列の第二の対と隣接している、
（ｄ）第一のポリヌクレオチドの、膜貫通領域及び細胞質内領域を一緒にコードする部分は、適合性の部位特異的組み換え配列の第一の対と隣接している、
（ｅ）第二のポリヌクレオチドの、膜貫通領域及び細胞質内領域を一緒にコードする部分は、適合性の部位特異的組み換え配列の第二の対と隣接している、
（ｆ）適合性の部位特異的組み換え配列の第一の対は、適合性の部位特異的組み換え配列の第二の対と交差反応しない、
（ｇ）第一のポリヌクレオチドの転写は、誘導性プロモーターにより制御される、及び/もしくは第二のポリヌクレオチドの転写は、誘導性プロモーターにより制御される、
（ｈ）組み換え共受容体又はその鎖の表面発現は、第一のポリヌクレオチド及び／又は第二のポリヌクレオチドと、第一のポリヌクレオチドの適合性の部位特異的組み換え配列の第一の対及び／又は第二のポリヌクレオチドの適合性の部位特異的組み換え配列の第二の対を認識する同族部位特異的リコンビナーゼとを接触させることにより減衰され得る、
（ｉ）組み換え共受容体又はその鎖の表面発現は、第一のポリヌクレオチド及び／もしくは第二のポリヌクレオチドと、第一のポリヌクレオチドの適合性の部位特異的組み換え配列の第一の対及び／もしくは第二のポリヌクレオチドの適合性の部位特異的組み換え配列の第二の対を認識する同族部位特異的リコンビナーゼとを接触させることにより抑制され得る、並びに/又は
（ｊ）適合性の部位特異的組み換え配列の第一の対及び／もしくは第二の対を認識する同

族部位特異的リコンビナーゼをコードする第三のポリヌクレオチドをさらに含み、場合により、
（ｉ）第三のポリヌクレオチドの転写は、誘導性プロモーターにより制御される、
（ｉｉ）部位特異的組み換え配列の第一の対及び第二の対は、ｌｏｘ部位の適合性の対であり、そして同族部位特異的リコンビナーゼはＣｒｅリコンビナーゼであり、場合により、ｌｏｘ部位の適合性の対はｌｏｘＰ部位の適合性の対である、
請求項２～４のいずれか一項に記載の細胞。
【請求項６】
（ａ）第一のポリヌクレオチドは、配列番号３の残基１～６７５のポリヌクレオチド配列を含む、
（ｂ）第一のポリヌクレオチドは、配列番号３のポリヌクレオチド配列を含む、
（ｃ）第二のポリヌクレオチドは、配列番号４の残基１～６００のポリヌクレオチド配列を含む、
（ｄ）第二のポリヌクレオチドは、配列番号４のポリヌクレオチド配列を含む、
（ｅ）組み換え共受容体の第一鎖は、配列番号２５のアミノ酸配列を含む、
（ｆ）組み換え共受容体の第一鎖は、配列番号５のアミノ酸配列を含む、
（ｇ）組み換え共受容体の第二鎖は、配列番号２６のアミノ酸配列を含む、及び/又は
（ｈ）組み換え共受容体の第二鎖は、配列番号６のアミノ酸配列を含む、
請求項１～５のいずれか一項に記載の細胞。
【請求項７】
１つ又はそれ以上のレポーター系をさらに含み、場合により、
（ａ）該１つ又はそれ以上のレポーター系は、活性化Ｔ細胞の核因子（ＮＦＡＴ）シグナル伝達、ＩＬ－２シグナル伝達、アクチベータータンパク質－１（ＡＰ１）シグナル伝達、ＮＦκＢ／Ｒｅｌシグナル伝達、及びカルシウム流動からなる群より選択される細胞の１つ又はそれ以上の活性の指標を提供する、
（ｂ）該１つ又はそれ以上のレポーター系は、検出可能なマーカーをコードするポリヌクレオチド配列に作動可能に連結されたプロモーター領域を含むポリヌクレオチドを含み、場合により、
（ｉ）該プロモーター領域は、ＩＬ－２プロモーター又はミニマルＩＬ－２プロモーターであり、該ＩＬ－２プロモーターが、１つもしくはそれ以上のＮＦＡＴ結合部位を含む、及び/又は３つのＮＦＡＴ結合部位を含む、
（ｉｉ）該プロモーター領域は、活性化Ｔ細胞の核因子（ＮＦＡＴ）応答エレメント、アクチベータータンパク質－１（ＡＰ１）応答エレメント、及びＮＦκＢ／Ｒｅｌ応答エレメントからなる群より選択される１つ又はそれ以上の転写応答エレメントを含む、
（ｉｉｉ）該検出可能なマーカーが、蛍光タンパク質、細胞表面マーカー、及び抗生物質選択マーカーからなる群より選択される、並びに/又は
（ｉｖ）該検出可能なマーカーが、高感度緑色蛍光タンパク質（ＥＧＦＰ）である、
請求項１～６のいずれか一項に記載の細胞。
【請求項８】
（ａ）細胞は単一の細胞由来であり、そしてここで該細胞が少なくとも10^5の細胞数まで増殖され、そしてＴＣＲα鎖及びＴＣＲβ鎖をコードする別々のポリヌクレオチドベクターで形質導入又はトランスフェクトされ、形質導入又はトランスフェクションの効率を最大にする条件下でＴＣＲα鎖及びＴＣＲβ鎖を含む組み換えＴＣＲを発現する場合に、細胞の少なくとも２０％は、細胞表面上で組み換えＴＣＲを発現し、場合により、１回又はそれ以上の形質導入又はトランスフェクションを以前に受けている、
（ｂ）リンパ球が、Ｔ細胞、Ｂ細胞、又はＮＫ細胞である、
（ｃ）リンパ球が、$CD8^+$細胞傷害性Ｔ細胞、$CD8^+$制御性Ｔ細胞、$CD4^+$細胞傷害性Ｔ細胞、$CD4^+$ヘルパーＴ細胞、及び$CD4^+$制御性Ｔ細胞からなる群より選択されるＴ細胞である、
（ｄ）リンパ球が哺乳動物リンパ球、場合によりネズミ科動物リンパ球、場合により、マ

ウスリンパ球である、並びに/又は
（ｅ）リンパ球が、ＲＡＧ１又はＲＡＧ２ノックアウトマウス細胞、未成熟マウスＴ細胞、マウスＤＯ－１１．１０．７　５８　α－　β－　（５８－／－）細胞、及びマウスＢｗ５１４７細胞からなる群より選択される、
請求項１～７のいずれか１項に記載の細胞。
【請求項９】
細胞は細胞表面上に組み換えＴＣＲをさらに発現し、組み換えＴＣＲはＴＣＲα鎖及びＴＣＲβ鎖を含み、ここでＴＣＲα鎖及びＴＣＲβ鎖は、可変領域及び非可変領域をそれぞれ含み、各非可変領域は、定常領域、膜貫通領域、及び細胞質内領域を含み、ここで各鎖について、可変領域は定常領域に連結されており、定常領域は膜貫通領域に連結されており、そして膜貫通領域は細胞質内領域に連結されており、場合により、
（ａ）ＴＣＲα鎖及びＴＣＲβ鎖の各々について、細胞質内領域のアミノ酸配列は、リンパ球と同じ種由来の天然に存在するＴＣＲ鎖の対応する細胞質内領域のアミノ酸配列と、少なくとも６０％同一であり、場合により７０、８０、９０、又は１００％同一である、
（ｂ）ＴＣＲα鎖及びＴＣＲβ鎖の各々について、膜貫通領域及び細胞質内領域のアミノ酸配列は全体で、リンパ球と同じ種由来の天然に存在するＴＣＲ鎖の対応する領域のアミノ酸配列と、少なくとも９０％同一であり、場合により、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一である、
（ｃ）ＴＣＲα鎖の膜貫通領域及び細胞質内領域のアミノ酸配列は全体で、配列番号１４のアミノ酸配列を含む、
（ｄ）ＴＣＲβ鎖の膜貫通領域及び細胞質内領域のアミノ酸配列は全体で、配列番号１６、１８、及び２０からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む、
（ｅ）ＴＣＲα鎖及びＴＣＲβ鎖の各々について、非可変領域のアミノ酸配列は、リンパ球と同じ種由来の天然に存在するＴＣＲ鎖の対応する非可変領域のアミノ酸配列と、少なくとも９０％同一であり、場合により、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一である、
（ｆ）ＴＣＲα鎖の非可変領域は、配列番号１３のアミノ酸配列を含む、及び/又は
（ｇ）ＴＣＲβ鎖の非可変領域は、配列番号１５、１７、及び１９からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む、
請求項１～８のいずれか１項に記載の細胞。
【請求項１０】
（ａ）各可変領域のアミノ酸配列は、リンパ球と異なる種由来のＴＣＲ鎖の対応する可変領域に由来する、及び/又は
（ｂ）ＴＣＲα鎖及びＴＣＲβ鎖の各々について、可変領域及び定常領域のアミノ酸配列は全体で、リンパ球と異なる種由来のＴＣＲ鎖の対応する領域に由来する、
場合により、リンパ球と異なる種由来のＴＣＲがヒトである、
請求項９に記載の細胞。
【請求項１１】
組み換えＴＣＲは、同時刺激シグナル伝達領域を含む融合分子であり、場合により、
（ａ）該同時刺激シグナル伝達領域が、ＴＣＲα鎖の細胞質内領域又はＴＣＲβ鎖の細胞質内領域に融合されている、
（ｂ）該同時刺激シグナル伝達領域は、ＣＤ２７、ＣＤ２８、４－１ＢＢ、ＯＸ４０、ＣＤ３０、ＣＤ４０、ＩＣＯＳ、リンパ球機能関連抗原－１（ＬＦＡ－１）、ＣＤ２、ＣＤ７、ＬＩＧＨＴ、ＮＫＧ２Ｃ、ＮＫＧ２Ｄ、Ｂ７－Ｈ３、及びＣＤ８３に特異的に結合するリガンドからなる群より選択される同時刺激分子のシグナル伝達領域を含む、及び/又は
（ｃ）該同時刺激シグナル伝達領域は、ＣＤ２８のシグナル伝達領域、４－１ＢＢのシグナル伝達領域、又はそれらの組み合わせを含む、並びに、
場合により、該融合分子はＣＤ３ζシグナル伝達領域をさらに含む、
請求項９又は１０に記載の細胞。

【請求項１２】
組み換えＴＣＲの発現は、
（１）少なくとも１つの抗生物質選択マーカー；
（２）少なくとも１つのスクリーニングマーカー；又は
（３）それらの組み合わせ
の発現と連結され、
場合により、該少なくとも１つのスクリーニングマーカーが、蛍光タンパク質又は細胞表面マーカーであり、
場合により、組み換えＴＣＲは、胎仔胸腺、臍帯血、癌患者、ワクチン接種した被験体、目的の抗原に自然に曝露された被験体、健常被験体から単離された腫瘍浸潤リンパ球（ＴＩＬ）、及び合成ライブラリーからなる群より選択された供給源に由来し、
場合により、ワクチン接種した被験体が、ＨＰＶワクチン、ＥＢＶワクチン、又は癌ワクチンを受けたヒト、目的の抗原を用いて免疫されたヒト主要組織適合複合体（ＭＨＣ）を発現するトランスジェニックマウス、又は目的の抗原を用いて免疫されたＨＬＡ－Ａ２を発現するトランスジェニックマウスである、
請求項１１に記載の細胞。
【請求項１３】
細胞は、（１）一つの組み換えＴＣＲα鎖及び一つの組み換えＴＣＲβ鎖、（２）一つの組み換えＴＣＲα鎖及び複数の異なる組み換えＴＣＲβ鎖、（３）一つの組み換えＴＣＲβ鎖及び複数の異なる組み換えＴＣＲα鎖、又は（４）複数の異なる組み換えＴＣＲα鎖及び複数の異なる組み換えＴＣＲβ鎖を発現する、請求項１２に記載の細胞。
【請求項１４】
請求項１～１３のいずれか１項に記載の細胞を複数含み、場合により少なくとも10^7、10^8、又は10^9のＴＣＲ多様性を有する、細胞ライブラリー。
【請求項１５】
（ａ）請求項１～１３のいずれか１項に記載の複数の細胞、又は請求項１４に記載の細胞ライブラリーを選択プロセスにかけることを含み、該選択プロセスは、所望のペプチド－ＭＨＣ複合体の存在下で所望の特徴について選択すること、ＴＣＲを発現する細胞を単離すること、及び単離された細胞のＴＣＲが所望の特徴を有していることを決定することを含む、所望の特徴を有するＴＣＲの単離及び同定、
（ｂ）
（ｉ）請求項１～１３のいずれか１項に記載の細胞を複数提供すること、
（ｉｉ）複数のＴＣＲをコードする複数の発現構築物を用いて細胞を形質導入又はトランスフェクトすること、
（ｉｉｉ）細胞表面上でＴＣＲを発現させること、
（ｉｖ）所望のペプチド－ＭＨＣ複合体の存在下で所望の特徴についてＴＣＲを発現する細胞を選択すること、
（ｖ）選択された細胞から、所望の特徴を有するＴＣＲをコードする少なくとも１つのポリヌクレオチドを単離すること、及び
（ｖｉ）工程（ｖ）において単離された所望の特徴を有するＴＣＲをコードする少なくとも１つのポリヌクレオチドを同定すること、
を含む、所望の特徴を有するＴＣＲをコードする少なくとも１つのポリヌクレオチドの同定、
（ｃ）
（ｉ）請求項１～１３のいずれか１項に記載の細胞を複数提供すること、
（ｉｉ）複数のＴＣＲをコードする複数の発現構築物を用いて細胞を形質導入又はトランスフェクトすること、
（ｉｉｉ）細胞表面上でＴＣＲを発現させること、
（ｉｖ）所望のペプチド－ＭＨＣ複合体の存在下で、所望の特徴についてＴＣＲを発現する細胞を選択すること、

（ｖ）工程（ｉｖ）において選択された細胞において組み換え共受容体又はその鎖の活性を調節すること、
（ｖｉ）所望のペプチド－ＭＨＣ複合体の存在下で、所望の特徴について工程（ｖ）により得られたＴＣＲを発現する細胞をさらに選択すること、
（ｖｉｉ）工程（ｖｉ）において選択された細胞から、所望の特徴を有するＴＣＲをコードする少なくとも１つのポリヌクレオチドを単離すること、及び
（ｖｉｉｉ）工程（ｖｉｉ）において単離された所望の特徴を有するＴＣＲをコードする少なくとも１つのポリヌクレオチドを同定すること、
を含み、
場合により、工程（ｉｖ）は、組み換え共受容体又はその鎖の表面発現の存在下で行われ、そして工程（ｖ）は、組み換え共受容体又はその鎖の細胞表面発現の抑制を含み、場合により、工程（ｉ）の複数の細胞は、請求項５に記載の細胞を含み、そして工程（ｖ）において、組み換え共受容体又はその鎖の細胞表面発現は、第一及び／又は第二のポリヌクレオチドにおける部位特異的組み換え配列と、同族部位特異的リコンビナーゼとを接触させることにより抑制され、場合により、該同族部位特異的リコンビナーゼは、誘導性プロモーターの制御下で細胞において発現され、場合により、該同族部位特異的リコンビナーゼは、工程（ｖ）の前に、工程（ｉｖ）において選択された細胞に導入され、場合により、該同族部位特異的リコンビナーゼは、工程（ｉｖ）において選択された細胞を、該部位特異的リコンビナーゼをコードする発現構築物を用いて、トランスフェクト又は形質導入することにより導入され、場合により、該同族部位特異的リコンビナーゼはタンパク質として導入され、場合により、部位特異的組み換え配列はｌｏｘ部位であり、該同族部位特異的リコンビナーゼはＣｒｅリコンビナーゼであり、場合により、部位特異的組み換え配列はｌｏｘ部位であり、該同族部位特異的リコンビナーゼはタンパク質形質導入ドメインを含むＣｒｅリコンビナーゼ融合タンパク質であり、場合により、タンパク質形質導入ドメインはＨＩＶ　Ｔａｔ由来である、
所望の特徴を有するＴＣＲをコードする少なくとも１つのポリヌクレオチドの同定、
（ｄ）
（ｉ）　請求項１～１３のいずれか１項に記載の細胞を複数提供すること、
（ｉｉ）複数のＴＣＲをコードする複数の発現構築物を用いて細胞を形質導入又はトランスフェクトすること、
（ｉｉｉ）細胞表面上でＴＣＲを発現させること、
（ｉｖ）目的のペプチドと複合体化したＭＨＣ分子の存在下で、所望の特徴についてＴＣＲを発現する細胞を選択すること、ここで、ＭＨＣ分子は野生型ＭＨＣ分子の変異体であり、該変異ＭＨＣ分子は、野生型ＭＨＣ分子の共受容体に対する親和性と比較して、低い親和性で共受容体に結合する、
（ｖ）工程（ｉｖ）において選択された細胞から、所望の特徴を有するＴＣＲをコードする少なくとも１つのポリヌクレオチドを単離すること、及び
（ｖｉ）工程（ｖ）において単離された所望の特徴を有するＴＣＲをコードする少なくとも１つのポリヌクレオチドを同定すること、
を含み、
場合により、該共受容体がＣＤ８であり、該変異ＭＨＣ分子は、野生型ＭＨＣクラスＩα鎖の変異体であるα鎖を含む変異ＭＨＣクラスＩ分子であり、好ましくは、該共受容体がヒトＣＤ８であり、該変異ＭＨＣクラスＩ分子が、野生型ＨＬＡ－Ａ２α鎖の変異体であるα鎖を含む変異ＨＬＡ－Ａ２であり、より好ましくは、該変異ＨＬＡ－Ａ２α鎖は、成熟タンパク質配列に従って番号付けされたＡ２４５Ｖ変異又はＤ２２７Ｋ／Ｔ２２８Ａ変異を含み、場合により、所望の特徴が、所望のペプチド－ＭＨＣ複合体に対する高い選択性、所望のペプチド－ＭＨＣ複合体に対する高い親和性、及び所望のペプチド－ＭＨＣ複合体の存在下でのポジティブな機能的読み出しの提示からなる群より選択され、好ましくは、該機能的読み出しが、活性化マーカーの発現、シグナル伝達経路の誘発、サイトカインの産生、カルシウム流動、増殖及びレポーター系の活性化からなる群より選択され、場

合により、該活性化マーカーがＣＤ６９又はＣＤ１３７であり、及び/又は
好ましくは、複数の細胞が請求項７に記載の細胞を含み、そして該機能的読み出しが１つ又はそれ以上のレポーター系の活性化であり、場合により、該複数の発現構築物が、（ｉ）一つのＴＣＲα鎖及び一つのＴＣＲβ鎖、（ｉｉ）一つのＴＣＲα鎖及び複数の異なるＴＣＲβ鎖、（ｉｉｉ）一つのＴＣＲβ鎖及び複数の異なるＴＣＲα鎖、又は（ｉｖ）複数の異なるＴＣＲα鎖及び複数の異なるＴＣＲβ鎖をコードし、場合により、所望のペプチド－ＭＨＣ複合体が、ＭＨＣクラスＩ又はＭＨＣクラスＩＩ分子を含み、セルフリーペプチド－ＭＨＣ複合体であり、ＭＨＣ分子の二量体、四量体、又は多量体を含み、及び/又は、細胞表面上に提示され、場合により、細胞は、哺乳動物細胞、酵母細胞、昆虫細胞、Ｔ２細胞及び/又は抗原提示細胞であり、場合により、ペプチドがリンペプチド又はリンペプチド模倣物であり、場合により、工程（ｉｉ）において、複数のＴＣＲをコードする複数の発現構築物は、ＰＶＣ－２１１マウス白血病ウイルスの外皮を含むレトロウイルスベクター粒子を使用して細胞に形質導入され、場合により、各ＴＣＲが一つのＴＣＲα鎖及び一つのＴＣＲβ鎖を含み、ここで該ＴＣＲα鎖及び該ＴＣＲβ鎖は、別々の発現構築物によりコードされる、
所望の特徴を有するＴＣＲをコードする少なくとも１つのポリヌクレオチドの同定、
のための方法。