

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7034934号
(P7034934)

(45)発行日 令和4年3月14日(2022.3.14)

(24)登録日 令和4年3月4日(2022.3.4)

(51)国際特許分類

C 1 2 N	15/62 (2006.01)	F I	C 1 2 N	15/62	
C 1 2 N	15/861 (2006.01)		C 1 2 N	15/861	Z
C 1 2 N	15/864 (2006.01)		C 1 2 N	15/864	1 0 0 Z
C 1 2 N	15/867 (2006.01)		C 1 2 N	15/867	Z
C 0 7 K	14/705 (2006.01)		C 0 7 K	14/705	

請求項の数 26 (全122頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2018-550787(P2018-550787)
 (86)(22)出願日 平成29年3月31日(2017.3.31)
 (65)公表番号 特表2019-516350(P2019-516350
 A)
 (43)公表日 令和1年6月20日(2019.6.20)
 (86)国際出願番号 PCT/US2017/025351
 (87)国際公開番号 WO2017/173256
 (87)国際公開日 平成29年10月5日(2017.10.5)
 審査請求日 令和2年3月27日(2020.3.27)
 (31)優先権主張番号 62/317,258
 (32)優先日 平成28年4月1日(2016.4.1)
 (33)優先権主張国・地域又は機関
 米国(US)

(73)特許権者 514266932
 カイト ファーマ インコーポレイテッド
 Kite Pharma, Inc
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 90
 404 サンタモニカ ブロードウェイ
 2400
 (74)代理人 110000796
 特許業務法人三枝国際特許事務所
 (72)発明者 ウィルツィアス ジェド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 90
 404 サンタモニカ コロラド アベニ
 ュー 2225
 審査官 佐久 敬

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 キメラ抗原及びT細胞受容体、並びに使用方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

キメラ抗原受容体(CAR)又はT細胞受容体(TCR)をコードする単離されたポリヌクレオチドであって、

キメラ抗原受容体(CAR)又はT細胞受容体(TCR)は、(i)抗原結合分子と、(ii)共刺激ドメインと、(iii)活性化ドメインとを含み、

ここで、前記共刺激ドメインが細胞外ドメインと、膜貫通ドメインと、細胞内ドメインとを含み、

前記細胞外ドメインが：

(a) 配列番号1のアミノ酸123～152；

(b) 前記(a)のアミノ酸配列と少なくとも90%の同一性を有し、(a)のアミノ酸配列と同じ長さを有する、(a)のバリエント；或いは

(c) 前記(a)又は(b)のアミノ酸配列のN末端、C末端又は両末端に1個～6個のアミノ酸が付加されているか、或いは、前記(a)又は(b)のアミノ酸配列のN末端～C末端又は両末端から1個～6個のアミノ酸が欠失しており、前記付加されている1個～6個のアミノ酸は、配列番号1のアミノ酸配列に対して異種性アミノ酸である、(a)又は(b)のバリエント；

のみからなる短縮ヒンジドメイン(THD)を含む、

ポリヌクレオチド。

【請求項2】

前記アミノ酸配列が、配列番号 2 に対して、少なくとも9₀ %、少なくとも9₅ %、少なくとも9₆ %、少なくとも9₇ %、少なくとも9₈ %、少なくとも9₉ %、又は1₀₀ % 同一であるヌクレオチド配列によってコードされる、請求項1に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 3】

前記膜貫通ドメインが、4 - 1 B B / C D 1 3 7、T 細胞受容体のアルファ鎖、T 細胞受容体のベータ鎖、C D 3 イプシロン、C D 4、C D 5、C D 8 アルファ、C D 9、C D 1 6、C D 1 9、C D 2 2、C D 3 3、C D 3 7、C D 4 5、C D 6 4、C D 8 0、C D 8 6、C D 1 3 4、C D 1 3 7、C D 1 5 4 若しくは T 細胞受容体のゼータ鎖、又はそれらの任意の組み合わせの膜貫通ドメインである、請求項 1 又は2に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 4】

前記膜貫通ドメインが、配列番号 5 に対して、少なくとも9₀ %、少なくとも9₅ %、少なくとも9₆ %、少なくとも9₇ %、少なくとも9₈ %、少なくとも9₉ %、又は1₀₀ % 同一のアミノ酸配列を含むか、又は、

前記膜貫通ドメインが、配列番号 4 に対して、少なくとも9₀ %、少なくとも9₅ %、少なくとも9₆ %、少なくとも9₇ %、少なくとも9₈ %、少なくとも9₉ %、又は1₀₀ % 同一のヌクレオチド配列によってコードされる、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載のポリヌクレオチド。

【請求項 5】

前記細胞内ドメインが、4 - 1 B B / C D 1 3 7、活性化 N K 細胞受容体、B 7 - H 3、B A F F R、B L A M E (S L A M F 8)、B T L A、C D 1 0 0 (S E M A 4 D)、C D 1 0 3、C D 1 6 0 (B Y 5 5)、C D 1 8、C D 1 9、C D 1 9 a、C D 2、C D 2 4 7、C D 2 7、C D 2 7 6 (B 7 - H 3)、C D 2 9、C D 3 デルタ、C D 3 イプシロン、C D 3 ガンマ、C D 3 0、C D 4、C D 4 0、C D 4 9 a、C D 4 9 D、C D 4 9 f、C D 6 9、C D 7、C D 8 4、C D 8 アルファ、C D 8 ベータ、C D 9 6 (T a c t i l e)、C D 1 1 a、C D 1 1 b、C D 1 1 c、C D 1 1 d、C D S、C E A C A M 1、C R T A M、サイトカイン受容体、D A P - 1 0、D N A M 1 (C D 2 2 6)、F c ガンマ受容体、G A D S、G I T R、H V E M (L I G H T R)、I A 4、I C A M - 1、I g アルファ (C D 7 9 a)、I L 2 R ベータ、I L 2 R ガンマ、I L 7 R アルファ、免疫グロブリン様タンパク質、誘導性 T 細胞共刺激分子 (I C O S)、インテグリン、I T G A 4、I T G A 6、I T G A D、I T G A E、I T G A L、I T G A M、I T G A X、I T G B 2、I T G B 7、I T G B 1、K I R D S 2、L A T、L F A - 1、C D 8 3 と特異的に結合するリガンド、L I G H T、L I G H T (腫瘍壞死因子スーパーファミリーメンバー 1 4 ; T N F S F 1 4)、L T B R、L y 9 (C D 2 2 9)、リンパ球機能関連抗原 - 1 (L F A - 1 (C D 1 1 a / C D 1 8)、M H C クラス I 分子、N K G 2 C、N K G 2 D、N K p 3 0、N K p 4 4、N K p 4 6、N K p 8 0 (K L R F 1)、O X - 4 0、P A G / C b p、プログラム細胞死 - 1 (P D - 1)、P S G L 1、S E L P L G (C D 1 6 2)、シグナル伝達リンパ球活性化分子 (S L A M タンパク質)、S L A M (S L A M F 1 ; C D 1 5 0 ; I P O - 3)、S L A M F 4 (C D 2 4 4 ; 2 B 4)、S L A M F 6 (N T B - A ; L y 1 0 8)、S L A M F 7、S L P - 7 6、T N F 受容体タンパク質、T N F R 2、T o 1 1 リガンド受容体、T R A N C E / R A N K L、V L A 1 若しくは V L A - 6、又はそれらの組み合わせのシグナル伝達領域を含む、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載のポリヌクレオチド。

【請求項 6】

前記細胞内ドメインが、4 - 1 B B / C D 1 3 7 シグナル伝達領域を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載のポリヌクレオチド。

【請求項 7】

前記細胞内ドメインが、配列番号 7 に対して、少なくとも9₀ %、少なくとも9₅ %、少なくとも9₆ %、少なくとも9₇ %、少なくとも9₈ %、少なくとも9₉ %、又は1₀₀ % 同一のアミノ酸配列を含むか、又は、配列番号 6 に対して、少なくとも9₀ %、少なくとも9₅ %、少なくとも9₆ %、少なくとも9₇ %、少なくとも9₈ %、少なくとも9₉

10

20

30

40

50

%、又は100同一のヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む、請求項1～6のいずれかに記載のポリヌクレオチド。

【請求項8】

前記抗原結合分子が、重鎖可変領域（VH）及び軽鎖可変領域（VL）を含み、ここで、前記VHが3つの相補性決定領域（CDR）を含み、前記VLが3つのCDRを含む、請求項1～7のいずれかに記載のポリヌクレオチド。

【請求項9】

前記抗原結合分子が、5T4、アルファフェトプロテイン、B細胞成熟抗原（BCMA）、CA-125、癌胚抗原、CD19、CD20、CD22、CD23、CD30、CD33、CD56、CD123、CD138、c-Met、CSPG4、C型レクチン様分子1（CLL-1）、EGFRvIII、上皮性腫瘍抗原、ERBB2、FLT3、葉酸結合タンパク質、GD2、GD3、HER1-HER2の組み合わせ、HER2-HER3の組み合わせ、HER2/Neu、HERV-K、HIV-1エンベロープ糖タンパク質gp41、HIV-1エンベロープ糖タンパク質gp120、IL-11Rアルファ、カッパー鎖、ラムダ鎖、黒色腫関連抗原、メソテリン、MUC-1、変異p53、変異ras、前立腺特異抗原、ROR1若しくはVEGFR2、又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される抗原に特異的に結合する、請求項1～8のいずれかに記載のポリヌクレオチド。

10

【請求項10】

前記抗原結合分子が、BCMA、CLL-1、又はFLT3に特異的に結合する、請求項1～9のいずれかに記載のポリヌクレオチド。

20

【請求項11】

前記活性化ドメインが、配列番号9又は配列番号251に対して、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は100同一のアミノ酸配列を含むか、又は、配列番号8に対して、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は100同一のヌクレオチド配列によってコードされる、請求項1～10のいずれかに記載のポリヌクレオチド。

【請求項12】

前記CAR又はTCRがリーダーペプチドを更に含む、請求項1～11のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

30

【請求項13】

前記リーダーペプチドが、配列番号11に対して、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は100同一のアミノ酸配列を含むか、又は、配列番号10に対して、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は100同一のヌクレオチド配列によってコードされる、請求項12に記載のポリヌクレオチド。

【請求項14】

請求項1～13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であって、前記ベクターが、アデノウイルスベクター、アデノウイルス隨伴ベクター、DNAベクター、レンチウイルスベクター、プラスミド、レトロウイルスベクター、若しくはRNAベクター、又はそれらの任意の組み合わせである、ベクター。

40

【請求項15】

請求項1～13のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド、又は請求項14に記載のベクターによってコードされるポリペプチド。

【請求項16】

請求項1～13のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド、請求項14に記載のベクター、請求項15に記載のポリペプチド、又はそれらの任意の組み合わせを含む細胞。

【請求項17】

50

T 細胞である、請求項1_6に記載の細胞。

【請求項 18】

前記 T 細胞が同種異系 T 細胞、自己 T 細胞、操作された自己 T 細胞（ e A C T ）、又は腫瘍浸潤リンパ球（ T I L ）である、請求項1_7に記載の細胞。

【請求項 19】

前記 T 細胞が C D 4 + T 細胞又は C D 8 + T 細胞である、請求項1_7又は1_8に記載の細胞。

【請求項 20】

前記 T 細胞が i n v i t r o 細胞である、請求項1_7又は1_8に記載の細胞。

【請求項 21】

前記 T 細胞は自己 T 細胞である、請求項1_7又は1_8に記載の細胞。

10

【請求項 22】

請求項 1 ~ 1_3のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド、請求項1_4に記載のベクター、請求項1_5に記載のポリペプチド、又は請求項1_6 ~ 2_1のいずれか一項に記載の細胞を含む組成物。

【請求項 23】

癌を治療するための請求項2_2に記載の組成物。

【請求項 24】

前記癌が血液の癌、白血球の癌、形質細胞の癌である、請求項2_3に記載の組成物。

【請求項 25】

前記癌が、白血病、リンパ腫又は骨髄腫である、請求項2_3又は2_4に記載の組成物。

20

【請求項 26】

前記癌が、急性リンパ芽球性白血病（ A L L ）（非 T 細胞 A L L を含む）、急性骨髓白血病、B 細胞前リンパ球性白血病、B 細胞急性リンパ性白血病（「 B A L L 」）、芽球性形質細胞様樹状細胞新生物、バーキットリンパ腫、慢性リンパ球性白血病（ C L L ）、慢性骨髓性白血病（ C M L ）、慢性骨髓白血病、慢性若しくは急性の白血病、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（ D L B C L ）、濾胞性リンパ腫（ F L ）、毛様細胞性白血病、ホジキン病、悪性リンパ増殖性状態、 M A L T リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、意義不明の単クローニ性 グロブリン血症（ M G U S ）、多発性骨髓腫、脊髄形成異常及び骨髓異形成症候群、非ホジキンリンパ腫（ N H L ）、形質細胞増殖性障害（無症候性骨髓腫（くすぶり型多発性骨髓腫又は無痛性骨髓腫）を含む）、形質芽球性リンパ腫、形質細胞様樹状細胞新生物、形質細胞腫（形質細胞異常増殖症；孤立性骨髓腫；孤立性形質細胞腫；髓外性形質細胞腫；及び多発性形質細胞腫を含む）、 P O E M S 症候群（ C r o w - F u k a s e 症候群、高月病、及び P E P 症候群としても知られる）、縦隔原発大細胞型 B 細胞リンパ腫（ P M B C ）、小細胞若しくは大細胞濾胞性リンパ腫、脾辺縁帯リンパ腫（ S M Z L ）、全身性アミロイド軽鎖アミロイドーシス、 T 細胞急性リンパ性白血病（「 T A L L 」）、 T 細胞リンパ腫、形質転換後濾胞性リンパ腫、若しくはワルデンストレームマクログロブリン血症、又はそれらの組み合わせである、請求項2_3又は2_4に記載の組成物。

30

【発明の詳細な説明】

40

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願の相互参照

本出願は、2016年4月1日付で出願された米国仮特許出願第 6 2 / 3 1 7 , 2 5 8 号の利益を主張し、その開示全体が引用することにより本明細書の一部をなす。

【0 0 0 2】

配列表

本出願は、 A S C I I フォーマットで電子的に提出された配列表を含み、その全体が引用することにより本明細書の一部をなす。2 0 1 9 年 2 月 2 8 日付けで作製された上記 A S C I I コピーの名前は K - 1 0 3 1 _ 0 2 U S _ S L . t x t であり、4 5 0 4 6 9バイ

50

トのサイズである。

【背景技術】

【0003】

ヒト癌は、本質的に正常細胞で構成され、この正常細胞が遺伝的又はエピジェネティックな変換を受けて異常な癌細胞となる。そうすることで、癌細胞は、正常細胞によって発現されるものとは明確に異なるタンパク質及び他の抗原を発現し始める。これらの異常な腫瘍抗原は、身体の自然免疫系によって、癌細胞を特異的に標的とし死滅させるのに使用され得る。しかしながら、癌細胞は、Tリンパ球及びBリンパ球等の免疫細胞が癌細胞を標的とすることに成功しないように様々な機構を利用する。

【0004】

現行の療法のT細胞療法は、患者において癌細胞を標的とし、死滅させるために富化又は改变されたヒトT細胞に頼っている。T細胞が特定の癌細胞を標的とし死滅させる能力を増加するため、特定の標的癌細胞へとT細胞を方向づけるコンストラクトを発現するようT細胞を操作する方法が開発された。特定の腫瘍抗原と相互作用することができる結合ドメインを含む、キメラ抗原受容体(CAR)及び操作されたT細胞受容体(TCR)は、T細胞が特定の腫瘍抗原を発現する癌細胞を標的とし、死滅させることを可能とする。

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

癌細胞を標的とし、死滅させるための改善されたCAR及びTCRが必要とされている。

20

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明は、癌細胞を特異的に標的とし、死滅させる抗原受容体(CAR)又はT細胞受容体(TCR)を発現する遺伝子操作された免疫細胞を含む、組成物及び方法を提供することによってこのニーズに取り組む。

【0007】

CARは、例えば、(i)抗原特異的成分(「抗原結合分子」と、(ii)1以上の共刺激ドメイン(ヒンジドメインを含む)と、(iii)1以上の活性化ドメインとを含み得る。各ドメインは異種性であってもよく、すなわち、異なるタンパク質鎖に由来する配列で構成されてもよい。CAR発現免疫細胞(T細胞等)は、癌の治療法を含む様々な治療法で使用され得る。

30

【0008】

実施例の節を含めて、以下に更に詳述されるように、短縮ヒンジドメイン(「THD」: truncated hinge domain)を含む共刺激ドメインを含むCARは、完全ヒンジドメイン(「CHD」: complete hinge domain)を含む共刺激ドメインを含むCARと比較した場合に予想外に優れた特性をもたらす。かかるCARをコードするポリヌクレオチドは、T細胞へと形質導入され得て、CARがT細胞、例えば患者自身のT細胞において発現される。形質導入されたT細胞を患者に移植して戻す場合、CARはT細胞が、癌細胞の表面に存在するエピトープを認識して結合するように指示し、それによって非癌性細胞ではなく癌細胞の結合を可能とする。この結合は、結合された癌細胞を特異的に死滅させるT細胞における細胞溶解機構の活性化をもたらす。本発明に先立って、THDを含むCARが、CHDを含むCARよりも優れていることが知られていなかった。したがって、本発明は、癌を治療するための新規で改善された治療法に対して存在する未だ対処されていないニーズを満たす。

40

【0009】

本発明の態様は、キメラ抗原受容体(CAR)又はT細胞受容体(TCR)をコードする単離されたポリヌクレオチドであって、(i)抗原結合分子と、(ii)共刺激ドメインと、(iii)活性化ドメインとを含む、単離されたポリヌクレオチドである。前記共刺激ドメインが細胞外ドメインと、膜貫通ドメインと、細胞内ドメインとを含むことができ、前記細胞外ドメインが(i)配列番号1のアミノ酸123～152に対して、少なくと

50

も約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98%、少なくとも約 99%、又は約 100% 同一のアミノ酸配列、及び任意に (i i) 1 個 ~ 6 個のアミノ酸から本質的になる又はそれからなる短縮ヒンジドメインを含む。

【0010】

幾つかの実施の形態では、前記 1 個 ~ 6 個のアミノ酸が異種性アミノ酸である。

【0011】

幾つかの実施の形態では、前記短縮ヒンジドメインが、配列番号 1 のアミノ酸 123 ~ 152 に対して、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98%、少なくとも約 99%、又は約 100% 同一のアミノ酸配列から本質的になる又はそれからなる。10

【0012】

幾つかの実施の形態では、前記アミノ酸配列が、配列番号 2 に対して、少なくとも約 60%、少なくとも約 70%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98%、少なくとも約 99%、又は約 100% 同一であるヌクレオチド配列によってコードされる。

【0013】

幾つかの実施の形態では、前記膜貫通ドメインが、4 - 1 BB / CD137、T 細胞受容体のアルファ鎖、T 細胞受容体のベータ鎖、CD3 イップシロン、CD4、CD5、CD8 アルファ、CD9、CD16、CD19、CD22、CD33、CD37、CD45、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137、CD154 若しくは T 細胞受容体のゼータ鎖、又はそれらの任意の組み合わせの膜貫通ドメインである。20

【0014】

幾つかの実施の形態では、前記膜貫通ドメインが、配列番号 5 に対して、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98%、少なくとも約 99%、又は約 100% 同一のアミノ酸配列を含む。

【0015】

幾つかの実施の形態では、前記膜貫通ドメインが、配列番号 4 に対して、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98%、少なくとも約 99%、又は約 100% 同一のヌクレオチド配列によってコードされる。30

【0016】

幾つかの実施の形態では、前記細胞内ドメインが、4 - 1 BB / CD137、活性化 NK 細胞受容体、B7 - H3、BAFFR、BLAME (SLAMF8)、BT LA、CD100 (SEMA4D)、CD103、CD160 (BY55)、CD18、CD19、CD19a、CD2、CD247、CD27、CD276 (B7 - H3)、CD29、CD3 デルタ、CD3 イップシロン、CD3 ガンマ、CD30、CD4、CD40、CD49a、CD49d、CD49f、CD69、CD7、CD84、CD8 アルファ、CD8 ベータ、CD96 (Tactile)、CD11a、CD11b、CD11c、CD11d、CD5、CEACAM1、CRT AM、サイトカイン受容体、DAP-10、DNAM-1 (CD226)、Fc ガンマ受容体、GADS、GITR、HVEM (LIGHTR)、ICAM4、ICAM-1、ICAM-1、Ig アルファ (CD79a)、IL2R ベータ、IL2R ガンマ、IL7R アルファ、免疫グロブリン様タンパク質、誘導性 T 細胞共刺激分子 (ICOS)、インテグリン、ITGA4、ITGA4、ITGA6、ITGAD、ITGAE、ITGAL、ITGAM、ITGAX、ITGB2、ITGB7、ITGB1、KIRDS2、LAT、LFA-1、LFA-1、CD83 と特異的に結合するリガンド、LIGHT、LIGHT (腫瘍壞死因子スーパーファミリーメンバー 14；TNFSF14)、LTBR、Ly9 (CD229)、リンパ球機能関連抗原 - 1 (LFA-1)。40

1 (C D 1 1 a / C D 1 8)、M H C クラス I 分子、N K G 2 C、N K G 2 D、N K p 3 0、N K p 4 4、N K p 4 6、N K p 8 0 (K L R F 1)、O X - 4 0、P A G / C b p 、プログラム細胞死 - 1 (P D - 1)、P S G L 1、S E L P L G (C D 1 6 2)、シグナル伝達リンパ球活性化分子 (S L A M タンパク質)、S L A M (S L A M F 1 ; C D 1 5 0 ; I P O - 3)、S L A M F 4 (C D 2 4 4 ; 2 B 4)、S L A M F 6 (N T B - A ; L y 1 0 8)、S L A M F 7、S L P - 7 6、T N F 受容体タンパク質、T N F R 2、T o 1 1 リガンド受容体、T R A N C E / R A N K L、V L A 1 若しくは V L A - 6、又はそれらの組み合わせのシグナル伝達領域を含む。

【 0 0 1 7 】

幾つかの実施の形態では、前記細胞内ドメインが、4 - 1 B B / C D 1 3 7 シグナル伝達領域を含む。 10

【 0 0 1 8 】

幾つかの実施の形態では、前記細胞内ドメインが、配列番号 7 に対して、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 %、少なくとも約 9 9 %、又は約 1 0 0 % 同一のアミノ酸配列を含む。

【 0 0 1 9 】

幾つかの実施の形態では、前記細胞内ドメインが、配列番号 6 に対して、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 %、少なくとも約 9 9 %、又は約 1 0 0 % 同一のヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む。 20

【 0 0 2 0 】

幾つかの実施の形態では、前記抗原結合分子が、重鎖可変領域 (V H) 及び軽鎖可変領域 (V L) を含み、ここで、前記 V H が 3 つの相補性決定領域 (C D R) を含み、前記 V L が 3 つの C D R を含む。

【 0 0 2 1 】

幾つかの実施の形態では、前記抗原結合分子が、5 T 4、アルファフェトプロテイン、B 細胞成熟抗原 (B C M A)、C A - 1 2 5、癌胚抗原、C D 1 9、C D 2 0、C D 2 2、C D 2 3、C D 3 0、C D 3 3、C D 5 6、C D 1 2 3、C D 1 3 8、c - M e t、C S P G 4、C 型レクチン様分子 1 (C L L - 1)、E G F R v I I I 、上皮性腫瘍抗原、E R B B 2、F L T 3、葉酸結合タンパク質、G D 2、G D 3、H E R 1 - H E R 2 の組み合わせ、H E R 2 - H E R 3 の組み合わせ、H E R 2 / N e u、H E R V - K、H I V - 1 エンベロープ糖タンパク質 g p 4 1、H I V - 1 エンベロープ糖タンパク質 g p 1 2 0 、I L - 1 1 R アルファ、カッパー鎖、ラムダ鎖、黒色腫関連抗原、メソテリン、M U C - 1、変異 p 5 3、変異 r a s、前立腺特異抗原、R O R 1 若しくは V E G F R 2、又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される抗原を特異的に結合する。 30

【 0 0 2 2 】

幾つかの実施の形態では、前記抗原結合分子が、B C M A、C L L - 1、又は F L T 3 を特異的に結合する。

【 0 0 2 3 】

幾つかの実施の形態では、前記活性化ドメインが、配列番号 9 又は配列番号 2 5 1 に対して、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 %、少なくとも約 9 9 %、又は約 1 0 0 % 同一のアミノ酸配列を含む。 40

【 0 0 2 4 】

幾つかの実施の形態では、前記活性化ドメインが、配列番号 8 に対して、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 %、少なくとも約 9 9 %、又は約 1 0 0 % 同一のヌクレオチド配列によってコードされる。

【 0 0 2 5 】

10

20

30

40

50

幾つかの実施の形態では、前記 C A R 又は T C R がリーダーペプチドを更に含む。

【 0 0 2 6 】

幾つかの実施の形態では、前記リーダーペプチドが、配列番号 11 に対して、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98%、少なくとも約 99%、又は約 100% 同一のアミノ酸配列を含む。

【 0 0 2 7 】

幾つかの実施の形態では、前記リーダーペプチドが、配列番号 10 に対して、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98%、少なくとも約 99%、又は約 100% 同一のヌクレオチド配列によってコードされる。 10

【 0 0 2 8 】

本発明の別の態様は、上の態様若しくは実施の形態のポリヌクレオチドを含むベクターである。

【 0 0 2 9 】

幾つかの実施の形態では、前記ベクターが、アデノウイルスベクター、アデノウイルス隨伴ベクター、D N A ベクター、レンチウイルスベクター、プラスミド、レトロウイルスベクター、若しくはR N A ベクター、又はそれらの任意の組み合わせである。

【 0 0 3 0 】

本発明の更に別の態様は、上の態様若しくは実施の形態のポリヌクレオチドによってコードされるポリペプチド、又は上の態様若しくは実施の形態のベクターである。 20

【 0 0 3 1 】

別の態様では、本発明は、上の態様若しくは実施の形態のポリヌクレオチド、上の態様若しくは実施の形態のベクター、又は上の態様若しくは実施の形態のポリペプチド、又はそれらの任意の組み合わせを含む細胞である。

【 0 0 3 2 】

幾つかの実施の形態では、上記細胞はT 細胞である。

【 0 0 3 3 】

幾つかの実施の形態では、上記T 細胞は、同種異系T 細胞、自己T 細胞、操作された自己T 細胞 (e A C T (商標)) 、又は腫瘍浸潤リンパ球 (T I L) である。 30

【 0 0 3 4 】

幾つかの実施の形態では、前記T 細胞はC D 4 + T 細胞である。

【 0 0 3 5 】

幾つかの実施の形態では、前記T 細胞はC D 8 + T 細胞である。

【 0 0 3 6 】

幾つかの実施の形態では、前記T 細胞は i n v i t r o 細胞である。

【 0 0 3 7 】

幾つかの実施の形態では、前記T 細胞は自己T 細胞である。

【 0 0 3 8 】

本発明の態様は、上の態様若しくは実施の形態のポリヌクレオチドを含む、上の態様若しくは実施の形態のベクターを含む、上の態様若しくは実施の形態のポリペプチドを含む、又は上の態様若しくは実施の形態の細胞を含む組成物である。 40

【 0 0 3 9 】

幾つかの実施の形態では、上記組成物は、少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な賦形剤を任意に含めて、被験体に送達されるように製剤化される。

【 0 0 4 0 】

本発明の別の態様は、好適な条件下で、上の態様若しくは実施の形態のポリヌクレオチドで細胞を形質導入することを含む、C A R 又はT C R を発現する細胞を作製する方法である。

【 0 0 4 1 】

10

20

30

40

50

幾つかの実施の形態では、上記方法は、細胞を単離することを更に含む。

【 0 0 4 2 】

本発明の更に別の態様は、上の態様若しくは実施の形態のポリヌクレオチドを含む、上の態様若しくは実施の形態のベクターを含む、若しくは上の態様若しくは実施の形態のポリペプチドを含む、又はそれらの任意の組み合わせを含む細胞を有効量、被験体に投与することを含む、腫瘍に対する免疫を誘導する方法である。

【 0 0 4 3 】

別の態様では、本発明は、上の態様若しくは実施の形態のポリヌクレオチド、上の態様若しくは実施の形態のベクター、上の態様若しくは実施の形態のポリペプチド、上の態様若しくは実施の形態の細胞、又は上の態様若しくは実施の形態の組成物を被験体に投与することを含む、癌の治療を、それを必要とする被験体において行う方法である。

10

【 0 0 4 4 】

幾つかの実施の形態では、前記癌は血液の癌である。

【 0 0 4 5 】

幾つかの実施の形態では、前記癌は白血球の癌である。

【 0 0 4 6 】

幾つかの実施の形態では、前記癌は形質細胞の癌である。

【 0 0 4 7 】

幾つかの実施の形態では、前記癌は、白血病、リンパ腫又は骨髄腫である。

【 0 0 4 8 】

幾つかの実施の形態では、前記癌は、急性リンパ芽球性白血病（A L L）（非T細胞 A L L を含む）、急性骨髓白血病、B細胞前リンパ球性白血病、B細胞急性リンパ性白血病（「B A L L」）、芽球性形質細胞様樹状細胞新生物、バーキットリンパ腫、慢性リンパ球性白血病（C L L）、慢性骨髓性白血病（C M L）、慢性骨髓白血病、慢性若しくは急性の白血病、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫（D L B C L）、濾胞性リンパ腫（F L）、毛様細胞性白血病、ホジキン病、悪性リンパ増殖性状態、M A L T リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、意義不明の单クローニング グロブリン血症（M G U S）、多発性骨髓腫、脊髓形成異常及び骨髓異形成症候群、非ホジキンリンパ腫（N H L）、形質細胞増殖性障害（無症候性骨髓腫（くすぶり型多発性骨髓腫又は無痛性骨髓腫）を含む）、形質芽球性リンパ腫、形質細胞様樹状細胞新生物、形質細胞腫（形質細胞異常増殖症；孤立性骨髓腫；孤立性形質細胞腫；髄外性形質細胞腫；及び多発性形質細胞腫を含む）、P O E M S 症候群（C r o w - F u k a s e 症候群、高月病、及びP E P 症候群としても知られる）、縦隔原発大細胞型B細胞リンパ腫（P M B C）、小細胞若しくは大細胞濾胞性リンパ腫、脾辺縁帯リンパ腫（S M Z L）、全身性アミロイド軽鎖アミロイドーシス、T細胞急性リンパ性白血病（「T A L L」）、T細胞リンパ腫、形質転換後濾胞性リンパ腫、若しくはワルデンストレームマクログロブリン血症、又はそれらの組み合わせである。

20

【 0 0 4 9 】

一般的には、本発明は、養子細胞移植（adoptive cell transfer）としても知られる「e A C T（商標）」と略記される、操作された自己細胞療法（Engineered Autologous Ce II Therapy）に関する。e A C T（商標）は、患者自身のT細胞を収集し、その後、1以上の特定の癌細胞の細胞表面に発現される1以上の抗原を認識し、標的とするように遺伝子操作するプロセスである。T細胞は、例えばC A R 又はT C R を発現するように操作され得る。C A R 陽性（C A R +）T細胞は、C A R を発現するように操作される。C A R は、例えば、特定の腫瘍抗原に対する特異性を有する細胞外単鎖可変フラグメント（s c F v）を含み得て、該s c F vは、少なくとも1つの活性化ドメインに直接又は間接に連結される、少なくとも1つの共刺激ドメインを含む細胞内シグナル伝達部分に直接又は間接に連結され、それらの成分は任意の順序で配列され得る。共刺激ドメインは、当該技術分野で知られている共刺激タンパク質、例えば配列番号1に由来し得て、活性化ドメインは、例えばC D 3 - ゼータのいずれかの形態に由来し得る。幾つかの実施の形態では、C

30

40

50

A Rは2個、3個、4個、又はそれ以上の共刺激ドメインを有するように設計される。幾つかの実施の形態では、C A Rは、共刺激ドメインが別々のポリペプチド鎖として発現されるように操作される。C A R T細胞療法及びコンストラクトの例は、米国特許出願公開第2013/0287748号、同第2014/0227237号、同第2014/0099309号、及び同第2014/0050708号、国際公開第2012033885号、国際公開第2012079000号、国際公開第2014127261号、国際公開第2014186469号、国際公開第2015080981号、国際公開第2015142675号、国際公開第2016044745号、及び国際公開第2016090369号；並びにSadelain et al, Cancer Discovery, 3: 388-398 (2013)に記載され、各々、その全体が引用することにより本明細書の一部をなす。

10

【0050】

本明細書に記載される任意の態様又は実施の形態は、本明細書に開示される任意の他の態様又は実施の形態と組み合わせられ得る。本発明はその詳細な説明と併せて記載されているが、上述の記載は解説を意図するものであって、添付の特許請求の範囲によって定義される本発明の範囲を限定するものではない。他の態様、利点、及び変更形態は、添付の特許請求の範囲に含まれる。

【0051】

本明細書で言及される特許及び科学文献は、当業者に利用可能な知識を確立する。本明細書で引用される米国特許、及び公開又は未公開の米国特許出願はいずれも、引用することにより本発明の一部をなす。本明細書で引用される公開された外国の特許及び特許出願はいずれも引用することにより本明細書の一部を成す。本明細書で引用される他の公開された参照文献、辞書、文書、原稿及び科学文献はいずれも、引用することにより本明細書の一部を成す。

20

【0052】

本発明の他の特徴及び利点は、図面、及び実施例を含む以下の詳細な説明、並びに特許請求の範囲から明らかとなる。

【0053】

添付の図面と併せて考慮された場合、上記及び更なる特徴は以下の詳細な記述からより明確に理解される。しかしながら、図面は限定ではなく、解説の目的であるにすぎない。

30

【図面の簡単な説明】

【0054】

【図1】図1Aは、配列番号1のアミノ酸配列を有する共刺激タンパク質を示す。共刺激タンパク質のヒンジドメイン（実線）、膜貫通ドメイン（点線）、及びシグナル伝達ドメイン（破線）を表示する。新規な短縮ヒンジドメイン（「T H D」）は太字で示している。図1B及び図1Cは、配列番号1のアミノ酸配列を有する共刺激タンパク質の細胞外ドメインのリボンダイアグラムを提供する。図1Bは、C A Rに関して、ヒンジ領域の一実施形態を得るために使用した配列番号1のアミノ酸配列内の領域の例、すなわち、配列番号1のアミノ酸114～152を含む領域（本明細書では完全ヒンジドメイン、すなわち「C H D」と称される；黒色及び濃い灰色で示される）を示す。図1Cは、配列番号1のアミノ酸123～152を含むT H Dを示す（黒色で示す）。図1Bでは、図1Cから排除されるヒンジ領域の部分を濃い灰色で示し、丸で囲む。

40

【図2】図2A～図2Hは、本明細書に開示される8つの結合分子の例のC L U T S T A L W(2.83)多重配列アラインメントを示す。図2Aは、V Hドメインを含む、抗C L L - 1結合分子の例の配列アラインメントを示す。C h o t h i a ナンバリングによって特定される、C D R及びフレームワーク領域F Rが示される（図2A）。図2Bは、図2Aに図示される各V H及びC D Rに対する配列番号を提供する表である。図2Cは、V Lドメインを含む、抗C L L - 1結合分子の例の配列アラインメントを示す。C h o t h i a ナンバリングによって特定される、C D R及びF Rが示される（図2C）。図2Dは、図2Cに図示される各V H及びC D R配列に対する配列番号を提供する表である。図2Eは、V Hドメインを含む、抗B C M A結合分子の例の配列アラインメントを示す。C

50

h o t h i a ナンバリングによって特定される、相補性決定領域 (C D R) 及びフレームワーク領域 (F R) が示される (図 2 E) 。 C D R 1 は上から下の順に配列番号 2 5 3 ~ 2 6 0 であり、 C D R 2 は上から下の順に配列番号 2 6 1 ~ 2 6 8 であり、 C D R 3 は上から下の順に配列番号 2 6 9 ~ 2 7 6 である。図 2 F は、代替法で番号付けされた各 V H 及び C D R に対する配列番号を提供する表である。図 2 G は、 V L ドメインを含む、抗 B C M A 結合分子の例の配列アラインメントを示す。 *Chothia* ナンバリングによって特定される、 C D R 及び F R が示される (図 2 G) 。 C D R 1 は、上から下の順に配列番号 3 7 ~ 4 4 であり、 C D R 2 は、上から下の順に配列番号 4 5 ~ 5 2 であり、 C D R 3 は上から下の順に配列番号 2 7 7 ~ 2 8 4 である。図 2 H は、代替法で番号付けされた各 V H 及び C D R 配列に配列番号を提供する表である。

【図 3】様々な C A R をコードする m R N A で電気穿孔された初代ヒト T 細胞における C A R 発現を表す。完全ヒンジドメイン (「 C H D 」) を有する C A R から得られたデータを示し、また短縮ヒンジドメイン (「 T H D 」) を有する C A R から得られたデータを示す。

【図 4】図 4 A ~ 図 4 X は、指定の標的細胞株との 16 時間の共培養の後の、電気穿孔された抗 F L T 3 C A R T 細胞による I F N 、 I L - 2 、及び T N F の産生を示す。図 4 A 及び図 4 B 、図 4 G 及び図 4 H 、図 4 M 及び図 4 N 、並びに図 4 S 及び図 4 T は、 N a m a l w a 、 E o L - 1 、 H L 6 0 及び M V 4 ; 1 1 の標的細胞との共培養後の I F N 産生をそれぞれ示す。図 4 C 及び図 4 D 、図 4 I 及び図 4 J 、図 4 O 及び図 4 P 、並びに図 4 U 及び図 4 V は、 N a m a l w a 、 E o L - 1 、 H L 6 0 及び M V 4 ; 1 1 の標的細胞との共培養後の I L - 2 産生をそれぞれ示す。図 4 E 及び図 4 F 、図 4 K 及び図 4 L 、図 4 Q 及び図 4 R 、並びに図 4 W 及び図 4 X は、 N a m a l w a 、 E o L - 1 、 H L 6 0 及び M V 4 ; 1 1 の標的細胞との共培養後の T N F 産生をそれぞれ示す。

【図 5】図 5 A ~ 図 5 H は、 16 時間の共培養の後の N a m a l w a (図 5 A 及び図 5 B) 、 E o L 1 (図 5 C 及び図 5 D) 、 H L 6 0 (図 5 E 及び図 5 F) 及び M V 4 ; 1 1 (図 5 G 及び図 5 H) の標的細胞株に対する電気穿孔された抗 F L T 3 C A R T 細胞の細胞溶解性活性を示す。

【図 6】図 6 A 及び図 6 B は、 2 名の健康なドナーに由来する、レンチウイルスで形質導入された初代ヒト T 細胞における C A R 発現を表す。

【図 7】図 7 A ~ 図 7 F は、指定の標的細胞株との 16 時間の共培養の後の、 2 名の健康なドナーに由来する、レンチウイルスで形質導入された C A R T 細胞による I F N (図 7 A 及び図 7 B) 、 T N F (国 7 C 及び図 7 D) 及び I L - 2 (国 7 E 及び図 7 F) の産生を示す。

【図 8】図 8 A ~ 国 8 D は、 N a m a l w a (国 8 A) 、 E o L 1 (国 8 B) 、 M V 4 ; 1 1 (国 8 C) 及び H L 6 0 (国 8 D) の標的細胞株と共に 16 時間、 40 時間、 64 時間、 88 時間又は 112 時間に亘って共培養した抗 F L T 3 C A R コンストラクトを発現する 2 名の健康なドナーによる経時的な平均細胞溶解活性を示す。

【図 9】図 9 A 及び図 9 B は、 2 名の健康なドナーに由来する、 C F S E 標識化レンチウイルスで形質導入された C A R T 細胞の C D 3 - C D 2 8 ビーズ又は指定の標的細胞株との 5 日間の共培養の後の増殖を表す。

【図 10】図 10 A ~ 国 10 D は、 in vivo 研究に使用されるレンチウイルスで形質導入された初代ヒト T 細胞における C A R 発現を表す。図 10 E 及び図 10 F は、 2 回繰り返して行われた、異種モデルにおける、対照 (モック) 又は抗 F L T 3 C A R T 細胞 (1 0 E 3 - C H D 、 1 0 E 3 - T H D 又は 8 B 5 - T H D) のいずれかの静脈内注射の後の、標識化急性骨髄白血病 (A M L) 細胞の測定された生物発光イメージングをグラフで表す。図 10 G は、図 10 E における各データ点に対する p 値を提供する。図 10 H ~ 国 10 K はモック若しくは 1 0 E 3 - C H D (国 10 H) 、モック若しくは 1 0 E 3 - T H D (国 10 I) 、モック若しくは 8 B 5 - T H D (国 10 J) 、又は 1 0 E 3 - T H D 若しくは 8 B 5 - T H D (国 10 K) の C A R T 細胞を注入したマウスの生存曲線を示す。

【図11】図11A及び図11Bは、mRNA電気穿孔から6時間後のプロテインLによって特定されるCLL-1 CAR発現を示す。

【図12】図12A～図12Cは、mRNA電気穿孔から24時間後の種々のCLL-1 CAR-T細胞コンストラクトからのサイトカイン放出アッセイによる結果を示す。及び指定されるNamalwa、MV4；11、U937、HL60及びEoL-1の細胞と共に培養した、対照（標的単独、モック、GFP及びCD19 CAR T細胞）、抗CLL-1 CAR T細胞（24C1_HL THD、24C1_HL_CHD、24C8_HL_CHD及び24C8_HL THD）に対するIL-2（図12A）、IFN（図12B）及びTNF（図12C）の産生レベルを示す。

【図13】図13A～図13Eは、mRNA電気穿孔から24時間後の種々のCLL-1 CAR-T細胞コンストラクトの細胞溶解性活性を示す。対照コンストラクト（モック、GFP、及びCD19 CAR）又は抗CLL-1 CARコンストラクト（24C8_HL_CHD及び24C8_HL THD）で電気穿孔したT細胞をNamalwa（図13A）、MV；411（図13B）、EoL-1（図13C）、HL-60（図13D）及びU937の標的細胞と共に培養し、各標的細胞株の特異的溶解（specific lysis）パーセントを判定した。

【図14】図14A～図14Cは、種々の細胞株との共培養から16時間後の種々の形質導入された抗CLL-1 CAR T細胞からのサイトカイン放出アッセイによる結果を示す。IFN（図14A）、IL-2（図14B）、及びTNF（図14C）の産生レベルを、指定されるNamalwa、HL-60又はMV4；11の標的細胞と共に培養した、対照（標的単独及びモック）、及び形質導入された抗CLL-1 CAR T細胞（10E3 THD及び24C1_LH THD）について示す。

【図15】図15A～図15Cは、Namalwa（図15A）、MV4；11（図15B）、又はHL-60（図15C）の標的細胞との共培養から16時間後及び40時間後の抗CLL-1 CAR T細胞（C1_24C1_LH THD）による細胞溶解活性を示す。

【図16】図16A～図16Fは、EoL-1（黒色）、NCI-H929（薄い灰色）、又はMM1S（灰色）の標的細胞株と16時間、共培養した後の、2名の健康なドナーに由来する、レンチウイルスで形質導入されたCAR T細胞によるIFN、TNF、及びIL-2の産生を示す。図16A及び図16Bは、第1のドナー（図6A）及び第2のドナー（図16B）に由来するレンチウイルスで形質導入されたCAR T細胞におけるIFN（pg/ml；y軸）産生を示す。図16C及び図16Dは、第1のドナー（図16C）及び第2のドナー（図16D）に由来するレンチウイルスで形質導入されたCAR T細胞におけるTNF（pg/ml；y軸）産生を示す。図16E及び図16Fは、第1のドナー（図16E）及び第2のドナー（図16F）に由来するレンチウイルスで形質導入されたCAR T細胞におけるIL-2産生（pg/ml；y軸）を示す。

【図17】図17A～図17Fは、EoL1（図17A及び図17B）、NCI-H929（図17C及び図17D）、又はMM1S（図17E及び図17F）の標的細胞と16時間、40時間、64時間、88時間、又は112時間に亘って共培養された、指定されるCARを発現する2名の健康なドナーによる経時的な平均細胞溶解活性（残存する生存可能な標的細胞のパーセンテージとして；y軸）を示す。図17A及び図17Bは、EoL1標的細胞と16時間、40時間、64時間、88時間、又は112時間に亘って共培養された第1のドナー（図17A）及び第2のドナー（図17B）に由来する形質導入されたCAR T細胞の平均細胞溶解活性を示す。図17C及び図17Dは、NCI-H929標的細胞と16時間、40時間、64時間、88時間、又は112時間に亘って共培養された第1のドナー（図17C）及び第2のドナー（図17D）に由来する形質導入されたCAR T細胞の平均細胞溶解活性を示す。図17E及び図17Fは、MM1S標的細胞と16時間、40時間、64時間、88時間、又は112時間に亘って共培養された第1のドナー（図17E）及び第2のドナー（図17F）に由来する形質導入されたCAR T細胞の平均細胞溶解活性を示す。

10

20

30

40

50

【図18】図18A及び図18Bは、CD3 - CD28ビーズ（最上段）、EoL-1（2段目）、NCI-H929（3段目）又はMM1S（最下段）の標的細胞株と6日間、共培養した後の第1の健康なドナー（図18A）及び第2の健康なドナー（図18B）に由来するCFSE標識化レンチウイルスで形質導入されたCAR-T細胞の増殖を示す。

【図19】図19A及び図19Bは、本発明のキメラ抗原受容体（CAR）の熱安定性を示すグラフである。図19A：リン酸緩衝生理食塩水（PBS）溶液中では、短縮ヒンジドメイン（「THD」）を有する細胞外ドメインを含むCARは、完全ヒンジドメイン（「CHD」）を有する細胞外ドメインを含むCARと比較して、より高い融点を有する。図19B：50mM NaClの存在下では、THDを有する細胞外ドメインを含むCARは、CHDを有する細胞外ドメインを含むCARと比較して、より高い融点を有する。

【図20】図20は、pGARベクターの略図である。

【発明を実施するための形態】

【0055】

本発明は、新規な短縮ヒンジドメイン（「THD」）を含む新規なポリペプチド、及びそれをコードするポリヌクレオチドに関する。本発明の幾つかの態様は、本明細書に開示されるTHDを含む、キメラ抗原受容体（CAR : chimeric antigen receptor）又はT細胞受容体（TCR : T cell receptor）をコードするポリヌクレオチドに関する。また、本発明は、かかるポリヌクレオチドを含むベクター（例えばウイルスベクター）、及びかかるベクターを含む組成物を提供する。本発明は、かかるCAR又はTCRをコードするポリヌクレオチド、及びかかるポリヌクレオチドを含む組成物を更に提供する。さらに、本発明は、かかるポリヌクレオチドを含む及び／又はかかるウイルスベクターによって形質導入された操作された細胞（例えばT細胞）、並びにかかる操作された細胞を含む組成物を提供する。本発明は、複数の操作されたT細胞を含む組成物（例えば、医薬組成物）を提供する。本発明は、かかる操作されたT細胞及び組成物を製造する方法、並びにかかる操作されたT細胞及び組成物の（例えば黒色腫の治療における）使用を提供する。また、本発明は、本発明のポリヌクレオチド、ベクター、又はポリペプチドを含む細胞を有効量、被験体に投与することを含む、腫瘍に対する免疫を誘導する方法を提供する。本発明の他の態様は、CAR又はTCRを含む細胞、T細胞療法、例えば癌に罹患した患者の治療に対する自己細胞療法（eACT（商標））におけるそれらの使用に関する。

【0056】

定義

本発明がより容易に理解されるように、まず特定の用語を以下に定義する。以下の用語及び他の用語に対する更なる定義は、本明細書を通して記載される。

【0057】

本明細書及び添付の特許請求の範囲で使用される、数量を特定していないもの（the singular forms "a," "an" and "the"）は、文脈より別段の明確な指示がない限り複数の指示対象を含む。

【0058】

具体的に述べられない又は文脈より明らかでない限り、本明細書で使用される「又は」の用語は「又は」と「及び」の両方を含み、それらを包含すると理解される。

【0059】

本明細書において使用される場合、「及び／又は」の用語は、2つの指定される特徴又は成分の各々ともう一方とを含む、又はもう一方を含まない具体的な開示として理解される。したがって、本明細書において「A及び／又はB」等の句で使用される「及び／又は」の用語は、A及びB；A又はB；A（単独）；及びB（単独）を含むことが意図される。同様に、「A、B、及び／又はC」等の句において使用される「及び／又は」の用語は、A、B及びC；A、B又はC；A又はC；A又はB；B又はC；A及びC；A及びB；B及びC；A（単独）；B（単独）；並びにC（単独）の態様の各々を包含することが意図される。

【0060】

10

20

30

40

50

本明細書で使用される「例えば」及び「すなわち」の用語は、限定を意図せずに例として使用されるにすぎず、本明細書において明らかに列挙されるそれらの項目のみを指すものと解釈されるべきではない。

【0061】

「以上」、「少なくとも」、「それよりも多く」等の用語、例えば「少なくとも1つ」は、限定されないが、示される値よりも少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149又は150、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、2000、3000、4000、5000以上多い値を含むと理解される。また、任意のより大きな数、又はその間の分数も含まれる。

10
20

【0062】

逆に、「以下」の用語は示される値よりも小さい各値を含む。例えば、「100ヌクレオチド以下」は、100個、99個、98個、97個、96個、95個、94個、93個、92個、91個、90個、89個、88個、87個、86個、85個、84個、83個、82個、81個、80個、79個、78個、77個、76個、75個、74個、73個、72個、71個、70個、69個、68個、67個、66個、65個、64個、63個、62個、61個、60個、59個、58個、57個、56個、55個、54個、53個、52個、51個、50個、49個、48個、47個、46個、45個、44個、43個、42個、41個、40個、39個、38個、37個、36個、35個、34個、33個、32個、31個、30個、29個、28個、27個、26個、25個、24個、23個、22個、21個、20個、19個、18個、17個、16個、15個、14個、13個、12個、11個、10個、9個、8個、7個、6個、5個、4個、3個、2個、1個及び0個のヌクレオチドを含む。また、任意のより小さな数、又はその間の分数も含まれる。

30

【0063】

「複数」、「少なくとも2つ」、「2以上」、「少なくとも第2の」等の用語は、限定されないが、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149又は150、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、2000、3000、4000、5000以上を

40
50

含むと理解される。また、任意のより大きな数、又はその間の分数も含まれる。

【 0 0 6 4 】

明細書を通して、「含んでいる、含む (comprising)」の文言、又は「含む (comprises)」若しくは「含んでいる (comprising)」等の変化形は、示される要素、整数若しくは工程、又は要素、整数若しくは工程の群を含むことを含意するが、任意の他の要素、整数若しくは工程、又は要素、整数若しくは工程の群を排除しないと理解される。本明細書において「含んでいる、含む」の言葉と共に態様が記載される場合はいつでも、「からなる」及び / 又は「から本質的になる」の用語で記載される他の類似の態様も提供されると理解される。

【 0 0 6 5 】

具体的に述べられておらず又は文脈より明らかでない限り、本明細書で使用される「約」の用語は、当業者によって決定される特定の値又は組成に対する許容可能な誤差範囲に含まれる値又は組成を指し、その値又は組成がどのように測定され又は決定されるのか、すなわち測定システムの制限に部分的に依存する。例えば、「約」又は「を本質的に含む、を本質的に含んでいる (comprising essentially of)」は、当該技術分野における1回の実施当たりの1以上の標準偏差の範囲内を意味し得る。「約」又は「を本質的に含む、を本質的に含んでいる」は、最大 10 % (すなわち $\pm 10\%$) の範囲を意味し得る。したがって、「約」は、示される値よりも 10 %、9 %、8 %、7 %、6 %、5 %、4 %、3 %、2 %、1 %、0 . 5 %、0 . 1 %、0 . 0 5 %、0 . 0 1 %、又は 0 . 0 0 1 % 大きい又は小さい範囲に含まれると理解され得る。例えば、約 5 mg は、4 . 5 mg ~ 5 . 5 mg の間の任意の量を含み得る。さらに、特に生物学的なシステム又はプロセスに関して、上記用語は、或る値の最大 10 倍又は最大 5 倍を意味する場合がある。特定の値又は組成が本開示で提供される場合、別段の指示がない限り、「約」又は「を本質的に含む、を本質的に含んでいる」の意味は、その特定の値又は組成に対する許容可能な誤差の範囲に含まれるとされる。

10

【 0 0 6 6 】

本明細書に記載されるように、任意の濃度範囲、パーセンテージの範囲、比率範囲、又は整数の範囲は、別段の指示がない限り、述べられる範囲に含まれる任意の整数、また適切な場合には、その分数（或る整数の 10 分の 1、及び 100 分の 1 等）の値を含むものと理解される。

20

【 0 0 6 7 】

本明細書で使用される単位、接頭辞及び記号は、それらの国際単位系 (S I : Systeme International de Unites) の容認される形態で提示される。数値範囲は、その範囲を規定する数字を含む。

30

【 0 0 6 8 】

別段の規定がない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、この開示が関係する技術分野の当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有する。例えば、Juo, "The Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology", 2nd ed., (2001), CRC Press, "The Dictionary of Cell & Molecular Biology", 5th ed., (2013), Academic Press、及び "The Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology", Cammack et al. eds., 2nd ed, (2006), Oxford University Press は、この開示で使用される多くの用語の一般的な辞書を当業者に提供する。

40

【 0 0 6 9 】

「投与すること、投与する (Administering)」は、当業者に知られている様々な方法及び送達システムのいずれかを使用する、被験体に対する薬剤の物理的な導入を指す。本明細書に開示される製剤に対する例示的な投与経路として、例えば注射又は点滴による静脈内、筋肉内、皮下、腹腔内、脊柱又は他の非経口的な (parenteral : 腸管外) 投与経路が挙げられる。本明細書で使用される「非経口投与」の句は、経腸及び局所の投与以外の、通常は注射による投与様式を意味し、限定されないが、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、リンパ管内、病巣内、囊内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、

50

関節内、被膜下、クモ膜下、脊髄内、硬膜外、及び胸骨内の注射及び点滴、また同様に i n v i v o 電気穿孔を含む。幾つかの実施形態では、上記製剤は、非経口的ではない経路、例えば経口で投与される。他の非経口的ではない経路として、局所、表皮、又は粘膜の投与経路、例えば、鼻腔内、経膣的、直腸、舌下又は局所的なものが挙げられる。また、投与は、例えば 1 回、複数回、及び / 又は 1 以上の延長された期間に亘って行われ得る。

【 0 0 7 0 】

「抗体」(A b) の用語は、限定されず、抗原に特異的に結合する糖タンパク質免疫グロブリンを含む。一般に、抗体は、ジスルフィド結合によって相互に連結された少なくとも 2 本の重(H)鎖及び 2 本の軽(L)鎖、又はそれらの抗原結合分子を含み得る。各 H 鎖は、重鎖可変領域(本明細書では V H と略記する)及び重鎖定常領域を含む。重鎖定常領域は、3 つの定常ドメイン、すなわち C H 1、C H 2 及び C H 3 を含む。各軽鎖は、軽鎖可変領域(本明細書では V L と略記する)及び軽鎖定常領域を含む。軽鎖定常領域は、1 つの定常ドメイン、すなわち C L を含む。V H 領域及び V L 領域は、フレームワーク領域(F R)と称されるより保存される領域が介在する、相補性決定領域(C D R)と称される超可変性の領域に更に細分され得る。V H 及び V L はそれぞれ、アミノ末端からカルボキシ末端に F R 1、C D R 1、F R 2、C D R 2、F R 3、C D R 3、及び F R 4 の順で並ぶ、3 つの C D R 及び 4 つの F R を含む。重鎖及び軽鎖の可変領域は、抗原と相互作用する結合ドメインを含む。A b の定常領域は、免疫系の様々な細胞(例えばエフェクター細胞)及び古典的補体系の第 1 成分(C 1 q)を含む、宿主の組織又は因子に対する免疫グロブリンの結合を媒介し得る。

10

【 0 0 7 1 】

抗体として、例えば、モノクローナル抗体、組み換えにより生成された抗体、单一特異的抗体、多重特異的抗体(二重特異的抗体を含む)、ヒト抗体、操作された抗体、ヒト化抗体、キメラ抗体、免疫グロブリン、合成抗体、2 本の重鎖分子及び 2 本の軽鎖分子を含む四量体抗体、抗体軽鎖单量体、抗体重鎖单量体、抗体軽鎖二量体、抗体重鎖二量体、抗体軽鎖 - 抗体重鎖対、イントラボディ(intrabodies)、抗体融合体(本明細書では「抗体コンジュゲート」と称されることがある)、ヘテロコンジュゲート抗体、單一ドメイン抗体、一価抗体、单鎖抗体又は单鎖 F v(s c F v)、ラクダ化抗体、アフィボディ(affy bodies)、F a b フラグメント、F(a b')₂ フラグメント、ジスルフィド連結 F v(s d F v)、抗イディオタイプ(抗 I d)抗体(例えば抗 - 抗 - I d 抗体を含む)、ミニボディ(minibodies)、ドメイン抗体、合成抗体(本明細書では「抗体模倣物」と称されることがある)、及び上記のいずれかの抗原結合フラグメントが挙げられ得る。特定の実施形態では、本明細書に記載される抗体は、ポリクローナル抗体集団を指す。

20

【 0 0 7 2 】

免疫グロブリンは、限定されないが、I g A、分泌型 I g A、I g G、I g E 及び I g M を含む、一般的に知られているアイソタイプのいずれかに由来し得る。I g G サブクラスもまた、当業者に良く知られており、限定されないが、ヒト I g G 1、I g G 2、I g G 3 及び I g G 4 を含む。「アイソタイプ」は、重鎖定常領域遺伝子によってコードされる A b クラス又はサブクラス(例えば、I g M 又は I g G 1)を指す。「抗体」の用語は、例として、天然起源と非天然起源の両方の A b、モノクローナル及びポリクローナルの A b；キメラ A b 及びヒト化 A b；ヒト A b 又は非ヒト A b；全合成 A b；並びに单鎖 A b を含む。非ヒト A b は、ヒトにおけるその免疫原性を減少させるため、組み換え法によってヒト化され得る。明確に述べられない場合、また別段の指示がない限り、「抗体」の用語は、前述の免疫グロブリンのいずれかの抗原結合フラグメント又は抗原結合部分も含み、一価及び二価のフラグメント又は部分、並びに单鎖 A b を含む。

30

【 0 0 7 3 】

「抗原結合分子」、「抗原結合部分」又は「抗体フラグメント」は、抗体の抗原結合部(例えば C D R)を含む任意の分子を指し、この分子は該抗体に由来する。抗原結合分子は、抗原相補性決定領域(C D R)を含み得る。抗体フラグメントの例として、限定されないが、F a b、F a b'、F(a b')₂ 及び F v フラグメント、d A b、直鎖抗体、s

40

50

c F v 抗体、並びに抗原結合分子から形成される多重特異性抗体が挙げられる。ペプチボディ (Peptibodies) (すなわち、ペプチド結合ドメインを含む F c 融合分子) は、好適な抗原結合分子の別の例である。幾つかの実施形態では、抗原結合分子は腫瘍細胞上の抗原に結合する。幾つかの実施形態では、抗原結合分子は、過剰増殖性疾患 (hyperproliferative disease) に関する細胞上の抗原、又はウイルス若しくは細菌の抗原に結合する。特定の実施形態では、抗原結合分子は B C M A、C L L - 1 又は F L T 3 に結合する。更なる実施形態では、抗原結合分子は、その 1 以上の相補性決定領域 (CDR) を含む、抗原に特異的に結合する抗体フラグメントである。更なる実施形態では、抗原結合分子は単鎖可変フラグメント (scFv) である。幾つかの実施形態では、抗原結合分子は、アビマー (avimers) を含む、又はそれからなる。

10

【0074】

本明細書で使用される「可変領域」又は「可変ドメイン」の用語は、交換可能に使用され、当該技術分野において一般的である。可変領域は、典型的には抗体の一部、一般的には、軽鎖又は重鎖の一部、典型的には成熟重鎖中のアミノ末端の約 110 個～120 個のアミノ酸、及び成熟軽鎖中の約 90 個～115 個のアミノ酸を指し、それらは、抗体間で配列が広範囲に異なり、その特定の抗原に対する特定の抗体の結合及び特異性において使用される。配列における可変性は、相補性決定領域 (CDR) と称される領域に濃縮されるのに対し、可変ドメイン中により高度に保存された領域はフレームワーク領域 (FR) と称される。いかなる特定の機構又は理論にも縛られることを望むものではないが、軽鎖及び重鎖の CDR は、抗体の抗原との相互作用及び特異性を主として担うものと考えられる。特定の実施形態では、可変領域はヒト可変領域である。特定の実施形態では、可変領域は、齧歯類又はネズミ科の CDR、及びヒトのフレームワーク領域 (FR) を含む。特定の実施形態では、可変領域は靈長類 (例えば非ヒト靈長類) の可変領域である。特定の実施形態では、可変領域は、齧歯類又はネズミ科の CDR、及び靈長類 (例えば非ヒト靈長類) のフレームワーク領域 (FR) を含む。

20

【0075】

「VL」及び「VL ドメイン」の用語は、抗体の軽鎖可変領域又はその抗原結合分子を指すため区別なく使用される。

【0076】

「VH」及び「VH ドメイン」の用語は、抗体の重鎖可変領域又はその抗原結合分子を指すため区別なく使用される。

30

【0077】

CDR の多くの定義、すなわち、Kabat ナンバリング、Chothia ナンバリング、AbM ナンバリング、又は接触 (contact) ナンバリングが一般に使用されている。AbM 定義は、Oxford Molecular 社の AbM 抗体モデリングソフトウェアによって使用される 2 つの折衷案である。接触定義は、利用可能な複雑な結晶構造の分析に基づく。

【0078】

40

50

【表1】

表1. CDRナンバリング

ループ	Kabat	AbM	Chothia	接触
L 1	L 2 4 -- L 3 4	L 2 4 -- L 3 4	L 2 4 -- L 3 4	L 3 0 -- L 3 6
L 2	L 5 0 -- L 5 6	L 5 0 -- L 5 6	L 5 0 -- L 5 6	L 4 6 -- L 5 5
L 3	L 8 9 -- L 9 7	L 8 9 -- L 9 7	L 8 9 -- L 9 7	L 8 9 -- L 9 6
H 1	H 3 1 -- H 3 5 B (Kabatナンバリング)	H 2 6 -- H 3 5 B	H 2 6 -- H 3 2 .. 3 4	H 3 0 -- H 3 5 B
H 1	H 3 1 -- H 3 5 (Chothiaナンバリング)	H 2 6 -- H 3 5	H 2 6 -- H 3 2	H 3 0 -- H 3 5
H 2	H 5 0 -- H 6 5	H 5 0 -- H 5 8	H 5 2 -- H 5 6	H 4 7 -- H 5 8
H 3	H 9 5 -- H 1 0 2	H 9 5 -- H 1 0 2	H 9 5 -- H 1 0 2	H 9 3 -- H 1 0 1

【0079】

「Kabatナンバリング」の用語及び類似の用語は、当該技術分野において認められ、抗体の重鎖及び軽鎖の可変領域、又はその抗原結合分子中のアミノ酸残基をナンバリングするシステムを指す。特定の態様では、Kabatナンバリングシステムに従って、抗体のCDRを特定することができる（例えば、Kabat EA & Wu TT (1971) Ann NY Acad Sci 190: 382-391、及びKabat EA et al., (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242を参照されたい）。Kabatナンバリングシステムを使用すると、抗体重鎖分子内のCDRは、典型的には、35（Kabatナンバリングスキームでは35A及び35Bと呼ばれる）に続いて任意に1つ又は2つの追加のアミノ酸を含み得るアミノ酸31位～35位（CDR1）、アミノ酸50位～65位（CDR2）、及びアミノ酸95位～102位（CDR3）に存在する。Kabatナンバリングシステムを使用すると、抗体軽鎖分子内のCDRは、典型的には、アミノ酸24位～34位（CDR1）、アミノ酸50位～56位（CDR2）、及びアミノ酸89位～97位（CDR3）に存在する。具体的な実施形態では、本明細書に記載される抗体のCDRは、Kabatナンバリングスキームに従って決定された。

【0080】

特定の態様では、抗体のCDRは、免疫グロブリンの構造ループの位置を指す、Chothiaナンバリングスキームに従って特定され得る（例えば、Chothia C & Lesk AM, (1987), J Mol Biol 196: 901-917、Al-Lazikani B et al., (1997) J Mol Biol 273: 927-948、Chothia C et al., (1992) J Mol Biol 227: 799-817、Tramontano A et al., (1990) J Mol Biol 215(1): 175-82、及び米国特許第7,709,226号を参照されたい）。典型的には、Kabatナンバリング規定を使用する場合、ChothiaのCDR-H1ループは重鎖のアミノ酸26～32、33又は34に存在し、ChothiaのCDR-H2ループは重鎖のアミノ酸52～56に存在し、ChothiaのCDR-H3ループは重鎖のアミノ酸95～102に存在するのに対し、ChothiaのCDR-L1ループは軽鎖のアミノ酸24～34に存在し、ChothiaのCDR-L2ループは軽鎖のアミノ酸50～56に存在し、ChothiaのCDR-L3ループは軽鎖のアミノ酸89～97に存在する。ChothiaのCDR-H1ループの末端は、Kabatナンバリング規定を使用して番号を付与した場合には、ループの長さに応じてH32～H34の間で変動する（これは、KabatナンバリングスキームがH35A及びH35Bに插入を置くため、すなわち35Aも35Bも存在しない場合には32でループが終了し、35Aのみが存在する場合には33でループが終了し、35Aと35Bの両方が存在する場合には34でループが終了するからである）。具体的な実施形態では、本明

細書に記載される抗体の C D R は Chothia ナンバリングスキームに従って特定された。

【 0 0 8 1 】

本明細書で使用される「定常領域」及び「定常ドメイン」の用語は区別なく用いられ、当該技術分野で共通の意味を有する。定常領域は抗体部分、例えば、抗原に対する抗体の結合に直接関係しないが、Fc受容体との相互作用等の様々なエフェクター機能を呈し得る、軽鎖及び/又は重鎖のカルボキシル末端部分である。免疫グロブリン分子の定常領域は、一般に、免疫グロブリン可変ドメインと比較して、より保存されたアミノ酸配列を有する。

【 0 0 8 2 】

本明細書で使用される「重鎖」の用語は、抗体に関して使用される場合、定常ドメインのアミノ酸配列に基づいて、任意の異なる種類、IgG のサブクラス、例えば IgG1、IgG2、IgG3、及び IgG4 を含む、IgA、IgD、IgE、IgG 及び IgM のクラスの抗体をそれぞれ生じさせる、例えば、アルファ(α)、デルタ(δ)、イプシロン(ε)、ガンマ(γ)、及びミュー(μ)を指す場合がある。

10

【 0 0 8 3 】

本明細書で使用される「軽鎖」の用語は、抗体に関して使用される場合、定常ドメインのアミノ酸配列に基づいて、任意の異なる種類、例えばカッパー(κ)又はラムダ(λ)を指す場合がある。軽鎖アミノ酸配列は当該技術分野においてよく知られている。具体的な実施形態では、軽鎖はヒト軽鎖である。

20

【 0 0 8 4 】

「結合親和性」は、一般的には、分子(例えば抗体)の単一の結合部位と、その結合パートナー(例えば抗原)との間の非共有結合的な相互作用の合計の強さを指す。別段の指示がない限り、本明細書で使用される「結合親和性」は、結合ペアのメンバー(例えば抗体及び抗原)間の 1 : 1 の相互作用を反映する、固有の結合親和性を指す。分子 X のそのパートナー Y に対する親和性は、一般的には、解離定数(K_D)によって表され得る。親和性は、限定されないが、平衡解離定数(K_D)及び平衡会合定数(K_A)を含む、当該技術分野で知られている多くの方法で測定され得る及び/又は表され得る。 K_D は k_{off}/k_{on} の商から計算されるが、 K_A は k_{on}/k_{off} の商から計算される。 k_{on} は、例えば抗原に対する抗体の会合速度定数を指し、 k_{off} は、例えば抗原に対する抗体の解離を指す。 k_{on} 及び k_{off} は、BIA CORE(商標)又は KineXa 等の当業者に知られている技術によって決定され得る。

30

【 0 0 8 5 】

本明細書で使用される「保存的アミノ酸置換」は、アミノ酸残基が同様の側鎖を有するアミノ酸残基で置換されるものである。側鎖を有するアミノ酸残基のファミリーは当該技術分野において定義されている。これらのファミリーは、塩基性側鎖(例えば、リジン、アルギニン、ヒスチジン)、酸性側鎖(例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸)、非荷電極性側鎖(例えば、グリシン、アスパラギン、グルタミン、セリン、トレオニン、チロシン、システイン、トリプトファン)、非極性側鎖(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)、ベータ分岐側鎖(例えば、トレオニン、バリン、イソロイシン)、及び芳香族側鎖(例えば、チロシン、フェニルアラニン、トリプトファン、ヒスチジン)を有するアミノ酸を含む。特定の実施形態では、抗体又はその抗原結合分子の CDR(複数の場合がある)内又はフレームワーク領域(複数の場合がある)内の 1 以上のアミノ酸残基を、類似する側鎖を有するアミノ酸残基で置換することができる。

40

【 0 0 8 6 】

本明細書で使用される「異種性(の)(heterologous)」の用語は、天然起源の配列以外の任意の供給源によることを意味する。例えば、配列番号 1 のアミノ酸配列を有する共刺激タンパク質、例えば対応するヒト共刺激タンパク質の一部として含まれる異種性配列は、野生型ヒト共刺激タンパク質として天然に生じない、すなわちそれと整列(alignment)さ

50

れないアミノ酸配列である。例えば、異種性ヌクレオチド配列は、野生型ヒト共刺激タンパク質コーディング配列以外のヌクレオチド配列を指す。

【 0 0 8 7 】

本明細書で使用される「エピトープ」は、当該技術分野における用語であり、抗体が特異的に結合することができる抗原の局在化領域を指す。エピトープは、例えばポリペプチドの隣接するアミノ酸（直鎖の又は隣接するエピトープ）であってもよく、又はエピトープは、例えば、ポリペプチド（複数の場合がある）の2以上の隣接しない領域に共に由来するもの（配座、非直鎖、不連続、又は隣接しないエピトープ）であってもよい。特定の実施形態では、抗体が結合するエピトープは、例えば、NMR分光法、X線回折結晶学研究、ELISAアッセイ、質量分析と結合された水素／重水素交換（例えば液体クロマトグラフィーエレクトロスプレー質量分析）、アレイに基づくオリゴペプチド走査アッセイ、及び／又は突然変異誘発マッピング（例えば部位特異的変異誘発マッピング）によって特定され得る。X線結晶学研究のため、結晶化は、当該技術分野の既知の方法（例えば、Giurge R et al., (1994) *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* 50(Pt 4): 339-350、McPherson A (1990) *Eur J Biochem* 189: 1-23、Chayen NE (1997) *Structure* 5: 1269-1274、McPherson A (1976) *J Biol Chem* 251: 6300-6303）のいずれかを使用して遂行され得る。抗体：抗原の結晶は、良く知られているX線回折技術を使用して研究され得て、X-POLOR (Yale University, 1992、Molecular Simulations, Inc.によって配布；例えば、*Meth Enzymol* (1985) volumes 114 & 115, eds Wyckoff HW et al., を参照されたい；米国特許出願公開第2004/0014194号）、及びBURSTER (Bricogne G (1993) *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* 49(Pt 1): 37-60、Bricogne G (1997) *Meth Enzymol* 276A: 361-423, ed Carter CW、Roversi P et al., (2000) *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* 56(Pt 10): 1316-1323) 等のコンピューターソフトウェアを使用してリファインされ得る。突然変異誘発マッピング研究は、当業者に知られている任意の方法を使用して遂行され得る。例えば、アラニンスキャニング突然変異誘発技術を含む、突然変異誘発技術の説明について、Champe M et al., (1995) *J Biol Chem* 270: 1388-1394、及びCunningham BC & Wells JA (1989) *Science* 244: 1081-1085を参照されたい。

【 0 0 8 8 】

本明細書で使用されるように、抗原と、第1の結合分子、抗体又はその抗原結合分子との相互作用が、参照結合分子、参照抗体又はその抗原結合分子の抗原と相互作用する能力を遮断する、制限する、阻害する、或いは減少させる場合、抗原結合分子、抗体又はその抗原結合分子は、参照抗体又はその抗原結合分子と「交差競合する」。交差競合は、完全なものであってもよく、例えば、抗原に対する結合分子の結合が、参照結合分子の抗原に結合する能力を完全に遮断するか、又は交差競合は、部分的であってもよく、例えば、抗原に対する結合分子の結合が、参照結合分子の抗原に結合する能力を減少させる。特定の実施形態では、参照抗原結合分子と交差競合する抗原結合分子は、参照抗原結合分子と同じ、又はそれと重複するエピトープを結合する。他の実施形態では、参照抗原結合分子と交差競合する抗原結合分子は、参照抗原結合分子とは異なるエピトープを結合する。多くの種類の競合結合アッセイ、例えば、固相直接又は間接ラジオイムノアッセイ (RIA)；固相直接又は間接酵素免疫定量法 (EIA)；サンドイッチ競合アッセイ (Stahli et al., 1983, *Methods in Enzymology* 9:242-253)；固相直接ビオチン-アビシンEIA (Kirkland et al., 1986, *J. Immunol.* 137:3614-3619)；固相直接標識アッセイ、固相直接標識サンドイッチアッセイ (Harlow and Lane, 1988, *Antibodies, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Press)；I125標識を使用する固相直接標識RIA (Morel et al., 1988, *Molec. Immunol.* 25:7-15)；固相直接ビオチン-アビシンEIA (Cheung, et al., 1990, *Virology* 176:546-552)；及び直接標識RIA (Moldenhauer et al., 1990, *Scand. J. Immunol.* 32:77-82)を使用して、或る一つの抗原結合分子が他方と競合するかどうかを判断することができる。

【 0 0 8 9 】

10

20

30

40

50

本明細書で使用される「免疫特異的に結合する」、「免疫特異的に認識する」、「特異的に結合する」、及び「特異的に認識する」の用語は、抗体に関して類似の用語であって、抗原（例えばエピトープ又は免疫複合体）に結合する分子を指し、かかる結合は当業者によって理解される通りである。例えば、抗原に特異的に結合する分子は、一般的には、例えばイムノアッセイ、B I A C O R E（商標）、K i n E x A 3 0 0 0 測定器（アイダホ州ボイシのSapidyne Instruments）又は当該技術分野で知られている他のアッセイによって特定されるように、より低い親和性で他のペプチド又はポリペプチドに結合し得る。具体的な実施形態では、抗原に特異的に結合する分子は、分子が別の抗原に結合する場合の K_A と比べて少なくとも210g、2.510g、310g、410g以上の K_A で抗原に結合する。

10

【0090】

別の実施形態では、抗原に特異的に結合する分子は、約 1×10^{-7} Mの解離定数(K_d)で結合する。幾つかの実施形態では、抗原結合分子は、 K_d が約 1×10^{-9} M～約 5×10^{-9} Mである場合、「高い親和性」で抗原を特異的に結合する。幾つかの実施形態では、抗原結合分子は、 K_d が約 1×10^{-10} M～約 5×10^{-10} Mである場合、「非常に高い親和性」で抗原を特異的に結合する。一実施形態では、抗原結合分子は 10^{-9} Mの K_d を有する。一実施形態では、解離速度(off-rate)は約 1×10^{-5} 未満である。他の実施形態では、抗原結合分子は、約 1×10^{-7} M～約 1×10^{-13} Mの K_d でヒトBCMAを結合する。更に別の実施形態では、抗原結合分子は、約 1×10^{-10} M～約 5×10^{-10} Mの K_d でヒトBCMAを結合する。

20

【0091】

具体的な実施形態では、別の種の標的抗原、例えば非ヒトBCMA又は非ヒトCLL-1に対するよりも高い親和性にて標的ヒト抗原、例えばヒトBCMA又はヒトCLL-1に結合する抗体又はその抗原結合分子が本明細書において提供される。特定の実施形態では、例えばラジオイムノアッセイ、表面プラズモン共鳴又は動力学的排除アッセイ(kinetic exclusion assay)によって測定される、別の種の標的抗原に対するよりも5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%以上高い親和性にて標的ヒト抗原、例えばヒトBCMA又はヒトCLL-1に結合する抗体又はその抗原結合分子が本明細書において提供される。具体的な実施形態では、標的ヒト抗原に結合する、本明細書に記載される抗体又はその抗原結合分子は、例えばラジオイムノアッセイ、表面プラズモン共鳴又は動力学的排除アッセイによって測定される、ヒト抗原に対する抗体又はその抗原結合分子の結合の10%、15%、又は20%未満で別の種の標的抗原に結合する。

30

【0092】

「抗原」は、免疫応答を誘発する、又は抗体若しくは抗原結合分子によって結合されることが可能な任意の分子を指す。免疫応答は、抗体産生若しくは特定の免疫適格細胞(immunologically-competent cells)の活性化のいずれか、又はそれらの両方を含み得る。当業者は、実質的に全てのタンパク質又はペプチドを含む任意の高分子が抗原としての役割を果たし得ることを容易に理解する。抗原は内因性に発現され得て、すなわちゲノムDNAによって発現され得るか、又は組み換えによって発現され得る。抗原は、癌細胞等の特定の組織に特異的となり得るか、又は広く発現され得る。さらに、より大きな分子のフラグメントが抗原として作用し得る。一実施形態では、抗原は腫瘍抗原である。特定の一実施形態では、抗原はBCMA、FLOT3又はCLL-1の全部又はフラグメントである。

40

【0093】

「中和する、中和すること」の用語は、リガンドに結合し、そのリガンドの生物学的效果を妨げる又は減少させる抗原結合分子、scFv、抗体、又はそのフラグメントを指す。幾つかの実施形態では、抗原結合分子、scFv、抗体、又はそのフラグメントは、リガンド上の結合部位を直接遮断する、或いは間接的な手段(リガンドの構造の又はエネルギーの変更等)によってリガンドの結合能を変更する。幾つかの実施形態では、抗原結合分子、scFv、抗体、又はそのフラグメントは、結合されるタンパク質が生体機能を実施

50

するのを妨げる。

【 0 0 9 4 】

本明細書で使用される「B C M A」の用語は、限定されないが、ナイープB C M A、B C M Aのアイソフォーム、又はB C M Aの種間B C M Aホモログを含み得る、B細胞成熟抗原を指す。B C M A (T N F R S F 1 7、C D 2 6 9 及びT N F R S F 1 3 Aとしても知られる)は、腫瘍壞死因子(T N F) - 受容体スーパーファミリーのメンバーである。B C M Aは多発性骨髄腫細胞の表面に発現されるが、健康な組織では、形質細胞及び成熟B細胞のサブセットに高度に限定される。ヒトB C M A(h B C M A)のアミノ酸配列は、N C B I アクセッションQ 0 2 2 2 3 . 2 (G I : 3 1 3 1 0 4 0 2 9)に提供される。本明細書で使用されるB C M Aは、ヒトB C M A及び非ヒトB C M Aホモログと並んで、変異体、フラグメント、又は限定されないが、B C M AのN結合型及びO結合型のグリコシル化形態を含む、それらの翻訳後(post-transnationally)修飾形態を含む。B C M Aタンパク質は、B C M Aの細胞外ドメインの全部又は一部(例えば、h B C M Aのアミノ酸1~54の全部又は一部)を含むフラグメントを更に含み得る。10

【 0 0 9 5 】

本明細書で使用される「C L L - 1」の用語は、C型レクチン様分子-1を指し、限定されないが、天然C L L - 1、C L L - 1のアイソフォーム又はC L L - 1の種間C L L - 1ホモログを含み得る。C L L - 1(C型レクチンドメインファミリー12メンバーA、C L E C 1 2 A、樹状細胞関連レクチン2、D C A L - 2、骨髓抑制C型レクチン様受容体、及びM I C Lとしても知られる)は、シグナル伝達カスケードを調節し、標的M A Pキナーゼのチロシンリン酸化を媒介する細胞表面受容体である。C L L - 1発現は、例えば急性骨髓白血病(AML)細胞において観察される。ヒトC L L - 1(h C L L - 1)のアミノ酸配列は、U n i P r o t K B / S w i s s - P r o t アクセッション番号Q 5 Q G Z 9 . 3 (G I : 3 0 8 1 5 3 6 1 9)において提供される。本明細書で使用されるように、C L L - 1は、ヒトC L L - 1及び非ヒトC L L - 1ホモログと並んで、限定されないが、C L L - 1のN結合型及びO結合型のグリコシル化形態を含む、その変異体、フラグメント、又は翻訳後修飾の形態を含む。20

【 0 0 9 6 】

本明細書で使用される「F L T 3」の用語は、限定されないが、天然F L T 3、F L T 3のアイソフォーム、又はF L T 3の種間F L T 3ホモログを含み得る、F m s様チロシンキナーゼ3(F L T - 3)を指す。F L T 3(分化抗原群135クラスタ(C D 1 3 5)、受容体型チロシンプロテインキナーゼF L T 3、F M S関連チロシンキナーゼ3、幹細胞チロシンキナーゼ1、F Lサイトカイン受容体、I I I型成長因子受容体チロシンキナーゼ、S T K 1、又は胎児肝臓キナーゼ-2(F l k 2)としても知られる)は、受容体型チロシンキナーゼクラスI I Iに属するサイトカイン受容体である。C D 1 3 5は、サイトカインF l t 3リガンド(F L T 3 L)に対する受容体である。F L T 3は様々な造血前駆細胞の表面、及び急性骨髓白血病(AML)細胞の表面で発現される。ヒトF L T 3(h F L T 3)のアミノ酸配列は、U n i P r o t K B / S w i s s - P r o t アクセッション番号P 3 6 8 8 8 (G I : 1 5 6 6 3 0 8 8 7)に提供される。本明細書で使用されるように、F L T 3は、ヒトF L T 3及び非ヒトF L T 3ホモログと並んで、限定されないがF L T 3のN結合型及びO結合型のグリコシル化形態を含む、その変異体、フラグメント、又は翻訳後修飾の形態を含む。30

【 0 0 9 7 】

「自己」の用語は、後に再導入されることになっているのと同じ個体に由来する任意の材料を指す。例えば、本明細書に記載される操作された自己細胞療法(e A C T(商標))は、患者からのリンパ球の収集を含み、該リンパ球は、その後、例えばC A Rコンストラクトを発現するように操作した後、同じ患者に戻される(administered back)。40

【 0 0 9 8 】

「同種異系」の用語は、一個体に由来する任意の材料を指し、該材料はその後、同種の別の個体に導入される(例えば同種異系T細胞移植)。50

【0099】

「形質導入」及び「形質導入された」の用語は、外来DNAがウイルスベクターによって細胞へと導入されるプロセスを指す (Jones et al., "Genetics: principles and analysis," Boston: Jones & Bartlett Publ. (1998)を参照されたい)。幾つかの実施形態では、ベクターは、レトロウイルスベクター、DNAベクター、RNAベクター、アデノウイルスベクター、バキュロウイルスベクター、エプスタイン・パールウイルスベクター、パポバウイルスベクター、ワクシニアウイルスベクター、単純ヘルペスウイルスベクター、アデノウイルス隨伴ベクター、レンチウイルスベクター、又はそれらの任意の組み合わせである。

【0100】

本明細書で使用される「短縮（された）」の用語は、全体よりも少ない任意のものを指す。例えば、短縮ヒンジドメイン（或いは、本明細書で「THD」と称される）のアミノ酸配列は、全長の又は完全なヒンジドメイン（「CHD」）よりも短い任意のアミノ酸配列を含み得る。幾つかの実施形態では、THDは、配列番号1のアミノ酸118～152、119～152、120～152、121～152、122～152、123～152、124～152、125～152、126～152、127～152、128～152、129～152、又は130～152から本質的になる、又はそれからなる。一実施形態では、上記THDは、配列番号1のアミノ酸配列123～152からなる、配列番号3のアミノ酸配列から本質的になる又はそれからなる。

【0101】

「癌」は、身体における異常な細胞の制御されていない成長を特徴とする、幅広い各種疾患のグループを指す。制御されていない細胞の分裂及び成長は、隣接する組織に侵入して、またリンパ系又は血流によって身体の離れた部分へと転移し得る、悪性腫瘍の形成をもたらす。「癌」又は「癌組織」は、腫瘍を含む場合がある。本発明の方法によって治療され得る癌の例として、限定されないが、リンパ腫、白血病、骨髄腫、及び他の白血球の悪性腫瘍 (leukocyte malignancies) を含む免疫系の癌が挙げられる。幾つかの実施形態では、本発明の方法は、例えば、骨癌、膵臓癌、皮膚癌、頭頸部癌、皮膚又は眼内の悪性黒色腫、子宮癌、卵巣癌、直腸癌、肛門部の癌、胃癌、精巣癌、子宮癌、卵管癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、臍癌、外陰癌、多発性骨髄腫、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫 (NHL)、縦隔原発大細胞型B細胞リンパ腫 (PMBc : primary mediastinal large B cell lymphoma)、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL : diffuse large B cell lymphoma)、濾胞性リンパ腫 (FL)、形質転換後濾胞性リンパ腫 (transformed follicular lymphoma)、脾辺縁帯リンパ腫 (SMZL : splenic marginal zone lymphoma)、食道癌、小腸癌、内分泌系の癌、甲状腺癌、副甲状腺の癌、副腎の癌、軟組織の肉腫、尿道癌、陰茎癌、慢性又は急性の白血病、急性骨髄白血病、慢性骨髄白血病 (chronic myeloid leukemia)、急性リンパ芽球性白血病 (ALL) (非T細胞ALLを含む)、慢性リンパ球性白血病 (CLL)、幼少期の固形腫瘍、リンパ球性リンパ腫、膀胱癌、腎臓又は尿管の癌、腎孟癌、中枢神経系 (CNS) の新生物、原発性CNSリンパ腫、腫瘍血管新生、脊髄軸腫瘍 (spinal axis tumor)、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、カポジ肉腫、類表皮癌、扁平上皮癌、T細胞リンパ腫、石綿によって誘導されるものを含む、環境によって誘導される癌、他のB細胞悪性腫瘍、及び上記癌の組み合わせに由来する腫瘍のサイズを減少するため使用され得る。特定の一実施形態では、癌は多発性骨髄腫である。特定の癌は、化学療法又は放射線療法に反応性となり得るが、そうでなければその癌は難治性となり得る。難治性癌は、外科的処置に適用できない癌を指し、その癌は最初に化学療法若しくは放射線療法に無反応であるか、又はその癌は経時に無反応となるいづれかである。

【0102】

本明細書に使用される「抗腫瘍効果」は、腫瘍体積の減少、腫瘍細胞数の減少、腫瘍細胞増殖の減少、転移の数の減少、全体生存期間又は無増悪生存期間の増加、平均余命の増加、又は腫瘍と関係する様々な生理学的症状の改善として提示され得る、生物学的効果を指

10

20

30

40

50

す。また、抗腫瘍効果は、腫瘍の発生の予防、例えばワクチンを指す場合がある。

【0103】

本明細書で使用される「サイトカイン」は、特異抗原との接触に反応して1つの細胞によって放出される非抗体タンパク質を指し、ここで、サイトカインは第2の細胞と相互作用して、第2の細胞における反応を媒介する。サイトカインは、細胞によって内因性に発現され得るか、又は被験体に投与され得る。サイトカインは、マクロファージ、B細胞、T細胞、及び肥満細胞を含む免疫細胞によって放出されて、免疫応答を伝播し得る。サイトカインは、レシピエント細胞において様々な反応を誘導し得る。サイトカインは、ホメオスタシスサイトカイン (homeostatic cytokines)、ケモカイン、炎症誘発性サイトカイン、エフェクター及び急性期タンパク質を含み得る。例えば、インターロイキン (IL) 10 及びIL-15を含むホメオスタシスサイトカインは、免疫細胞の生存及び増殖を促進し、炎症誘発性サイトカインは炎症反応を促進し得る。ホメオスタシスサイトカインの例として、限定されないが、IL-2、IL-4、IL-5、IL-7、IL-10、IL-12p40、IL-12p70、IL-15及びインターフェロン (IFN) ガンマが挙げられる。炎症誘発性サイトカインの例として、限定されないが、IL-1a、IL-1b、IL-6、IL-13、IL-17a、腫瘍壊死因子 (TNF)-アルファ、TNF-ベータ、線維芽細胞成長因子 (FGF) 2、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF)、可溶性細胞間接着分子1 (sICAM-1)、可溶性血管接着分子1 (sVCAM-1)、血管内皮増殖因子 (VEGF)、VEGF-C、VEGF-D及び胎盤増殖因子 (PLGF) が挙げられる。エフェクターの例として、限定されないが、グランザイムA、グランザイムB、可溶性Fasリガンド (sFasL) 及びパーフォリンが挙げられる。急性期タンパク質の例として、限定されないが、C反応性タンパク質 (CRP) 及び血清アミロイドA (SAA) が挙げられる。

【0104】

「ケモカイン」は細胞走化性又は指向性運動を媒介するサイトカインの一種である。ケモカインの例として、限定されないが、IL-8、IL-16、エオタキシン、エオタキシン-3、マクロファージ由来ケモカイン (MDC又はCCL22)、単球走化性タンパク質1 (MCP-1又はCCL2)、MCP-4、マクロファージ炎症性タンパク質1 (MIP-1、MIP-1a)、MIP-1 (MIP-1b)、ガンマ誘導性タンパク質10 (IP-10)、並びに胸腺及び活性化制御ケモカイン (TARC又はCCL17) が挙げられる。

【0105】

「治療的有効量」、「有効用量」、「有効量」又は「治療的に有効な投薬量」の治療剤、例えば操作されたCAR-T細胞は、単独で又は別の治療剤と組み合わせて使用された場合に、疾患の発症から被験体を保護する、又は疾患症状の重症度の減少、疾患症状のない期間の頻度及び持続期間の増加、若しくは疾患の罹患に起因する機能障害若しくは身体障害の予防によって明示される疾患の退縮を促進する、任意の量である。治療剤の疾患の退縮を促進する能力は、熟練した医師に知られている様々な方法を使用して、例えば、臨床試験中のヒト被験体において、ヒトにおける効能を予測する動物モデル系において、又はin vitro アッセイにおいて薬剤の活性をアッセイすることによって評価され得る。

【0106】

本明細書で使用される「リンパ球」の用語は、ナチュラルキラー (NK : natural killer) 細胞、T細胞、又はB細胞を含む。NK細胞は、生得免疫系の主な成分を占める細胞傷害性 (細胞毒性) リンパ球の一種である。NK細胞は腫瘍及びウイルスによって感染された細胞を拒絶する。NK細胞は、アポトーシス又はプログラム細胞死のプロセスによって作用する。NK細胞は、細胞を死滅させるために活性化を必要としないことから、「ナチュラルキラー」と名付けられた。T細胞は、細胞媒介免疫 (抗体が関与しない) において主な役割を果たす。そのT細胞受容体 (TCR) は、他の種類のリンパ球からそれら自体を分化させる。免疫系の特殊化された器官である胸腺は、主としてT細胞の成熟を担う。6種類のT細胞、すなわち、ヘルパーT細胞 (例えばCD4+細胞)、細胞傷害性T細胞

10

20

30

40

50

(T C、細胞傷害性 T リンパ球、C T L、T - キラー細胞、細胞溶解性 T 細胞、C D 8 + T 細胞又はキラー T 細胞としても知られる)、メモリー T 細胞((i) ナイープ細胞のようなステムメモリー T S C M 細胞は、C D 4 5 R O - 、C C R 7 + 、C D 4 5 R A + 、C D 6 2 L + (L - セレクチン)、C D 2 7 + 、C D 2 8 + 及び I L - 7 R + であるが、それらは、大量の C D 9 5 、I L - 2 R 、C X C R 3 及び L F A - 1 を発現し、メモリー細胞に特有の多数の機能的な属性を示す；(ii) セントラルメモリー T C M 細胞は、L - セレクチン及び C C R 7 を発現し、I F N 又は I L - 4 ではなく I L - 2 を分泌する；並びに(iii) エフェクターメモリー T E M 細胞は L セレクチンも C C R 7 も発現しないものの、I F N 及び I L - 4 のようなエフェクターサイトカインを産生する)、調節性 T 細胞(T r e g、サプレッサー T 細胞又は C D 4 + C D 2 5 + 調節性 T 紹介)、ナチュラルキラー T 細胞(N K T)及びガンマデルタ T 細胞が存在する。一方、B 細胞は、液性免疫(抗体が関与する)で最も重要な役割を果たす。B 細胞は抗体及び抗原を作製し、抗原提示細胞(A P C)の役割を行い、抗原の相互作用による活性化の後、メモリー B 細胞となる。哺乳動物では、未成熟 B 細胞は、その名前が由来する骨髓で形成される。

【0107】

「遺伝子操作された」又は「操作された」の用語は、限定されないが、コーディング領域若しくは非コーディング領域、又はそれらの一部分の欠失、又はコーディング領域若しくはその一部分の挿入を含む、細胞のゲノムを修飾する方法を指す。幾つかの実施形態では、修飾される細胞はリンパ球、例えば、患者又はドナーのいずれかから得ることができる T 細胞である。T 細胞は、例えば、細胞のゲノムに組み込まれる、キメラ抗原受容体(C A R)又は T 細胞受容体(T C R)等の外来コンストラクトを発現するように修飾され得る。

【0108】

「免疫応答」は、侵入病原体、病原体に感染した細胞若しくは組織、癌性若しくは他の異常な細胞、又は自己免疫若しくは病理学的炎症の場合、正常なヒトの細胞若しくは組織の選択的な標的化、それらへの結合、それらに対する損傷、それらの破壊、及び/又は脊椎動物の身体からのそれらの排除をもたらす、免疫系の細胞(例えば T リンパ球、B リンパ球、ナチュラルキラー(N K)細胞、マクロファージ、好酸球、肥満細胞、樹状細胞、及び好中球)及びこれらの細胞のいずれか又は肝臓によって產生される可溶性高分子(A b 、サイトカイン、及び補体を含む)の作用を指す。

【0109】

「免疫療法」の用語は、免疫応答を誘導する、増強する、抑制する、或いは修飾することを含む方法による、疾患に冒された、又は疾患にかかる若しくは疾患の再発を患うリスクがある被験体の治療を指す。免疫療法の例として、限定されないが、T 細胞療法が挙げられる。T 細胞療法は、養子 T 細胞療法(adoptive T cell therapy)、腫瘍浸潤リンパ球(T I L)免疫療法、自己細胞治療、操作された自己細胞療法(e A C T(商標))、及び同種異系 T 細胞移植を含み得る。しかしながら、当業者は、本明細書に開示されるコンディショニング法(conditioning methods)が任意の移植 T 細胞療法の有効性を増強し得ることを認識するであろう。T 細胞療法の例は、米国特許出願公開第 2 0 1 4 / 0 1 5 4 2 2 8 号及び同第 2 0 0 2 / 0 0 0 6 4 0 9 号、米国特許第 5 , 7 2 8 , 3 8 8 号及び国際公開第 2 0 0 8 / 0 8 1 0 3 5 号に記載される。

【0110】

免疫療法の T 細胞は、当該技術分野において知られている任意の供給源に由来し得る。例えば、T 細胞は、造血幹細胞集団から in v i t r o で分化されてもよく、又は T 細胞は被験体から得られてもよい。T 細胞を、例えば末梢血単核細胞(P B M C)、骨髓、リンパ節組織、臍帯血、胸腺組織、感染部位に由来する組織、腹水、胸水、脾臓組織及び腫瘍から得ることができる。さらに、T 細胞は、当該技術分野において利用可能な 1 以上の T 細胞株に由来してもよい。また、T 細胞は、F I C O L L(商標)分離及び/又はアフェレーシス(apheresis)等の当業者に知られている任意の多くの技術を使用して被験体から収集された血液単位から得ることもできる。T 紹介細胞療法用の T 細胞を単離する更なる

10

20

30

40

50

方法は、米国特許出願公開第 2013 / 0287748 号に開示され、その全体が引用することにより本明細書の一部をなす。

【0111】

「e A C T (商標)」と略記することができ、養子細胞移植としても知られる「操作された自己細胞療法」の用語は、患者自身の T 細胞を収集し、その後、1 以上の特定の腫瘍細胞又は悪性腫瘍の細胞表面上に発現される 1 以上の抗原を認識し、標的とするように遺伝的に変更するプロセスである。T 細胞は、例えば、キメラ抗原受容体 (CAR) 又は T 細胞受容体 (TCR) を発現するように操作され得る。CAR 陽性 (+) T 細胞は、少なくとも 1 つの共刺激ドメイン及び少なくとも 1 つの活性化ドメインを含む細胞内シグナル伝達部に連結された特定の腫瘍抗原に対する特異性を有する細胞外単鎖可変フラグメント (scFv) を発現するように操作される。共刺激ドメインは、例えば配列番号 1 のアミノ酸配列を有する天然起源の共刺激ドメイン、又はその変異体、例えば短縮ヒンジドメイン (「THD」) を有する変異体に由来し得て、活性化ドメインは、例えば CD3 - ゼータに由来し得る。特定の実施形態では、CAR は 2 個、3 個、4 個又はそれ以上の共刺激ドメインを有するように設計される。CAR scFv は、例えば、全ての正常な B 細胞、並びに限定されないが NHL、CLL、及び非 T 細胞 ALL を含む B 細胞悪性腫瘍を含む、B 細胞系統の細胞によって発現される膜貫通タンパク質である CD19 を標的とするように設計され得る。幾つかの実施形態では、CAR は、共刺激ドメインが別々のポリペプチド鎖として発現されるように操作される。CAR T 細胞療法及びコンストラクトの例は、米国特許出願公開第 2013 / 0287748 号、同第 2014 / 0227237 号、同第 2014 / 0099309 号、及び同第 2014 / 0050708 号に記載され、これらの引用文献はそれらの全体が引用することにより本明細書の一部をなす。10 20

【0112】

本明細書で使用される「患者」は、癌 (例えばリンパ腫又は白血病) に冒された任意のヒトを含む。「被験体」及び「患者」の用語は、本明細書では区別なく使用される。

【0113】

本明細書で使用される「in vitro 細胞」の用語は、ex vivo で培養される任意の細胞を指す。特に、in vitro 細胞は T 細胞を含み得る。

【0114】

「ペプチド」、「ポリペプチド」及び「タンパク質」の用語は区別なく使用され、ペプチド結合によって共有結合的に連結されたアミノ酸残基で構成される化合物を指す。タンパク質又はペプチドは、少なくとも 2 個のアミノ酸を含み、タンパク質又はペプチドの配列を含み得るアミノ酸の最大数に制限はない。ポリペプチドは、ペプチド結合によって互いにつながれた 2 個以上のアミノ酸を含む任意のペプチド又はタンパク質を含む。本明細書で使用されるように、上記用語はまた、当該技術分野において、例えばペプチド、オリゴペプチド及びオリゴマーと一般的に称される短い鎖と、当該技術分野において一般的にはタンパク質と称され、多くの種類が存在する、より長い鎖の両方を指す。「ポリペプチド」として、例えば、特に、生物学的に活性なフラグメント、実質的に相同性のポリペプチド、オリゴペプチド、ホモダイマー、ヘテロダイマー、ポリペプチドの変異体、改変ポリペプチド、誘導体、類縁体、融合タンパク質が挙げられる。ポリペプチドは、天然ペプチド、組み換えペプチド、合成ペプチド、又はそれらの組み合わせを含む。30 40

【0115】

本明細書で使用される「刺激」は、その同族のリガンドと刺激分子を結合することによって誘導される一次応答を指し、ここで、その結合はシグナル伝達事象を媒介する。「刺激分子」は、T 細胞上の分子、例えば、抗原提示細胞上に存在する同族の刺激リガンドと特異的に結合する T 細胞受容体 (TCR) / CD3 複合体を指す。「刺激リガンド」は、抗原提示細胞 (例えば、APC、樹状細胞、B 細胞等) 上に存在する場合、T 細胞上の刺激分子と特異的に結合することができ、それによって、限定されないが T 細胞の活性化、免疫応答の開始、増殖等を含む T 細胞による一次応答を媒介するリガンドである。刺激リガンドとして、限定されないが、抗 CD3 抗体 (OKT3 等)、ペプチドで充填された MH

C クラス I 分子、スーパーアゴニスト抗 CD 2 抗体、及びスーパーアゴニスト抗 CD 28 抗体が挙げられる。

【 0116 】

本明細書で使用される「共刺激シグナル」は、TCR / CD 3 ライゲーション等の一次シグナルと組み合わせて、限定されないがT細胞の増殖及び/又は主要な分子の上方制御若しくは下方制御等のT細胞の応答をもたらすシグナルを指す。

【 0117 】

本明細書で使用される「共刺激リガンド」は、T細胞上の同族の共同刺激分子を特異的に結合する抗原提示細胞上の分子を含む。共刺激リガンドの結合は、限定されないが、T細胞の増殖、活性化、分化等を含むT細胞応答を媒介するシグナルを提供する。共刺激リガンドは、一次シグナルに加えて、刺激分子によって、例えば、ペプチドがロードされた主要組織適合複合体(MHC)分子とのT細胞受容体(TCR) / CD 3 複合体の結合によって提供されるシグナルを誘導する。共刺激リガンドとして、限定されないが、3 / TR 6、4 - 1 BBリガンド、To11リガンド受容体に結合するアゴニスト又は抗体、B7 - 1 (CD 80)、B7 - 2 (CD 86)、CD 30リガンド、CD 40、CD 7、CD 70、CD 83、ヘルペスウイルスエントリーメディエーター(HVEM: herpes virus entry mediator)、ヒト白血球抗原G(HLA-G)、ILT 4、免疫グロブリン様転写物(ILT: immunoglobulin-like transcript) 3、誘導性共刺激リガンド(ICO S-L)、細胞間接着分子(ICAM)、B7-H3と特異的に結合するリガンド、リンフォトキシンベータ受容体、MHCクラスI鎖関連タンパク質A(MICA)、MHCクラスI鎖関連タンパク質B(MICB)、OX 40リガンド、PD-L2、又はプログラム細胞死(PD)L1が挙げられ得る。共刺激リガンドとして、限定されず、4 - 1 BB、B7-H3、CD 2、CD 27、CD 28、CD 30、CD 40、CD 7、ICOS、CD 83と特異的に結合するリガンド、リンパ球機能関連抗原-1(LFA-1)、ナチュラルキラー細胞受容体C(NKG2C)、OX 40、PD-1、又は腫瘍壊死因子スーパーファミリーメンバー14(TNFSF14又はLIGHT)等のT細胞上に存在する共刺激分子と特異的に結合する抗体が挙げられるが、これらに限定されない。

【 0118 】

「共刺激分子」は、共刺激リガンドと特異的に結合することにより、限定されないが増殖等のT細胞による共刺激応答を媒介する、T細胞上の同族の結合パートナーである。共刺激分子として、限定されないが、「共刺激分子」は、共刺激リガンドと特異的に結合することにより、限定されないが増殖等のT細胞による共刺激応答を媒介する、T細胞上の同族の結合パートナーである。共刺激分子として、限定されないが、4 - 1 BB / CD 137、B7-H3、BAFFR、BLAME(SLAMF8)、BTLA、CD 33、CD 45、CD 100(SEMA4D)、CD 103、CD 134、CD 137、CD 154、CD 16、CD 160(BY55)、CD 18、CD 19、CD 19a、CD 2、CD 22、CD 247、CD 27、CD 276(B7-H3)、CD 28、CD 29、CD 3(アルファ;ベータ;デルタ;イプシロン;ガンマ;ゼータ)、CD 30、CD 37、CD 4、CD 4、CD 40、CD 49a、CD 49D、CD 49f、CD 5、CD 64、CD 69、CD 7、CD 80、CD 83リガンド、CD 84、CD 86、CD 8アルファ、CD 8ベータ、CD 9、CD 96(Tactile)、CD 11a、CD 11b、CD 11c、CD 11d、CD 5、CEACAM1、CRTAM、DAP-10、DNAM1(CD 226)、Fcガンマ受容体、GADS、GITR、HVEM(LIGHT)、IA4、ICAM-1、ICAM-1、ICOS、Igアルファ(CD 79a)、IL2Rベータ、IL2Rガンマ、IL7Rアルファ、インテグリン、ITGA4、ITGA4、ITGA6、ITGAD、ITGAE、ITGAL、ITGAM、ITGAX、ITGB2、ITGB7、ITGB1、KIRDS2、LAT、LFA-1、LFA-1、LIGHT、LIGHT(腫瘍壊死因子スーパーファミリーメンバー14;TNFSF14)、LTBR、Ly9(CD 229)、リンパ球機能関連抗原-1(LFA-1(CD 11a / CD 18))、MHCクラスI分子、NKG2C、NKG2D、NKp30、NKp

10

20

30

40

50

44、N K p 46、N K p 80 (K L R F 1)、O X 40、P A G / C b p、P D - 1、P S G L 1、S E L P L G (C D 162)、シグナル伝達リンパ球活性化分子、S L A M (S L A M F 1 ; C D 150 ; I P O - 3)、S L A M F 4 (C D 244 ; 2 B 4)、S L A M F 6 (N T B - A ; L y 108)、S L A M F 7、S L P - 76、T N F、T N F r、T N F R 2、T o 1リガンド受容体、T R A N C E / R A N K L、V L A 1若しくはV L A - 6、又はそれらのフラグメント、短縮物 (truncations)、若しくは組み合わせが挙げられる。

【0119】

「減少する、減少させる (reducing)」及び「減じる (decreasing)」の用語は、本明細書において区別なく使用され、本来よりも少ない、あらゆる変化を示す。「減少する、減少させる」及び「減じる」は測定前と測定後の比較を必要とする、相対的な用語である。「減少する、減少させる」及び「減じる」は完全な欠乏を含む。

10

【0120】

被験体の「治療 (Treatment)」又は被験体を「治療する、治療すること (treating)」は、症状、合併症若しくは病状の発症、進行、発現、重症度若しくは再発、又は疾患と関連する生化学的指標の転換、緩和、改善、阻害、遅延又は予防の目的で、被験体に対して行われる任意の種類の処置若しくはプロセス、又は被験体に対する有効成分の投与を指す。一実施形態では、「治療」又は「治療する、治療すること」は部分寛解を含む。別の実施形態では、「治療」又は「治療する、治療すること」は完全寛解を含む。

20

【0121】

パーセント同一性を計算するため、典型的には、配列間の最も大きな一致を与える方法で比較される配列を整列させる。パーセント同一性を特定するために使用され得るコンピュータープログラムの一例は、G A P (Devereux et al., 1984, Nucl. Acid Res. 12:387、ウィスコンシン州マディソンのウィスコンシン大学、Genetics Computer Group) を含むG C G プログラムパッケージである。コンピューターアルゴリズムであるG A Pを使用して、パーセント配列同一性が特定される2つのポリペプチド又はポリヌクレオチドを整列させる。配列を、それらの各アミノ酸又はヌクレオチドの最適なマッチング (アルゴリズムによって特定される、「一致スパン (matched span)」)について整列させる。また特定の実施形態では、上記アルゴリズムによって、標準的な比較マトリクス (Dayhoff et al., 1978, Atlas of Protein Sequence and Structure 5:345-352 for the P A M 250 comparison matrix、Henikoff et al., 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89:10915-10919 for the BLOSUM 62 comparison matrixを参照されたい) が使用される。

30

【0122】

本発明の様々な態様は、以下のサブセクションに更に詳細に記載される。

【0123】

I . キメラ抗原受容体及びT細胞受容体

キメラ抗原受容体 (C A R 又はC A R - T) 及びT細胞受容体 (T C R) は、遺伝子操作された受容体である。これらの操作された受容体は、当該技術分野で知られている技術によりT細胞を含む免疫細胞に容易に挿入され得て、その細胞によって発現され得る。C A Rにより、単一の受容体は、特異抗原を認識するとともに、その抗原に結合した場合に免疫細胞を活性化させてその抗原を持っている細胞を攻撃して破壊するよう、プログラム化され得る。これらの抗原が腫瘍細胞上に存在する場合、C A Rを発現する免疫細胞は、腫瘍細胞を標的とし、死滅させることができる。

40

【0124】

本発明の一態様は、短縮ヒンジドメイン (「T H D」) を含む新規な細胞外ドメインを含む共刺激ドメインを含む、キメラ抗原受容体 (C A R) 又はT細胞受容体 (T C R) をコードするポリヌクレオチド、及び新規なT H Dを含む共刺激ドメインを含む操作されたT細胞に関する。上記共刺激ドメインは、膜貫通ドメイン及び/又は細胞内ドメインを更に含み得る。幾つかの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドによってコードされるC A

50

R 又は T C R は、標的抗原に特異的に結合する抗原結合分子を更に含む。幾つかの実施形態では、上記ポリヌクレオチドによってコードされる C A R 又は T C R は活性化ドメインを更に含む。特定の一実施形態では、上記ポリヌクレオチドによってコードされる C A R 又は T C R は、(i) 標的抗原に特異的に結合する抗原結合分子と、(i i) 細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン及び細胞内ドメインを含む共刺激ドメインと、(i i i) 活性化ドメインとを含み、ここで、細胞外ドメインは、本明細書に記載される T H D、例えば配列番号 3 を含む、それから本質的になる、又はそれからなる。

【 0 1 2 5 】

幾つかの実施形態では、本発明による C A R の配置は、共刺激ドメイン及び活性化ドメインとタンデムに抗原結合ドメイン (s c F v 等) を含む。共刺激ドメインは、1 以上の細胞外部分と、膜貫通部分と、細胞内部分とを含み得る。他の実施形態では、複数の共刺激ドメインをタンデムに利用することができる。

10

【 0 1 2 6 】

I . A . 共刺激ドメイン

キメラ抗原受容体は、それらの効力を増すために共刺激 (シグナル伝達) ドメインを組み込む。米国特許第 7 , 7 4 1 , 4 6 5 号及び同第 6 , 3 1 9 , 4 9 4 号と並んで、Krause et al. 及び Finney et al. (上記参照) 、 Song et al., Blood 119:696-706 (2012) 、 K alos et al., Sci Transl. Med. 3:95 (2011) 、 Porter et al., N. Engl. J. Med. 365:7 25-33 (2011) 、並びに Gross et al., Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 56:59-83 (2016) を参照されたい。配列番号 1 のアミノ酸配列を有する共刺激タンパク質は、T 細胞上に天然に見られる共刺激タンパク質である。この共刺激タンパク質の完全な天然アミノ酸配列は N C B I 参照配列 : N P _ 0 0 6 1 3 0 . 1 に記載される。図 1 A を参照されたい。この共刺激タンパク質の完全な天然核酸配列は、 N C B I 参照配列 : N M _ 0 0 6 1 3 9 . 1 に記載される。

20

【 0 1 2 7 】

新規な細胞外ドメイン : 本開示は、共刺激タンパク質の、短縮ヒンジドメイン (「 T H D 」) を含む、新規な細胞外ドメインが C A R 又は T C R の 1 以上の特性を改善し得ることを示す。幾つかの実施形態では、上記 T H D ドメインは、完全ヒンジドメイン (「 C H D 」) の短縮型である。特定の実施形態では、 T H D をコードする単離されたポリヌクレオチドは、(i) 配列番号 1 のアミノ酸 1 2 3 ~ 1 5 2 に対して、少なくとも約 8 0 % 、少なくとも約 8 5 % 、少なくとも約 9 0 % 、少なくとも約 9 5 % 、少なくとも約 9 6 % 、少なくとも約 9 7 % 、少なくとも約 9 8 % 、少なくとも約 9 9 % 、又は約 1 0 0 % 同一のアミノ酸配列を含み、ここで、上記 T H D ドメインは配列番号 1 のアミノ酸 1 ~ 1 2 2 を含まない。

30

【 0 1 2 8 】

他の実施形態では、上記 T H D は、配列番号 1 のアミノ酸 1 2 3 ~ 1 5 2 に対して、少なくとも約 8 0 % 、少なくとも約 8 5 % 、少なくとも約 9 0 % 、少なくとも約 9 5 % 、少なくとも約 9 6 % 、少なくとも約 9 7 % 、少なくとも約 9 8 % 、少なくとも約 9 9 % 、又は約 1 0 0 % 同一のアミノ酸配列から本質的になる又はそれからなる。他の実施形態では、上記 T H D は、配列番号 3 に対して、少なくとも約 6 0 % 、少なくとも約 7 0 % 、少なくとも約 8 0 % 、少なくとも約 8 5 % 、少なくとも約 9 0 % 、少なくとも約 9 5 % 、少なくとも約 9 6 % 、少なくとも約 9 7 % 、少なくとも約 9 8 % 、少なくとも約 9 9 % 、又は約 1 0 0 % 同一のヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列から本質的になる又はそれからなる。

40

【 0 1 2 9 】

幾つかの実施形態では、 T H D をコードする単離されたポリヌクレオチドは、(i) 配列番号 1 のアミノ酸 1 2 3 ~ 1 5 2 に対して、少なくとも約 8 0 % 、少なくとも約 8 5 % 、少なくとも約 9 0 % 、少なくとも約 9 5 % 、少なくとも約 9 6 % 、少なくとも約 9 7 % 、少なくとも約 9 8 % 、少なくとも約 9 9 % 、又は約 1 0 0 % 同一のアミノ酸配列、及び(i i) 任意に ± 1 個のアミノ酸、 ± 2 個のアミノ酸、 ± 3 個のアミノ酸、 ± 4 個のアミノ

50

酸、±5個のアミノ酸、又は±6個のアミノ酸から本質的になる、又はそれからなる。幾つかの実施形態では、THDをコードする単離されたポリヌクレオチドは、(i)配列番号1のアミノ酸123～152に対して、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、又は約100%同一のアミノ酸配列、及び(ii)任意に、1個又は2個のアミノ酸、1個～3個のアミノ酸、1個～4個のアミノ酸、1個～5個のアミノ酸、又は1個～6個のアミノ酸から本質的になる、又はそれからなる。THD中のアミノ酸配列に付加され得る又はそれから欠失され得る1個～6個のアミノ酸は、N末端、C末端、又はN末端とC末端の両方のいずれかに存在し得る。

【0130】

10

幾つかの実施形態では、THDをコードする単離されたポリヌクレオチドは、(i)配列番号1のアミノ酸123～152に対して、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、又は約100%同一のアミノ酸配列、及び(ii)1個の追加のN末端アミノ酸、2個の追加のN末端アミノ酸、3個の追加のN末端アミノ酸、4個の追加のN末端アミノ酸、5個の追加のN末端アミノ酸、又は6個の追加のN末端アミノ酸から本質的になる又はそれからなる。

【0131】

幾つかの実施形態では、追加のアミノ酸はN末端アミノ酸であってもよい。幾つかの実施形態では、追加のアミノ酸は異種性であってもよい。他の実施形態では、追加のアミノ酸は天然起源の共刺激タンパク質配列の一部である。

20

【0132】

幾つかの実施形態では、上記THDは、配列番号1のアミノ酸123～152、配列番号1のアミノ酸122～152、配列番号1のアミノ酸121～152、配列番号1のアミノ酸120～152、配列番号1のアミノ酸119～152、配列番号1のアミノ酸118～152、又は配列番号1のアミノ酸117～152に対して、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、又は約100%同一のアミノ酸配列から本質的になる又はそれからなる。

【0133】

30

他の実施形態では、上記THDは、配列番号1のアミノ酸124～152、配列番号1のアミノ酸125～152、配列番号1のアミノ酸126～152、配列番号1のアミノ酸127～152、配列番号1のアミノ酸128～152、配列番号1のアミノ酸129～152、又は配列番号1のアミノ酸130～152に対して、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、又は約100%同一のアミノ酸配列から本質的になる又はそれからなる。

【0134】

幾つかの実施形態では、上記THDは配列番号1のアミノ酸1～116を含まない。幾つかの実施形態では、上記THDは配列番号1のアミノ酸1～117を含まない。幾つかの実施形態では、上記THDは配列番号1のアミノ酸1～118を含まない。幾つかの実施形態では、上記THDは配列番号1のアミノ酸1～119を含まない。幾つかの実施形態では、上記THDは配列番号1のアミノ酸1～120を含まない。幾つかの実施形態では、上記THDは配列番号1のアミノ酸1～121を含まない。幾つかの実施形態では、上記THDは配列番号1のアミノ酸1～122を含まない。幾つかの実施形態では、上記THDは配列番号1のアミノ酸1～123を含まない。幾つかの実施形態では、上記THDは配列番号1のアミノ酸1～124を含まない。幾つかの実施形態では、上記THDは配列番号1のアミノ酸1～125を含まない。幾つかの実施形態では、上記THDは配列番号1のアミノ酸1～126を含まない。幾つかの実施形態では、上記THDは配列番号1のアミノ酸1～127を含まない。幾つかの実施形態では、上記THDは配列番号1のアミノ酸1～128を含まない。

40

50

ミノ酸 1 ~ 128 を含まない。幾つかの実施形態では、上記 THD は配列番号 1 のアミノ酸 1 ~ 129 を含まない。

【 0135 】

上記 THD の対応するアミノ酸配列は、配列番号 3 : LDNEKSNGTI IHVKG KHLCP SPLFPGPSKP に示される。THD の細胞外タンパク質をコードするヌクレオチド配列は、配列番号 2 : CTTGATAATGAAAAAGTCAAACGGAA CAATCATTCACGTGAAGGGCAAGCACCTCTGTCCGTCAC CCTTGTTCCCTGGTCCATCCAAGCCA に示される。

【 0136 】

特定の実施形態では、CAR 又は TCR 中の共刺激ドメインをコードするポリヌクレオチドは、配列番号 3 に対して、少なくとも約 60%、少なくとも約 70%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98%、少なくとも約 99%、又は約 100% 同一のヌクレオチド配列を含み、ここで、該ヌクレオチド配列は THD をコードし、該 CAR 又は TCR は配列番号 1 のアミノ酸 1 ~ 122 を含まない。

10

【 0137 】

特定の一実施形態では、上記 THD は、配列番号 3 のアミノ酸配列に対して、少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98%、少なくとも約 99%、又は約 100% 同一のアミノ酸配列から本質的になる又はそれからなる。具体的な実施形態では、THD をコードするポリヌクレオチドは、配列番号 2 のヌクレオチド配列に対して、少なくとも約 60%、少なくとも約 65%、少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98%、少なくとも約 99%、又は約 100% 同一のヌクレオチド配列から本質的になる又はそれからなる。

20

【 0138 】

幾つかの実施形態では、上記 THD は IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、IgD、IgE、IgM 等の免疫グロブリンファミリーのメンバーの幾つか若しくは全て、又はそれらのフラグメントを更に含む。

30

【 0139 】

幾つかの実施形態では、上記 THD は、ヒト完全ヒンジドメイン（「CHD」）、例えば配列番号 1 のアミノ酸配列を有する共刺激タンパク質に由来する。他の実施形態では、上記 THD は、共刺激タンパク質の齧歯類、ネズミ科、又は靈長類（例えば、非ヒト靈長類）の CHD に由来する。幾つかの実施形態では、上記 THD は共刺激タンパク質のキメラ CHD に由来する。

【 0140 】

膜貫通ドメイン：本発明の CAR 又は TCR に対する共刺激ドメインは、膜貫通ドメイン及び / 又は細胞内シグナル伝達ドメインを更に含み得る。膜貫通ドメインは、CAR の細胞外ドメインに融合されるように設計され得る。同様に、膜貫通ドメインは、CAR の細胞内ドメインに融合され得る。一実施形態では、CAR 中のドメインの 1 つと自然に会合する膜貫通ドメインを使用する。幾つかの例では、上記膜貫通ドメインは、受容体複合体の他のメンバーとの相互作用を最小化するため、同じ又は異なる表面膜タンパク質の膜貫通ドメインに対するかかるドメインの結合を回避するように選択され得るか、又はアミノ酸置換によって修飾され得る。上記膜貫通ドメインは、天然起源又は合成起源のいずれに由来してもよい。供給源が天然である場合、上記ドメインは任意の膜結合型又は膜貫通型のタンパク質に由来し得る。本発明における特定の用途の膜貫通領域は、4 - 1BB / CD137、活性化 NK 細胞受容体、免疫グロブリンタンパク質、B7-H3、BAFFR、BLAME (SLAMF8)、BT LA、CD100 (SEMA4D)、CD103、CD160 (BY55)、CD18、CD19、CD19a、CD2、CD247、CD

40

50

27、CD276 (B7-H3)、CD28、CD29、CD3デルタ、CD3イプシロン、CD3ガンマ、CD30、CD4、CD40、CD49a、CD49D、CD49f、CD69、CD7、CD84、CD8アルファ、CD8ベータ、CD96 (Tactile)、CD11a、CD11b、CD11c、CD11d、CDS、CEACAM1、CRTAM、サイトカイン受容体、DAP-10、DNAM1 (CD226)、Fcガンマ受容体、GADS、GITR、HVEM (LIGHTR)、IA4、ICAM-1、ICAM-1、Igアルファ (CD79a)、IL-2Rベータ、IL-2Rガンマ、IL-7Rアルファ、誘導性T細胞共刺激分子 (ICOS)、インテグリン、ITGA4、ITGA4、ITGA6、ITGAD、ITGAE、ITGAL、ITGAM、ITGX、ITGB2、ITGB7、ITGB1、KIRDS2、LAT、LFA-1、LFA-1、CD83と特異的に結合するリガンド、LIGHT、LIGHT、LTBR、Ly9 (CD229)、リンパ球機能関連抗原-1 (LFA-1; CD11a / CD18)、MHCクラス1分子、NKG2C、NKG2D、NKp30、NKp44、NKp46、NKp80 (KLRF1)、OX-40、PAG/Cbp、プログラム細胞死-1 (PD-1)、PSGL1、SELPPLG (CD162)、シグナル伝達リンパ球活性化分子 (SLAMタンパク質)、SLAM (SLAMF1; CD150; IPO-3)、SLAMF4 (CD244; 2B4)、SLAMF6 (NTB-A; Ly108)、SLAMF7、SLP-76、TNF受容体タンパク質、TNFR2、TNFSF14、Tollリガンド受容体、TRANCE/RANKL、VLA1若しくはVLA-6、又はそれらのフラグメント、短縮物若しくは組み合わせに由来し得る (すなわちそれらを含み得る)。 10

【0141】

任意に、短いリンカーは、CARの細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン及び細胞内ドメインのいずれかの間、又はそれらの幾つかの間の結合を形成することができる。

【0142】

具体的な一実施形態では、共刺激タンパク質の膜貫通ドメインのヌクレオチド配列は、配列番号4: TTCTGGGTGTTGGTCGTAGTGGGTGGAGTCCTCGCTTGTTACTCTCTGCTCGTACCGTGGCTTTATAATCTTCTGGTTに示される。

【0143】

一実施形態では、共刺激ドメイン内の膜貫通ドメインをコードするポリヌクレオチドは、配列番号4のヌクレオチド配列に対して、少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、又は約100%同一のヌクレオチド配列を含む。 30

【0144】

共刺激タンパク質の膜貫通ドメインのアミノ酸配列は、配列番号5: FWVLVVVGGVVACYSLLVTVAIFIIFWVに示される。

【0145】

特定の一実施形態では、共刺激ドメイン内の上記膜貫通ドメインは、配列番号5のアミノ酸配列に対して、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、又は約100%同一のアミノ酸配列を含む。 40

【0146】

別の実施形態では、上記膜貫通ドメインはCD8に由来する (すなわち、それを含む)。一実施形態では、CD8の細胞外ドメイン及び膜貫通ドメインのヌクレオチド配列は、配列番号238: GCTGCAGCATTGAGCAACTCAATAATGTATTTAGTCACTTGTACCCAGTGTCTTGCCGGCTAACGCCCTACTACCACACACCCGCTCCACGGCCACCTACCCCCAGCTCCTACCATCGCTTCACAGCCTCTGTCCCTGCGCCAGAGGCTTGCCGACCAGGGCCGAGGGGGCGCTGTTCATACCAAGAGGACTGGATT 50

T C G C C T G C G A T A T C T A T A T C T G G G C A C C C C T G G C C G G A A C
C T G C G G C G T A C T C C T G C T G T C C C T G G T C A T C A C G C T C T A T
T G T A A T C A C A G G A A C に示される。

【 0 1 4 7 】

幾つかの実施形態では、共刺激ドメイン内の膜貫通ドメインをコードするポリヌクレオチドは、CD 8 膜貫通ドメインのヌクレオチド配列に対して、少なくとも約 60%、少なくとも約 65%、少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98%、少なくとも約 99%、又は約 100% 同一のヌクレオチド配列を含む。

10

【 0 1 4 8 】

CD 8 の細胞外ドメイン及び膜貫通ドメインのアミノ酸配列は、配列番号 239 : A A A L S N S I M Y F S H F V P V F L P A K P T T P A P R P P T P A P T I A S Q P L S L R P E A C R P A A G G A V H T R G L D F A C D I Y I W A P L A G T C G V L L L S L V I T L Y C N H R N に示される。

【 0 1 4 9 】

一特定の実施形態では、共刺激ドメイン内の上記膜貫通ドメインは、CD 8 膜貫通ドメインのアミノ酸配列に対して、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98%、少なくとも約 99%、又は約 100% 同一のアミノ酸配列を含む。

20

【 0 1 5 0 】

細胞内（シグナル伝達）ドメイン：本発明の操作された T 細胞の細胞内（シグナル伝達）ドメインは、活性化ドメインに対してシグナル伝達を提供することができ、該シグナル伝達はその後、免疫細胞の少なくとも 1 つの正常なエフェクター機能を活性化する。T 細胞のエフェクター機能は、例えば、細胞溶解活性、又はサイトカインの分泌を含むヘルパー活性であってもよい。

【 0 1 5 1 】

特定の実施形態では、好適な細胞内シグナル伝達ドメインとして、限定されないが、4 - 1 B B / CD 137、活性化 NK 細胞受容体、免疫グロブリンタンパク質、B 7 - H 3、B A F F R、B L A M E (S L A M F 8)、B T L A、CD 100 (S E M A 4 D)、C D 103、CD 160 (B Y 55)、CD 18、CD 19、CD 19 a、CD 2、CD 247、CD 27、CD 276 (B 7 - H 3)、CD 28、CD 29、CD 3 デルタ、CD 3 イブシロン、CD 3 ガンマ、CD 30、CD 4、CD 40、CD 49 a、CD 49 D、CD 49 f、CD 69、CD 7、CD 84、CD 8 アルファ、CD 8 ベータ、CD 96 (Tactile)、CD 11 a、CD 11 b、CD 11 c、CD 11 d、C D S、C E A C A M 1、C R T A M、サイトカイン受容体、D A P - 10、D N A M 1 (C D 226)、F c ガンマ受容体、G A D S、G I T R、H V E M (L I G H T R)、I A 4、I C A M - 1、I C A M - 1、I g アルファ (C D 79 a)、I L - 2 R ベータ、I L - 2 R ガンマ、I L - 7 R アルファ、誘導性 T 細胞共刺激分子 (I C O S)、インテグリン、I T G A 4、I T G A 4、I T G A 6、I T G A D、I T G A E、I T G A L、I T G A M 、I T G A X、I T G B 2、I T G B 7、I T G B 1、K I R D S 2、L A T、L F A - 1、L F A - 1、C D 83 と特異的に結合するリガンド、L I G H T、L I G H T、L T B R、L y 9 (C D 229)、L y 108)、リンパ球機能関連抗原 - 1 (L F A - 1 ; C D 11 a / C D 18)、M H C クラス 1 分子、N K G 2 C、N K G 2 D、N K p 30、N K p 44、N K p 46、N K p 80 (K L R F 1)、O X - 40、P A G / C b p、プログラム細胞死 - 1 (P D - 1)、P S G L 1、S E L P L G (C D 162)、シグナル伝達リンパ球活性化分子 (S L A M タンパク質)、S L A M (S L A M F 1 ; C D 150 ; I P O - 3)、S L A M F 4 (C D 244 ; 2 B 4)、S L A M F 6 (N T B - A 、S L A M F 7、S L P - 76、T N F 受容体タンパク質、T N F R 2、T N F S F 14、T o 1 1 リガンド受容体、T R A N C E / R A N K L、V L A 1 若しくは V L A - 6、又は

40

50

それらのフラグメント、短縮物若しくは組み合わせが挙げられる（すなわちそれらを含む）。

【0152】

細胞内シグナル伝達ドメインをコードするヌクレオチド配列の例は、配列番号6：A G A T C C A A A A G A A G C C G C C T G C T C C A T A G C G A T T A C A T G A A T A T G A C T C C A C G C C G C C C T G G C C C C A C A A G G A A A C A C T A C C A G C C T T A C G C A C C A C C T A G A G A T T T C G C T G C C T A T C G G A G C に示される。

【0153】

一実施形態では、共刺激ドメイン内の細胞内シグナル伝達ドメインをコードするポリヌクレオチドは、配列番号6のヌクレオチド配列に対して、少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、又は約100%同一のヌクレオチド配列を含む。 10

【0154】

細胞内シグナル伝達ドメインの例は、配列番号7：R S K R S R L L H S D Y M N M T P R R P G P T R K H Y Q P Y A P P R D F A A Y R S に示される。

【0155】

特定の一実施形態では、共刺激ドメイン内の細胞内シグナル伝達ドメインは、配列番号7のアミノ酸配列に対して、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、又は約100%同一のアミノ酸配列を含む。 20

【0156】

幾つかの実施形態では、上記共刺激ドメインは、細胞外T H D、並びに共刺激タンパク質の膜貫通ドメイン及び細胞内ドメインを含む、それから本質的になる、又はそれからなる。例えば、共刺激ドメインをコードするヌクレオチド配列は、配列番号240：C T T G A T A A T G A A A A A G T C A A A C G G A A C A A T C A T T C A C G T G A A G G G C A A G C A C C T C T G T C C G T C A C C C T T G T T C C C T G G T C C A T C C A A G C C A T T C T G G G T G T T G G T C G T A G T G G G T G G A G T C C T C G C T T G T T A C T C T G C T C G T C A C C G T G G C T T T T A T A A T C T T C T G G G T T A G A T C C A A A A G A A G C C G C C T G C T C C A T A G C G A T T A C A T G A A T A T G A C T C C A C G C C G C C C T G G C C C C A C A A G G A A A C A C T A C C A G C C T T A C G C A C C A C C T A G A G A T T T C G C T G C C T A T C G G A G C に示される。 30

【0157】

幾つかの実施形態では、共刺激ドメインをコードするポリヌクレオチドは、配列番号240のヌクレオチド配列に対して、少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、又は約100%同一のヌクレオチド配列を含み、それから本質的になり、又はそれからなり、ここで、上記共刺激ドメインは、配列番号1のアミノ酸1～122、配列番号1のアミノ酸1～121、配列番号1のアミノ酸1～120、配列番号1のアミノ酸1～119、配列番号1のアミノ酸1～118、又は配列番号1のアミノ酸1～118を含まない。 40

【0158】

共刺激ドメインの対応するアミノ酸配列は、配列番号241：L D N E K S N G T I I H V K G K H L C P S P L F P G P S K P F W V L V V V G G V L A C Y S L L V T V A F I I F W V R S K R S R L L H S D Y M N M T P R R P G P T R K H Y Q P Y A P P R D F A A Y R S に示される。 50

【0159】

幾つかの実施形態では、上記共刺激ドメインは、配列番号241のアミノ酸配列に対して、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、又は約100%同一のヌクレオチド配列を含み、それから本質的になり、又はそれからなり、ここで、上記共刺激ドメインは、配列番号1のアミノ酸1～122、配列番号1のアミノ酸1～121、配列番号1のアミノ酸1～120、配列番号1のアミノ酸1～119、配列番号1のアミノ酸1～118又は、配列番号1のアミノ酸1～118を含まない。

【0160】

10

I . B . 活性化ドメイン

CD3は、天然T細胞上のT細胞受容体の要素であり、CAR中の重要な細胞内活性化要素であることが示されている。一実施形態では、CD3はCD3ゼータであり、そのヌクレオチド配列は、配列番号8：AGGGTGAAAGTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAAACGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCCAGGGAAAGAGTATGACGTTTGGACAAAGCGCAGAGGACGGACCCCTGAGATGGGTGGCAAAACCAGAGCGAAAAAAACCCCCCAGGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCA TGAAAGGGAGAGCGGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTGTACCAAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGGCCCTGCCACCTAGGに示される。

20

【0161】

幾つかの実施形態では、活性化ドメインをコードするポリヌクレオチドは、配列番号8のヌクレオチド配列に対して、少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、又は約100%同一のヌクレオチド配列を含む。

【0162】

30

細胞内CD3ゼータの対応するアミノ酸は、配列番号9：RVKFSSRSADAPAYQ QGQNQLYNELNLGRREYDVLDKRRGRDP EMGGKPRRKNPQEGL QEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLS TATKDTYDALHMQALPPRに示される。

【0163】

幾つかの実施形態では、上記活性化ドメインは、配列番号9のアミノ酸配列に対して、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、又は約100%同一のヌクレオチド配列を含む。

【0164】

40

幾つかの実施形態では、上記活性化ドメインは、RVKFSSRSADAPAYKQGQN QLYNELNLGRREYDVLDKRRGRDP EMGGKPRRKNPQEGL YNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATK DTYDALHMQALPPR(配列番号251)のアミノ酸配列に対して、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、又は約100%同一のアミノ酸配列を含む。

【0165】

I . C . 抗原結合分子

CARは、その標的抗原と相互作用する抗原結合分子を組み込むことによって抗原(細胞表面抗原等)に結合するように操作され得る。幾つかの実施形態では、上記抗原結合分子

50

は、その抗体フラグメント、例えば1以上の単鎖抗体フラグメント(「scFv」)である。scFvは、共に連結された抗体の重鎖及び軽鎖の可変領域を有する単鎖抗体フラグメントである。米国特許第7,741,465号、及び同第6,319,494号と並んでEshhar et al., *Cancer Immunol Immunotherapy* (1997) 45: 131-136を参照されたい。scFvは、親抗体の標的抗原と特異的に相互作用する能力を保持する。scFvは、他のCAR成分と共に単鎖の一部として発現されるように操作され得ることから、キメラ抗原受容体において有用である(同上)。Krause et al., *J. Exp. Med.*, Volume 188, No. 4, 1998 (619-626)、Finney et al., *Journal of Immunology*, 1998, 161: 2791-2797も参照されたい。抗原結合分子は、典型的には、目的の抗原を認識し、結合することができるようCARの細胞外部分に含まれることが理解される。2以上の目的の標的に対する特異性を有する二重特異性及び多重特異性のCARは、本発明の範囲に含まれることが意図される。

【0166】

幾つかの実施形態では、上記ポリヌクレオチドは、本発明のTHDを含むCAR又はTCR、及び標的抗原に特異的に結合する抗原結合分子をコードする。幾つかの実施形態では、上記標的抗原は腫瘍抗原である。幾つかの実施形態では、上記抗原は、腫瘍関連表面抗原(5T4等)、アルファフェトプロテイン(AFP)、B7-1(CD80)、B7-2(CD86)、BCMA、B-ヒト絨毛膜性生殖腺刺激ホルモン、CA-125、癌胚抗原(CEA)、癌胚抗原(CEA)、CD123、CD133、CD138、CD19、CD20、CD22、CD23、CD24、CD25、CD30、CD33、CD34、CD4、CD40、CD44、CD56、CD8、CLL-1、c-Met、CMV特異抗原、CSPG4、CTLA-4、ジシアロガングリオシドGD2、臍管上皮ムチン(ductal-epithelial mucine)、EBV特異抗原、EGFR変異体III(EGFRvIII)、ELF2M、エンドグリン、エフリンB2、上皮増殖因子受容体(EGFR)、上皮細胞接着分子(EpCAM)、上皮性腫瘍抗原、Erbb2(HER2/neu)、線維芽細胞関連タンパク質(fap)、FLT3、葉酸結合タンパク質、GD2、GD3、神経膠腫関連抗原、スフィンゴ糖脂質、gp36、HBV特異抗原、HCV特異抗原、HER1-HER2、HER2-HER3の組み合わせ、HERV-K、高分子量黒色腫関連抗原(HMW-MAA)、HIV-1型エンベロープ糖タンパク質gp41、HPV特異抗原、ヒトテロメラーゼ逆転写酵素、IGF-I受容体、IGF-II、IL-11Rアルファ、IL-13R-a2、インフルエンザウイルス特異抗原；CD38、インスリン増殖因子(IGF1)-1、腸カルボキシリエステラーゼ、カッパー鎖、LAGA-1a、ラムダ鎖、ラッサ熱ウイルス特異抗原、レクチン反応性AFP、系譜特異又は組織特異抗原(CD3等)、MAGE、MAGE-A1、主要組織適合性複合体(MHC)分子、腫瘍特異的ペプチドエピトープを提示する主要組織適合性複合体(MHC)分子、M-CSF、黒色腫関連抗原、メソテリン、メソテリン、MN-CA IX、MUC-1、mut-hsp70-2、変異p53、変異p53、変異ras、好中球エラスターーゼ、NKGD2D、Nkp30、NY-ESO-1、p53、PAP、プロスターゼ(prostase)、プロスターゼ特異抗原(PSA:prostase specific antigen)、前立腺癌腫瘍抗原-1(PCTA-1)、前立腺特異抗原、プロステイン(prostein)、PSMA、RAGE-1、ROR1、RU1、RU2(AS)、表面接着分子、生存及びテロメラーゼ(surviving and telomerase)、TAG-72、フィブロネクチンのエクストラドメイン(extracellular domain)A(EDA)及びエクストラドメインB(EDB)、並びにテネイシン-CのA1ドメイン(TnCA1)、チログロブリン、腫瘍間質抗原、血管内皮細胞増殖因子受容体-2(VEGFR2)、ウイルス特異表面抗原(HIV特異抗原(例えばHIVgp120)等)と並んで、これらの表面マーカーの任意の誘導体又は変異体から選択される。特定の実施形態では、上記抗原結合分子はBCMAに特異的に結合する。他の実施形態では、上記抗原結合分子はCLL-1に特異的に結合する。他の実施形態では、上記抗原結合分子はFLT3に特異的に結合する。

【0167】

10

20

30

40

50

幾つかの実施形態では、上記抗原結合分子は B C M A を特異的に結合する。特定の実施形態では、上記抗原結合分子は、(a) 配列番号 1 3 ~ 配列番号 2 0 から選択されるアミノ酸配列を含む V H C D R 1 ; (b) 配列番号 2 1 ~ 配列番号 2 8 から選択されるアミノ酸配列を含む V H C D R 2 ; (c) 配列番号 2 9 ~ 配列番号 3 6 から選択されるアミノ酸配列を含む V H C D R 3 ; (d) 配列番号 3 7 ~ 配列番号 4 4 から選択されるアミノ酸配列を含む V L C D R 1 ; (e) 配列番号 4 5 ~ 配列番号 5 2 から選択されるアミノ酸配列を含む V L C D R 2 ; 及び / 又は (f) 配列番号 5 3 ~ 配列番号 6 0 から選択されるアミノ酸配列を含む V L C D R 3 を含む。

【 0 1 6 8 】

一実施形態では、上記抗原結合分子は、(a) 配列番号 1 3 のアミノ酸を含む V H C D R 1 ; (b) 配列番号 2 1 のアミノ酸配列を含む V H C D R 2 ; (c) 配列番号 2 9 のアミノ酸配列を含む V H C D R 3 ; (d) 配列番号 3 7 のアミノ酸配列を含む V L C D R 1 ; (e) 配列番号 4 5 のアミノ酸配列を含む V L C D R 2 ; 及び / 又は (f) 配列番号 5 3 のアミノ酸配列を含む V L C D R 3 を含む。

10

【 0 1 6 9 】

別の実施形態では、上記抗原結合分子は、(a) 配列番号 1 4 のアミノ酸を含む V H C D R 1 ; (b) 配列番号 2 2 のアミノ酸配列を含む V H C D R 2 ; (c) 配列番号 3 0 のアミノ酸配列を含む V H C D R 3 ; (d) 配列番号 3 8 のアミノ酸配列を含む V L C D R 1 ; (e) 配列番号 4 6 のアミノ酸配列を含む V L C D R 2 ; 及び / 又は (f) 配列番号 5 4 のアミノ酸配列を含む V L C D R 3 を含む。

20

【 0 1 7 0 】

別の実施形態では、上記抗原結合分子は、(a) 配列番号 1 5 のアミノ酸を含む V H C D R 1 ; (b) 配列番号 2 3 のアミノ酸配列を含む V H C D R 2 ; (c) 配列番号 3 1 のアミノ酸配列を含む V H C D R 3 ; (d) 配列番号 3 9 のアミノ酸配列を含む V L C D R 1 ; (e) 配列番号 4 7 のアミノ酸配列を含む V L C D R 2 ; 及び / 又は (f) 配列番号 5 5 のアミノ酸配列を含む V L C D R 3 を含む。

【 0 1 7 1 】

別の実施形態では、上記抗原結合分子は、(a) 配列番号 1 6 のアミノ酸を含む V H C D R 1 ; (b) 配列番号 2 4 のアミノ酸配列を含む V H C D R 2 ; (c) 配列番号 3 2 のアミノ酸配列を含む V H C D R 3 ; (d) 配列番号 4 0 のアミノ酸配列を含む V L C D R 1 ; (e) 配列番号 4 8 のアミノ酸配列を含む V L C D R 2 ; 及び / 又は (f) 配列番号 5 6 のアミノ酸配列を含む V L C D R 3 を含む。

30

【 0 1 7 2 】

別の実施形態では、上記抗原結合分子は、(a) 配列番号 1 7 のアミノ酸を含む V H C D R 1 ; (b) 配列番号 2 5 のアミノ酸配列を含む V H C D R 2 ; (c) 配列番号 3 3 のアミノ酸配列を含む V H C D R 3 ; (d) 配列番号 4 1 のアミノ酸配列を含む V L C D R 1 ; (e) 配列番号 4 9 のアミノ酸配列を含む V L C D R 2 ; 及び / 又は (f) 配列番号 5 7 のアミノ酸配列を含む V L C D R 3 を含む。

【 0 1 7 3 】

別の実施形態では、上記抗原結合分子は、(a) 配列番号 1 8 のアミノ酸を含む V H C D R 1 ; (b) 配列番号 2 6 のアミノ酸配列を含む V H C D R 2 ; (c) 配列番号 3 4 のアミノ酸配列を含む V H C D R 3 ; (d) 配列番号 4 2 のアミノ酸配列を含む V L C D R 1 ; (e) 配列番号 5 0 のアミノ酸配列を含む V L C D R 2 ; 及び / 又は (f) 配列番号 5 8 のアミノ酸配列を含む V L C D R 3 を含む。

40

【 0 1 7 4 】

別の実施形態では、上記抗原結合分子は、(a) 配列番号 1 9 のアミノ酸を含む V H C D R 1 ; (b) 配列番号 2 7 のアミノ酸配列を含む V H C D R 2 ; (c) 配列番号 3 5 のアミノ酸配列を含む V H C D R 3 ; (d) 配列番号 4 3 のアミノ酸配列を含む V L C D R 1 ; (e) 配列番号 5 1 のアミノ酸配列を含む V L C D R 2 ; 及び / 又は (f) 配列番号 5 9 のアミノ酸配列を含む V L C D R 3 を含む。

50

【 0 1 7 5 】

別の実施形態では、上記抗原結合分子は、(a) 配列番号 2 0 のアミノ酸を含む V H C D R 1 ; (b) 配列番号 2 8 のアミノ酸配列を含む V H C D R 2 ; (c) 配列番号 3 6 のアミノ酸配列を含む V H C D R 3 ; (d) 配列番号 4 4 のアミノ酸配列を含む V L C D R 1 ; (e) 配列番号 5 2 のアミノ酸配列を含む V L C D R 2 ; 及び / 又は (f) 配列番号 6 0 のアミノ酸配列を含む V L C D R 3 を含む。

【 0 1 7 6 】

特定の実施形態では、上記抗原結合分子は、配列番号 7 7 ~ 配列番号 8 4 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む V H 、及び配列番号 8 5 ~ 配列番号 9 2 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む V L を含む。一実施形態では、上記抗原結合分子は、配列番号 7 7 のアミノ酸配列を含む V H 、及び配列番号 8 5 のアミノ酸配列を含む V L を含む。別の実施形態では、上記抗原結合分子は、配列番号 7 8 のアミノ酸配列を含む V H 、及び配列番号 8 6 のアミノ酸配列を含む V L を含む。別の実施形態では、上記抗原結合分子は、配列番号 7 9 のアミノ酸配列を含む V H 、及び配列番号 8 7 のアミノ酸配列を含む V L を含む。別の実施形態では、上記抗原結合分子は、配列番号 8 0 のアミノ酸配列を含む V H 、及び配列番号 8 8 のアミノ酸配列を含む V L を含む。別の実施形態では、上記抗原結合分子は、配列番号 8 1 のアミノ酸配列を含む V H 、及び配列番号 8 9 のアミノ酸配列を含む V L を含む。別の実施形態では、上記抗原結合分子は、配列番号 8 2 のアミノ酸配列を含む V H 、及び配列番号 9 0 のアミノ酸配列を含む V L を含む。別の実施形態では、上記抗原結合分子は、配列番号 8 3 のアミノ酸配列を含む V H 、及び配列番号 9 1 のアミノ酸配列を含む V L を含む。別の実施形態では、上記抗原結合分子は、配列番号 8 4 のアミノ酸配列を含む V H 、及び配列番号 9 2 のアミノ酸配列を含む V L を含む。

10

20

30

【 0 1 7 7 】

特定の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号 6 1 ~ 配列番号 6 8 からなる群から選択されるヌクレオチド配列に対して、少なくとも約 7 0 % 、少なくとも約 7 5 % 、少なくとも約 8 0 % 、少なくとも約 8 5 % 、少なくとも約 9 0 % 、少なくとも約 9 5 % 、少なくとも約 9 6 % 、少なくとも約 9 7 % 、少なくとも約 9 8 % 、少なくとも約 9 9 % 、又は約 1 0 0 % 同一のヌクレオチド配列を含む。別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号 6 9 ~ 配列番号 7 6 からなる群から選択されるヌクレオチド配列に対して、少なくとも約 7 0 % 、少なくとも約 7 5 % 、少なくとも約 8 0 % 、少なくとも約 8 5 % 、少なくとも約 9 0 % 、少なくとも約 9 5 % 、少なくとも約 9 6 % 、少なくとも約 9 7 % 、少なくとも約 9 8 % 、少なくとも約 9 9 % 、又は約 1 0 0 % 同一のヌクレオチド配列を含む。

【 0 1 7 8 】

他の既知の抗 B C M A 抗体又はその抗原結合分子を、本発明の T H D を含む C A R 又は T C R の抗原結合分子として使用することができる。かかる B C M A 抗体又はその抗原結合分子の非限定的な例として、2 0 1 5 年 1 0 月 2 2 日付公開の国際公開第 2 0 1 5 1 5 8 6 7 1 号、及び 2 0 1 6 年 1 月 2 8 日付公開の国際公開第 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 号に記載される抗体又は抗原結合分子が挙げられる。

40

【 0 1 7 9 】

幾つかの実施形態では、上記抗原結合分子は C L L - 1 を特異的に結合する。特定の実施形態では、上記抗原結合分子は、(a) 配列番号 9 3 ~ 配列番号 9 6 から選択されるアミノ酸配列を含む V H C D R 1 ; (b) 配列番号 9 7 ~ 配列番号 1 0 0 から選択されるアミノ酸配列を含む V H C D R 2 ; (c) 配列番号 1 0 1 ~ 配列番号 1 0 4 から選択されるアミノ酸配列を含む V H C D R 3 ; (d) 配列番号 1 0 5 ~ 配列番号 1 0 8 から選択されるアミノ酸配列を含む V L C D R 1 ; (e) 配列番号 1 0 9 ~ 配列番号 1 1 2 から選択されるアミノ酸配列を含む V L C D R 2 ; 及び / 又は (f) 配列番号 1 1 3 ~ 配列番号 1 1 6 から選択されるアミノ酸配列を含む V L C D R 3 を含む。

【 0 1 8 0 】

一実施形態では、上記抗原結合分子は、(a) 配列番号 9 3 のアミノ酸を含む V H C D

50

R 1 ; (b) 配列番号 9 7 のアミノ酸配列を含む V H C D R 2 ; (c) 配列番号 1 0 1 のアミノ酸配列を含む V H C D R 3 ; (d) 配列番号 1 0 5 のアミノ酸配列を含む V L C D R 1 ; (e) 配列番号 1 0 9 のアミノ酸配列を含む V L C D R 2 ; 及び / 又は (f) 配列番号 1 1 3 のアミノ酸配列を含む V L C D R 3 を含む。

【 0 1 8 1 】

一実施形態では、上記抗原結合分子は、(a) 配列番号 9 4 のアミノ酸を含む V H C D R 1 ; (b) 配列番号 9 8 のアミノ酸配列を含む V H C D R 2 ; (c) 配列番号 1 0 2 のアミノ酸配列を含む V H C D R 3 ; (d) 配列番号 1 0 6 のアミノ酸配列を含む V L C D R 1 ; (e) 配列番号 1 1 0 のアミノ酸配列を含む V L C D R 2 ; 及び / 又は (f) 配列番号 1 1 4 のアミノ酸配列を含む V L C D R 3 を含む。 10

【 0 1 8 2 】

一実施形態では、上記抗原結合分子は、(a) 配列番号 9 5 のアミノ酸を含む V H C D R 1 ; (b) 配列番号 9 9 のアミノ酸配列を含む V H C D R 2 ; (c) 配列番号 1 0 3 のアミノ酸配列を含む V H C D R 3 ; (d) 配列番号 1 0 7 のアミノ酸配列を含む V L C D R 1 ; (e) 配列番号 1 1 1 のアミノ酸配列を含む V L C D R 2 ; 及び / 又は (f) 配列番号 1 1 5 のアミノ酸配列を含む V L C D R 3 を含む。

【 0 1 8 3 】

一実施形態では、上記抗原結合分子は、(a) 配列番号 9 6 のアミノ酸を含む V H C D R 1 ; (b) 配列番号 1 0 0 のアミノ酸配列を含む V H C D R 2 ; (c) 配列番号 1 0 4 のアミノ酸配列を含む V H C D R 3 ; (d) 配列番号 1 0 8 のアミノ酸配列を含む V L C D R 1 ; (e) 配列番号 1 1 2 のアミノ酸配列を含む V L C D R 2 ; 及び / 又は (f) 配列番号 1 1 6 のアミノ酸配列を含む V L C D R 3 を含む。 20

【 0 1 8 4 】

特定の実施形態では、上記抗原結合分子は、配列番号 1 2 5 ~ 配列番号 1 2 8 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む V H 、及び配列番号 1 2 9 ~ 配列番号 1 3 2 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む V L を含む。一実施形態では、上記抗原結合分子は、配列番号 1 2 5 のアミノ酸配列を含む V H 、及び配列番号 1 2 9 のアミノ酸配列を含む V L を含む。別の実施形態では、上記抗原結合分子は、配列番号 1 2 6 のアミノ酸配列を含む V H 、及び配列番号 1 3 0 のアミノ酸配列を含む V L を含む。別の実施形態では、上記抗原結合分子は、配列番号 1 2 7 のアミノ酸配列を含む V H 、及び配列番号 1 3 1 のアミノ酸配列を含む V L を含む。別の実施形態では、上記抗原結合分子は、配列番号 1 2 8 のアミノ酸配列を含む V H 、及び配列番号 1 3 2 のアミノ酸配列を含む V L を含む。 30

【 0 1 8 5 】

特定の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号 1 1 7 ~ 配列番号 1 2 0 からなる群から選択されるヌクレオチド配列に対して、少なくとも約 7 0 % 、少なくとも約 7 5 % 、少なくとも約 8 0 % 、少なくとも約 8 5 % 、少なくとも約 9 0 % 、少なくとも約 9 5 % 、少なくとも約 9 6 % 、少なくとも約 9 7 % 、少なくとも約 9 8 % 、少なくとも約 9 9 % 、又は約 1 0 0 % 同一のヌクレオチド配列を含む。別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号 1 2 1 ~ 配列番号 1 2 4 からなる群から選択されるヌクレオチド配列に対して、少なくとも約 7 0 % 、少なくとも約 7 5 % 、少なくとも約 8 0 % 、少なくとも約 8 5 % 、少なくとも約 9 0 % 、少なくとも約 9 5 % 、少なくとも約 9 6 % 、少なくとも約 9 7 % 、少なくとも約 9 8 % 、少なくとも約 9 9 % 、又は約 1 0 0 % 同一のヌクレオチド配列を含む。 40

【 0 1 8 6 】

抗 C L L - 1 抗体又はその抗原結合分子の他の例として、2 0 1 6 年 1 月 2 8 日付公開の国際公開第 2 0 1 6 0 1 4 5 3 5 号、及び 2 0 1 6 年 2 月 2 5 日付公開の米国特許出願公開第 2 0 1 6 / 0 0 5 1 6 5 1 号に記載される抗体又は抗原結合分子が挙げられる。

【 0 1 8 7 】

本発明のポリヌクレオチドによってコードされる抗原結合分子は、一本鎖であってもよく、又は二本鎖であってもよい。幾つかの実施形態では、上記抗原結合分子は、一本鎖であ

10

20

30

40

50

る。特定の実施形態では、上記抗原結合分子は、scFv、Fab、Fab'、Fv、F(ab')2、dAb、及びそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される。特定の一実施形態では、上記抗原結合分子はscFvを含む。

【 0 1 8 8 】

特定の実施形態では、上記抗原結合分子は一本鎖を含み、ここで、重鎖可変領域及び軽鎖可変領域は、リンカーによって接続される。幾つかの実施形態では、VHはリンカーのN末端に位置し、VLはリンカーのC末端に位置する。他の実施形態では、VLはリンカーのN末端に位置し、VHはリンカーのC末端に位置する。幾つかの実施形態では、上記リンカーは、少なくとも約5個、少なくとも約8個、少なくとも約10個、少なくとも約13個、少なくとも約15個、少なくとも約18個、少なくとも約20個、少なくとも約25個、少なくとも約30個、少なくとも約35個、少なくとも約40個、少なくとも約45個、少なくとも約50個、少なくとも約60個、少なくとも約70個、少なくとも約80個、少なくとも約90個、又は少なくとも約100個のアミノ酸を含む。幾つかの実施形態では、上記リンカーは少なくとも約18個のアミノ酸を含む。特定の実施形態では、上記リンカーは、アミノ酸配列GSTSGSGKPGSGEGSTKG（配列番号12）に対して、少なくとも約75%、少なくとも約85%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、又は100%同一であるアミノ酸配列、又はアミノ酸配列GGGSGGGSGGGGS（配列番号237）を含む。一実施形態では、上記リンカーはWhitlowリンカーである。特定の実施形態では、結合分子は一本鎖を含み、ここで、重鎖可変領域及び軽鎖可変領域はリンカーによって接続され、ここで、リンカーハス配列番号12のアミノ酸配列を含む。

10

【 0 1 8 9 】

幾つかの実施形態では、上記抗原結合分子は、 1×10^{-6} M未満、 1×10^{-7} M未満、 1×10^{-8} M未満、又は 1×10^{-9} M未満のK_Dで標的抗原（例えばヒトBCMA、ヒトFLT3又はヒトCLL-1）を結合する。特定の一実施形態では、上記抗原結合分子は、 1×10^{-7} M未満のK_Dで標的抗原（例えばヒトBCMA、ヒトFLT3又はヒトCLL-1）を結合する。別の実施形態では、上記抗原結合分子は、 1×10^{-8} M未満のK_Dで標的抗原（例えばヒトBCMA、ヒトFLT3又はヒトCLL-1）を結合する。幾つかの実施形態では、上記抗原結合分子は、約 1×10^{-7} M、約 2×10^{-7} M、約 3×10^{-7} M、約 4×10^{-7} M、約 5×10^{-7} M、約 6×10^{-7} M、約 7×10^{-7} M、約 8×10^{-7} M、約 9×10^{-7} M、約 1×10^{-8} M、約 2×10^{-8} M、約 3×10^{-8} M、約 4×10^{-8} M、約 5×10^{-8} M、約 6×10^{-8} M、約 7×10^{-8} M、約 8×10^{-8} M、約 9×10^{-8} M、約 1×10^{-9} M、約 2×10^{-9} M、約 3×10^{-9} M、約 4×10^{-9} M、約 5×10^{-9} M、約 6×10^{-9} M、約 7×10^{-9} M、約 8×10^{-9} M、約 9×10^{-9} M、約 1×10^{-10} M、又は約 5×10^{-10} MのK_Dで標的抗原（例えばヒトBCMA、ヒトFLT3又はヒトCLL-1）を結合する。特定の実施形態では、K_Dはk_{off}/k_{on}の商として計算され、k_{on}及びk_{off}は、例えばBIAcore（商標）表面プラズモン共鳴技術によって測定される、Fabフラグメント等の一価抗体を使用して特定される。他の実施形態では、K_Dはk_{off}/k_{on}の商として計算され、k_{on}及びk_{off}は、例えばBIAcore（商標）表面プラズモン共鳴技術によって測定される、Fabフラグメント等の二価抗体を使用して特定される。

20

【 0 1 9 0 】

幾つかの実施形態では、上記抗原結合分子は、 $1 \times 10 - 4$ M - 1 s - 1 未満、 $2 \times 10 - 4$ M - 1 s - 1 未満、 $3 \times 10 - 4$ M - 1 s - 1 未満、 $4 \times 10 - 4$ M - 1 s - 1 未満、 $5 \times 10 - 4$ M - 1 s - 1 未満、 $6 \times 10 - 4$ M - 1 s - 1 未満、 $7 \times 10 - 4$ M - 1 s - 1 未満、 $8 \times 10 - 4$ M - 1 s - 1 未満、 $9 \times 10 - 4$ M - 1 s - 1 未満、 $1 \times 10 - 5$ M - 1 s - 1 未満、 $2 \times 10 - 5$ M - 1 s - 1 未満、 $3 \times 10 - 5$ M - 1 s - 1 未満、 $4 \times 10 - 5$ M - 1 s - 1 未満、 $5 \times 10 - 5$ M - 1 s - 1 未満、 $6 \times 10 - 5$ M - 1 s - 1 未満

40

s - 1 未満、 $7 \times 10 - 5$ M - 1 s - 1 未満、 $8 \times 10 - 5$ M - 1 s - 1 未満、 $9 \times 10 - 5$ M - 1 s - 1 未満、 $1 \times 10 - 6$ M - 1 s - 1 未満、 $2 \times 10 - 6$ M - 1 s - 1 未満、 $3 \times 10 - 6$ M - 1 s - 1 未満、 $4 \times 10 - 6$ M - 1 s - 1 未満、 $5 \times 10 - 6$ M - 1 s - 1 未満、 $6 \times 10 - 6$ M - 1 s - 1 未満、 $7 \times 10 - 6$ M - 1 s - 1 未満、 $8 \times 10 - 6$ M - 1 s - 1 未満の会合速度 (k_{on}) で標的抗原 (例えばヒトBCMA、ヒトFLT3又はヒトCLL-1) を結合する。特定の実施形態では、 k_{on} は、例えば BIACore (商標) 表面プラズモン共鳴技術によって測定される、Fabフラグメント等の一価抗体を使用して特定される。他の実施形態では、 k_{on} は、例えば BIACore (商標) 表面プラズモン共鳴技術によって測定される、二価抗体を使用して特定される。

10

【0191】

幾つかの実施形態では、上記抗原結合分子は、 $1 \times 10 - 2$ s - 1 未満、 $2 \times 10 - 2$ s - 1 未満、 $3 \times 10 - 2$ s - 1 未満、 $4 \times 10 - 2$ s - 1 未満、 $5 \times 10 - 2$ s - 1 未満、 $6 \times 10 - 2$ s - 1 未満、 $7 \times 10 - 2$ s - 1 未満、 $8 \times 10 - 2$ s - 1 未満、 $9 \times 10 - 2$ s - 1 未満、 $1 \times 10 - 3$ s - 1 未満、 $2 \times 10 - 3$ s - 1 未満、 $3 \times 10 - 3$ s - 1 未満、 $4 \times 10 - 3$ s - 1 未満、 $5 \times 10 - 3$ s - 1 未満、 $6 \times 10 - 3$ s - 1 未満、 $7 \times 10 - 3$ s - 1 未満、 $8 \times 10 - 3$ s - 1 未満、 $9 \times 10 - 3$ s - 1 未満、 $1 \times 10 - 4$ s - 1 未満、 $2 \times 10 - 4$ s - 1 未満、 $3 \times 10 - 4$ s - 1 未満、 $4 \times 10 - 4$ s - 1 未満、 $5 \times 10 - 4$ s - 1 未満、 $6 \times 10 - 4$ s - 1 未満、 $7 \times 10 - 4$ s - 1 未満、 $8 \times 10 - 4$ s - 1 未満、 $9 \times 10 - 4$ s - 1 未満、 $1 \times 10 - 4$ s - 1 未満、又は $5 \times 10 - 4$ s - 1 未満の解離速度 (k_{off}) で標的抗原 (例えばヒトBCMA、ヒトFLT3又はヒトCLL-1) を結合する。特定の実施形態では、 k_{off} は、例えば BIACore (商標) 表面プラズモン共鳴技術によって測定される、Fabフラグメント等の一価抗体を使用して特定される。他の実施形態では、 k_{off} は、例えば BIACore (商標) 表面プラズモン共鳴技術によって測定される、二価抗体を使用して特定される。

20

【0192】

幾つかの実施形態では、上記ポリヌクレオチドは TCR をコードし、ここで、TCR は第4の相補性決定領域 (CDR4) を更に含む。特定の実施形態では、上記ポリヌクレオチドは TCR をコードし、ここで、TCR は、定常領域を更に含む。幾つかの実施形態では、定常領域は、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、IgD、IgE 及び IgM の定常領域から選択される。

30

【0193】

I . D . スイッチドメイン

有害事象は、自殺遺伝子で免疫細胞 (1 以上の CAR 又は TCR を含む) を形質導入することにより最小化され得ることが理解される。また、免疫細胞への誘導性の「オン」又は「アクセラレーター (accelerator)」スイッチを組み込むことが望ましい場合がある。好適な技術として、細胞が本発明の CAR コンストラクトで形質導入される前、その後、又はそれと同時の誘導性カスパーゼ-9 (米国特許出願公開第 2011 / 0286980 号) 又はチミジンキナーゼの使用が挙げられる。自殺遺伝子及び / 又は「オン」スイッチを導入する追加の方法として、TALENs、ジンクフィンガー、RNAi、siRNA、shRNA、アンチセンス技術、及び当該技術分野で知られている他の技術が挙げられる。

40

【0194】

本発明によれば、追加のオン - オフ又は他の種類の制御スイッチ技術が本発明に組み込まれ得る。これらの技術は、二量体化ドメイン及びかかるドメイン二量体化の任意の活性化因子の使用を利用し得る。これらの技術として、例えば、特定の細胞において FKB P / Rapalog 二量体化システムを利用する Wu et al., Science 2014 350 (6258) によって記載される技術が挙げられ、その内容は、それらの全体が引用することにより本明細書の一部をなす。追加の二量体化技術は、例えば Fegan et al. Chem. Rev. 2010, 110, 3315-3336 と並んで、米国特許第 5,830,462 号、同第 5,834,266 号

50

、同第5, 869, 337号、及び同第6, 165, 787号に記載され、それらの内容は、それらの全体が引用することにより本明細書の一部をなす。追加の二量体化対として、シクロスボリン・A / サイクロフィリン受容体、エストロゲン / エストロゲン受容体(任意にタモキシフェンを使用する)、糖質コルチコイド / 糖質コルチコイド受容体、テトラサイクリン / テトラサイクリン受容体、ビタミンD / ビタミンD受容体が挙げられ得る。二量体化技術の更なる例は、例えば、国際公開第2014/127261号、国際公開第2015/090229号、米国特許出願公開第2014/0286987号、米国特許出願公開第2015/0266973号、米国特許出願公開第2016/0046700号、米国特許第8,486,693号、米国特許出願公開第2014/0171649号、及び米国特許出願公開第2012/0130076号に見ることができ、それらの内容は、それらの全体が引用することにより更に本明細書の一部をなす。

10

【0195】

I . E . リーダーペプチド

幾つかの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドはCAR又はTCRをコードし、CAR又はTCRはリーダーペプチド(本明細書では「シグナルペプチド」とも称される)を更に含むことができる。特定の実施形態では、リーダーペプチドは、アミノ酸配列M A L P V T A L L L P L A L L L H A A R P(配列番号11)に対して、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、又は100%同一であるアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態では、リーダーペプチドは、配列番号11のアミノ酸配列を含む。

20

【0196】

幾つかの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドはCAR又はTCRをコードし、ここで、CAR又はTCRは、リーダーペプチド(P)と、抗原結合分子(B)と、共刺激タンパク質の細胞外ドメイン(E)と、膜貫通ドメイン(T)と、共刺激領域(C)と、活性化ドメイン(A)とを含み、ここで、CARはP-B-E-T-C-Aにより構成される。幾つかの実施形態では、抗原結合分子はVH及びVLを含み、ここで、CARはP-VH-VL-E-T-C-A又はP-VL-VH-E-T-C-Aにより構成される。幾つかの実施形態では、VH及びVLはリンカー(L)によって接続され、ここで、CARはN末端からC末端へ、P-VH-L-VL-E-T-C-A又はP-VH-L-VL-E-T-C-Aにより構成される。

30

【0197】

幾つかの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドはCARをコードし、ここで、CARは、表2から選択されるアミノ酸配列に対して、少なくとも約75%、少なくとも約85%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、又は100%同一のアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドはCARをコードし、ここで、CARは、表2から選択されるアミノ酸配列を含む。

【0198】

40

50

【表 2 - 1】
表2.CAR配列の例

CAR コンストラクト	ヌクレオチド配列	配列番号	アミノ酸配列	配列番号
10E3_CHD	ATGGCACTCCCCGTAAC TGCTCTGCTGCT GCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGAC GCCCGCAGGTGACCCTCAAAGAGTCTGGA CCCGTGCTCGTAAACCTACGGAGACCCT GACACTCACCTGCACAGTCTCCGGCTTCA GCCTCATCAATGCCAGGATGGGAGTTCC TGGATCAGGCAACCGCCCGGAAAGGCCCT GGAATGGCTCGCACATATTTCAAGTAACG CTGAAAAAAGCTATCGGACTTCTCTGAAA AGTCGGCTCACGATTAGTAAGGACACATC CAAGAGCCAAGTGGTGGCTTACGATGACTA ACATGGACCCCTGTGGATACTGCAACCTAT TACTGTGCTCGAATCCCTGGTTATGGCGG AAATGGGGACTACCACTACTACGGGTATGG ATGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTTACT GTTTCAAGCGGAGGGGAGGGAGTGGGG TGGCGGATCTGGCGGAGGGAGGCAGCGATA TCCAGATGACGCAGTCCCCTAGTTCACTT TCCGCATCCCTGGGGATCGGGTTACCAT TACATGCCGCGCGTACAGGGTATCCGGA ATGATCTGGGATGGTACCAAGCAGAACCG GGAAAGGCTCTTAAGCGCCTCATCTACGC CAGCTCCACCCCTGCAGAGTGGAGTGCCCT CCCGGTTTCAGGCAGTGGCTCCGGTAGC GAGTTTACTCTTACAATTAGCAGCCTGCA GCCAGAAGATTTGCAACTTACTACTGTT	242	MALPV TALLLPLALLL HAARPQVTLKESGPVL VKPTETLTLCVSGF SLINARMGVSWIRQPP GKALEWLHIFSNAEK SYRTSLKSRLTISKDT SKSQVVLMTNMDPVD TATYYCARIPGYGGNG DYHYYGMDVWGQGTTV TVSSGGGSGGGGSGG GGS DIQMTQSPSSLSA SLGDRVTITCRASQGI RN DLGWYQQKPGKAPK RLIYASSTLQSGVPSR FSGSGSGTEFTLTIS LQPEDFATYYCLQHNN FPWTFGQGTKVEIKRA AAIEVMYPPPYLDNEK SNGTIIHVKGKHLCP PLFPGPSKPFWVLVV GGVLACYSLLVTVAFI IFWVRSKRSRLLHSFY MNMTPRRPGPTRKHQ PYAPP RDFAAYRSRVK FSRSADAPAYQQGQNQ LYNELNLGRREEYDVL	243

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

	TGCAGCATAATAATTCCTGGACCTTT GGTCAAGGGCACCAAGGTGGAGATCAAAG AGCAGCCGCCATCGAACGTAATGTATCCCC CCCCGTACCTTGACAATGAGAACGAAAT GGAACCATTATCCATGTTAAGGGCAAACA CCTCTGCCCTTCCACTGTCCTGGCC CTAGTAAGCCGTTGGGTGCTGGTGGTA GTCGGTGGGTGCTGGTGGTA TCTCGTGACCGTGCCTTATAATCTTTT GGTCAGATCAAAGAACGCGCTGCTC CATAGCGATTACATGAATATGACTCCACG CCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACC AGCCTTACGACCCACCTAGAGATTCGCT GCCTATCGGAGCCGAGTGAATTTCTAG ATCAGCTGATGCTCCCCTCATCAGCAGG GACAGAATCAACTTACAATGAGCTGAAC CTGGGTGCGAGAGAGTACGACGTTTT GGACAAACGCCGGGCCGAGATCCTGAGA TGGGGGGGAAGCCGAGAAGGAAGAACCT CAAGAAGGCTGTACAACAGAGCTTCAAAA AGACAAAATGGTGAGGCGTACTCTGAGA TCGGCATGAAGGGCAGCGGAGACGAGGC AAGGGTCACGATGGCTGTATCAGGGCT GAGTACAGCCACAAAGGACACCTATGACG CCCTCCACATGCAGGCAGTCCCCCACGC TAG		DKRRGRDPEMGGKFRR KNPQEGLYNELQDKDM AEAYSEIGMKGERRRG KGHDGLYQGLSTATKD TYDALHMQALPPR	
10E3_THD	ATGGCACTCCCCGTAACTGCTCTGCTGCT GCCGTGGCATTGCTCTGCACGCCGAC GCCCGCAAGTTACTTGAAAGGAGTCTGGA CCTGTACTGGTGAAGCCAACCGAGACACT GACACTCACGTGACAGTGAGTGGTTTT CCTGATCACCGCAAGGATGGCGTCAGC TGGATCAGGCAACCCCTGGCAAGGCTCT GGAATGGCTCGTCACATATTCAAGCAATG CCGAAAAAAAGCTACCGGACAAGCCTGAA TCCCGCCTGACTATTCCAAGGACACTTC TAAGCTCACGGTGTGACCATGACCA ACATGGACCCGGTGGACACGGCCACCTAT TACTGCGCAAGAATCCCTGGGTATGGTGG GAATGGTGACTACCATTATTATGGGATGG ATGTGTGGGGGCAAGGCACAACCGTAACG GTCTCAAGCGTGGGGGAGGCTCAGGGGG CGGAGGCTCGGAGGTGGCGCTCCGACA TTCAGATGACCAAAGCCGTCAGCGCTG TCCGCCAGCCTGGAGATAGAGTGACAA CACGTGAGAGCTTCCAAAGGGATAAGAA ATGATCTCGGGTGTACAGCAGAACGCC GGCAAAGCCCCAAAAGGCTATATATGC TAGTAGTACACTCGAGTCTGGAGTTCTT CCCGATTTTCAGGTAGCGGCTCCGGTACA GAGTTCACCTCACGATAAGCTACTCCA GCCTGAGGATTCGCAACGTACTACTGCC TCCAGCACACAAATTCTGGACTTT GGCAGGGCACCAAGGTGGAGATCAAGAG GGCAGCTGCCCTGATAATGAAAAGTCAA ACGGAACAATCATTACAGTGAAAGGGCAAG CACCTCTGCGTCACTGGTGTGTTGGTGG TCCATCCAAGCCATTCTGGGTGTTGGTGG TAGTGGGTGGAGTCCTCGCTGTTACTCT	244	MALPVTLALLPLALL HAARPQVTLKESGPVL VKPTETLTLTCTVSGF SLINARMGVSWIRQPP GKALEWLAHIFSNAEK SYRTSLKSRLTISKDT SKSQVVLMTNMDPVD TATYYCARIPGYGGNG DYHYYGMDVWGQGTTV TVSSGGGGSGGGGGGG GGSDIQMTQSPSSLSA SLGDRVTITCRASQGI RNDLGWYQQKPGKAPK RLIYASSTLQSGVPSR FSGSGSGTEFTLTIS LQPEDFATYYCLQHNN FPWTFGQGTKVEIKRA AALDNEKSNGTIIHVK GKHLCPSPLFPGPSKE FWVLVVVGGVLACYSL LVTVAFIIFWVRSKRS RLLHSDYMNMTPRRG PTRKHYQPYAPPDF AYRSRVKFSRSADAPA YQQGQNQLYNENLGR REYDVLDKRRGRDPE MGGKPRRKNPQEGLYN ELQKDKMAEAYSEIGM KGERRRGKGHDGLYQG LSTATKDTYDALHMQA LPPR	245
				10
				20
				30
				40

【表 2 - 3】

	CTGCTCGTACCGTGGCTTTATAATCTT CTGGGTTAGATCCAAAAGAACGCCGCTGC TCCATAGCATTACATGAATATGACTCCA CGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTA CCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTCG CTGCCTATCGGAGCCGAGTGAAATTTCT AGATCAGCTGATGCTCCGCTATCAGCA GGGACAGAATCAACTTACAATGAGCTGA ACCTGGGTGCGAGAGAAGAGTACGACGTT TTGGACAAACGCCGGGGCCAGATCCTGA GATGGGGGGAGGCCGAGAAGGAAGAAC CTCAAGAAGGCCTGTACAACGAGCTTCAA AAAGACAAAATGGCTGAGGGCTACTCTGA GATCGGCATGAAGGGCAGCGGAGACGAG GCAAGGGTCACGATGGCTTATCAGGGC CTGAGTACAGCACAAAGGACACCTATGA CGCCCTCCACATGCAGGCAC TGCCCCCAC GCTAG			
8B5_CHD	ATGGCACTCCCGTAACTGCTCTGCTGCT GCCGTTGGCATGCTCTGCACGCCGCAC GCCCGCAGATCCAGTGGTGGAAATCAGGG GGCGGTGTGGTGCAGCGGGTAGGAGCCT GAGACTGTATCGCTGGCTCTGGCTTCA CATTCAAGAACTACGGCATGCACTGGGTG CGACAGGCCCGGAAAGGGTTGGAGTG GGTCGCCGTGATCTGGTACGACGGATCTA ATGAGTATTACGGAGATCTCTGAAGGGA AGGTTCACCATCTCCCGCACAATGCAA AAATATGCTCACCTGCAAATGAACTCAC TCAGGGCGGATGATACGGCGGTACTAT TGGCCTCGCTCAGGGAITGCTGTGGCCGG CGCATTGATTACTGGGACAGGGTACCC TGGTGACAGTATCAAGCGGAGCGCGGC TCTGGCGCGGGGATCTGGGGGGGGGG AAGTGAGATTGTTGACACAGTCTCCC ATACCTGTCACTGTACCCCGCGAGAAG GCAACGCTGAGTTGCAGAGCAAGCCAGTC AGTCTCTCTTTCTGGCTGGTATC AGCAAAAACCAGGTCAAGGACACATCTCTC CTGATTACGTTGCCAGCACGGCGGG TGGCATTCGGACAGGGTCTCTGGAAAGCG GATCTGGGACGATTTACCTGACAATT AGCCGTTGGAGCCCGAAGACTTGGTAT GTTTACTGCCAGCACTACCGAAGGACAC CTTCACATTGGCCGGCACGAAAGTC GATATAAAACGCCAGCCGCAATTGAAGT AATGTACCCACACCTTATTGGACAATG AAAAGTCCAATGGTACCATATTACGTC AAGGGAAAGCATCTGTCAAGCCCTCT GTTCCCGGCCCTCCAAACCATCTGGG TGCTGGTGGTCGTCGGCGAGTTCTGGC TGCTATTCTGCTCGTGACTGTTGCATT CATCATTCTGGGTGAGATCCAAAAGAA GCCGCCTGCTCATAGCATTACATGAAT ATGACTCCACGCCCTGGCCCCACAAG GAAACACTACCAGCCTTACGCACCCACCTA GAGATTCGCTGCCTATCGGAGCCGAGTG AAATTTCTAGATCAGCTGATGCTCCCGC CTATCAGCAGGGACAGAAATCAACTTACA	246	MALPVTA LLLPLALLL HAARPQIQLVESGGV VQPGRSLRLSCVASGF TFKNYGMHWVRQAPGK GLEWVAIVYDGSNEY YGDGVKGRFTISRDNS KNMLYLQMNLSRADDT AVYYCARSGIAVAGAF DYWGQGTIVTVSSGG GSGGGGSGGGSEIVL TQSPDTLSSLSPGEKAT LSCRASQS VSSSFLAW YQQKPGQAPSLLIYVA SRRAAGIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDF GMFYCQHYGRTPFTFG PGTKVDIKRAAAIEVM YPPP YLDNEKSNGTII HVKGKHLCPSPLFPGP SKPFWVLVVVGVLAC YSLLVTVAIFI FWVRS KRSRLLHS DYMNMTPR RPGPTRKHYQPYAPPR DFAAYRSRVKFSRSAD APAYQQQNQLYNEIN LGRREYDVLDKRRGR DEEMGGKPRRKNPQEG LYNELQDKMAEAYSE IGMKGERRRGKGDGL YQGLSTATKDTYDALH MQALPPR	247
				10
				20
				30
				40

【表 2 - 4】

	ATGAGCTGAACCTGGTCCAGAGAAGAG TACGACGTTGGACAAACGCCGGGGCG AGATCCTGAGATGGGGGGAAAGCCGAGAA GGAAGAACCTCAAGAAGGCCTGTACAAC GAGCTCAAAAAGACAAAATGGCTGAGGC GTACTCTGAGATCGGCATGAAGGGCGAGC GGAGACGAGGCAAGGGTCACGATGGCTTG TATCAGGGCCTGAGTACAGCCACAAAGGA CACCTATGACGCCCTCCACATGCAGGCAC TGCCCCCACGCTAG		
8B5 THD	ATGGCACTCCCGTAACTGCTCTGCTGCT GCCGTTGGCATTCGCTCCCTGCACGCCGAC GCCCGCAGATTGCTCGTGGAGTCAGGT GGTGGCGTGGTTCAGCCCGACGGTCCCT GCGACTCTCTGTGTGGCAAGCGGATTTA CCTTAAGAACTATGGCATGCACTGGGTG AGGCAGGCCCCCTGGAAAAGGACTGGAGTG GGTGCTGTGATCTGGTACGGACGGGTCCA ACGAATATTATGGCGATCCTGTGAAGGG CGGTTACAATCTCACGCGATAACTCAA GAACATGCTGTACCTGCAAATGAACTCTC TGGCGCTGTGACACTGCGCTGTATTAT TGGCCTGGAGGTGGTATCGCGTCCAGG AGCATTGATTATTGGGGCAAGGGACCC TCGTGACAGTGAGTTCCGGAGGGGAGGT TCTGGTGGAGGGCGCTCTGGTGGGGAGG CAGCGAGATCGTCTGACCCAGTCTCCTG ACACACTGTCACTGCCCCGGTAAAAAG GCCACACTGTCCTGTAGAGCGTCCCAGAG CGTTCCAGTTCCCTCCTTGCAATGGTATC AACAAAACCCGGCAGGCTCCAAGCTT CTGATCTACGGCCAGCCGCCGGCC AGGCATCCCTGATAGGTTAGCGGTTCTG GGAGCGGGACGGACTTCACCTGACAATA TCACGGCTGGAACCCGAAGACTTCGGAAT GTTTATTGCCAGCACTACGGAAGAACTC CATTCACCTTGGCCGGGAACGAAGGT GACATCAAGAGAGCAGCAGCCCTCGACAA CGAGAAATCCAATGGAACCATTATCCATG TGAAGGGAAACATCTCTGCCCTTCACCA TTGTCCTGGACCCAGCAAGCCTTTTG GGTICTGGTCGTGGTGGGGCGTCTGG CTGTTACTCCCTCCTCGTACAGTCGCC TTCATATACTTTGGGTTAGATCCAAAAG AACCCGGCTGCTCCATAGCGATTACATGA ATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACA AGGAAACACTACCAGCCTTACGACCACC TAGAGATTCGCTGCCTATCGGAGGCCAG TGAAATTTCTAGATCAGCTGATGCTCCC GCCTATCAGCAGGGACAGAACATCACTTA CAATGAGCTGAACCTGGTCGAGAGAAC AGTACGACGTTGGACAAACGCCGGGG CGAGATCCTGAGATGGGGGGAAAGCCGAG AAGGAAGAACCTCAAGAAGGCCCTGTACA ACGAGCTTAAAAAGACAAAATGGCTGAG GCGTACTCTGAGATCGGCATGAAGGGCGA GCGGAGACGAGGCAAGGGTCACGATGGCT TGTATCAGGGCCTGAGTACAGCCACAAAG	248	MALPV TALLPLALLL HAAR PQIQLVESGGGV VQPGRS LRLSCVASGF TFKN YGMHWVRQAPGK GLEWVA VIWYDGNSNEY YGD PVKG RFTISRDNS KNML YLQMNSLRADDT AVYY CARSGIAVAGAF DYWG QGT LVTVSSGGG GS GGGGGGGGGSEIVL TQSPDTLSLSPGEKAT LSCRAS QSVSSSFLAW YQQK PGPQAPSLLIYVA SRRAAGIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDF GMFY CQHYGRTPFTFG PGTKVDIKRAA LDNE KSNGTI IHVKGKHLC SPLFPGPSPKFVVLVV VGGVLACYSLLVTVA IIFW VRSKRSRLLHSD YMNMT PRRPGPTRKY QPYAPP RDFAAYRSRV KFSRSADAPAYQQQN QLYNELN LGRREYDV LDKRRGRDPEMGGKPR RKNPQEGLYNEQKDK MAEAYSEIGMKGERRR GKGD GLYQGLSTATK DTYDALHMQALPPR
			10
			20
			30
			40

【表 2 - 5】

	GACACCTATGACGCCCTCCACATGCAGGC ACTGCCCTCAGCTAG				
FS- 21495CARHx L	ATGGCACTCCCCGTAACTGCTCTGCTGCT GCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGCAC GCCCGGAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGG GGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCA CCTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGT CGCCAGGCTCAGGAAAGGGCTGGAGTG GGTCTCAGCTATTAGTGTAGTGGTGGTA GCACATACTACCGCAGACTCCGTGAAGGGC CGGTTACCATCTCCAGAGACAATTCAA GAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCC TGAGAGCCGAGGACACGCCGTGACTAC TGCAGAAGAGCCGAGATGGGAGCCGTATT CGACATATGGGGTCAGGGTACAATGGTCA CCGTCCTCAGGGTCTACATCCGGCTCC GGGAAGCCCGAAGTGGCGAAGGTAGTAC AAAGGGGAAATTGTGTGACACAGTCTC CAGCCACCCTGCTTGTCTCCAGGGAA AGAGCCACCCCTCCTGCAGGGCAGTCA GAGTGTAGCAGGTACTTAGCTGGTAC AACAGAACCTGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCAC TGGCATCCCAGCCAGGTTCACTGGCAGTG GGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATC AGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTGCAGT TTATTAATCTGCTGGGAGATCTCTGGC CTTCACTTTGGCGGGGACCAAGGTT GAGATCAAACGGGCCGTGCCCTGATAA TGAAAAGTCAAACGGAACATCATTACCG TGAAGGGCAAGCACCTCTGCCGTACCC TTGTTCCCTGGTCATCCAAGCCATTCTG GGTGTGGTCGTAGTGGGTGGAGTCCTCG CTTGTACTCTCTGCTCGTACCGTGGCT TTTATAATCTCTGGGTTAGATCCAAAAG AAGCCGCCCTGCCATAGCGATTACATGA ATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACA AGGAAACACTACCAGCCTAACGCCACC TAGAGATTCGCTGCCATTGGAGCAGGG TGAAGTTTCCAGATCTGCAGATGCACCA GCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTA TAACGAGCTAACCTGGACGCAGGGAAAG AGTATGACGTTTGGACAAGGGCAGAGGA CGGGACCTGAGATGGGTGCAAACCAAG ACGAAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATA ATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAA GCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGA GGCGAGAAGGGAAAAGGGCAGCACGGTT TGTACCAAGGGACTCAGCACTGCTACGAAG GATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGC CCTGCCACCTAGGTAA	133	MALPVTALLPLALL HAARPEVQLLESGGGL VOPGGSLRLSCAASGF TFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSAISGSGGSTY YADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCARAEMGAVFDI WGQGTMVTVSSGSTSG SGKPGSSEGSTKGEIV LTQSPATLSLSPGERA TLSCRASQSVSRYLAW YQQKPGQAPRLLIYDA SNRATGI PARFSGSGS GTDFTLTISLEPEDF AVYYCQQRISWPFTFG GGTKVEIKRAAALDNE KSNGTIIHVKGKHLC SPLFPGPSKPFWLVV VGGVLACYSSLVTVA IIFWVRSKRSRLLHS YMNMTPRPGPTRKHY QPYAPPDRFAAYRSRV KFSRSADAPAYQQQN QLYNELNLRREEYDV LDKRRGRDPEMGGKPR RKNPQEGLYNELQDK MAEAYSEIGMKGERRR GKGDGLYQGLSTATK DTYDALHMQALPPR	134	10
FS- 21495CARLx H	ATGGCACTCCCCGTAACTGCTCTGCTGCT GCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGCAC GCCCGGAAATTGTGTGACACAGTCTCCA GCCACCCCTCTCTGCAGGGCAGTCAGA GTGGTAGCAGGTACTTAGCTGGTACCAA CAGAACCTGCCAGGCTCCCAGGCTCC	135	MALPVTALLPLALL HAARPEIVLTQSPATL SLSUPERATLSCRASQ SVSRYLAWYQQKPGQA PRLLIYDASN RATGIP ARFSGSSEGTDFLT SSLEPEDFAVYYCQQR	136	30

【表 2 - 6】

	CATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTG GCATCCCAGCCAGGTTCACTGGCAGTGGG TCTGGGACAGACTTCACCTCACCATCAG CAGCCTAGAGCCTGAAGATTTCAGTTT ATTACTGTCAAGCAGAGAATCTCCTGGCCT TTCACTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGA GATCAAACGGGGTCTACATCCGGCTCCG GGAAGCCCGGAAGTGGCAAGGTTAGTACA AAGGGGGAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGG GGGAGGCTTGATCACAGCTGGGGTCCC TGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATT ACCTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGT CCGCCAGGCTCAGGGAAAGGGCTGGAGT GGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGT AGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGG CCGGTTCAACCATCTCCAGAGACAATTCCA AGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGC CTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGACTA CTGCGCAAGGGAGATGGAGGCCGTAT TCGACATATGGGGTCAAGGTACAATGGTC ACCGTCTCCTCAGCCGTGCCCCCTGATAA TGAAAAGTCAAACGGAACAATCATTCA TGAAGGGCAAGCACCTCTGTCGTACCC TTGTTCCCTGGTCCATCCAAGCCATTCTG GGTGTGGTCGTAGTGGGTGGAGTCCTCG CTTGTAACTCTCTGCTCGTACCGTGGCT TTTATAATCTTCTGGTTAGATCCAAAAG AAGCCGCTGCTCCATAGCAGATTACATGA ATATGACTCCACGCCCTGGCCCA AGGAAACACTACCAGCCTACGCACCACC TAGAGATTCGCTGCCTATCGGAGCAGGG TGAAGTTTCAAGATCTGCAGATGCACCA GCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTA TAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAA AGTATGACGTTGGACAAGCGCAGAGGA CGGGACCTGAGATGGGTGGCAAACCAAG ACGAAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATA ATGAGCTGAGAAGGATAAGATGGCTGAA GCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGA GCGGAGAAGGGAAAGGGCACGACGGTT TGTACCAAGGACTCAGCACTGCTACGAAG GATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGC CCTGCCACCTAGGTAAC PC- 21497CARHx L	ISWPFTFGGGTKVEIK RGSTSGSGKPGSGEGS TKGEVQLESGGGLVQ PGGSLRLSCAASGFTF SSYAMSWVRQAPGKG EWVSAISGSGGTYYA DSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAV YYCARAEMGAVFDIWG QGTMVTVSSAALDNE KSNGTIIHVKGKHLC SPLFPGPSKPFWVLVV VGGVLACYSSLVTVA IIFWVRSKRSRLLHS YMNMTPRPGPTRKHY QPYAPPDFAAYRSRV KFSRSADAPAYQQGQN QLYNELNLGRREYDV LDKRRGRDPREMGGKPR RKNPQEGLYNELQDK MAEAYSEIGMKERR GKGDGLYQGLSTATK DTYDALHMQALPPR	10	
	ATGGCACTCCCGTAATGCTCTGCTGCT GCCGTTGGCATGCTCTGCACGCCGCAC GCCCGCAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGG GGAGGCCTGGTCCAGCTGGGAGGTCCCT GAGACTCTCTGTGCAGCTGGATT CCTTCAGTAGCTATGCCATGCACTGGTC CGCCAGGCTCAGGCAGGGCTGGAGTG GGTGGCAGTTATCTGATGAGTA ATAAAACTATGCAGACTCCGTGAAGGGC CGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCAA GAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCC TGAGAGCCGAGGACACGGCGGTACTAC TGGGCCAGAGACGGTACTTATCTAGGTGG TCTCTGGTACTTCGACTTATGGGGAGAG GTACCTGGTCAACGCTCTCAGGGTCT ACATCCGGCTCCGGGAAGCCGGAAAGTGG	137	MALPVTLALLPLALL HAARPQVQLVESGGV VQPGRSRLSCAASGF TFSSYGMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDGSNKY YADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCARDGTYLGGIW YFDLWGRGTLVTVSSG STSGSGKPGSSEGSTK GDIVMTQSPLSLPVTP GEPASISCRSSQSLLH SNGNYLDWYLQKPGQ SPQLLIYLGSNRASGV PDRFSGSGSGTDFTLK ISRVEAEDVGVYYCMQ	20

【表 2 - 7】

	CGAAGGTAGTACAAAGGGGGATATTGTGA TGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCGTC ACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTG CAGGTCTAGTCAGAGCCTCTGCATAGTA ATGGATACAACATTGGATTGGTACCTG CAGAACGCCAGGGCAGTCAGCACAGCTCT GATCTATTGGTTCTAATCGGGCTCCG GGGCTCTGACAGGTTCACTGGCAGTGG TCAGGCACAGATTTACACTGAAAATCAG CAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTT ATTACTGCATGCCAGGGACTCGGCCCTCT CTCACTTTGGCGAGGGACCAAGGTTGA GATCAAACGGGCCGCTGCCCTGATAATG AAAAGTCAAACGGAACAATCATTACGTG AAGGGCAAGCACCTCTGTCGTCACCCTT GTTCCCTGGTCATCCAAGCCATTCTGGG TGTGGTCGTAGTGGGTGGAGTCCTCGCT TCTTACTCTCTGCTCGTACCGTGGCTTT TATAATCTCTGGGTTAGATCCAAGAA GCCGCCTGCTCCATAGCAGTACATGAAT ATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAG GAAACACTACCAGCCTTACGCACACCTA GAGATTCGCTGCCTATCGGAGCAGGGTG AAGTTTCAGATCTGCAGATGCACCAGC GTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATA ACGAGCTCAACTGGGACGCGAGGGAGAG TATGACGTTGGACAAGCGCAGAGGACG GGACCCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGAC GAAAAAAACCCCAGGAGGGTCTCTATAAT GAGCTGAGAAGGATAAGATGGCTGAAGC CTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGC GGAGAAGGGAAAAGGGCACGACGGTTTG TACCAAGGACTCAGCACTGCTACGAAGGA TACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCC TGGCACCTAGGTTAA		GLGLPLTFGGGTKEI KRAAALDNEKSNGTII HVKGKHLCPSPLFPGP SKPFWVILVVVGVLAC YSLLVTVAIFIIFWVRS KRSRLLHSDYMNMTPR RPGPTRKHYQPYAPPR DFAAYRSRVKFRSAD APAYQQQNQLYNELN LGRREEDVLDKRRGR DPEMGGKP RRKNPQEG LYNELQDKMAEAYSE IGMKGERRRGKGDGL YQGLSTATKDTYDALH MQALPPR	
PC- 21497CARhx L	ATGGCACTCCCCGTAAGTCTCTGCTGCT GCCGTTGGCATCTGCTCTGCCACGCCGAC GCCGGATATTGTGATGACTCAGTCCTCCA CTCTCCCTGCCGTCAACCTCTGGAGAGCC GCCCTCCATCTCTGCAGGTCTAGTCAGA GCCTCCTGCATAGTAATGGATACAACAT TTGGATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCA GTCTCCACAGCTCCTGATCTATTGGGTT CTAATGGGCCCTCCGGGGTCCCTGACAGG TTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGATT TACACTGAAATCAGCAGAGTGGAGGCTG AGGATGTTGGGTTTATTACTGCATGCAG GGACTCGGCCTCCCTCTCAGTTGGCGG AGGGACCAAGGGTAGATCAAACGGGGT CTACATCCGGCTCCGGGAAGCCCCGAAGT GGCGAAGGTAGTACAAAGGGCAGGTGCA GCTGGTGGAGCTGGGGAGGCCTGGTCC AGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCTGT GCAGCGTCTGGATTCACCTCAGTAGCTA TGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGTCCAG GCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATA TCGTATGATGGAAGTAATAACTATGC AGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCT CCAGAGACAATCCAAGAACACGCTGTAT	139	MALPVTLALLPLALLL HAAPRDIVMTQSPLSL PVTGPESASIICRSSQ SLLHSNGYNYLDWYLQ KPGQSPQLLIYLGSNR ASGVPDRLFSGSGSGTD FTLKISRVEAEDEVGVY YCMQGLGLPLTFGGGT KVEIKRGSTSGSGKPG SGEGSTKGQVQLVESG GGVVQPGRSLRLSCAA SGFTFSYYGMHWVRQA PGKGLEWVAVISYDG NKYYADSVKGRFTISR DNSKNTLQLQMSLRA EDTAVYYCARDGTYLG GLWYFDLWGRGTLVTV SSAAALDNEKSNGTII HVKGKHLCPSPLFPGP SKPFWVILVVVGVLAC YSLLVTVAIFIIFWVRS KRSRLLHSDYMNMTPR RPGPTRKHYQPYAPPR DFAAYRSRVKFRSAD	140
				10 20 30 40

【表 2 - 8】

	CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGA CACGGCGGTGACTACTGCGCCAGAGACG GTACTTATCTAGGTGGTCTGGTACTTC GACTTATGGGGAGAGGTACCTGGTCAC CGTCTCTCAGCCGCTGCCCTGATAATG AAAAGTCAAACGGAACAATCATTACGTG AAGGGCAAGCACCTCTGTCCGTACCCCTT GTTCCCTGGTCATCCAAGCCATTCTGGG TGTGGTCGTAGTGGGTGGAGTCCTCGCT TGTACTCTGCTCGTCACCGTGGCTTT TATAATCTCTGGGTTAGATCCAAAAGAA GCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAAT ATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAG GAAACACTACCAGCCTTACGCACCACTA GAGATTCGCTGCCTATCGGAGCAGGGTG AAGTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGC GTATCAGCAGGCCAGAACCAACTGTATA ACGAGCTCAACTGGGACGCAAGGGAAAGAG TATGACGTTGGACAAGCGAGGGACG GGACCCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGAC GAAAAAAACCCCAGGAGGGTCTCTATAAT GAGCTGAGAAGGATAAGATGGCTGAAGC CTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAC GGAGAAGGGAAAAGGGCACGCGTTTG TACCAAGGACTCAGCACTGCTACGAAGGA TACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCC TGCCACCTAGGTAA		APAYQQQQNQLYNELN LGRREYDVLDKRRGR DPEMGGKPRRKNPQEG LYNELQDKMAEAYSE IGMKGERRRGKHDGL YQGLSTATKDTYDALH MQALPPR		10
AJ- 21508CARhx L	ATGGCACTCCCCGTACTGCTGCTGCT GCCGTTGGCATTCGCTCTGCACGCCGCAC GCCGCAGGTGAGCTGGTGCAGTCTGGG GCTGAGGTGAGAACAGCTGGGGCTCAGT GAAGGTTTCTGCAAGGCATCTGGATAACA CCTTCACCAAGCTACTATATGCACCTGGTG CGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGAATAATCAACCCCTGGGGTGGTA GCACAAGCTACGCACAGAACGTTCCAGGGC AGAGTCACCATGACCAGGGACAGTCCAC GACCAAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCC TGAGATCTGAGGACACGGGGTGTACTAC TGGCCAGAGAGAGTTGGCAATGGACGT ATGGGGCAGGGAAACAACGTGACCGTCT CCTCAGGGTCTACATCCGGCTCCGGGAAG CCCGGAAGTGGGAAGGTAGTACAAAGGG GGAAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCA CCCTGTCGTGTCCTCAGGGGAAAGAGCC ACCCCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGT TAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAAGCAGA AACCTGGCCAGGCTCCAGGGCTCCTCATC TATGGTGATCACCAGGGGACTGGTAT CCAGCCAGGTTCACTCTCACCATCAGCAGC GGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGC CTGCAGTCTGAAGATTTGCAGTTTATT CTGTCAGCAGTACGCCGCCTACCCCTACTT TTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAA CGGGCCGCTGCCCTGATAATGAAAAGTC AACCGAACAAATCATTACCGTGAAGGGCA AGCACCTCTGTCGGTACCCCTGTTCCCT GGTCCATCCAAGCCATTCTGGGTGTTGGT CGTAGTGGGTGGAGTCCTCGCTTGTACT	141	MALPV TALLPLALLL HAARPQVQLVQS GAEV KKPGASVKVSCKASGY TFTSYMMHWVRQAPGQ GLEWMGIINPGGGSTS YAQKFQGRVTMTRDTS TSTVYMELSLRSEDT AVYYCARESWPMVDWG QGTTVTVSSGSTS GSG KPGS GEGSTKGEIVMT QSPATLSVSPGERATL SCRASQSVSSNLAWYQ QKPGQAPRLLIYGAST RATGIPARFSGSGSGT EFTLTISLQSEDFAV YYCQQYAA YPT FGGGT KVEIKRAA ALDNEKSN GTIIHVKGKHLCPSPL FPGPSKPFWVLVVVG VLACYSILLVTF AFI IF WVRSKRSRLLHS DYM MTPRRPGPTRKHY QPY APP RDFAA YRSRVKFS RSADAPAYQQQONQLY NELNLGRREYDVLDK RRGRDP EMGGKPRRK PQEGLYNE LQDKMAE AYSEIGMKGERRRGKG HDGLYQGLSTATKDTY DALHMQALPPR	142	20
					30
					40

【表 2 - 9】

	CTCTGCTCGTCACCGTGGCTTTATAATC TTCTGGGTTAGATCCAAAAGAAGCCGCCT GCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTC CACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACAC TACCAAGCCTAACGCACCACCTAGAGATT CGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTT CCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAG CAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCT CAACCTGGGACGGCAGGGAAAGAGTATGAGC TTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCC GAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAA CCCCCAGGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGC AGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCT GAATAGGCATGAAGGAGACGGGAGAAG GGGAAAGGGCACGACGGTTGTACCGAG GACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTAT GACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACC TAGGTAA				10
AJ- 21508CARLx H	ATGGCACTCCCCGTAAC TGCTCTGCTGCT GCCGTTGGCATTCGCTCTGCACGCCGCAC GCCCGGAAATAGTGTAGCAGCTCC GCCACCCCTGTCTGTCTCCAGGGAAAG AGC CACCCCTCTCTGCAGGGCAGTCAGA GTGTTAGCAGCAACTTACGCTGGTACCA CAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCT CATCTATGGTGATCCACCAGGGCCACTG GTATCCCAGCAGGTTCA GTGGCAGTGG TCTGGGACAGAGTTCACTCACCAC CAGCCTGCAGTCTGAAGATTTCAG ATTACTGTCA GAGTACGCCCTACCC ACTTTGGCGGGAGGCAAGGTTGAGAT CAAACGGGGGTCTACATCCGGCTCCGGGA AGCCCAGAAGTGGCAAGGTAGTACAAAG GGCAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGG TGAGGTGAAGAAGCCTGGGCTCAGTGA AGGTTCTGCAGGCAACTCTGGATACACC TTCACCA GACTATATGCACTGGGTGCG ACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGG TGGGAATAATCAACCCCTGGTGGTAGC ACAAGCTACGCACAGAAGTCCAGGGCAG AGTCACCATGACCAAGGGACACGTCCACGA GCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTG AGATCTGAGGACACGGCGGTGACTACTG CGCCAGAGAGAGTTGGCAATGGACGTAT GGGCCAGGGACAACACTGTCA CGCTCTCC TCAGCCGCTGCCCTGATAATGAAAAGTC AAACGGAAACAATCATTACGTGAAGGGCA AGCACCTCTGGCGTACCCCTGGTGGTCC GGTCATCCAAGGCAATTCTGGTGGTGGT CGTAGTGGGTGGAGTCTCGCTTGTACT CTCTGCTCGTCACCGTGGCTTTATAATC TTCTGGGTTAGATCCAAAAGAAGCCGCCT GCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTC CACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACAC TACCAAGCCTAACGCACCACCTAGAGATT CGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTT CCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAG CAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCT CAACCTGGGACGGCAGGGAAAGAGTATGAGC	143	MALPV TALLPL ALLL HAARPEIVMTQSPATL SVSPGERATLSCRASQ SVSSNLAWYQQKPGQA PRLLIYGASTRATGIP ARFSGSGSGTEFTLTI SSLQSEDFAVYYCQQY AA YPTFGGT KVEIKR GSTSGSGKPGS GEGST KGQVQLVQSGAEVKKP GASVKVSKASGYTFT SYMMHWVRQAPGQGLE WMGIINPGGGSTS YAQ KFQGRVTMTRDTST VYMELSSLRSEDTAVY YCARESWPMDVWQGQT TVTVSSAALDNEKSN GTIIHVKGKHLCPSP FPGPSKPFWVLVVVG VLACYSLLVTVAFLIF WVRSKRSRLLHS DYM MTPRRPGPTRKH YQPY APPRDFAYRSRVKFS RSADAPAYQQQNQLY NELNLGRREYDVLDK RRGRDPEMGGKPRRK PQEGLYNELQKD KMAE AYSEIGMKGERRRGKG HDGLYQGLSTATKDT DALHMQALPPR	144	20
					30
					40

【表 2 - 10】

	TTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCC GAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAA CCCCCAGGAGGGCTCTATAATGAGCTGC AGAAGGATAAGATGGCTAACGCCATTCT GAATAGGCATGAAAGGAGCGGAGAAG GGGAAAGGGCACGACGTTGTACCAGG GACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTAT GACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACC TAGGTA				
NM- 21517CARhx L	ATGGCACTCCCCGTAAGTCCTGCTGCT GCCGTTGGCATTGCTCTGCACGCCGCAC GCCGCAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGC CCAGGACTGGTGAAGCCTCGGAGACCC GTCCCTCACCTGCAGTCTGGTGGCT CCATCAGCAGTAGTAGTTACTACTGGGC TGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCT GGAGTGGATTGGGAGTATCTCTATAGTG GGAGCACCTACTACAACCCGTCCTCAAG AGTCGAGTCACCATATCCGTAGACACGTC CAAGAACCAAGTCTCCCTGAAGCTGAGTT CTGTGACCGCCAGACACGGCGGTGTAC TACTGCGCCAGAGGCAGGGATATGCAAC CAGCTTAGCCTTCGATATCTGGGTCAAG GTACAATGGTCAACCGTCTCCTCAGGGTCT ACATCCGGCTCGGGAAGCCCGGAAGTGG CGAAGGTAGTACAAAGGGGAAATTGTGT TGACACAGTCTCCAGCCACCTGTCTTG TCTCCAGGGAAAGAGCCACCCCTCTCCTG CAGGGCAGTCAGAGTGTAGCAGCTACT TAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAG GCTCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATC CAACAGGGCCACTGGCATCCAGCCAGGT TCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTC ACTCTACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGA AGATTTGCAAGTTATTACTGTAGCAGA GACACGTCTGGCCTCTACTTTGGCGGA GGGACCAAGGTTGAGATCAAACGGGCCG TGCCCTTGATAATGAAAAGTCAAACGGAA CAATCATTACCGTGAAGGGCAAGCACCTC TGTCCGTCAACCTTGTTCTGGTCATC CAAGCCATTCTGGGTGTTGGCTGAGTGG GTGGAGTCCTCGCTTGTACTCTCTGCTC GTCAACCGTGGCTTTATAATCTCTGGGT TAGATCCAAAAGAAGCCCTGCTCCATA GCGATTACATGAATATGACTCACGCCGC CCTGGCCCCACAAGGAACACTACCAGCC TTACGCACCACTAGAGATTTCGCTGCCT ATCGGAGCAGGGTGAAGTTTCCAGATCT GCAGATGCACCAAGCGTACAGCAGGGCCA GAACCAACTGTATAACGAGCTAACCTGG GACGCAGGGAAAGAGTATGACGTTTGGAC AAGCGCAGAGGACGGGACCCGTGAGATGGG TGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCAGG AGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGAT AAGATGGCTGAAGCTTCTGAAATAGG CATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAG GGCACGACGGTTGTACCAAGGGACTCAGC ACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCT CCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGGTA	145	MALPVTALLPLALL HAARPQLQLQESGPGL VKPSETLSLTCTVSGG SISSSSYYWGWRQPP GKGLEWIGSISYSGST YYNPSLKSRTVISVDT SKNQFSLKLSVTAAAD TAVYYCARGRGYATSL AFDIWGQGTMVTVSSG STSGSGKPGSSEGSTK GEIVLTQSPATLSLSP GERATLSCRASQSVS YLAWYQQKPGQAPRLL IYDASNRTGIPARFS GSGSGBTFTLTISSE PEDFAVYYCQQRHVWP PTFGGGTKVEIKRAAA LDNEKSNGTIIHVKGK HLCPSPLFPGPSKPFW VLVVVGGVLACYSLLV TVAFIIIFWVRSKRSRL LHSODYMMTPRRPGPT RKHYQPYAPPDRFAAY RSRVKFERSADAPAYQ QGQNQLYNELNLGRRE EYDVLDKRRGRDPEMG GKPRRKNPQEGLYNEL QDKMAEAYSEIGMKG ERRRGKGHDGLYQGLS TATKDTYDALHMQALP PR	146	10
				20	
				30	
				40	

【表 2 - 11】

NM-21517CARLxH	ATGGCACTCCCCGTAACTGCTCTGCTGCT GCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGAC GCCCGGAATTGTGTTGACACAGTCTCCA GCCACCCTGTCTTGCTCCAGGGAAAG AGCCACCCCTCCTGCAGGGCAGTCAGA GTGTTAGCAGCTACTTAGCTGGTACCAA CAGAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCT CATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTG GCATCCCAGCCAGGTTCACTGGCAGTGGG TCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAG CAGCCTAGAGCCTGAAGATTGCACTGTT ATTACTGTCAAGCAGAGCACGTCTGGCT CCTACTTTGGCGGAGGGACAAGGTTGA GATCAAACGGGGTCTACATCCGGCTCCG GGAAGCCCGGAAGTGGCAAGGTAGTACA AAGGGGCAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGG CCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCC TGTCCCTCACCTGCACTGTCTGGTGGC TCCATCAGCAGTAGTAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGC TGGAGTGGATTGGGAGTATCTCCTATAGT GGGAGCACCTACTACAAACCCGCTCCCAA GAGTCGAGTCACCATATCCCTGACACAGT CCAAGAACCAAGTTCTCCCTGAAGCTGAGT TCTGTGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTA CTACTGCCCAGAGGCAGGGGATATGCAA CCAGCTTAGCCTTCGATATCTGGGTCAG GGTACAATGGTCACCGTCTCCTCAGCCGC TGCCTTGATAATGAAAAGTCAAACGGAA CAATCATTCACTGGAAGGGCAAGCACCTC TGTCCGTACCCCTTGTTCTGGTCATC CAAGCCATTCTGGGTGTTGCTGAGTGG GTGGAGTCCTCGCTTGTTACTCTGCTC GTCACCGTGGCTTTATAATCTCTGGGT TAGATCCAAAAGAAGCCCTGCTCCATA GCGATTACATGAATATGACTCACGCCGC CCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCGCC TTACGCACCACTAGAGATTGCTGCCT ATCGGAGCAGGGTGAAGTTCCAGATCT GCAGATGCACCAAGCGTACAGCAGGGCCA GAACCAACTGTATAACGAGCTCACCTGG GACGCAGGGAAAGAGTATGACGTTTGGAC AAGCGCAGAGGACGGGACCTGAGATGGG TGGCAAACCAAGACGAAAAACCCCAAGG AGGGTCTCTATAATGAGCTGAGAAGGAT AAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGG CATGAAAGGAGGAGCAGGAGAAGGGGAAAAG GGCACGACGGTTTGTACAGGGACTCAGC ACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCT CCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGTAA	147	MALPVTALLPLALLL HAARPEIVLTQSPATL SLSGERATLSCRASQ SVSSYLAWYQQKPGQA PRLLIYDASN RATGIP ARFSGSGSGTDFTLTI SSLEPEDFAVYYCQQR HVVPPTFGGGKVEIK RGSTSGSGKPGSGEGS TKGQLQLQESGPGLVK PSETLSLTCTVSGGS SSSSYYWGWIROPPGK GLEWIGSISYSGSTYY NPSLKSRTVISVDTSK NQFSLKLSVTAAADTA VYVCARGRGYATSLAF DIWGQGTMVTVSSAAA LDNEKSNGTIIHVKGK HLCPSPLFPGPSKPF VLVVVGGVLACYSLLV TVAFIIIFWVRSKRSRL LHSODYMMTPRRPGPT RKHYQPYAPRDFAYQ RSRVKFERSADAPAYQ QGQNQLYNELNLGRRE EYDVLDKRRGRDPEMG GKPRRNPNQEGLYNEL QKDMAEAYSEIGMK ERRRGKGHDGLYQGLS TATKDTYDALHMQALP PR	148	10
TS-21522CARLxL	ATGGCACTCCCCGTAACTGCTCTGCTGCT GCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGAC GCCCGGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGG GGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCTCTGGATTCA CCTTCAGTAGCTATAGCATGAACTGGGTC CGCCAGGCTCCAGGGAGGGGCTGGAGTG GGTTCAACCATTAGTAGTAGTAGTAA CCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGC	149	MALPVTALLPLALLL HAARPEVQLVESGGGL VQPFGSLRLSCAASGF TFSSYSMNWVRQAPGK GLEWVSTISSSSSTIY YADSVKGRTFISRDNA KNSLYLOMNSLRAEDT AVYYCARGSQEHLIFD YWGGTLTVSSGSTS	150	30
					40

【表 2 - 12】

	CGATTCAACCATTCTCCAGAGACAATGCCAA GAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCC TGAGAGCTGAGGACACGGCGGTACTAC TGCAGCAGAGGTTCTCAGGAGCACCTGAT TTTCGATTATTGGGACAGGGTACATTGG TCACCGTCTCCTCAGGGTCTACATCCGGC TCCGGGAAGCCCGGAAGTGGCGAAGGTAG TACAAAGGGGAAATTGTGTGACACAGT CTCAGGCCACCTGCTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCCTCTCAGGGCCAG TCAGAGTGTAGCAGGTACTTAGCCTGGT ACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGG CTCCTCATCTATGATGCATCCAACAGGGC CACTGGCATCCAGCCAGGTCACTGGCA GTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACC ATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTCGC AGTTTATTACTGTCACTAGAGATTCTACT ACCCTTGGACTTTGGCGAGGGACCAAG GTTGAGATCAAACGGCCGCTGCCCTGA TAATGAAAAGTCAAACGGAACATCATT ACGTGAAGGGCAAGCACCTCTGCGTCA CCCTGTTCCCTGGTCCATCCAAGGCAATT CTGGGTGTTGGTGTAGTGGGTGGAGTC TCGCTTGTACTCTCTGCTCGTACCGTG GCTTTATAATCTTCTGGTTAGATCCAA AAGAACCGCCTGCTCCATAGCATTACA TGAATATGACTCCACGCCGCCCC ACAAGGAAACACTACCAAGCCTACGCACC ACCTAGAGATTTCGCTGCCTATGGAGCA GGGTGAAGTTTCAGATCTGCAGATGCA CCAGCGTATCAGCAGGGCAGAACCAACT GTATAACGAGCTAACCTGGACGCAGGG AAGAGTATGACGTTTGGACAAGCGCAGA GGACGGGACCCCTGAGATGGGTGGCAAACC AAGACAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCT ATAATGAGCTGAGAAGGATAAGATGGCT GAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGG AGAGCGGAGAAGGGAAAAGGGCACGACG GTTGTACCGAGGACTCAGCACTGCTACG AAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCA AGCCCTGCCACCTAGCTAA		GSGKPGSSEGSTKGEI VLTQSPATLSPGER ATLSCRASQSVSRYLA WYQQKPGQAPRLLIYD ASN RAT GIPARFSGSG SGTDFTLTISLEPED FAVYYCQQRFYYPWT GGGTKEIKRAALDN EKSNGTIIHVKGKHLC PSPLFPGPSPKFVWLV VVGGVLACYSLLVTV FIIFWVRSKRSSLHS DYMNMTPRRPGPTRKH YQPYAPPDFAYRCSR VKFSRSADAPAYQQGQ NQLYNELNLGRREYD VLDKRRGRDPEMGGKP RRKNPQEGLYNELQKD KMAEAYSEIGMKERR RGKGDGLYQGLSTAT KDTYDALHMQALPPR		10
TS- 21522CARLx H	ATGGCACTCCCCGTACTGCTCTGCTGCT GCCGTTGGCATTGCTCTGCACGCCGAC GCCCGGAAATTGTGTTGACACAGTCTCCA GCCACCCCTGTCTTGCTCCAGGGAAAG AGCCACCCCTCTCTGCAGGGCAGTCAGA GTGTTAGCAGGTACTTAGCCTGGTACCAA CAGAAACCTGGGCCAGGCTCCAGGCTCCT CATCTATGATGCATCCAACAGGGCACTG GCATCCCAGCCAGGTTCACTGGCAGTGG TCTGGGACAGACTTCACTCTCACCAC CAGCCTAGAGCCTGAAGATTTCAGTT ATTACTGTCAGCAGAGATTCTACTAC TGGACTTTGGCGAGGGACCAAGGTTGA GATCAAACGGGGCTACATCCGGCTCCG GGAAGCCCGGAAGTGGCGAAGGTAGTACA AAGGGGGAGGTTGAGCTGGTGGAGTCTGG GGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCC TGAGACTCTCCTGTGCAGCCCTGGATT	151	MALPV TALLPLALLL HAARPEIVLTQSPATL SLS PGERATLSCRASQ SVS RYLA WYQQKPGQA PRLLIYDASNRATGIP ARFSGSGSGTDFLT SSLEPED FAVYYCQQR FYY PWT FGGGTKEIK RGSTSGSGKPGSGE TKGEVQ LIVESGGGLV PGGS LRLSCAASGFT SSYS MNWVRQAPGKGL EWV STI SSSS STI YYA DSVKGRFTISRDNAKN SLYLQMN SLRAEDTAV YYCARGSQEHLIFDYW GQGT LVT VSSA ALDN EKSNGTIIHVKGKHLC	152	30

【表 2 - 13】

	ACCTTCAGTAGCTATGCACTGAACGGT CCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGGCTGGAGT GGGTTCAACCATTAGTAGTAGTAGT ACCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGG CCGATTCACCATCTCCAGAGACAATGCCA AGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGC CTGAGAGCTGAGGACACGGCGGTGTACTA CTGCGCCAGAGGTTCTCAGGAGCACCTGA TTTCGATTATTGGGACAGGGTACATTG GTACCCGCTCTCAGCCGCTGCCCTTG TAATGAAAAGTCAAACGGAACATCATT ACGTGAAGGGCAAGCACCCTGTCCGTCA CCCTTGTTCCTGGTCATCCAAGCCATT CTGGGTGTTGGTCGTAGTGGGTGGAGTCC TCGTTGTTACTCTCTGCTCGTCACCGTG GCTTTATAATCTCTGGGTAGATCCAA AAGAACCGCCTGCTCCATAGCATTACA TGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCC ACAAGGAAACACTACCAAGCCTACGCACC ACCTAGAGATTGCTGCCTATCGGAGCA GGGTGAAGGTTTCAGATCTGCAGATGCA CCAGCGTATCAGCAGGGCAGAACCAACT GTATAACGAGCTAACCTGGGACGCAGGG AAGAGTATGACGTTTGGAACAGCGAGA GGACGGGACCCCTGAGATGGGTGGCAAACC AAGACAAAAAACCCCAGGAGGGTCTCT ATAATGAGCTGAGAAGGATAAGATGGCT GAAGCCTATTCTGAATAGGCATGAAAGG AGAGCGGAGAAGGGAAAAGGGCACGACG GTTGTACCAAGGACTCAGCACTGCTACCG AAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCA AGCCCTGCCACCTAGTAA		PSPLFPGPSKPFWVLV VVGGVLACYSLLV FIIFWVRSKRSRLLHS DYMNMTPRPGPTRKH YQPYAPPDFAAYRSR VKFSRSADAPAYQQGQ NQLYNELNLGRREYD VLDKRRGRDPEMGGKP RRKNPQEGLYNELQKD KMAEAYSEIGMKGERR RGKGDGLYQGLSTAT KDTYDALHMQALPPR	
RY- 21527CARhx L	ATGGCACTCCCCGTAAC TGCTCTGCTGCT GCCGTTGGCATTGCTCTGCACGCCGCAC GCCCGCAGGTGAGCTGGTGGAGTCTGG GGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCT GAGACTCTCTGTGAGCTGCTGGATTCA CCTCAGTAGCTATGCGATGCACTGGGTC CGCCAGGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCAGTTATATCGTATGATGGAGTA ATAAATACTATGCAAGACTCCGTGAAGGGC CGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAA GAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCC TGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTAC TGGGCCAGAACTGACTCTGGAGCGGATC CCCTCCAGGCTTAGATTACTGGGACAGG GTACATTGGTACCGCTCTCTCAGGGTCT ACATCCGGCTCCGGGAAGCCCGGAAGTGG CGAAGGTAGTACAAAGGGGACATCCAGT TGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCA TCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG TCGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGT TAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAA GCCCTTAAGCTCTGATCTATGGTCATC CAGTTGCAAAGTGGGTCCCATCAAGGT TCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTC ACTCTACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGA AGATTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGA TATACACCTCCCTTCACTTTGGCGGA	153	MALPV TALLPLALLL HAARPQVQLVESGGGV VQPGRSLRLSCAASGF TFSSYGMHWVRQAPGK GLEWVA V ISYDGDSNKY YADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCARTDFWSGSPP GLDYWGQGT LVTVSSG STSGSGKPGSSEGSTK GDIQLTQSPSSVSASV GDRVTITCRASQGISS WLAWYQQKPGKAPKLL IYGASSLQSGVPSRFS GSGGSGTDFTLTISSLQ PEDFATYYCQQIYTFP FTFGGGTKVEIKRAAA LDNEKSNGTIIHVKGK HLCPSPLFPGPSKPFW VLVVVGVLACYSLLV TVAFI IFWVRSKRSRL LHS DYMNMTPRRPGPT RKHYQPYAPPDFAAY RSRVKFSRSADAPAYQ QGQNQLYNELNLGRRE EYDVLDKRRGRDPEMG GKPRRN PQEGLYNEL	154
				10 20 30 40

【表 2 - 14】

	GGGACCAAGGTGAGATCAAACGGGCCGC TGCCTTGATAATGAAAAGTCAAACGGAA CAATCATTACCGTAAGGGCAAGCACCTC TGTCCGTACCCCTGTTCCCTGGTCATC CAAGCCATTCTGGGTGTTGGTAGTGG GTGGAGTCCTCGCTTACTCTGCTC GTCACCGTGGCTTTATAATCTCTGGGT TAGATCCAAAAGAAGCCGCTGCTCCATA GCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGC CCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCC TTACGCACCATAGAGATTTCGCTGCCT ATCGGAGCAGGGTGAAGTTCCAGATCT GCAGATGCACCAAGCTATCAGCAGGCCA GAACCAACTGTATAACGAGCTAACCTGG GACGCAGGGAAAGATGACGTTTGGAC AAGCGCAGAGGACGGGACCTGAGATGGG TGGAAACCAAGACGAAAAAACCCCAGG AGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGAT AAGATGGCTGAAGCTATTCTGAAATAGG CATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAG GGCACGACGGTTTGACCGGGACTCAGC ACTGCTACGAAGGAACTATGACGCTCT CCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGGTA RY- 21527CARLx H	QDKMAEAYSEIGMKG ERRRGKGDGLYQGLS TATKDTYDALHMQALP PR		10	
	ATGGCACTCCCCGTACTGCTCTGCTGCT GCCGTTGGCATTGCTCTGCACGCCGCAC GCCCGGACATCCAGTTGACCCAGTCTCCA TCTCCGTGTCATCTGTAGGAGACAG AGTCACCATCACTGTGGCGAGTCAGG GTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAG CAGAAACCAGGGAAAGCCCCCTAAGCTCCT GATCTATGGTGCATCCAGTTGCAAAGTG GGTCCCCTACAGGTTGACGGCAGTGG TCTGGGACAGATTTCACTTCACCATCAG CAGCCTGCAGCCTGAAGATTGCAACTT ATTACTGTCACTGAGATATACACCTCCCT TTCACCTTGGGGAGGGACCAAGGTTGA GATCAAACGGGGCTACATCCGGCTCCG GGAAGCCCGGAAGTGGCGAAGGTAGTACA AAGGGGCAGGTGAGCTGGTAGCTGG GGGAGGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCC TGAGACTCTCTGTGAGCCTGGGATT ACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGT CCGCCAGGCTCAGGAAGGGGCTGGAGT GGGTGGCAGTTATCGTATGATGGAAGT AATAAAATCTATGCACTCCGTGAAGGG CCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCA AGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGC CTGAGAGCCGAGGGACACGGCGGTGACTA CTGCGCCAGAGACTCTGGAGCGGAT CCCCCTCCAGGCTTAGATTACTGGGAGAC GGTACATTGGTACCGTCTCCAGCCGC TGCCCTTGATAATGAAAAGTCAAACGGAA CAATCATTACCGTAAGGGCAAGCACCTC TGTCCGTACCCCTGTTCCCTGGTCATC CAAGCCATTCTGGGTGTTGGTAGTGG GTGGAGTCCTCGCTTACTCTGCTC GTCACCGTGGCTTTATAATCTCTGGGT TAGATCCAAAAGAAGCCGCTGCTCCATA GCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGC	155	MALPVTLALLPLALLL HAARPDQLTQSPSSV SASVGDRVTITCRASQ GISSWLAWYQQKPGKA PKLLIYGASSLQSGVP SRFSGSGSGTDFTLTI SSLQFEDFATYYCQQI YTFPFTFGGGTKVEIK RGSTSGSGKPGSGEGS TKGQVQLVESGGVVQ PGRSLRLSCAASGFTF SSYGMHWVRQAPGKGL EWVAVISYDGSNKYYA DSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAV YYCARTDFWGSPPGL DYWGQGLTVSSAAA LDNEKSNGTIIHVKGK HLCPSPLFPGPSKFW VLVVVGGVLACYSLLV TVAIFIWVRSKRSRL LHSYDMNMTPRRPGP RKHYPYAPPDFAAY RSRVKFSSADAPAYQ QGNQLYNELNLGRRE EYDVLDKRRGRDPEMG GKPRRKNPQEGLYNEL QDKMAEAYSEIGMKG ERRRGKGDGLYQGLS TATKDTYDALHMQALP PR	156	20
				30	

【表 2 - 15】

	CCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCC TTACGCACCACCTAGAGATTTCGCTGCCT ATCGGAGCAGGGTGAAGTTTCAGATCT GCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCA GAACCAACTGTATAACGAGCTAACCTGG GACGCAGGGAAAGACTATGACGTTTGAC AAGCGCAGAGGACGGGACCCCTGAGATGGG TGGAAACCAAGACGAAAAAACCCCAGG AGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGAT AAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGG CATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAG GGCACGACGGTTGTACCGAGGGACTCAGC ACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCT CCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGGTA ATGGCACTCCCCGTA 157		
PP- 21528CARhx L	ATGGCACTCCCCGTA 158	MALPV TALLPLALLL HAARPQVQLVQSGAEV KKPGSSVKVSCKASGG TFSSYAI SWVRQAPGQ GLEWMGGIIPIFGTAN YAQKFQGRVTITADES TSTAYMELSSLRSEDT AVYYCARTPEYSSSIW HYYYGMDVWGQGTTVT VSSGSTSGSKPGSGE GSTKGDIVMTQSPDSL AVSLGERATINCKSSQ SVLYSSNNKNYLAWYQ QKPGQPKLLIYWAST RESGPDRFSGSGSGT DFTLTISLQAEDVA YYCQQFAHTPFTFGGG TKVEIKRAAALDNEKS NGTIHVKGKHLCPS LFPGPSKPFWVLVVVG GVLACYSSLTVAFII FWVRSKRSRLLHSY NMTPRRGPTRKHYQP YAPPDFAAYRSRVKF SRSADAPAYQQGQNQL YNELNLGRREEYDVLD KRRGRDP EMGGKPRRK NPQEGLYNELOQDKMA EAYSEIGMKGERRRGK GHDGLYQGLSTATKDT YDALHMQALPPR CTGTCGTCACCCCTGTTCCCTGGTCCAT CCAAGCCATTCTGGGTGTTGGTCGTAGTG GGTGGAGTCCTCGCTTGTAACTCTCTGCT CGTCACCGTGGCTTTATAATCTCTGG TTAGATCCAAAAGAACGGCCTGCTCCAT AGCGATTACATGAATATGACTCCACGCC CCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGC CTTACGCACCACTAGAGATTTCGCTGCC TATCGGAGCAGGGTGAAGTTTCAGATC TGCAGATGCACCACTAGCTATCAGCAGGGC AGAACCAACTGTATAACGAGCTAACCTG GGACGCAGGGAAAGACTATGACGTTTGAC CAAGCGCAGAGGACGGGACCCCTGAGATGG GTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCAG	10 20 30 40

【表 2 - 16】

	GAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGA TAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAG GCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGAAAAA GGGCACGACGGTTGTACCAGGGACTCAG CACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTC TCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGGAA		
PP- 21528CARLx H	ATGGCACTCCCCGTAACTGCTCTGCTGCT GCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGAC GCCCGGACATCGTGATGACCCAGTCCTCA GACTCCCTGGCTGTCTCTGGCGAGAG GGCCACCATCAACTGCAAGTCAGGCCAGA GTGTTTTATACAGCTCCAACAATAAGAAC TACTTAGCTTGGTACAGCAGAACCCAGG ACAGCCTCTAACGCTCATTACTGGG CATCTACCCGGGAATCCTGGGCTCCTGAC CGATTCACTGGCAGCTGGGACAGA TTTCACTCTCACCATCAGCAGCTGCAGG CTGAAGATGTGGCAGTTTACTGTCAG CAGTTGCCACACTCTTTCACTTTGG CGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAACGGG GGTCTACATCCGGCTCCGGGAAGCCCGGA AGTGGCGAAGGTTAGTACAAAGGGCAGGT GCAGCTGGTGAGCTGGGCTGAGGTGA AGAAGCCTGGGCTCTGGTGAAGGTCTCC TGCAGGCTCTGGAGGACCTTCAGCAG CTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCC CTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGG ATCATCCCTATCTTGGTACAGCAAATA CGCACAGAAGTCCAGGGCAGAGTCACGA TTACCGGGACGAATCCACGACAGCC TACATGGAGCTGAGCAGCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTACTACTCGGCCAGAA CTCCTGAATACTCCTCCAGCATATGGCAC TATTACTACGGCATGGACGTATGGGCCA GGGAACAACGTGACCGCTCAGCC CTGCCCTTGATAATGAAAAGTCAAACGGG ACAATCATTCACTGAAGGGCAGCACCT CTGTCGGTACCCCTGGTCTGGTCCAT CCAAGCCATTCTGGTGTGGTCTGGTCCAT GGTGGAGTCTCGCTTATAATCTCTGG CGTCACCGTGCGCTTATAATCTCTGG TTAGATCCAAAAGAAGCCGCTGCTCCAT AGCGATTACATGAATATGACTCCACGCC CCCTGGCCCCAACAGGAAACACTACCAGC CTTACGCAACCACTAGAGATTCTGCC TATCGGAGCAGGGTGAAGTTTCCAGATC TGCAGATGCACCCAGCTATCAGCAGGGCC AGAACCAACTGTATAACGAGCTAACCTG GGACGCAGGGAAAGAGTATGACGTTTGG CAAGCGCAGAGGACGGGACCTGAGATGG GTGGCAAACCAAGACGAAAAACCCCGAG GAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGA TAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAG GCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGAAAAA GGGCACGACGGTTGTACCAGGGACTCAG CACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTC TCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGGAA	159	MALPVTLALLPLALLL HAARPDIVMTQSPDSL AVSLGERATINCKSSQ SVLYSSNNKNYLAWYQ QKPGQPPKLLIYWAST RESGVPDFSGSGSGT DFTLTISLQAEDVAV YYCQQFAHTPFTFGGG TKVEIKRGSTSGSGKP GSGEGSTKGQVQLVQS GAEVKKGSSSVKVSCK ASGGTFSSYAIISWVRQ APGQGLEWMGGIIPIF GTANYAQKFQGRVTIT ADESTSTAYMELSSLR SEDTAVYYCARTPEYS SSIWHYYYGMDVWGQG TTVTVSSAAALDNEKS NGTIIHVKGKHLCPSP LFPGPSKPFWVLVVVG GVLACYSLLVTVAFTI FWVRSKRSRLLHSODY NMTPRRPGPTRKHYP YAPPDFAAAYRSRVKF SRSADAPAYQQQNQL YNELNLGRREYDVLD KRRGRDPMEMGGKPRRK NPQEGLYNELQDKDMA EAYSEIGMKGERRRGK GHDGLYQGLSTATKDT YDALHMQALPPR
		160	10
			20
			30
			40

【表 2 - 17】

RD- 21530CARHx L	ATGGCACTCCCCGTAAC TGCTCTGCTGCT GCCGTGGCATTGCTCCTGCACGCCGAC GCCCGCAGGTGAGCTGGTGGAGTCTGG GGAGGCAGTGGTCAGCCTGGGAGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCGCTGGATTCA CCTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGT CGCCAGGCTCAGGCAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCAGTTATATCGTATGATGGAAGTA ATAAATACTATCAGACTCCGTGAAGGCC CGATTCAACCATCTCCAGAGACAATTCAA GAACACGCTGTATCTGCAAATGACAGCC TGAGAGGCCAGGACACGGCGGTGACTAC TGCCTCAAGGGCCGGTGCAGGAGGCC ATACGATTATGGAATGGACGTATGGGCC AGGAACAACGTCAACCGTCCCTCAGGG TCTACATCCGGCTCCGGAAAGCCCAGAAG TGGCGAAGGTAGTACAAAGGGGAAATAG TGATGACGAGTCTCCAGGCCACCTGTCT GTGCTCAGGGAAAGAGCCACCCCTCTC CTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCA ACTTAGCCTGGTACAGCAGAAACCTGGC CAGGCTCCAGGCTCCTCATCTAGGCC ATCCACCAGGGCACTGGTATCCCAGCCA GGTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAG TTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTC TGAAGATTTGAGTTTATTACTGTGAGC AGCACCACTGCTGGCCTCTCACTTTGGC GGAGGGACAGGTTGAGATCAAACGGG CGCTGCCCTGATAATGAAAAGTCAAACAG GAACAATCATTCAGTGAAGGGCAAGCAC CTCTGTCCGTACCCTTGTCCCTGGTCC ATCCAAGCCATTCTGGGTGTGGTGTAG TGGGTGGAGTCCTCGCTTGTACTCTG CTCGTCACCGTGGCTTTATAATCTTCTG GGTAGATCCAAAAGAAGCCGCTGCTCC ATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGC CGCCCTGGCCCCACAAGGAACACTACCA GCCTTACGCACCACTAGAGATTCGCTG CCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTCCAGA TCTGCAGATGCACCACTGCTATCAGCAGGG CCAGAACCAACTGTATAACGAGCTAAC TGGGACGCAGGGAAAGAGTATGACGTTTG GACAAGCGCAGGAGACGGGACCCCTGAGAT GGGGCAAAACCAAGACGAAAAAACCCCC AGGAGGGTCTTATAATGAGCTGCAGAAC GATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAT AGGCATGAAAGGAGAGCAGGAAAGGGGAA AAGGGCACGACGGTTGTACCAAGGGACTC AGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGC TCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGGT AA	161	MALPVTALLPLALL HAARPQVLVESGGGV VQPGRSLRLSCAASGF TFSSYGMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDGSNKY YADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNLSRAEDT AVYYCVKGPLQEPPYD YGMDVWQGQTTTVFSS GSTSGSGKPGSCEGST KGEIVMTQSPATLSVS PGERATLSCRASQSVS SNLAWYQQKPGQAPRL LIYSASTRATGIPARF SGSGSGTEFTLTISL QSEDFAVYYCQQHHVW PLTFGGGTKEIKRAA ALDNEKSNGTIIHVKG KHLCPSPLPGPSKPF WVLVVGGVLACYSSL VTVAFIIFWVRSKRSR LLHSDYMMTPRREGP TRKHYQPYAPPDFAA YRSRVKFSRSDAPAY QQGQNQLYNENLGRR EYDVLDKRRGRDEM GGKPRRKNPQEGLYNE LQDKMAEAYSEIGMK GERRRGKGDGLYQGL STATKDTYDALHMQL PPR	162	10
RD- 21530CARLx H	ATGGCACTCCCCGTAAC TGCTCTGCTGCT GCCGTGGCATTGCTCCTGCACGCCGAC GCCCGGAAATAGTGTAGCAGCGAGTCTCCA GCCACCCCTGCTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCCTCTCTGCAGGGCAGTCAGA GTGTTAGCAGCACTTAGCCTGGTACAG CAGAACCACTGGCAGGGCTCCAGGCTCT CATCTATAGCGCATCCACCAAGGGCCACTG	163	MALPVTALLPLALL HAARPEIVMTQSPATL SVSPGERATLSCRASQ SVSSNLAWYQQKPGQA PRLLIYSASTRATGIP ARFSGSGSGTEFTLT SSLQSEDFAVYYCQQH HVVPLTFGGGTKEIK	164	20
					30
					40

【表 2 - 18】

	GTATCCCAGCCAGGTTCACTGGCAGTGGG TCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAG CAGCTGCAGTCAGAAGATTGCACTGGCTT ATTACTGTCAAGCAGCACCAAGGTGCTGGCCT CTCACTTTGCCGGAGGGACAAGGGTGA GATCAAACGGGGTCTACATCCGCTCCG GGAAGCCCAGAAGTGGCGAAGGTAGTACA AAGGGCAGGTGCACTGGTGAGTCTGG GGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCC TGAGACTCTCTGTGCAGCGTCTGGATT ACCTTCAGTAGCTATGGCATGCAGTGGGT CCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGCTGGAGT GGTGGCAGTTATATCGTATGATGGAAAGT AATAAAATCACTATGCAGACTCCGTGAAGGG CCGATTCAACCATCTCCAGAGACAATTCCA AGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGC CTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGACTA CTGCGTCAAGGGCCGTTGCAGGAGGCCGC CATACGATTATGGAATGGACGTATGGGC CAGGAAACAATGTCACCGTCTCCTCAGC CGCTGCCCTGATAATGAAAAGTCAAACG GAACAATCATTACGTGAAGGGCAAGCAC CTCTGTCCGTACCCTTGTCCCTGGTCC ATCCAAGCCATTCTGGGTGTGGTCGTAG TGGGTGGAGTCCTCGCTTGTACTCTG CTCGTCACCGTGGCTTTATAATCTTCTG GGTAGATCCAAAAGAAGCCGCCTGCTCC ATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGC CGCCCTGGCCCCACAAGGAAACATACCA GCCTTACGCACCCACTAGAGATTCGCTG CCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTCCAGA TCTGCAGATGCACCAAGCGTATCAGCAGGG CCAGAACCAACTGTATAACGAGCTAAC TGGGACGCAGGGAAAGAGTATGACGTTTG GACAAGCGCAGGGACGGGACCCCTGAGAT GGTGGCAACCAAGACGAAAAAACCCCC AGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAG GATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAT AGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGAA AAGGGCACGACGGTTGTACCAAGGGACTC AGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGC TCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGGT AA		RGSTSGSGKPGSGEIGS TKGQVQLVESGGVVQ PGRSLRLSCAASGFTF SSYGMHWVRQAPGKGL EWVAVISYDGSNKYYA DSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAV YYCVKGPLQEPPYDYG MDVWGQGTTVTVSSAA ALDNEKSNGTIIHVKG KHLCPSPLFPGPSKPF WVLVVGGVLACYSLL VTVAFIIFWVRSKRSR LLHSDYMMTPRRGP TRKHYQPYAPPRDFAA YRSRVKFIRSADAPAY QQGQNQLYNELNLGRR EEYDVLDKRRGRDPEM GGKPRRKNPQEGLYNE LQDKMAEAYSEIGMK GERRRGKGHGDLQGL STATKDTYDALHMQAL PPR		10
Clone 24C1 THD CAR DNA HxL	ATGGCACTCCCCTAAC TGCTCTGCTGCT GCCGTTGGCATTGCTCTGCACGCCGAC GCCGCCAGGTCCAAC TGCAAGAAAGCGGA CCCGGACTGGTGAAGGCTTCTGAGACACT TAGTCTGACGTGACGGTCAGTGGCGCT CCATCTCCTCTATTATTGGTCATGGATA CGACAACCCCCAGGTAAAGGGCTGGATG GATTGGCTATATCTACTATT CAGGAAGCA CGAACTACAATCCCAGCCTGAAGTCCCAG GTGACAATTTCAGTAGATACCAAGTAAAAA CCAGTTCA GTCTAAACTGTCAAGCGTGA CAGCTGCCGACACCGCTGTATTA TACTGC GTCTCACTGGTGTATTGTGGAGGGGATTG TTATAGCGGGTTCGATTATTGGGGACAGG GAACCCCTGGTACTGTATCTCCGGCGGC GGCGGCTCAGGGGGTGGCGGTAGTGGCGG	165	MALPVTA LLLPLALL HAARPQVQLQESGPGL VKPSETLSLTCTVSGG SISSYYWSWIRQPPGK GLEWIGYIYYSGSTNY NPSLKSRTVTISVDTSK NQFSLKLSSVTAADTA VYYCVSLVYC CGDCYS GFDYWGQGTLVTVSSG GGGSGGGGSGGGGSDI QLTQSPSSL SASVGDR VSFTCQASQDINNFLN WYQQKPGKAPKLLIYD ASNLETGVPSRFSGSG SGTDFTFTISSLQPED IATYYCQQYGNLPFTF	166	20
					30

【表 2 - 19】

	TGGGGGTTCCGATATTCAACTGACACAAT CCCCCAGCTCACTCAGGCCAGCGTGGGG GACAGGGTTAGCTTACCTGTCAGGCCTC TCAGGATAAAATAACTTCTGAACTGGT ATCAACAGAAGCCTGGAAAGGGCCCCAAA CTCTGTATGATCGCTTACGCTTAGCGGCT AACTGGCGTGCCTCACGCTTAGCGGCT CTGGCAGTGGTACAGACTTCACTTTACC ATCTCTTCACTTCAGCCGGAGGACATCGC CACATATTACTGTCAGACAGTACGGAAACT TGCCCTTACTTTGGAGGGCACCAGA GTTGAAATCAAAGGGCCGCTGCCCTGGA TAACGAAAAGAGCAATGGGACTATAATAC ATGTTAAAGGAAAACACTGTGTCATCT CCCTGTTCCCTGGACCGTCAAAGCCATT TTGGGTGCTCGTGGTTGTCGGTGGCGTTC TCGCCTGTTAGCTTGTGGTACAGTA GCCTTCATTATCTTTGGGTGAGATCCAA AAGAACCGCCGCTGCTCATAGCATTACA TGAATATGACTCCACGCCGCTGGCCC ACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACC ACCTAGAGATTGCTGCTATCGGAGCA GGTGAAGTTTCCAGATCTGCAGATGCA CCAGCGTATAGCAGGGCAGAACCAACT GTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGG AAGAGTATGACGTTTGGACAAGGCAGA GGACGGGACCCGTGAGATGGTGGCAAACC AAGACGAAAAACCCCGAGGAGGGTCTCT ATAATGAGCTGAGAAGGATAAGATGGCT GAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGG AGAGCGGAGAAGGGGAAAGGGCACGACG GTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACG AAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCA AGCCCTGCCACCTAGGTAA		GGGKVEIKRAAALDN EKSNGTIIHVKGKHLC PSPLFPGPSKPFWVLV VVGVLACYSSLVTVA FIIFWVRSKRSRLLHS DYMNMTPRRPGPTRKH YQPYAPPRDFAAAYRSR VKFSRSADAPAYQQGQ NQLYNELNLGRREYD VLDKRRGRDPEMGGKP RRKNPQEGLYNELQKD KMAEAYSEIGMKGERR RGKGDGLYQGLSTAT KDTYDALHMQALPPR		10
(CAR1.1) Clone 24C1 THD CAR DNA HxL	CAGGTCCAAC TGCAAGAAAGCGGACCCGG ACTGGTGAAGCCTTCTGAGACACTTAGTC TGACGTGACGGTCAGTGGCCGCTCCATC TCCTCCTATTATTGGTCATGGATACGACA ACCCCCAGGTAGGGCTGGATGGGATTG GCTATATCTACTATT CAGGAGCACGAAC TACAATCCCAGCCTGAAGTCCCAGTGAC AATTTCAGTAGATAACCACTAAACCCAGT TCAGTCTAAACTGTCAAGCGTGCAGCCT GCCGACACCGCTGTGTATTACTGCGTCTC ACTGGTGTATTGTGGAGGGATTGTTATA GCGGGTTCGATTATTGGGACAGGGAAC CTGGTGACTGTATCTCCGGCGGCG CTCAGGGGGTGGCGGTAGTGGCGGTGGGG GTTCCGATATTCAACTGACACATCCCC AGCTCACTCAGCGCCAGCGTGGGGACAG GGTAGCTTACCTGTCAGCCTCTCAGG ATATAAAATAACTTCTGAACTGGTATCAA CAGAAGCCTGGGAAGGCCTCCAAACTCCT GATCTATGATGCGTCCAACCTGGAAACTG GCGTGCCTCACGCTTAGCGGCTCTGGC AGTGGTACAGACTTCACCTTACCATCTC TTCACTTCAGCCGGAGGACATCGCCACAT ATTACTGTCAACAGTACGGAAACTGCC TTTACTTTGGAGGCGGGACCCAAAGTTGA	167	QVQLQESGPGLVKPSE TLSLTCTVSGGSISYY YWSWIQPPGKGLEWI GYIYYSGSTNYNPSLK SRVTISVDTSKNQFSL KLSSVTAAADTAVYYCV SLVYCGGDCYSGFDYW GQGTIVTVSSGGGGSG GGGGGGGSDIQLTQS PSSLSASVGDRVSFTC QASQDINNFLNWYQQK PGKAPKLIIYDASNLE TGVPSRFSGSGSGTDF TFTISSLQPEDIATYY CQQYGNLPFTFGGGTK VEIKRAAALDNEKSNG TIIHVVKGKHLCPSPLF PGPSKPFWVLVVVGGV LACYSLLVTVAIFIIFW VRSKRSRLLHSYDMNM TPRRPGPTRKHYPY PPRDFAAYRSRVKFSSR SADAPAYQQGQNLQYN ELNLGRREYDVLDKR RGRDPEMGGKPRRKNP	168	20
					30

【表 2 - 20】

	AATCAAAGGGCGCTGCCCTGGATAACG AAAAGAGCAATGGGACTATAATACATGTT AAAGGAAAACACCTGTGTCATCTCCCCT GTTCCCTGGACCGTCAAAGCATTGGG TGCTCGTGGTTGTCGGTGGCGTTCTGCC TGTATAGCTTGCTGGTACAGTAGCCTT CATATCTTTGGGTGAGATCCAAAAGAA GCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAAT ATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCACAAG GAAACACTACCAGCCTACGCCACACCA GAGATTCGCTGCCATCGGAGCAGGGTG AAGTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGC GTATCAGCAGGCCAGAACCAACTGTATA ACGAGCTAACCTGGGACCCAGGGAAAGAG TATGACGTTGGACAAGCGCAGAGGAGC GGACCTGAGATGGGTGGCAACCAAGAC GAAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAAT GAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGC CTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGC GGAGAAGGGAAAAGGCACGGACGGTTTG TACCAAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGA TACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCC TGCACCTAGG		QEGLYNELQKDKMAEA YSEIGMKGERRRGKGH DGLYQGLSTATKDTYD ALHMQALPPR		10
(CAR1.2) Clone 24C1 CHD CAR DNA HxL	ATGGCACTCCCCGTAAGTCCTGCTGCT GCCGTTGGCATTGCTCTGCACGCCGCAC GCCCGCAGGTGCAGCTGCAGGAATCCGA CCGGGGCTGGTGAAGCCAGCGAGACTCT GAGTCTCACGTGTAAGTTCTGGAGGTA GCATTAGCTCTACTATTGGTCATGGATA AGGCAGCCCCCGGAAGGGATTGGATG GATCGGCTATATTACTACAGTGGGAGCA CCAATTACAACCCCTCACTGAAGTCTAGA GTTACAATCAGCGTTGACACTCAAAGAA TCAGTTCAAGTTGAAATTGCTAGCGTCA CAGCAGCTGATAACAGCCGTCTATTATTGT GTTCTCTGGTCTATTGGGGATTG TTACAGTGGTTGACTATTGGGGCAGG GTACTCTGGTTACAGTTCTCCGGGGGG GGAGGCTCTGGGGGGAGGCTCAGGTGG TGGAGGCAGCGACATCCAGTGAACAGA GCCCGAGTTCTGTCCGCTCCGTGG GATAGAGTGTCAATTACCTGTCAGGCCTC TCAGGATATTAAACTTCTGAATTGGT ATCAGAAAAGCCGGAAAGGCACCCAAG CTGGTATTACGACGCCAGTAACCTGGA GACAGCGTGCCTCCGGTTAGTGGTA GCGGAAGCGGTACGGATTACCTTACT ATCAGCTCTCCAACCCGAAGACATTGC AACCTACTATTGTCACAATATGGAAACC TGCCTTTACATTGGCGGGCAGCTATTGA GTGGAGATTAAGCGGGCGGCAGCTATTGA GGTGTGTTACCGCAGCTACCTGGATA ACGAAAAGAGTAACCGTACCATCATTAC GTGAAAGGTAACACCTGTGCTTCTCC CCTCTTCCCCGGGCATCAAAGCCCTTCT GGGTTCTGTGGTGTGGAGGCGTGCTT GCTGTTATTCTGTGCTCGTACCGTGGC GTTTATCATTGGTTAGATCCAAA GAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATG	169	MALPVTALLPLALLL HAARPQVQLQESGPGL VKPSETLSLTCTVSGG SISSYYWSWIRQPPGK GLEWIGYIYYSGSTNY NPSLKSRTVISVDTSK NQFSLKLSSVTAADTA VYYCVSLVYCGGDCYS GFDYWGQGTIVTVSSG GGGSGGGGSGGGGSIDI QLTQSPSLSASVGDR VSFTCQASQDINNFLN WYQQKPGKAPKLLIYD ASNLETGVPSRFSGSG SGTDFTFTISSLQPED IATYYCQQYGNLPFTF GGGTKVEIKRAAAIEV MYPYYLDNEKSNGTI IHVKGKHLCPSPLFPG PSKPFWVLVVVGGVLA CYSLLVTVAFIIIFWVR SKRSRLHSYDMNMTP RRPGPTRKHYQPYAPP RDFAYRSRVKFSRSA DAPAYQQQNQLYNEL NLGRREEDVLDKRRG RDPEMGGKPRRKNPQE GLYNELQKDKMAEAYS EIGMKGERRRGKGHDG LYQGLSTATKDTYDAL HMQALPPR	170	20
					30
					40

【表 2 - 21】

	AATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCAC AAGGAAACACTTACCGAGCCTACGCACCAC CTAGAGATTCGCTGCCTATCGGAGCAGG GTGAAGTTTCCAGATCTGCAGATGCACC AGCGTATCAGCAGGGCAGAACCAACTGT ATAACGAGCTAACCTGGGACGCAGGGAA GAGTATGACTTGGACAAGCGCAGAGG ACGGGACCCCTGAGATGGGTGGCAAACCAA GACGAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTAT AATGAGCTGAGAAGGATAAGATGGCTGA AGCTTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAG AGCGGAGAAGGGAAAGGGCACGACGGT TTGTACCAAGGGACTCAGCACTGCTACGAA GGATACTTATGACGCTCTCACATGCAAG CCCTGCCACCTAGGAA			
(CAR1.2) Clone 24C1 CHD CAR DNA HxL	CAGGTGCAGCTGCAGGAATCCGGACCGGG GCTGGTGAAGCCCAGCAGACTCTGAGTC TCACGTGTACAGTTCTGGAGGTAGCATT AGCTCCTACTATTGGTCATGGATAAGGCA GCCCGGGAGGGATTGGAATGGGATCG GCTATATTACTACAGTGGGAGCACCAAT TACAACCCCTCACTGAAGTCTAGAGTTAC AATCAGCGTTGACACCTCAAGAATCAGT TCAGTTGAAATTGTCTAGCGTCACAGCA GCTGATACAGCCGTCTATTATTGTGTTTC TCTGGTCTATTGCGGTGGGGATTGTTACA GTGGCTTTGACTATTGGGGCAGGGTACT CTGGTTACAGTTCTCCGGGGGGGG CTCTGGGGCGAGGCTCAGGTGGAG GCAGCGACATCCAGTTGACACAGAGCCG AGTCCTTGTCGCCCTCGTGGGGATAG AGTGTCTTTACCTGTCAGGCCCTCAGG ATATTAATAACTTCTGAATTGGTATCAG CAAAAGCCCGGAAAGGCACCCAAGCTGTT GATTACGACGCCAGTAACCTGGAGACAG GCGTGCCTCCGGTTAGTGGTAGCGGA AGCGGTACGGATTTCACCTTACTATCAG CTCTCTCCAACCCGAAGACATTGCAACCT ACTATTGTCACAAATGGAAACCTGCCT TTTACATTGGCGGCCAGCAAGGTGGA GATTAAGCGGGCGCAGCTATTGAGGTGA TGTATCCACCGCCCTACCTGGATAACGAA AAGAGTAACGGTACCATCATTACGTGAA AGGTAACACCTGTGTCCTCTCCCTCT TCCCGGGCCATCAAAGCCCTCTGGGTT CTTGTGGTCGGAGGCCTGCTTGCTTG TTATTCTCTGCTGTTACCGTGGCGTTA TCATTTTTGGGTTAGATCCAAAAGAAGC CGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATAT GACTCCACGCCCTGGCCCCCACAGGA AACACTACCGCCCTACGCACCACTAGA GATTTCGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAA GTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGT ATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAAC GAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAAGAGTA TGACGTTGGACAAGCGCAGAGGACGGG ACCTGAGATGGTGGCAAACCAAGACGA AAAAACCCCAGGAGGGTCTCTATAATGA GCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCT	171	QVQLQESGPGLVKPSE TLSLTCTVSGGSISYY YWSWIRQPPGKGLEWI GYIYYSGSTNYPNSLK SRVTISVDTSKNQFSL KLSSVTAAADTAVYYCV SLVYCGGDCYSGFDYW GQGTLTVTSSGGGGSS GGGSGGGSDIQLTQS PSSLSASVGDRVSFTC QASQDINNFLNWYQQK PGKAPKLLIYDASNLE TGVPSRFSGSGSGTDF TFTISSLQPEDIATYY CQQYGNLPFTFGGGTK VEIKRAAAIEVMYPPP YLDNEKSNGTIIHVKG KHLCPSPLFPGPSKPF WVLVVVGGVLACYSLL VTVAFIIFWVRSKSR LLHSDYMMTPRRPGP TRKHYQPYAPPDFAA YRSRVKFSRSADAPAY QQGQNQLYNELNLGR EYDVLDKRRGRDPEM GGKPRRKNPQEGLYNE LQDKMAEAYSEIGMK GERRRGKGDGLYQGL STATKDTYDALHQAL PPR	172
				10
				20
				30
				40

【表 2 - 22】

	ATTCTGAAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGG AGAAGGGAAAAGGGCACGAGGTTTGT CCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATA CTTATGACGCTCTCACATGCAAGCCCTG CCACCTAGG				
(CAR1.3) Clone 24C1 CD8 CAR DNA HxL	ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCT GCCGTTGGCATTGCTCTGCACGCCGAC GCCCGCAGGTGCAATTGCAAGAGTCGGC CCCGGACTCGTTAACCCAGTGAGACGCT TAGCCTGACCTGACCGTCTCAGGGGCA GCATCTCCTTATTACTGGAGCTGGATC AGGCAGCCTCCAGGAAAAGGGCTTGAATG GATGGGTACATCTACTCTGGCTCAA CAAATTATAATCCATCCCTGAAAGTCCC GTGACTATCTCTGTGGACACCAGCAAGAA TCAGTTTCACTGAAGTTGCTAGTGT CCGGGCCGACACCGCGTATACTACTGT GTGCTCTTGTACTGTGGCGCGACTG CTATTGGGTTGACTACTGGGCAAG GGACTCTGTAACCGTGTCTCAGGCC GGGGGTGAGGAGGAGGCGAGTGGAGG TGGGGCTCCGACATCCAGCTGACACAAT CACCATCTTCCCTTCAGCTCAGTC GACAGAGTGTCTTCAGATGCCAGGCC CCAGGATATCAATAACTTCTGAACTGGT ACCAACAGAAACCCGAAAGGCTCCAAAG CTCTGATCTATGATGCTTCCAACCTGA GACCGCGTGCCCTCAGGTTCAAGTGGT CAGGATCAGGCACTGACTTTACGTTCA ATATCCAGTCTCAGCCGAAGACATTGC AACTTATTACTGCCAACAATACGGGAA TTCCTTTACATTGGAGGCCGACCAAG GTGAAATCAAAGGGCTGCAGCATTGAG CAACTCAATAATGTATTTAGTC TACCTGGTCTTGCCTGCTAACGGCTACT ACCACACCCGCTCCACGCCACCTACCC AGCTCCTACCATCGCTCACAGCCTCTG CCCTGCGCCAGGGCTTGCACGCC GCAGGGGGCGCTGGTACAGAGGACT GGATTTCGCCTGCGATATCTATCTGG CACCCCTGGCCGAACCTGGCGTACTC CTGCTGTCCTGGTACAGCCTCTATTG TAATCACAGGAACAGATCCAAAAGAAC GCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATG ACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAA ACACTACCAGCCTTACGCACACCTAGAG ATTTCGCTGCCATTGGAGCAGGGTGAAG TTTCCAGATCTGCAGATGCACCGAGCGTA TCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACG AGCTCAACCTGGGACCCAGGGAAAGAGTAT GACGTTTGGACAAGCCAGAGGACGGGA CCCTGAGATGGTGGCAAACCAAGACGAA AAAACCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAG CTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTA TTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGA GAAGGGAAAAGGGCACGACGGTTGTAC CAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATAAC TTATGACGCTCTCACATGCAAGCCCTGC CACTAGGTAA	173	MALPV TALLPL ALLL HAARPQVQLQESGPGL VKPSETLSLTCTVSGG SISSYYWSWIRQPPKG GLEWIGYIYYSGSTNY NPSLKSRTVISVDTSK NQFSLK LSSVTAADTA VYYCVSIVYCGGD CYS GFDYWGQGTLVTVSSG GGGSGGGGSGGGSDI QLTQS PSSL SASVGDR VSFTCQASQDINNFLN WYQQKPGKAPKLLIYD ASNLETGVPSRFSGSG SGTDFTFTISSLQPED IATYYCQQYGNLPFTF GGGT KVEIKRAAALSN STMYFSHFV PVFLPAK PTTPAPR PPTPAPTI ASQPLSLRPEACRPA GGAVHTRGLDFACDIY IWAPLAGTCGVLLSL VITLYCNHRNRSKRSR LLHSDYMNMTPRRP GP TRKHYQP YAPP RDFAA YRSRVKFSRSADAPAY QQQNQOLYNE NLGR EEYDVLDKRRGRDPEM GGKPRRN PQEGLYNE LQDKM A EAYSEIGMK GERRRGKH DGLYQGL STATKDTYDALHM QAL PPR	174	10
				20	
				30	
				40	

【表 2 - 23】

(CAR1.3) Clone 24C1 CD8 CAR DNA HxL	CAGGTCAAATTGCAAGAGTCGGCCCCGG ACTCGTAAACCCAGTGAGACGCTTAGCC TGACCTGTACCGTCTCAGGGGCAGCATC TCCTCTTATTACTGGAGCTGGATCAGGCA GCCTCCAGGAAAAGGCCCTGAATGGATTG GGTACATCTACTACTCTGGCTCAACAAAT TATAATCCATCCCTGAAGTCCCAGCTGAC TATCTCTGTGGACACCAGCAAGAATCAGT TTTCACTGAAGTTGCTAGTGTACCGCG GCCGACACCGCCGTAACTACTGTGTGTC TCTGTGACTGTGGCCGACTGCTTATT CCGGTTCGACTACTGGGGCCAAGGGACT CTGGTAACCGTGTCTCAGGCGCGCG GTCAGGAGGAGGCGGCAGTGGAGGTGGCG GCTCCGACATCCAGCTGACACAATCACCA TCTCCCTTCAGCTTCACTGGGGACAG AGTGTCTTCACATGCCAGGGCAGCCAGG ATATCAATAACTCTGAACTGGTACCAA CAGAAACCCGAAAGGCTCAAAGCTCCT GATCTATGATGTTCCAACCTGGAGACCG GCGTGCCTCCAGGTTCACTGGTACCGA TCAGGGCACTGACTTTACGTTACCATATC CAGTCTTCAGCCGAAGACATTGCAACCT ATTACTGCCAACATACTGGGAACCTTCCC TTTACATTGGAGGCGGCACCAAGGTGGA AATCAAAGGGCTGCAGCATGAGCAACT CAATAATGATTTAGTCACTTGTACCA GTGTTCTTGGGGCTAACGCTACTACCAC ACCCGCTCCACGGCCACCTACCCAGCTC CTACCATCGCTTACAGCCTCTGCCCTG CGCCCAGAGGCTTGCCGACGGCCGCG GGCGCTGTTACACAGAGGACTGGATT TCGCCTGCGATATCTATATCTGGGCACCC CTGGCCGGAACCTGCGCGTACTCTGCT GTCCCTGGTACATACGCTTATGTAATC ACAGGAACAGATCCAAAAGAAGCCGCTG CTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCC ACGCCGCCCCCTGGCCCCACAAGGAAACACT ACCAGCCTTACGCACCCACCTAGAGATTTC GCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTC CAGATCTGCAGATGCAACAGCGTATCAGC AGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTC AACCTGGGACGCAGGGAAAGAGTATGACGT TTGGACAAGCCAGAGGACGGGACCCCTG AGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAAC CCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCA GAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTG AAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGGAGAAGG GGAAAAGGGCACGACGGTTGTACCAAGGG ACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATG ACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCT AGG	175	QVQLQESGPGLVKPSE TLSLTCTVSGGSISYY YWSWIRQPPGKGLEWI GYIYYSGSTNPNPSLK SRVTISVDTSKNQFSL KLSSVTAADTAVYYCV SLVYCGGDCYSGFDFY GQGTLTVSSGGGGSG GGGGGGGSDIQLTQS PSSLASAVGDRVSFTC QASQDINNFLNWYQQK PGKAPKLLIYDASNLE TGVPNSRFSGSGSGTDF TFTISSLQPEEDIATYY CQQYGNLPFTFGGGTK VEIKRAAALSNSIMYF SHFVPVFLPAKPTTTP APREPTPAPTIASQPL SLRPEACRPAAGGAVH TRGLDFACDIYIWAPL AGTCGVLLSLLVITLY CNHRNRSKRSRLLHSD YMNMTPRRPGPTRKHY QPYAPPDRFAAYRSRV KFSRSADAPAYQQQON QLYNELNLGRREYDV LDKRRGRDPEMGGKPR RKNPQEGLYNELQDK MAEAYSEIGMKGERRR GKGHDGLYQGLSTATKK DTYDALHMQLPPR	176	10
(CAR1.4) Clone 24C1 THD CAR DNA LxH	ATGGCACTCCCCGTAAGTGTCTGCTGCT GCCGTTGGCATTGCTCTGCACGCCGCAC GCCCGGATATCCAGCTCACGCAATCCCC TCAAGCTTGAAGTGCCTCCGTGGCGACCG GGTGTCTTCACATGTCAGGCAAGCCAAG ACATAAAATAATTCTGAATTGGTACCAA CAAAAACCGCAAGGCTCCAAACTCCT	177	MALPVTLALLPLALLL HAARPDIQLTQSPSSL SASVGDRVSFTCQASQ DINNFLNWYQQKPGKA PKLLIYDASNLETGVP SRFSGSGSGTDFTFI SSLQPEEDIATYYCQQY	178	20
					30
					40

【表 2 - 24】

	GATTTATGATGCCCTCAAATCTGGAGACCG GGGTCCCTTCTAGATTCAAGCGGAAGTGGC AGCGGCACAGACTTACATTACTATCTC TTCTCTGCAACCAGAGGACATGCCACAT ACTATTGCCAGCAATACGGCAATCTGCC TTCACCTTCGGAGCGGAACCAAGGTAGA AATAAAAGGGCGGTGGAGGCTCCGGAG GGGGGGCTCTGGCGGAGGGCTCCCAA GTACAATTGCAAGGAGTCAGGGCCTGGACT CGTGAAGCCTCAGAAACTTGTCACTGA CATGTACAGTGTCGGCGGAAGCATTTC AGTACTATTGGCTGGATTAGACAGCC ACCCGGCAAAGGACTGGAATGGATTGGAT ATATCTACTACTCTGGATCTACAAACTAT AATCCCAGCCTCAAATCCAGGGTCACTAT TAGTGTGGATAACATCAAAGAACAGTTCT CCTTGAAGCTGAGCTCAGTCAGTGCTGCC GACACCGCAGTGTACTATTGTGTGAGCCT GGTCTACTGCCGGAGATTGCTACAGCG GTTCGATTACTGGGCCAGGGCACCTG GTTACCGTTAGTTCCGGCTGCTCTTGA TAACGAGAAGTCCAACGGTACGATTATCC ACGTTAAGGGTAAGCACCTTGGCTAGC CCGCTGTCAGGCCAGGCCCCAGTAAGCC TTGGGTCTCGTTGGTAGGTGGGTAC TCGCCTGCTACTCCCTGCTCGTCACTGTC GCATTATCATCTCTGGTCAGATCCAA AAGAAGCCGCTGCTCATAGCATTACA TGAATATGACTCCACGCCGCTGGCCCC ACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACC ACCTAGAGATTCGCTGCCATTGGAGCA GGGTGAAGTTTCCAGATCTGCAGATGCA CCAGCGTATCAGCAGGCCAGAACCAACT GTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGG AAGAGTATGACGTTTGGACAAGCGCAGA GGACGGGACCCCTGAGATGGTGGCAAACC AAGACGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCT ATAATGAGCTGAGAAGGATAAGATGGCT GAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGG AGAGCGGAGAAGGGGAAAGGGCACGACG GTTGTACCAAGGGACTCAGCACTGCTACG AAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCA AGCCCTGCCACCTAGGTAA		GNLPFTFGGGTKVEIK RGGGGSGGGGSGGGGS QVQLQESGPGLVKPSE TLSLTCTVSGGSISYY YWSWIRQPPGKGLEWI GYIYYSGSTYNPSLK SRVTISVDTSKNQFSL KLSSVTAAADTAVYYCV SLVYCGGDCYSGFDYW GQGTLTVSSAALDN EKSNGTIHVKGKHLC PSPLFFGPKPFWVLV VVGVLACYSLLVTA FIIFWVRSKRSRLLHS DYMNMTPRRPGPTRKH YQPYAPPDFAAAYRSR VKFSRSADAPAYQQGQ NQLYNELNLGRREYD VLDKRRGRDPEMGGKP RRKNPQEGLYNELOKD KMAEAYS EIGMKGERR RGKHDGLYQGLSTAT KDTYDALHMQALPPR		10
(CAR1.4) Clone 24C1 THD CAR DNA LxH	GATATCCAGCTACGCAATCCCCCTCAAG CTTGAGTGCTCCCGTGGCGACCGGGTGT CCTTCACATGTCAGCAAGCCAAGACATA AATAATTCTCGTAAATTGGTACCAACAAA ACCCGGCAAGGGCTCCCAAATCTGGTATT ATGATGCCCTCCAATCTGGAGACCGGGTGT CCTCTAGATTCAAGCGGAAGTGGCAGCG CACAGACTTTACATTACTATCTCTCTC TGCAACCAGAGGACATGCCACATACTAT TGCCAGCAATACGGCAATCTGCCCTTCAC CTTCGGAGGCAGGAACCAAGGTAGAAATT AAAGGGGCGGTGGAGGCTCCGGAGGGGG GGCTCTGGCGGAGGGGCTCCCAAGTACA ATTGCAGGAGTCAGGGCCTGGACTCGTGA AGCCTTCAGAAACTTGTCACTGACATGT ACAGTGTCCGGCGGAAGCATTCCAGTTA	179	DIQLTQSPLSASVG DRVSFTCQASQDINNF LNWYQQKPGKAPKLLI YDASNLETGVPSRFSG SGSGTDFTFTISSLQP EDIATYYCQQYGNLPF TFGGGTKEIKRGGGG SGGGGSGGGGSQVQLQ ESGPGLVKPSETLSLT CTVSGGSISYYWSWI RQPPGKGLEWIGYIYY SGSTNYNPSLKSRTVI SVDTSKNQFSLKLSSV TAADTAVYYCVSLVYC GGDCYSGFDYWQGTL VTVSSAALDNEKSNG	180	20
					30
					40

【表 2 - 25】

	CTATTGGTCTGGATTAGACAGCCACCCG GCAAAGGACTGGAATGGATTGGATATTC TACTACTCTGGATCTACAAACTATAATCC CAGCCTCAAATCAGGGTCACTATTAGTG TGGATAACATCAAAGAATCAGTTCTCTTG AAGCTGAGCTCACTGCTGCCGACAC CGCAGTGTACTATTGTGTAGCCTGGTCT ACTGCAGGGAGATTGCTACAGCGGTTTC GATTACTGGGGCAGGGCACCCCTGGTTAC CGTAGTCTGGCTGCTCTTGATAACCG AGAAGTCCAACGGTACGATTATCCACGTT AAGGGTAAGCACCTTGGCCATAGCCGCT GTTCCCAGGCCCCAGTAAGCCCTTTGGG TCCTCGTTGTGGTAGGTGGGGTACTCGCC TGCTACTCCCTGCTCGTCACTGTCGATT CATCATCTCTGGGTCAGATCCAAAAGAA GCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAAT ATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCACAAG GAAACACTACCAGCCTTACGCCACCTA GAGATTCGCTGCCTATCGGAGCAGGGT AAGTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGC GTATCAGCAGGCCAGAACCAACTGTATA ACGAGCTAACCTGGGACGCAGGGAAAGAG TATGACGTTTGGACAAGCGCAGAGGAGC GGACCCCTGAGATGGGTGGAAACCAAGAC AAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAAT GAGCTGCAGAAAGATAAGATGGCTGAAGC CTATTCTGAATAGGCATGAAAGGAGAC GGAGAAGGGAAAAGGGCACGACGGTTG TACCAAGGAACTCAGCACTGCTACGAAGGA TACCTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCC TGGCACCTAGG		TIIHVKGKHLCPSPLF PGPSKPFWVLVVVGGV LACYSLLVTVAIFIIFW VRSKRSRLLHSYDMMN TPRRPGPTRKHYPY PPRDFAAYRSRVKFSR SADAPAYQQGQNQLYN ELNLGRREYDVLDKR RGRDPEMGGKPRRKNP QEGLYNELQDKMAEA YSEIGMKGERRRGKGH DGLYQGLSTATKDTYD ALHMQALPPR		10
(CAR1.5) Clone 24C1 CHD CAR DNA LxH	ATGGCACTCCCCGTAACTGCTCTGCTGCT GCCGTTGGCATTGCTCTGCACGCCGAC GCCCGGATATCCAGCTGACCCAGTCTCCA TCCCTTTGAGTGCCTCCGTTGGTACCG CGCTCTTCACTTGCCAAGCCAGCCAAG ACATCAAAACTTCTGAATTGGTACCG CAGAAACCAGGCAAAGCACCAAAGCTCT CATCTACGACGCCCTCAACCTGGAAACCG GGGTGCCAGCAGGTTAGCGGGAGCGGT TCTGGCACGGATTACGTTACCATCTC CTCTCTGCAGCCGAGGATATAGCTACTT ATTACTGTCACTGAGTACGGGAATCTGCCA TTTACTTTGGGGTGGAACTAAGGTGGA AATCAAAGGGCGCGGGGGGAAGCGGGGG GCGGGGGCTCAGGTGGCGAGGGAGCG GTGCAACTCCAGGAAAGTGGCCAGGATT GGTGAAGCCAGCGAGACCCCTTCCCTTA CTTGTACTGTTAGCGGGAGGCAGCATAAGC AGCTACTATTGGCTTGATCAGACAGCC ACCAGGGAAAGGGCTTGAATGGATTGGCT ACATTTACTATTGGGTCACCAACTAC AACCCATCCCTCAAGTCCCAGTGACAAT TTCCGTGACACAAGCAAGAACCAAGTCT CCCTGAAACTTAGTAGCGTCACTGCTGCA GATACAGCAGTGTACTATTGTGTAGCCT TGCTACTGTCGGCGACTGCTACAGTG GCTTGATTACTGGGGACAGGGCACGCTC	181	MALPVTLALLPLALLL HAARPDQLTQSPSSL SASVGDRVSFTCQASQ DINNFLNWYQQKPGKA PKLLIYDASNLETGVF SRFSGSGSGTDFTFTI SSLQPEDIATYYCQY GNLPFTFGGGTKVEIK RGGGGSGGGGGGGGS QVQLQESGPGLVKPSE TLSLTCTVSGGSISSY YWSWIRQPPGKGLEWI GYIYYSGSTNYNPSLK SRVTISVDTSKNQFSL KLSSVTAAADTAVYYCV SLVYCGGDYCYSGFDW GQGTLTVSSAAIEV MYPPPYLDNEKSNGTI IHVKKGKHLCPSPLFPG PSKPFWVLVVVGGVLA CYSLLVTVAFIIFWVR SKRSRLLHSYDMMNTP RRPGPTRKHYPYAPP RDFAAYRSRVKFSRSA DAPAYQQGQNQLYNEL NLGRREYDVLDKRRG RDPEMGGKPRRKNPQE	182	20
					30

【表 2 - 26】

	GTGACAGTGTCCAGCGCTGCCGCTATCGA GGTAATGTATCCGCCACCGTATCTGGACA ACGAGAACGCTAAATGGGACAATCATTAC GTGAAGGGGAAGCACCTGTGTCCATCCCC CCTGTTTCCGGTCCCAGTAAACCCCTCT GGGTGCTTGTGTCGTTGGCGGGGTGCTG GCCTGCTATTCCCTGCTGGTGACCCTCGC GTTTATTATTTCTGGTTAGATCCAAA GAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATG AATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCAC AAGGAAACACTACCAGCCTAACGCCAAC CTAGAGATTCGCTGCCTATCGGAGCAGG GTGAAGGTTTCCAGATCTGCAGATGCACC AGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGT ATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAA GAGTATGACGTTTGGACAAGCGCAGAGG ACGGGACCCCTGAGATGGGTGGCAAACCAA GACGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTAT AATGAGCTGAGAAGGATAAGATGGCTGA AGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAG AGCGGAGAAGGGAAAAGGGCACGACGGT TTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAA GGATACTTATGACGCTCTCACATGCAAG CCCTGCCACCTAGGTA		GLYNELQKDKMAEAYS EIGMKGERRRGKGHDG LYQGLSTATKDTYDAL HMQALPPR	
(CAR1.5) Clone 24C1 CHD CAR DNA LxH	GATATCCAGCTGACCCAGTCTCCATCCTC TTGAGTGCGCTCCGTGGGTGACCGCGTCT CTTCACTTGCCAACGCCAGCAAGACATC AACAACTTCTGAAATTGGTACCGACGAGAA ACCAGGCAAAACACCAAAAGCTCCATCT ACGACGCCCTCAACCTGGAAACCGGGGTG CCCAGCAGGTTAGCGGGAGCGGGTTCTGG CACGGATTTACGTTACCATCTCCTCTC TGCAGCCCGAGGATATAGCTACTTATTAC TGTCAAGCAGTACGGGAATCTGCCATTAC TTTGGGGGTGGAACTAAGGTGGAAATCA AAAGGGGCGGGGGGGAGCGGGGGCGGG GGCTCAGGTGGGGAGGGAGCCAGGTGCA ACTCCAGGAAAGTGGCCAGGGATTGGTGA AGCCCAGCAGGACCCCTTCCCTACTTGT ACTGTTAGCGGAGGCAGCATAAGCAGCTA CTATTGGTCTGGATCAGACAGCCACAG GGAAAGGGCTTGAATGGATTGGCTACATT TACTATTCCGGTCCACCAACTACAACCC ATCCCTCAAGTCCCGCGTGACAATTCCG TCGACACAAGCAAGAACCGAGTCTCCCTG AAACCTTAGCTGCGTCACTGCTGCAGATAC AGCACTGACTATTGTGTCAGCCTTGTCT ACTGTTAGCGGAGGCAGCATAAGCAGCTA GATTACTGGGGCACGGGCACGCTCGTGC AGTGTCCAGCGCTGCCGCTATCGAGGTAA TGTATCCGCCACCGTATCTGGACAACGAG AAGTCTAATGGGACAATCATCAGCTGAA GGGGAAAGCACCTGTGTCATCCCCCTGT TTCCGGGTCCCGTAAACCCCTCTGGGTG CTTGTGTCGTTGGCGGGGTGCTGGCCTG CTATTCCCTGCTGGTGACCGCTCGCGTTA TTATTTCTGGTTAGATCCAAAAGAAGC CGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATAT GACTCCACGCCGCCCTGCCACAGGA	183	DIQLTQS PSSLSASVG DRVSFTCQASQDINNF LNWYQQKPGKAPKLLI YDASNLETGVPSRFSG SGSGTDFTFTISSLQP EDIATYYCQQYGNLPF TFGGGTKEIKRGGGG SGGGGSGGGGSQVQLQ ESGPGLVKPSETLSLT CTVSGSISYYWSWI RQPPGKGLEWIGYIYY SGSTNYPNSLKSRTI SVDTSKNQFSLKLSSV TAADTAVYYCVSLVYC GGDCYSGF DYWGQGTL VTVSSAAAIEVMYPPP YLDNEKSNGLIIHVKG KHLCPSPLFPGPSKPF WVLVVVGVLACYSL VTVAFIIFWVRSKRSR LLHSDYMNMTPRRPGE TRKHYQPYAPPDFAA YRSRVKFSRSADAPAY QQGQNQLYNELNLGRR EEYDVLDKRRGRDPEM GGKPRRNKPQEGLYNE LQKDKMAEAYSEIGMK GERRRGKGHDGLYQGL STATKDTYDALHMQAL PPR	184
				10
				20
				30
				40

【表 2 - 27】

	AACACTACCAGGCCCTACGCACCACCTAGA GATTTCGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAA GTTTCAGATCTGCAGATGCACCAGCGT ATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAAC GAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAAGAGTA TGACGTTTGGACAAGCGCAGAGGACGG ACCCTGAGATGGGTGCAAACCAAGACGA AAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGA GCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCT ATTCTGAAATAGGCATGAAAGGGAGAGCGG AGAAGGGAAAAGGGCACGACGGTTGTA CCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATA CTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTG CCACCTAGG		
(CAR1.6) Clone 24C1 CD8 CAR DNA LxH	ATGGCACTCCCCGTACTGCTCTGCTGCT GCGCTTGGCATTGCTCTGCACGCCGCAC GCCCGGACATTCAATTGACCCAGTCCCCT AGCAGTCTCTCAGCAAGTGTGGAGATAG GGTGTCATTCAACCTGTCAGGCTTCACAGG ACATCAACAACACTCCTCAATTGGTATCAG CAGAAGGCCAGGGAAGGCACCAAAGCTGC CATATATGACGCTTCAAAACCTGAAACCG GAGTACCTAGCCGCTTCAGCGGAAGCGGA TCAGGGACTGACTTCACTTTACCATCTC TTCACTGCAGCCCGAAGACATGCCACAT ACTACTGCCAGCAGTACGGAAACATTGCCT TTTACATTGGGGCGGCACCAAAGTGG AATAAGCGAGGGGAGCGCGCTCAGGAG GCGGTGGCTCCGGAGCGGGGGTCCCAG GTCCAGCTCCAGGAATGCCAGGCT GTTAAGGCCAGTGAAGACTTGTCCCTCA CGTGTACTGTGAGCGGTGTTCAATCTCC TCATACTATTGGTCTTGGATACGGCAACC TCCTGGAAAGGGCCTCGAGTGGATCGGCT ATATCTACTATAGTGGCTCCACTAATTAC AACCCCTCCCTCAAGTCCAGAGTCACCAT TTCCGTGGACACATCTAAGAACCAAGTCA GTCTGAAGTTGCCAGCGTTACAGCGCA GACACAGCCGTTTATTACTGTGTCTCT TGTTTACTGCGGGGGAGACTGTTATAGCG GCTTCGATTACTGGGGCCAGGGCACCTTG GTCACAGTCTCTCCCGCGCCGCCCCTCTC TAACAGTATTATGTAATTCTCATTTG TACCCGTGTTCCCTCCGCTAAGCCAAC ACTACCCCGGCCACGCCCTACCC TGACCCACAATAGCCAGTCAGCCTTGA GCCTGAGACCTGAGGCTTGTGGCCGGCT GCTGGGGGTGCAGTGCACACACGAGGTCT TGATTTGCTTGCAGATATACATCTGGG CCCCTCTGGCCGGGACCTGTGGGGTGTCT CTTCTGAGCTGGTCATCAGCTCTATTG CAACCAGTCGAACAGATCCAAAAGAACCC GCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATG ACTCCACGCCGCCCTGGCCCACAAGGAA ACACATACCAGCCCTACGCACCACCTAGAG ATTGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAAG TTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTA TCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACG AGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAAGAGTAT	185	186
			10

20

20

30

40

50

【表 2 - 28】

	GACGTTTGACAAGCGCAGAGGACGGG CCCTGAGATGGTGGCAAACCAAGACGAA AAAACCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAG CTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTA TTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGA GAAGGGAAAAGGGCACGACGGTTGTAC CAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATAC TTATGACGCTCTCACATGCAAGCCCTGC CACCTAGGTAAC (CAR1.6) Clone 24C1 CD8 CAR DNA LxH			
187	GACATTCAATTGACCCAGTCCCCTAGCAG TCTCTCAGCAAGTGTGGGAGATAGGGTGT CATTCACCTGTCAGGCTTCACAGGACATC AACAACTTCTCAATTGGTATCAGCAGAA GCCAGGAAAGCACAAAGCTGCTCATAT ATGACGCTTCAAAACCTGAAACCGGAGTA CCTAGCCGCTTCAGCGGAAGCGGATCAGG GACTGACTTCACTTTACCATCTCTTCAC TGCAGCCGAAGACATGCCACATACTAC TGCAGCAGTACGGAAACTTGCCTTTAC ATTGGGGCGGCACCAAAGTGGAGATTA AGCGAGGGGGAGGCGGCTCAGGAGGCGGT GGCTCCGGAGGCGGGGGTTCAGGTCCA GCTCCAGGAATCCGGCCAGGTCTGGTTA AGCCCAGTGAACATTGCCCCACGTGT ACTGTGAGCGGTGGTCAACTCCTCATA CTATTGGTCTGGATACGGCACACCTCTG GAAAGGGCCTCAGTGGATCGGCTATATC TACTATAGTGGCTCCACTAATTACAACCC TTCCCTCAAGTCCAGAGTCACCATTTCCG TGGACACATCTAAGAACAGGTTAGTCTG AAGTTGTCCAGCGTTACAGCCGAGACAC AGCCGTTTAACTACTGTGTCTCTTGT ACTCGGGGGAGACTGTTAGCGGCTTC GATTACTGGGGCAGGGCACCTGGTAC AGTCTCTCCGGCCGCCCTCTCTAACAA GTATTATGTACTTTCTCATTTGTACCC GTGTTCTTCCCGCTAAGCCAACTACTAC CCCGCCCCACGGCCGCTACCCCTGAC CCACAATAGCCAGTCAGCCTTGAGCCTG AGACCTGAGGCTTGTGGCCGGCTGCTGG GGGTGCAGTGACACACAGAGGTCTTGATT TTGCTTGGCGACATATACATCTGGGCCCT CTGGCCGGGACCTGTGGGGTGTGCTTCT GAGCTTGGTCATACGCTCTATTGCAACC ATCGCAACAGATCCAAAGAAGCCCTG CTCATAGCGATTAACATGAATATGACTCC ACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACT ACCAGCCTTACGCACCCACTAGAGATTC GCTGCCTATCGAGCAGGGTGAAGTTTC CAGATCTGCAGATGCACCAAGCGTATCAGC AGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTC AACCTGGGACGCAGGAAAGAGTATGACGT TTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCCTG AGATGGGTGCAACCCAAGACGAAAAAAC CCCCAGGAGGCTCTCTATAATGAGCTGCA GAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTG AAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGG GGAAAAGGGCACGACGGTTGTACCAAGGG ACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATG	DIQLTQSPSSLSASVG DRVSFTCQASQDINNE LNWYQQKPGKAPKLLI YDASNLETGVPSRFSG SGSGTDFTFTISSLQP EDIATYYCQQYGNLPP TFGGGTKVEIKRGGGG SGGGGSGGGSQVQLQ ESGPGLVKPSETLSLT CTVSGGSISYYWSWI RQPPGKGLEWIGYIYY SGSTNYPNSLKSRTVI SVDTSKNQFSLKLSSV TAADTAVYYCVSLVYC GGDCYSGFDYWGQGTL VTVSSAALSNSIMYF SHFPVFLPAKPTTTP APRPPTPAPTIASQPL SLRPEACRPAAGGAHV TRGLDFACDIYIWAPL AGTCGVLLLSLVITLY CNHRNRSKRSRLLHSD YMNMTPRRPGPTRKH QPYAPPDFAAYRSRV KFSRSADAPAYQQQON QLYNELNLGRREYDV LDKRRGRDPEMGGKR RKNPQEGLYNELQKDK MAEAYSEIGMKGERRR GKGHDGLYQGLSTATK DTYDALHMQALPPR	188	10
				20
				30
				40

【表 2 - 29】

	ACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCT AGG				
(CAR2.1) Clone 24C8 THD CAR DNA HxL	ATGGCACTCCCCGTAACTGCTCTGCTGCT GCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGAC GCCCGCAGGTACAGCTGCAGGAATCTGGG CCCGGACTTGTCAAGCCAAGTCAGACACT TTCTCTTACATGTACCGTGAGCGCGGAA GTATAAGCAGTGGAGGCTTACTGGTCT TGGATAACGGCAGCACCCAGGCAAAGGCTT GGAGGTGGATTGGATACATTCATCATTAG GATCTACACACTATAATCCATCCCTTAAG TCCC GGTCACCATTAAGCATGATACGTC TAAGAATCTGTTAGTCTCAGGCTGTCT CCGTCACTGCTGCCACACAGCCGTGAC TACTGCGCCTCTGGTTACTGCGGAGG CGACTGTTATAGCGGCTTGATTATTGGG GGCAGGGGACCCCTGTAACCGTGAGCTCT GGAGGGGGTGGAGCGGGGAGGAGGTT AGGGGGGGCGCTCCGATATCCAGCTCA CTCAAAGCCCCCTAGTCTCTGCCCTCA GTGGGGGATCGGGTAGTTACTTGTC AGCTTCACAGGATATCAACAATTCTCTTA ATTGGTATCAGCAGAACGCCAGGAAAAGCA CCCAAGCTGCTCATCTATGATGCCCTAAA TTGGAGACGGGTGTTCCAGTCGATTCT CTGGGTCAAGGTCGGGACCAGCTTACG TTTACGATCTCTCTGCAAGCCCGAAGA CATCGCACATACTATTGTCACAGTACG GCAACTTGCCTTCACATTGGGGCGGG ACTAAGGGTTGAAATCAAGAGGGCCGCTGC ACTGGACAATGAGAACGTCACGGCACCA TCATCCACGTGAAGGGCAAGCACCTGTGC CCTAGTCCTGTTCCCAGGCCATCCAA ACCTTTTGGGTCTTGTGTTGGTCGGGG GGGTGCTGGCCTGCTATTCTGCTGGTC ACGGTGGCCTCATAATTCTGGGTTAG ATCCAAAAGAACCCGCCTGCTCCATAGGG ATTACATGAATATGACTCCACGCCCT GGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTA CGCACCCACCTAGAGATTCGCTGCCATTC GGAGCAGGGTGAAGTTTCCAGATCTGCA GATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAA CCAACTGTATAACGAGCTAACCTGGAC GCAGGGGAAGAGTATGACGTTTGGACAAG CGCAGAGGACGGGACCCCTGAGATGGGTGG CAAACCAAGACGAAAAACCCCCCAGGAGG GTCTCTATAATGAGCTGAGAAGGATAAG ATGGCTGAAGCCTATTCTGAATAGGCAT GAAAGGAGAGCGGAGAAGGGAAAAGGGC ACGACGGTTGTACCAAGGGACTCAGCACT GCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCA CATGCAAGCCCTGCCACCTAGGTAA	189	MALPVTALLPLALL HAARPQVQLQESGPGL VKPSQTLSLTCTVSGG SISSGGFYWSWIRQHP GKGLEWIGYIHHSGST HYNPSLKSRVTISIDT SKNLFSLRLSSVTAAD TAVYYCASLVYCGGDC YSGFDYWGQGTLTVS SGGGGSGGGGSGGGGS DIQLTQSPSSLASAVG DRVSFTCQASQDINNF LNWYQQKPGKAPKLLI YDASNLETGVPSRFSG SGSGTDFTFTISSLQP EDIATYYCQQYGNLPF TFGGGTKEIKRAAL DNEKSNGTIIHVKGKH LCPSPLFPGPSKPFWV LVVGGVLACYSSLVT VAFIIFWVRSKRSRLL HSDYMNMTPRRPGPTR KHYQPYAPPDFAYR SRVKFSRSADAPAYQQ GQNQLYNELNLRREE YDVLDRGRDPEMGG KPRRKNPQEGLYNELQ KDKMAEAYSEIGMKGE RRRGKGHDGLYQGLST ATKDTYDALHMQALPP R	190	10
(CAR2.1) Clone 24C8 THD CAR DNA HxL	CAGGTACAGCTGCAGGAATCTGGGCCGG ACTTGTCAAGCCAAGTCAGACACTTTCTC TTACATGTACCGTGAGCGGGCGGAAGTATA AGCAGTGGAGGCTTACTGGCTTGAT ACGGCAGCACCCAGGCAAAGGCTTGGAGT GGATTGGATACATTCATCATTCAAGGATCT ACACACTATAATCCATCCCTAAGTCCCG	191	QVQLQESGPGLVKPSQ TLSLTCTVSGGSISSG GFYWSWIRQHPGKGLE WIGYIHHSGSTHYNPS LKSRTVTISIDTSKNLF SLRLSSVTAADTAVYY CASLVYCGGDCYSGFD	192	30
(CAR2.1) Clone 24C8 THD CAR DNA HxL					40

【表 2 - 30】

	GGTCACCATTAACGATTGATAACGTCTAAGA ATCTGTTCACTCAGGCTGCTCCCGTC ACTGCTGCCGACACAGCCGTACTACTG CGCCCTCTGGTTACTGCAGGCGACT GTTATAGCGGCTTGATTATGGGGCAG GGGACCCCTCGAACCGTGAGCTCTGGAGG GGGTGGGAGCGGGGAGGAGGTTCAAGGG GGGCGGCTCGATATCCAGCTACTCAA AGCCCCTAGTCTCTGCCTCAGTGGG GGATCGGGTCAAGTTTACTTGTCAAGCTT CACAGGATATCAACAACCTCTTAATTGG TATCACGAGAACGGAAAAGCACCCAA GCTGCTCATCTATGATGCCTAAATTGG AGACGGGTGTTCCAGTCGATTCTCTGG TCAGGGTCCGGGACCGACTTACGTTAC GATCTCCTCTGCAGCCGAAGACATCG CCACATACTATTGTCACAGTACGGCAAC TTGCTTTCACATTTGGGGCGGGACTAA GGTGAAATCAAGAGGGCCGCTGACTGG ACAATGAGAACCTAACGGCACCATCATC CACGTGAAGGCAAGCACCTGTGCCCTAG TCCTCTGTTCCAGGCCATCCAAACCTT TTTGGGTTCTTGTGGTCGGGGGGTG CTGGCTGCTATTCTCTGCTGGTCACGGT GGCCTTCATAATTCTGGGTTAGATCCA AAAGAAGCCGCTGCTCATAGCATTAC ATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCC CACAAGGAAACACTACCAGCCTACGAC CACCTAGAGATTGCTGCCTATCGGAGC AGGGTGAAGTTCCAGATCTGCAGATGC ACCAGCGTATCAGCAGGGCAGAACCAAC TGATAACGAGCTAACCTGGGACGCAGG GAAGAGTATGACGTTGGACAAGCGCAG AGGACGGGACCTGAGATGGGTGCAAAC CAAGACGAAAAACCCCCAGGAGGGTCTC TATAATGAGCTCAGAAGGATAAGATGGC TGAAGCCTATTGAAATAGGCATGAAAG GAGAGCAGAAGGGAAAAGGGCACGAC GGTTGTACCGGGACTCAGCACTGCTAC GAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGC AAGCCCTGCCACCTAGG		YWGQGTIVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSDIQLT QSPSSLASVGDRVSF TCQASQDINNFLNWYQ QKPGKAPKLLIYDASN LETGVPSRFSGSGST DFTFTISLQPEDIAT YYCQQYGNLPFTFGGG TKVEIKRAAADNEKS NGTIIHVKGKHLCPSE LFPGPSKPFWVLVVVG GVLACYSLLVTVAFFI FWVRSKRSRLLHSODY NMPRRPGPTRKHYP YAPPDFAAYRSRVKF SRSADAPAYQQGQNQL YNELNLGRREYDVLD KRRGRDPREMGGKPRRK NPQEGLYNELQDKMA EAYSEIGMKGERRRGK GHDGLYQGLSTATKDT YDALHMQALPPR	10	
(CAR2.2) Clone 24C8 CHD CAR DNA HxL	ATGGCACTCCCCGTAAC TGCTCTGCTGCT GCCGTTGGCATTGCTCCCTGCACGCCGAC GCCCCGAGGTGCAGCTGCAGGAAAGCGGT CGGGGACTTGCAAGCCGTCCAAACGCT GAGCTGACCTGACTGCTCTGGTGGCT CTATTCTCCGGGGCTTATTGGTCT TGGATCAGAACACACCCCTGGCAAAGGGCT GGAGTGGATAGGTATATTCAACACTCTG GGTCCACTCACTACAACCCATCATTGAAA TCCAGAGTGAATCTCAATCGACACATC CAAGAACCTTCAGCCTGAGGGTGTAT CAGTTACCGCCGTGACACCGCGGTGTAT TATTGCGCTCTCGTGTACTGCGGTGG CGATTGTTATAGTGGCTTGACTACTGGG GGCAGGGGACATTGGTACCGTTCAAGT GGAGGCGGTGGGTGGCAGGGTAG CGGAGGTGGGGAGCGACATACAGCTTA CGCAGAGCCCTCCAGCCTTCAGCCTCC	193	MALPVTALLPLALLL HAARPQVQLQESGPGL VKPSQTLSLTCTVSGG SISSGGFYWSWIRQHE GKGLEWIGYIHHSGST HYNPSLKSRTVISIDT SKNLFSLRLSSVTAAAD TAVYYCASLVYCGGDC YSGFDYWGQGTIVFVS SGGGGSGGGSGGGGS DIQLTQSPSSLASVG DRVSFTCQASQDINNF LNWyQQKPGKAPKLLI YDASNLETGVPSRFSG SGSGTDFTFTISLQP EDIATYYCQQYGNLPF TFGGGTKEIKRAAI EVMYPPPYLDNEKSNG	194	20
					30
					40

【表 2 - 3 1】

	GTGGGGGATAGGGTGCCTTACCTGCCA GGCTTCCCAGGACATAAAACAACCTCCTCA ATTGGTATCAGCAAAAGCCGGAAAGCA CCAAAGCTGCTCATCTACGATGCCAGCAA CTTGAAACCGAGTGCCGCTCGCTTCT CTGGAAGTGGCACTGGGACCAGTTCACT TTTACAATCTCAAGTTGCAGCCAGAAGA CATTGCAACATACTACTGTCAACAGTAGC GCAATCTCCCTTACATTTGGGGGGGA ACTAAAGTGGAGATAAGCGCGCTGCAGC CATTGAAGTTATGTCGCCCCGTATC TGGATAACGAGAAATCTAATGGTACCAT ATACATGTGAAGGGAAAGCACCTCTGTCC ATCACCGCTGTTCCCGGCCCTCAAAAC CTTCTGGGTACTCGTTGTCGTGGTGA GTTCTGGCCTGCTATAGTCGCTGGTAC CGTGGCGTTATCATCTCTGGTAAGAT CCAAAAGAACGCCCTGCTCATAGCGAT TACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGG CCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACG CACCACTAGAGATTTCGCTGCCTATCGG AGCAGGGTGAAGTTTCCAGATCTGCAGA TGCACCCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAAC AACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGC AGGAAGAGTATGACGTTGGACAAGCG CAGAGGACGGGACCTGAGATGGGTGGCA AACCAAGACAAAAACCCCAGGAGGGT CTCTATAATGACGCTGAGAGGATAAGAT GGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGA AAGGAGAGCGGAGAAGGGAAAAGGGCAC GACGGTTTGTACCCAGGGACTCAGCACTGC TACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACA TGCAAGCCCTGCCACCTAGGAA		TIIHVKGKHLCPPLF PGPSKPFWVLVVVGGV LACYSLLVTVAIFIIFW VRSKRSRLLHSYMNMM TPRRPGPTRKHYPYAF PPRDFAAYRSRVKFSR SADAPAYQQGQNQLYN ELNLGRREYDVLDKR RGRDPEMGGKPRRKNP QEGLYNELQDKMAEA YSEIGMKGERRRGKGH DGLYQGLSTATKDTYD ALHMQALPPR		10
(CAR2.2) Clone 24C8 CHD CAR DNA HxL	CAGGTGCAGCTGCAGGAAAGCGGCCGG ACTTGTCAAGCCGTCCCAAACGCTGAGTC TGACGTGACTCTCTGGTGGCTCTATT TCTCCGGGGCTTTATTGGCTTGAT CAGACAACACCTGGCAAAGGGCTGGAGT GGATAGGGTATATTCCACACTGGGTCC ACTCACTAACCCATCATTGAAATCCAG AGTGACTATCTCAATCGACACATCCAAGA ACCTTTCACTGGTGTGAGCTGTCAGTT ACCGCCGCTGACACCGCGGTGATTATTG CGCCCTCTCTGTGACTGCGGTGGCGATT GTTATAGTGGCTTTGACTACTGGGGCAG GGGACATGGTACCGTTCAAGTGGAGG CGGTGGGTCTGGCGGGCGTAGCGGGAG GTGGGGGGAGCGACATACAGCTACGCAG AGCCCCCTCCAGCTTACGCTCCGTGG GGATAGGGTGTCTTACCTGCCAGGCTT CCCAGGACATAAAACAACCTCTCAATTGG TATCAGCAAAGCCGGAAAGCACCAAA GCTGCTCATCTACGATGCCAGCAACCTGG AAACCGGAGTGGCGTCTCGCTCTCTGG AGTGGCAGTGGCACCGATTCACTTTAC AATCTCAAGTTGCAGCCAGAACATTTG CAACATACTACTGTCAACAGTACGGCAAT CTCCCCCTTACATTTGGGGGGGAACCAA AGTGGAGATAAAGCGCGCTGCAGGCCATTG	195	QVQLQESGPGLVKPSQ TLSLTCTVSGGSISSG GFYWSWIRQHPGKLE WIGYIHSGSTHYNFS LKSRTVISIDTSKNLF SLRLSSVTAADTAVYY CASLVYCGGDCYSGFD YWQGTLTVTSSGGGG SGGGGSGGGSDIQLT QSPSSLASVGDRVSF TCQASQDINNFLNWYQ QKPGKAPKLLIYDASN LETGVPSRFSGSGSGT DFTFTISLQPEDIAT YYCQQYGNLPFTFGGG TKVEIKRAAAIEVMYF PPYLDNEKSNGTIIHV KGKHLCPPLFPGPSK PFVVLVVVGGVLACYS LLVTVAIFIIFWVRSKR SRLLHSYMNMTFRP GPTRKHYQPYAPPDF AAYRSRVKFSRSADAF AYQQGQNQLYNELNLG RREYDVLDKRRGRDP EMGGKPRRKNPQEGLY	196	20
					30
					40

【表 2 - 3 2】

	AAGTTATGTATCCGCCCGTATCTGGAT AACGAGAAATCTAATGGTACCATATAAC TGTGAAGGGGAAGCACCTCTGCCATCAC CGCTGTTCCCCGCCCTCAAAACCTTC TGGGTACTCGTTGTCGTGGTGAGTTCT GGCTGCTATAGTCTGGTGACCGTGG CGTTTATCATCTCTGGTAAGATCCAAA AGAAGCCGCTGCTCCATAGCATTACAT GAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCA CAAGGAAACACTACAGCCTTACGCACCA CCTAGAGATTCGCTGCCTATCGGAGCAG GGTGAAGTTCCAGATCTGCAGATGCAC CAGCGTATCAGCAGGGCAGAACCAACTG TATAACGAGCTCACCTGGGACGCAGGG AGAGTATGACGTTTGGACAAGCGCAGAG GACGGGACCCTGAGATGGGGCAAACCA AGACGAAAAACCCCAGGGGGCTCTA TAATGAGCTGAGAAGATAAGATGGCTG AAGCCTATTCTGAATAGGATGAAAGGA GAGCGGAGAAGGGAAAAGGGCAGCACGG TTGTACCGGGACTCAGCAGTACGA AGGATACTTATGACGCTCcacATGCAA GCCCTGCCACCTAGG		NELQKDKMAEAYSEIG MKGERRRGKGDGLYQ GLSTATKDTYDALHMQ ALPPR	
(CAR2.3) Clone 24C8 CD8 CAR DNA HxL	ATGGCACTCCCCGTAAC TGCTCTGCTGCT GCCGTTGGCATTGCTCTGCACGCCGCAC GCCCGCAGGTGCAGTGCAAGAAAGCGGG CTGGCCTTGTAACAGCAGACACT GAGGCTGACATGCACTGTGTCGGCGGGT CCATATCTCCGGGGTTTATTGGTCC TGGATACGCCAGCATCCGGAAAGGACT TGAATGGATTGGATATATCCACCATTCG GAAGCACCCACTACATCCAAGCCTTAA TCCCGGGTGACAATCTCATCGACACCTC AAAGAATCTTTTCCCTGGGTTGTCTT CAGTAACTGCCGCCGATACCGCTGTGTAC TACTGTGCCAGCCTCGTCTATTGGCG AGATTGTTATTCTGGGTCGATTATTGGG GTCAAGGCACACTGGTAACGTCAAGCAGC GGAGGGCGGGTCCGGGGGGGGGGAG TGGAGGGGGCGGATCTGACATTAGCTTA CGCAGTCCCCATCTTCACTTAGCGCCAGC GTTGGCGATGGGTAGCTTACAGTGTCA AGCAAGTCAGGATATCAACAACCTTCTTA ACTGGTACCAAGCAGAACGCCAGGCAAGGCA CCCAAGGTTGCTGATTTACGATGCTTCTAA CCTCGAGACGGGACTGCCCTAGCCGCTTCT CCGGGAGCGGCCAGCGGGCACAGACTTAC TTTACGATTTCCAGTCTGAGCCAGAGGA TATAGCAACTTATTACTGTCAAGCAGTATG GCAACCTCCCTTACCTGGTGGTGGC ACAAAGGTCGAGATTAAAGAGCCGCAGC GTTGTCACCTCATATGTATTTCTC ATTTGTGCCGTCTTCTGCCATGCCAAA CCTACCACCAACCCGCCACGACCACC TACTCCAGCCCCACCATGCCCTCCAGC CCCTCAGCCTGAGGCCAGAGGCTTGTGCG CCTGCTGCCGGGGCGCTGCCATACCAAG AGGACTCGACTCGCTGCGATATTATA TATGGGCCCTCGCCGGCACCTGCGGA	197	MALPVTALLPLALLL HAARPQVQLQESGPGL VKPSQTLSLTCTVSGG SISSGGFYWSWIRQHP GKGLEWIGYIHHSGST HYNPSLKSRTVISIDT SKNLFSRLSSVTAAD TAVYYCASLVYCGGDC YSGFDYWQGTLVTVS SGGGGSGGGGGGGGG DIQLTQSPSSLASVG DRVSFTCQASQDINNF LNWYQQKPGKAPKLLI YDASNLETGVPSRFSG SGSGTDFTFTISSLQP EDIATYYCQQYGNLPF TFGGGTKEIKRAAAL SNSIMYFSHVFPVFLP AKPTTPAPRPPPTAP TIASQPLSLRPEACRP AAGGAVHTRGLDFACD IYIWAPLAGTCGVLLL SLVITLYCNHRNRSKR SRLHSYDMNMTPRRP GPTRKHYQPYAPPRDF AAYRSRVKFSRSADAP AYQQQONOLYNELNLG RREYDVLDKRRGRDP EMGGKPRKNPQEGLY NELQKDKMAEAYSEIG MKGERRRGKGDGLYQ GLSTATKDTYDALHMQ ALPPR	198
				10
				20
				30
				40

【表 2 - 3 3】

	GTCTTGCTCCTGAGCCTTGTGATCACGCTTTATTGTAACCATCGGAATAGATCCAAAAAAGAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCAACAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTCCCTGCCTATCGGAGCAGG GTGAAGGTTTCAGATCTGCAGATGCACTGAGCAGCAGCGTATCGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAAGATGACGTITGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCCTGAGATGGGTGCAAACCAA GACGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCTTACTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGAAAAGGGCACGACGGTTTG TACCCAGGGACTCAGCACTGCTACGAA GGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGCTAA			
(CAR2.3) Clone 24C8 CD8 CAR DNA HxL	CAGGTGCAGTTGCAGGAAAGCGGGCTGG CCTGTGAAACCAAGCCAGACACTGAGCC TGACATGCACTGTGTCGGCGGGTCCATA TCTCCGGGGTTTTTATTGGTCTGGAT ACGCCAGCATCCGGAAAGGACTTGAAT GGATTGGATAATCCACCATTCGGGAAGC ACCCACTACAACTCCAAGCCTAAATCCCG GGTGACAATCTCCATCGACACCTCAAAGA ATCTTTTCTCCGGTTGTCTTCACTA ACTGCCGCCATACCGCTGTACTACTG TGCAGCCTCGTCTATTGCGCGGAGATT GTTATTCTGGGTCGATTATTGGGTCAA GGCACACTGGTAACTGTCAGCAGCGGAGG CGCGGTTCCGGGGCGGGGCAGTGGAG GGGCGGATCTGACATTGAGCTTACCGAG TCCCCATCTTCACTTAGGCCAGCGTTGG CGATCGGGTCAGCTTCACGTGTCAGCAA GTCAAGGATATCAACAACCTTCTTAACCTGG TACCAAGCAGAACCCAGGCAAGGCACCCAA GTTGCTGATTACGATGCTCTAACCTCG AGACGGGAGTGCCTAGCGCTTCTCGGG AGCGGCAGCGGACAGACTTACCTTAC GATTCCAGTCTGCAGCCAGGAGATATAG CAACTTATTACTGTCAGCAGTATGCCAAC CTCCCTTTACCTTCGGTGGCACAAA GGTGAGATTTAAAGAGGCCAGCGTTGT CCAACTCCATAATGTATTCTCTGATTT GTGCCCGTCCTTCTGCCTGCCAACCTAC CACCAACCCCCGGCCACGACCACCTACTC CAGCCCCCACATGCCCTCCAGCCCCCTC AGCCTGAGGCCAGAGGCTTGTGCCCTGC TGCGGGGGCGTCCATACCAGAGGAC TCGACTTCGCTGCCATATTATATATGG GCCCCCCCTGCCGGCACCTGCGGAGCTT GCTCTGAGCCTGTGATCACGCTTATT GTAAACCATCGGAATAGATCCAAAAGAACG CGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATAT GACTCCACGCCCTGGCCCCACAAGGA AACACTACCAGCCTTACGCACCCTAGA GATTTCGCTGCCATCGGAGCAGGGTGAA GTTTCCAGATCGCAGATGCACCGCGT	199	QVQLQESGPGLVKPSQ TLSLCTVSGGSISSG GFYWSWIRQHPGKGLE WIGYIHHGSTHYNPS LKSRVTISIDTSKNLF SLRLSSVIAADTAVYY CASLVYCGGDCYSGFD YWGQTLTVSSGGGG SGGGSGGGSDIQLT QSPSSLASVGDRVSF TCQASQDINNFLNWYQ QKPGKAPKLLIYDASN LETGVPSRFSGSGST DFTFTISSLQPEDIAT YYCQQYGNLPFTFGGG TKVEIKRAAALNSIM YFSHFVFLPAKPTT TPAPRPTPAPTIASQ PLSLRPEACRPAAAGGA VHTRGLDFACDIYIWA PLAGTCGVLLSLVIT LYCNHRNRSKRSRLLH SDYMNMTPRRGPTRK HYQPYAPPDFAAYRS RVKFSRSADAPAYQQG QNQLYNELNLRREEY DVLDKRRGRDPEMGGK PRRKNPQEGLYNELQK DKMAEAYSEIGMKGER RRGKGDGLYQGLSTA TKDTYDALHMQALPPR	200

【表 2 - 3 4】

	ATCAGCGGGCCAGAACCAACTGTATAAC GAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAAGAGTA TGACGTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGG ACCCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGA AAAAACCCCCAGGGAGGGTCTCTATAATGA GCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCT ATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGG AGAAGGGAAAAGGGCACGACGGTTGTA CCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATA CTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTG CCACCTAGG				
(CAR3.1) Clone 20C5.1 THD CAR DNA HxL	ATGGCACTCCCCGTAAGTCGCTGCTGCT GCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGAC GCCCGCAGGTCAAAGTGCAGTCGG GCCGAAGTCAGAACCAAGGGTGCCTCCGT TAAAGTGAGTTGCAAAGTCTCTGGATACA CTCTGACCAGGCTCTCTATGCACTGGTC CGGCAGGCCCCGGCAAGGGATTGGAATG GATGGGGCGGGTTCGATCCTGAGGACGGAG AGACTATCTACGCTCAAAATTCCAGGG CGAGTGACTGTGACCGAAGACACTAGTAC CGACACTGCCTACATGGAACCTTCCTCTC TGCATCAGAAGATAACCGCAGTGTACTAC TGTGCTACTGAATCTAGGGGATTGGATG GCCCTACTTCGATTACTGGGGTCAGGGAA CTCTGGTACTGTCTCCAGCGGTGGAGGT GGCAGCGGTGGTGGCGGAAGCGGGGGGG CGGCTGTATATTCAGATGACTCAATCTC CTTCTCTCTGTCGGCTCCGTGGCGAT AGAGTGACCATTAAGTGTAGGGCGTCCCA GTCATCTCCAGTTATTGAAATTGGTATC AGCAGAAGCCCCGAAAGCACCTAACGCTG TTGATCAGCGGGCTTCTAGCCTGAAGAG TGGGGTACCTTCAGGTTAGCGGAAGCG GAAGCGGAACCGATTTCACCCCTGACTATC AGCAGCCTGCCACCTGAGGACTTTGCAAC TTACTACTGCCAACAGTCATACGCACTC CGATCACTTCGGCCAGGGCACCCGGCTC GAAATCAAGCGCGTGTGCTTTGGACAA TGAGAAGTCACACGGCACCATCATAACATG TTAAAGGTAAACATCTGTGTCCTCCCG CTGTCCTCCGGCCCTTCAAACCGTTCTG GGTCTGGTGGTGGTCGGAGGCCTACTCG CTTGCTATAGTCGCTGGTAAGTCCAAAG TTCATCATCTTGGTGAGATCCAAAG AAGCCGCCCTGCCATAGCGATTACAI ATATGACTCCAGGCCGCCCTGGCCCCACA AGGAAACACTACCAGCCTAACGCCACCC TAGAGATTCGCTGCCATCGGAGCAGGG TGAAGTTTCCAGATCTGCAGATGCACCA GCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTA TAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAAG AGTATGACGTTGGACAAGCGCAGAGGA CGGGACCCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAG ACGAAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATA ATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAA GCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGA GCGGAGAAGGGAAAAGGGCACGACGGTT TGTACCAAGGGACTCAGCACTGCTACGAAG	201	MALPVTLALLPLALL HAARPQVQLVQSGAEV KKPGASVKVSCKVSGY TLTELSMHWVRQAPGK GLEWMGGFDPEDGETI YAQKFQGRVTVTEDTS TDTAYMELSSLRSEDT AVYYCATESRGIGWPY FDYWQGQTLVTVSSGG GGSGGGGGGGGGSDIQ MTQSPSSLASVGDRV TITCRASQSISSYLNW YQQKPGKAPKLLISGA SSLKSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISLPPEDF ATYYCQQSYSTPITFG QGTRLEIKRAAADNE KSNGTIIHVKGKHLCP SPLFPGPSKPFWVLVV VGGVLACYSLLVTVAF IIFWVRSKRSRLHSD YMNMTPRPGPTRKHY QPYAPPDRFAAYRSRV KFSRSADAPAYQQGQN QLYNELNLGRREYDV LDKRRGRDPEMGKPR RKNPQEGLYNELQKDK MAEAYSEIGMKGERRR GKGDGLYQGLSTATK DTYDALHMQALPFR	202	10
				20	
				30	
				40	

【表 2 - 35】

	GATACTTATGACGGCTCTCCACATGCAAGC CCTGCCACCTAGGTAA				
(CAR3.1) Clone 20C5.1 THD CAR DNA HxL	CAGGTCCAACCTGGTGCAGTCGGAGCGA AGTCAGAAACCAAGGTGCCTCCGTTAAAG TGAGTTGCAAAGTCTCTGGATAACACTCTG ACCGAGCTCTATGCACTGGTCCGGCA GGCCCCGGCAAGGGATTGGAAATGGATGG GCGGGTTCGATCCTGAGGACGGAGAGACT ATCTACGCTAAAAATTCCAGGGACGAGT GACTGTGACCGAAGACACTAGTACCGACA CTGCCTACATGGAACCTTCCCTCTGCGA TCAGAAGATAACCGCAGTGTACTACTGTGC TACTGAATCTAGGGGATTGGATGGCCT ACTTCGATTACTGGGTCAAGGGAACTCTG GTGACTGTCTCCAGCGGTGGAGGTGGCAG CGGTGGTGGCGGAAGCGGGGGGGCGGCT CTGATATTCAAGTGAATCAACTCCCTCT TCTCTGTCGCTCCGTGGCGATAGAGT GACCATTAATTGTAGGGCGTCCCAGTCAA TCTCCAGTTATTGAAATTGGTATCAGCAG AAGCCCGGAAAGCACCTAACGCTGGTAT CAGCGGGGCTCTAGCCTGAAGAGTGGGG TACCTTCACGGTTCAAGCGGAAGCGGAAGC GGAACCGATTTCACCCCTGACTATCAGCAG CCTGCCACCTGAGGACTTGCACCTTACT ACTGCCAACAGTCATACAGCACTCCGATC ACTTCGGCCAGGGACCCGGCTCGAAAT CAAGCGCGTCTGCTTGGACAATGAGA AGTCAAACGGCACCATCATACATGTTAAA GGTAAACATCTGTGCTCCCGCTGTT CCCCGGCCCTTCAACCGTCTGGGTT TGGTGGTGGTCGGAGGCGTACTCGCTTGC TATAGTCTGCTGGTAACCTGTCGCTTCAT CATCTTTGGGTGAGATCCAAAAGAACCC GCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATG ACTCCACGCCGCTGGCCCCACAAGGAA ACACTACCACCTTACGCACACCTAGAG ATTTCGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAG TTTCCAGATCTGCAGATGCACCGCGTA TCAGCAGGGCAGAACCAACTGTATAACG AGCTAACCTGGGACGCAGGGAAAGAGTAT GACGTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGA CCCTGAGATGGTGGCAAACCAAGACGAA AAAACCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAG CTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCTA TTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGA GAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGAC CAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATAC TTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGC CACCTAGG	203	QVQLVQSGAEVKKPG SVKVSCKVSGYTLTEL SMHWVRQAPGKLEWM GGFDPEDGETIYAQKF QGRVTEDTSTDAY MELSSLRSEDTAVYYC ATESRGIGWPYFDYWG QGTLVTVSSGGGGSGG GGGGGGSDIQMTQSF SSLSASVGDRVITICR ASQSISSYLNWYQQKP GKAPKLLISGASSLKS GVPSRFSGSGSTDF LTISSLPPEFDATYYC QOSYSTPITFGQGTRL EIKRAAALDNEKSNGT IIHVVKGKHLCPSPLFF GPSKPFWLVVVGGVL ACYSLLVTVAFIIFWV RSKRSRLLHSYDMNMT PRRPGPTRKHYQPYAP PRDFAAYRSRVKFSRS ADAPAYQQQNQLYNE LNLRREYDVLDKRR GRDPEMGGKPRRNPNQ EGLYNELQKDRMAEAY SEIGMKGERRRGKGHD GLYQGLSTATKDTYDA LHMQALPPR	204	10
(CAR3.2) Clone 20C5.1 CHD CAR DNA HxL	ATGGCACTCCCCGTAAC TGCTCTGCTGCT GCCGTTGGCATTGCTCTGCACGCCGCAC GCCCGCAGGTGAGCTTGTCAGAGCGGG GCCGAGGTGAAGAAGGCCGGGCCAGCGT CAAAGTGTCTGTAAGGTCAAGCGGGTTACA CCCTCACCGAGCTGAGCATGCACTGGTA CGGCAGGCTCCGGCAAAGGTCTTGAGTG GATGGGTGGATTGATCCAGAAGATGGAG AGACTATCTACGCCAGAAGTCCAGGGC	205	MALPVTALLLPLALL HAARPQVQLVQSGAEV KKPGASVKVSCKVSGY TLTELSMHWRQAPGK GLEWMGGFDPEDGETI YAQKFQGRVTVDTS TDTAYMELSSLRSEDT AVYYCATESRGIWPy FDYWGQGTIVSSGG	206	20
					30
					40

【表2-36】

	CGGGTCACCGTAACAGAACGACACCTCAAC TGACACCGCTTACATGGAGCTGAGTTCAC TGCCTCGAGGACACGGCCGTATTAT TGTGCCACCGAGAGCCGGAATCGGATG GCCTTACTTCGACTACTGGGGACAGGGTA CACTTGTACAGTATCATCGGGGGTGGC GGCTCTGGTGGGGCGGCTCCGGAGGGGG TGGATCAGATATCAAATGACTCAAAGTC CAAGTCCCTGTCGCTCAGTCGGAGAT AGAGTACCCATAACCTGCAGGGCAAGTCA GTCCATCTCCTCTATCTGAATGGTACC AACAGAAACCTGAAAGGCCTAAGCTC CTGATCTCGGAGCCTCATCTTGAAATC CGGTGTCCTCATCGCTTCAGTGGCTCTG GAAGCGGTACAGATTTACTTGACCTT AGCAGCCTCCACCGGAAGACTTGTAC ATATTACTGCAGCAGTCTTACTCAACCC CAATCACCTTGGGCAAGGCACCAACTC GAAATAAAAGAGCAGCTGCTATCGAGGT TATGTACCCACGCCGTACTGGATAACG AAAAAAGCAATGGGACCATCATTATGTG AAGGGTAAGCACCTTGCCCTAGCCCCACT GTTCTGGCCCAGTAACCCCTTTGGG TACTTGTGGTCGGCGGGGTGCTGGCC TGCTACTCACTCTGGTACCGTCGCATT CATCATCTTTGGGTGAGATCCAAAAGAA GCCGCCTGCTCCATAGCGATACATGAAT ATGACTCCACGCCGCCCCCTGGCCCCAACG GAAACACTACCGCCTACGCACCACCTA GAGATTTCGCTGCCTATCGGAGCAGGGTG AAGTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAAGC GTATCAGCAGGCCAGAACCAACTGTATA ACGAGCTAACCTGGGACGCAGGGAAAGAG TATGACGTTTGGACAAGCGCAGAGGAGC GGACCCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGAC GAAAAAAACCCCCAGGGAGGGCTCTATAAT GAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGC CTATTCTGAATAGGCATGAAGGAGAGC GGAGAAGGGAAAAGGGCACGACGGTTTG TACCAAGGACTCAGCACTGCTACGAAGGA TACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCC TGCCACCTAGGTAA		GGSGGGGGGGSDIQ MTQSPSSLSASVGDRV TITCRASQSISSYLNW YQQKPGKAPKLISGA SSLKSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISLPPEDF ATYYCQQSYSTPITFG QGTRLEIKRAAAIEVM YPPPYLNEKSNGTII HVKGKHLCPSPPLFPGP SKPFWVLVVVGGVLAC YSLLVTVAIFIIFWVRS KRSRLLHSYDMNMPFR RPGPTRKHYPYAPPR DFAAYRSRVKFSRSAD APAYQQQNQLYNELN LGRREYDVLDKRRGR DPEMGGKPRRKNPQEG LYNELQDKMAEAYSE IGMKGERRRGKGDGL YQGLSTATKDTYDALH MQALPPR		10
(CAR3.2) Clone 20C.1 CHD CAR DNA HxL	CAGGTGCAGCTTGTGCAGAGCGGGGCCGA GGTGAAGAACGCCGGGCCAGCGTCAAAG TGTCTGTAAAGGTCAAGCGGTACACCCCTC ACCGAGCTGAGGATGCAGTGGTACGGCA GGCTCCCGGCAAGGTCTTGAGTGGATGG GTGGATTTGATCCAGAAGATGGAGAGACT ATCTACGCCAGAACAGTCCAGGGCCGGT CACCGTAACAGAACACCTCAACTGACA CCGCTTACATGGAGCTGAGTCAGTCAGTCGG TCCGAGGACACGCCGTGTATTATTGTGC CACCGAGAGCCGGAAATCGGATGGCCTT ACTTCGACTACTGGGGACAGGGTACACTT GTTACAGTATCATCCGGGGTGGCGGCTC TGGTGGGGCGGCTCCGGAGGGGGTGGAT CAGATATCAAATGACTCAAAGTCCAAGT TCCCTGTCGCTCAGTCGGAGATAGGT CACCATACCTGCAGGGCAAGTCAGTCCA	207	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSKVSGYTLTEL SMHWVRQAPGKGLEWM GGFDPEDGETIYAQKF QGRVTVTEDTSTDAY MELSSLRSEDTAVYC ATESRGIGWPYFDYWG QGTLVTVSSGGGGSGG GGSGGGGSIDIQMTQSP SSLSASVGDRVTTITCR ASQSISSYLNWYQKPF GKAPKLISGASSLKS GVPSRFSGSGSGTDF LTISLPPEDFATYYC QQSYSTPITFGQGTRL EIKRAAAIEVMYPPP LDNEKSNGTIIHVKGK	208	20
					30

【表 2 - 37】

	TCTCCTCCTATCTGAACCTGGTACCAACAG AAACCTGGAAAGGCGCTAACGCTCCTGAT CTCCGGAGCCTCATCTTGAAATCCGGTG TCCCCTCTCGCTTCAGTGGCTCTGGAGC GGTACAGATTTACTTGACCATTAGCAG CCTCCCACCGGAAGACTTGTACATATT ACTGCCAGCAGTCTACTCAACCCCAATC ACCTTCGGGCAAGGCACCAGACTCGAAAT AAAAAGAGCAGCTGCTATCGAGGTTATGT ACCCACCGCGTACTTGGATAACGAAAAA AGCAATGGGACCATCATTGATGTGAAGGG TAAGCACCTTGCCTAGCCACTGTTTC CTGGCCCGAGTAACCCCTTTGGGTACTT GTGGTCGTCGGCGCGTGTGGCTGCTA CTCACTCCTGGTACCGTCGCATTGATCA TCTTTGGGTGAGATCCAAAAGAAGCCGC CTGCTCATAGCGATTACATGAATATGAC TCCACGCCCTGGCCCCACAAGGAAAC ACTACCAGCCTTACGCACCCACTAGAGAT TTCGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTT TTCAGATCTGAGATGCACCGCGTATC AGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAG CTCAACCTGGGACGCGAGGGAAAGAGTATGA CGTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACC CTGAGATGGGTGCAAACCAAGACGAAAA AACCCCGAGGAGGGTCTCTATAATGAGCT GCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATT CTGAAATAGGCATGAAAGGAGGCGGAGA AGGGAAAAGGGCACGACGGTTGTACCA GGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTT ATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCA CCTAGG		HLCPSPLTPGPSKPFW VLVVVGGVLACYSLLV TVAFIIIFWVRSKRSRL LHSYDMNMTPRRGPT RKHYQPYAPPRDFAAY RSRVKFSRSADAPAYQ QGQNOLYNELNLGRRE EYDVLDKRRGRDPFEMG GKPRRKNPQEGLYNEL QDKMAEAYSEIGMKG ERRRGKGHDGLYQGLS TATKDTYDALHMQALF PR		10
(CAR3.3) Clone 20C5.1 CD8 CAR DNA HxL	ATGGCACTCCCCGTAAC TGCTCTGCTGCT GCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGAC GCCCGCAGGTGCA GTTGGT GCAAAGCGGC GCAGAAGTTAACAAACCTGGGCGTCA GT TAAGGTGCTTGCAAAGTATCTGGCTATA CCCTCACTGAGCTGTCATGCATTGGT AGGCAGGCTCTGGAAAGGGGCTCGAATG GATGGGAGGATTGACCCCTGAAGACGGAG AGACCATCTACGCCAGAAATTCCAGGGT AGAGTAACAGTGACTGAGGACACTAGCAC TGACACAGCGTACATGGAGCTGAGTTCTC TGAGAAGTGAGGACACAGCGTTACTAC TGCCTACCGAGTCCAGAGGTATTGGCTG GCCATACTTCGACTATTGGGGTCAGGGCA CCCTGGTTACAGTGAGTTAGGAGGCGGG GGCTCTGGGGGGCGGTTCCGGAGGGGG GGGCTCAGATATACAGATGACGCGAGTC CATCAAGTCTCTCAGCCAGCGTGGGAGAT CGCGTGA CT ATTACTTGCCCGCCAGCCA GAGTATTAGCTCTATCTGAATTGGTACC AGCAAAAGCCCCGAAGGCCCTAACGTT CTGATTCTGGCGCCTCTTGAAGTC AGGTGTGCCAACGAGATTAGGGGCTG GAAGTGGCACTGACTTTACACTACTATC TCCAGCCTGCCAGAGGATTTGCCAC ATATTACTGTCAAGCTACTCTACTC CAATCACTTCCAGGGCACAAGATTG	209	MALPV TALLPLALL HAARPQVQLVQSGAEV KKPGASVKVSCKVSGY TLTELSMHWVRQAPGK GLEWMGGFDPEGETI YAQKFQGRVTVTEDTS TDTAYMELSSLRSEDT AVYYCATESRGICWPY FDYWGQGT LTVSSGG GGSGGGGGGGSDIQ MTQSPSSLSASVGDRV TITCRASQSISSYLNW YQQKPGKAPKLLISGA SSLKSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISLPPEDF ATYYCQQSYSTPITFG QGTRLEIKRAALSNS IMYFSHFVPVFLPAKF TTTPAPRPPTPAFTIA SQPLSLRPEACRFAAG GAVHTRGLDFACDIYI WAPLAGTCGVLLL SLV ITLYCNHRNRSKRSRL LHSYDMNMTPRRGPT RKHYQPYAPPRDFAAY RSRVKFSRSADAPAYQ QGQNOLYNELNLGRRE	210	20

40

30

10

50

【表 2 - 3 8】

	GAGATTAAGAGGGCTGCCGACTTTCAAA TTCCATCATGTATTCAGCCATTGTGC CTGTTTCTCCGCCAACCTACAACC ACTCCCAGCCCCACGCCACTCTCCGC CCCTACCATGCCCTCCAGCTCTGTCTC TTAGACCTGAGGCTTGTAGACCTGTGCC GGGGAGCCGTGACACTCGGGTCTGG CTTCGCCTGCGACATCTATCTGGGCC CTCTGGCCGGCACCTGCCGTTCTCCTT CTCTCACTCGTAATCACACTTATTGAA TCACAGGAACAGATCCAAAAGAAGCCGCC TGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACT CCACGCCGCCCTGGCCCACAAGGAAACA CTACCAGCCTTACGCCACCTAGAGATT TCGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTT TCCAGATCTGCAGATGCACCGCGTATCA GCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGC TCAACCTGGGACGAGGGAAAGGTATGAC GTTTGGACAAGCCAGAGGACGGGACCC TGAGATGGGTGCAAACCAAGACGAAAAAA ACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTG CAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATT TGAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAA GGGGAAAAGGGCACGACGGTTGTACCAAG GGACTCAGCACTGCTACGAAGGACTTTA TGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCAC CTAGGTA (CAR3.3) Clone 20C5.1 CD8 CAR DNA HxL		EYDVLDKRRGRDPEMG GKPRRKNPQEGLYNEL QKDKEAYSEIGMKKG ERRRGKGHDGLYQGLS TATKDTYDALHMQALP PR	
211	CAGGTGCAGTTGGTCAAAGCGCGCAGA AGTTAAGAAACCTGGGCGTCAGTTAAGG TGTCTGCAAAGTATCTGGCTATACCTCTC ACTGAGCTGTCCATGCATTGGTAAGGCA GGCTCCTGAAAGGGCTGAATGGATGG GAGGAGTTGACCCCTGAAGACGGAGAGACC ATCTACGCCAGAAATTCCAGGGTAGAGT AACAGTGAATGAGGACACTAGCACTGACA CAGCGTACATGGACTGAGTCTCTGAGA AGTGAGGACACAGCGTTACTACTGCGC TACCGAGTCCAGAGGTATTGGCTGCCAT ACTCGACTATTGGGTCAAGGGCACCTCTG GTTACAGTGAGTTCAAGGAGGGGGGCTC TGGGGGGGGCGGTTCCGGAGGGGGGGCT CAGATATAACAGTGACGCAGAGTCCATCA AGTCTCTCAGCCAGCGTGGGAGATCGCGT GACTATTACTTGGCGGCCAGCCAGAGTA TTAGCTCTATCTGAATTGGTACCGAA AAGCCCGGGAAAGGCCCTAACGCTTCTGAT TTCTGGCGCCTCTCTTGAAGTCAGGTG TGCCAAGCAGATTAGCGGTCTGGAAGT GGCACTGACTTTACACTTACTATCTCCAG CCTGCCCGCAGAGGATTTGCCACATATT ACTGTCAGCAAAGCTACTCTACTCCAACTC ACTTCCGGCCAGGGCACAAGATTGGAGAT TAAGAGGGCTGCCGACTTCTAAATTCCA TCATGTATTTCAAGCATTGGCTCTGCTGTT TTCTTCCGCCAACCTACAACCACTCC CGCCCCACGCCACCTACTCCGCCCTA CCATTGCCCTCCAGCCTCTGCTCTTGA CTGAGGCTTGTAGACCTGCTGCCGG AGCCGTGCACACTCGCGGCTGGACTTCG	QVQLVQSGAEVKKPG SVKVSKVSGYTLTEL SMHWVRQAPGKGLEWM GGFDPEDGETIYAQKF QGRVTVTEDTSTDAY MELSSLRSEDTAVYYC ATESRGIGWPYFDYWG QGTLVTVSSGGGSGG GGSGGGSDIQMTQSP SSLSASVGDRVITCR ASQSISYYLNWYQQKP GKAPKLLISGASSLKS GVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLPPEDFATYYC QOSYSTPITFQGQTRL EIKRAAALSNSIMYFS HFVPVFLPAKTTTPA PRPPTPAPIIASQPLS LRPEACRPAAGGA VHTRGLDFACDIYIWPLA GTCGVLLSLVITYC NHRNRSKRSRLLHS MNMTPRPGPTRHYQ PYAPPDRFAAYRSRVK FSRSADAPAYQQQONQ LYNELNLRREEYDVL DKRRGRDPEMGKPR KNPQEGLYNELQDKM AEAYSEIGMKGERRG KGHDGLYQGLSTATKD TYDALHMQALP PR	212	10
				30

【表 2 - 39】

	CCTGCGACATCTATATCTGGGCCCTCTG GCCGGCACCTGGCGTTCTCCTTCTCTC ACTCGTAATCACACTCTATTGCAATACA GGAACAGATCCAAAAGAAGCCGCCTGCTC CATAGCATTACATGAATATGACTCCACG CCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACC AGCCTACGCACCACCTAGAGATTCGCT GCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTCAG ATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGG GCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTAAC CTGGGACGAGGAAGAGTATGACGTTT GGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCCTGAGA TGGTGGCAAACCAAGACGAAAAACCCC CAGGAGGGTCTATAATGAGCTGCAGAA GGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAA TAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGA AAAGGGCACGACGGTTGTACCAAGGGACT CAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACG CTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGG			
(CAR4.1) Clone 20C5.2 THD CAR DNA HxL	ATGGCACTCCCGTAACTGCTCTGCTGCT GCCGTTGGCATTGCTCTGCAACGGCAC GCCCGCAGGTCCAGTTGGTCGAAAGTGGC GGTGGTGTAGTCAGCGGGGGCGCAGTTT GAGGCTTTCTCTGCGGCTTCAGGCTTTA CTTTTCCAGCTATGGAATGCACTGGTG CGGCAGGCCCCGGCAAAGGACTTGAGTG GGTGGCGTCATTCTTATGACGGATCAG ATAAGTACTACCTGGACAGCGTCAAGGC AGATTCAACCATCTCTAGGGACAACAGTAA AAATAGACTCTACCTCCAGATGAATAGCC TCAGAGCTGAAGACACGGCCGCTACTAT TGTGCTCGGGAGCGGTATAGTGGCAGAGA CTACTGGGGCAAGGGCACACTCGTTACAG TGAGTAGCGGGGGAGGGAGGGAGTGGGGC GGTGGCTCCGGTGGAGGAGGTCTGAGAT TGTATGACCCAGAGTCCTGCGACCCCTCT CAGTCAGCCCCGGGAGCGCGCAACTTIG TCTTGCAGAGCTAGTCAGTCGTGTCCTC TCTCTGACATGGTACCGAGCAAAGCCCG GGCAGGCTCCGGCCTTTGATCTTGGG GCTCAACAGAGCCACTGGGATTCCCGC ACGATTCTCTGCTCCGGAGCGGTACTIG GTTCACCCCTGACGATTAGCAGTCTCCAG AGCAGGACTTCGCCGTATACTACTGCCA GCAGTACGATACTGGCATTCACCTTTG GACCAAGGACTAAAGTGGATTTAAGGCC GCCGCCGCTCTCGATAACGAAAAGTCAAA TGGCACCATAATCCACGTAAAGGCCAGC ACCTGTGCCCTCCCCGCTCTCCCGGA CCCAGTAAACCATTTGGGTGCTGGTTGT TGTGGGGGGCGTGTGGCTGCTATAGCC TTTGGTCACTGTAGCCTCATTATTTT TGGGTAGATCCAAAAGAAGCCGCGCTGCT CCATAGCGATTACATGAATATGACTCCAC GCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTAC CAGCCTACGCACCACCTAGAGATTCGCG TGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTCCA GATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAG GCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAA	213	MALPVTLALLPLALLL HAARPQVQLVESGGGV VQPGRSLRLSCAASGF TFSSYGMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDGSDKY YVDSVKGRFTISRDNS KNRLYLQMNLSRAEDT AVYYCARERYSGRKYW GQGTLVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSEIVMTQS PATLSVSPGERATLSC RASQSVSSLTWYQQK PGQAPRLIFGASTRA TGIPARFSGSGSGTGF TLTISSLQSEDFAVYY CQQYDTWPFTFGPGTK VDFKRAALDNEKSNG TIIHVKGKHLCPSPLF PGPSKPFWVLVVVGGV LACYSLLVTVAFIIFW VRSKRSRLLHSYMMNM TPRRPGPTRKHYQPYA PPRDFAAYRSRVKFSR SADAPAYQQGQNQLYN ELNLGRREYDVLDKR RGRDPEMGGKPRRKNP QEGLYNELQKDMAEA YSEIGMKGERRRGKGH DGLYQGLSTATKDTYD ALHMQALPPR	214
				10
				20
				30
				40

【表 2 - 40】

	CCTGGGACGCAGGGAAAGAGTATGACGTTT TGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCCTGAG ATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCC CCAGGAGGTCTCTATAATGAGCTGCAGA AGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAA ATAGGCATGAAGGGAGAGCGGAGAAGGGG AAAAGGGCACGACGGTTTGACCAAGGGAC TCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGAC GCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAG GTAA			
(CAR4.1) Clone 20C5.2 THD CAR DNA HxL	CAGGTCCAGTTGGTCGAAAGTGGCGGTGG TGTAGTGCAGCCGGGCGCAGTTGAGGC TTCTCTGTGCGGTTTCAGGCTTACTTTT TCCAGCTATGGAATGCACTGGGTGCGGCA GGCCCCCGGAAAGGACTTGAGTGGGTGG CCGTCTTTTATGACGGATCAGATAAG TACTACGTGGACAGCGTCAAGGGCAGATT CACCACCTCTAGGGACAACAGTAAAATA GACTCTACCTCCAGATGAATAGCCTCAGA GCTGAAGACACGGCCGTCTACTATTGTGC TCGGGAGCGGTATAGTGGCAGAGACTACT GGGGCAGGGCACACTCGTTACAGTGAGT AGCGCGGAGGGAGTGAGTGGGGCGGTGG CTCCGGTGGAGGGTTCTGAGATTGTTA TGACCCAGAGTCCTGCGACCCCTCTCAGTC AGCCCCGGGAGCGCGCAACTTGTCTTG CAGAGCTAGTCAGTCCGTGTCCTCTCTTC TGACATGGTACAGCAAAGCCCAGGAG GCTCCGCGCCTTGTGATCTTGGGGCTTC AAACAGAGCCACTGGGATCCCGCACGAT TCTCTGGCTCCGGGAGCGGTACTGGTTTC ACCTGACGATTAGCAGTCTCCAGAGCGA GGACTTCGCGCTATACTACTGCCAGCGT ACGATACTGGCCATTCACTTTGGACCA GGGACTAAAGTGGATTAAAGCGCGCCGC CGCTCTCGATAACGAAAGTCAAATGGCA CCATAATCCACGTCAAAGGCAAGCACCTG TGCCCTTCCCGCTCTCCCGGACCCAG TAAACCATTTGGGTGCTGGTTGTGG GGGGCGTGTGGCTGCTATAGCTTTTG GTCACTGTAGCTTCATTATTTTG CAGATCAAAGAAGCGCGCTGCTCCATA GCGATTACATGAATATGACTCCACGCC CCTGGCCCCACAAGAACACTACCAGCC TTACCGCACCACTAGAGATTGCTGCTGCCT ATCGGAGCAGGGTGAAGTTTCCAGATCT GCAGATGCACCGCGTATCAGCAGGGCCA GAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGG GAGCGAGGGAAAGAGTATGACGTTTGAC AAGCGCAGAGGACGGGACCCCTGAGATGG TGGCAAACCAAGACGAAAAACCCAGG AGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGAT AAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGG CATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGAAAAG GGCACGACGGTTGTACCAAGGGACTCAGC ACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCT CCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGG	215	QVQLVESGGVVQPGR SLRLSCAASGFTFSSY GMHWVRQAPGKGLEWV AVISYDGSDKYYVDSV KGRFTISRDN SKNRLY LQMNSLRAEDTAVYYC ARERYSGRDYWGQGTL VTVSSGGGSGGGGSG GGGSEIVMTQS P A L S VSPGERATLSCRASQS VSSL LT WYQQKPGQAP RLLIFGASTRATGIP A RFSGSGSGTGF T L I S SLQSEDFAVYYC Q Q Y D TWPFTFGPGTKVDFKR AAALDNEKSNGTIIHV KGKHLCPSPFLPGPSK PFWVLVVVGVLACYS LLVTVAFII F W V R S K R S R L L H S D Y M N M T P R R P G P T R K H Y Q P Y A P P R D F A A Y R S R V K F S R S A D A P A Y Q Q G Q N Q L Y N E L N L G R R E E Y D V L D K R R G R D P E M G G K P R R K N P Q E G L Y N E L Q K D K M A E A Y S E I G M K G E R R R G K G H D G L Y Q G L S T A T K D T Y D A L H M Q A L P P R	216
(CAR4.2) Clone	ATGGCACTCCCCGTAACTGCTCTGCT GCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCAC	217	MALPV TALLPLALL HAARPQVQLVESGGV	218

10

20

30

40

50

【表2-41】

20C5.2 CHD CAR DNA HxL	GCCCCGAGGTGCAGCTCGTGGAGTCTGGC GGCGCGTGGTCCAGCCGGCGGTCCCT GCGCCTGTCCTGCGCCGCCAGCGGGTTA CTTTTCCTCTACGGCATGCACTGGGTG CGCAGGCTCCCGCAAGGGCTCGAGTG GGTCGCCGTGATCTCATACGATGGTCAG ACAATACTATGTCGATTCTGTTAAAGGG CGGTTACCATTCAGAGATAACTCTAA GAATAGGCTGTATTGAGATGAACAGCC TGAGGGCTGAAGATAACCGCAGTGTACTAT TGGCCTAGGGAGCGGTATAGTGGCCGCA TTACTGGGACAGGGTACACTGGTGACCG TGAGCTCTGGGGTGGCGGAAGCGGGGGT GGCGGAAGCGCCGGAGGGGTAGTGAAT TGTGATGACCCAGTCTCCGGTACACTTT CAGTCCTCCCTGGGGAGAGAGCTACACTG TCATGCAGAGCGTCCGACTCCGTCTCTC TCTCCTTACCTGGTATCAGCAGAACGCCG GCCAGGCTCTCGACTGCTGTTGGT GCCTCCACAAGGGCGACGGGATTCCAGC CCGTTCTCAGGTTCTGGAGCGGAACCTG GTTCACTTGAACAATCAGTCAGTGAG TCAGAGGATTCGCGCTGTACTACTGCCA GCAATACGACACATGGCATTCACTTTCG GACCCGGTACCAAAGTCGATTCAAGAGA GCCGCAGGCTCGAGGTTATGTAACCCACC ACCATATCTGGACAATGAAAAAGCAATG GAACCATATTCACTGTGAAGGGTAAACAC CTCTGCCCTAGCCCCTTCCCTGGCCC ATCAAAGCCCTCTGGGTCTGGT TGGGGGTGTGCTGGCCTGTTACAGCCTT CTGGTGACGGTTGCTTCAATTCTTCTG GGTAGATCCAAAAGAAGCCGCTGCTCC ATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGC CGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCA GCCTTACGCACACCTAGAGATTTCGCTG CCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTCCAGA TCTGCAGATGCACCACTGATACAGAGCTCAACC TGGGACGCAGGGAGAGTATGACGTTTG GACAAGCGCAGAGGACGGGACCCCTGAGAT GGTGGCAAACCAAGACGAAAAACCCCC AGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAG GATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAAT AGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAA AAGGGCACGACGGTTGTACCCAGGGACTC AGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGC TCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGGT AA	219	VQVLVESGGVVQPGR SLRLSCAASGFTFSSY GMHWVRQAPGKGLEWV AVISYDGSDKYYVDSV KGRFTISRDNSKNRLY LOMNSLRAEDTAVYYC ARERYSGRDYWGQGTL VTVSSGGGGSGGGGGSG GGGSEIVMTQS PATLS VSPGERATLSCRASQS	10 20 30 40
(CAR4.2) Clone 20C5.2 CHD CAR DNA HxL	CAGGTGCAGCTCGTGGAGTCTGGCGCG CGTGGTCCAGCCGGCGGTCCCTGCGCC TGTCTCTGCGCCGCCAGCGGGTTACTTTT TCCCTCTACGGCATGCACTGGGTGCGCCA GGCTCCCGCAAGGGCTCGAGTGGGT CCGTGATCTCATACGATGGGTAGACAAA TACTATGTCGATTCTGTTAAAGGGCGGTT TACCATTTCAAGAGATAACTCTAAGAATA GGCTGTATTGAGATGAACAGCCTGAGG GCTGAAGATAACCGCAGTGTACTATTGCGC			

【表 2 - 4 2】

	TAGGGAGCGGTATAGTGGCCCGGATTACT GGGGACAGGGTACACTGGTGACCGTGAGC TCTGGGGGTGGCGGAAGCGGGGGTGGCGG AAGCGCGGAGGGGGTAGTGAATTGTGA TGACCCAGTCCTCGGCTACACTTCAGTC TCCCCTGGGAGAGAGCTACACTGTCATG CAGAGCGTCCAGTCCGTCTTCTCTCC TTACCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAG GCTCTCGACTGCTGATCTCGGTGCCCTC CACAAAGGGCAGCGGATTCCAGCCCCCT TCTCAGGTTCTGGGAGCGGAAGTGGTTTC ACTTTGACAATCAGTCAGTCAGTCAGA GGATTTCGCCGTGACTACTGCCAGCAAT ACGACACATGGCATTCACTTCGGACCC GGTACCAAAGTCGATTCAAGAGAGGCCGC GGCATCGAGGTTATGTACCCACCACCAT ATCTGGACAATGAAAAAAGCAATGGAACC ATTATCCATGTGAAAGGGTAACACCTCTG CCCTAGCCCCACTTTCCCTGGCCATCAA AGCCCTTCTGGGCTTGGTGGTCTGGGG GGTGTGCTGGCTGTTACAGCCTTCTGGT GACGGTTGCTTCATTATCTCTGGGTTA GATCCAAAAGAACGCCGCTGCTCCATAGC GATTACATGAATATGACTCACGCCGCC TGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTT ACGCACCACCTAGAGATTCGCTGCCAT CGGAGCAGGGTAGAGTTCCAGATCTGC AGATGCACCAAGCGTATCAGCAGGGCAGA ACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGA CGCAGGAAAGACTATGACGTTTGGACAA GCGCAGAGGACGGGACCCCTGAGATGGGTG GCAAACCAAGACGAAAAACCCCAGGAG GGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAA GATGGCTGAAGCTTATCTGAAATAGGCA TGAAAGGAGACGGGAGAAGGGGAAAAGGG CACGACGGTTGTACCAAGGGACTCAGCAC TGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCC ACATGCAAGCCCTGCCACCTAGG		VSSLLTWYQQKPGQAF RLLIFGASTRATGIP RFSGSGSGTGFITLIS SLQSEDFAVYYCQYD TWPFTFGPGTKVDFKR AAAIEVMYPPPYLDNE KSNGTIIHVKGKHLCP SPLFPGPSKPFWVLVV VGGVLACYSSLVTVAF IIFWVRSKRSRLLHSD YMNMTPRRPGPTRKHY QPYAPPRDFAAYRSRV KFSRSADAPAYQQQON QLYNELNLGRREYDV LDKRRGRDPEMGGKPR RKNPQEGLYNELQDK MAEAYSEIGMKGERR GKGDGLYQGLSTATK DTYDALHMQALPPR	
(CAR4.3) Clone 20C5.2 CD8 CAR DNA HxL	ATGGCACTCCCCGTAACTGCTCTGCTGCT GCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGAC GCCCGCAGGTGCAAGTGGTGAATCAGGA GGGGGTGTGGTGAACCCGGTCGGTCACT GCGCCTCAGTTGCTGCTCCGGGTTTA CTTCAGCTCATATGGGATGCACTGGGTA CGGCAGGCTCAGGTAAGGGCTTGGGATG GGTGGCGGTGATCAGCTATGACGGCTCTG ACAAATATTATGTTGACTCCGTGAAAGGC AGATTCAACCATCAGTCGAGACAACACTAAA GAATAGACTCTACTTGCAGATGAATAGCC TCCGGCCGAAGATACTGCAGTCTATTAT TGGCCCGGGAGCGTACAGTGGAGAGA CTATTGGGGCAAGGAACCTTGTACAG TCTCATCTGGGGCGGGCAGCGGGTGG GGCGGATCTGGGGGGGGCGGAGCGAAT CGTTATGACTCAGACTCCTCCACACTGA GCCTTAGCCCTGGTGGAGAGAGCAACACTT AGCTGCAGAGCTAGTCAGAGTGTGTTCCAG TCTTTGACATGGTACCAACAGAAGCCCG GTCAAGCTCCACGACTGCTCATCTCGGT	221	MALPVTALLLPLALL HAARPVQLVESGGGV VQPGRSLRLSCAASGF TFSSYGMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDGSDKY YVDSVKGRFTISRDNS KNRLYLQMNSLRAEDT AVYYCARERYSGRDYIW GQGTLTVSSGGGGSG GGGSGGGSEIVMTQS PATLSVSPGERATLSC RASQSVSSLTWYQQK PGQAPRLLIFGASTRA TGIPARFSGSGSGTGF TLTISSLQSEDFAVYY CQQYDTWPFTFGPGTK VDFKRAALSNSIMYF SHFVPVFLPAKPTTP APRPPTPAPTIASQPL SLRPEACRPAAGGAVH TRGLDFACDIYIWAPL	222
				10 20 30 40

【表 2 - 4 3】

	GCATCCACCCGGCAACC GGATA CCCGC CCGGTTTCCGGTTCTGGAAAGTGGCACAG GATTACGCTCACCATTTCTCTGCAG TCTGAAGACTTGGCGTGATTACTGCCA GCAGTACGATA CCTGGCCCTTACCTTG GCC CAGGTACTAAAGTGGATTAAACGA GCTGCTGCACTTCCAATAGTATTATGTA CTTTACACATTTGTGCCGTGTTCCCTGC CTGCGAAGCCTACGACAACCCAGCCCCT AGGCCGCCACACCGGCCCAACTATTGC CTCCAGCCATTGTCTGAGACCCGAAG CTTGAGACCTGCTGCCGTGGAGGCCGTT CACACCGAGGGATTGGATTTCGCATGTGA CATTACATCTGGCCCTTGGCCGAA CTGCGGTGTGCTGCTGTCACTCGTG ATTACACTTACTGCAACCACCGAACAG ATCCAAAAGAACGCCCTGCCTCATAGCG ATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCT GGCCCCAACAGAACACTACCAGCCTTA CGCACCCACTAGAGATTCGCTGCCATAC GGAGCAGGGTGAAGTTTCAGATCTGCA GATGCACCAGCTATCAGCAGGGCCAGAA CCA ACTGTATAACGAGCTAACCTGGAC GCAGGGAAAGAGTATGACGTTGGACAAG CGCAGAGGACGGGACCCCTGAGATGGGTGG CAAACCAAGACGAAAAACCCCCAGGAGG GTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAG ATGGCTGAAGCTTCTGAAATAGGCAT GAAAGGAGAGCGGAGAAGGGAAAAGGC ACGACGGTTGTACCGAGGACTCAGCACT GCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCA CATGCAAGCCCTGCCACCTAGGTAA		AGTCGVLLLSLVITLY CNHRNRSKRSRLLHSD YMNMTPRPGPTRKHY QPYAPPRDFAAYRSRV KFSRSADAPAYQQQN QLYNELNLGRREYDV LDKRRGRDPEMGGKPR RKNPQEGLYNELKDK MAEAYSEIGMKGERR GKGHDGLYQGLSTATK DTYDALHMQALPPR		10
(CAR4.3) Clone 20C5.2 CD8 CAR DNA HxL	CAGGTGCAGTTGGTTGAATCAGGAGGGGG TGTGGTGCAACCCGGTCGGTCACTGCGCC TCAGTTGTGCTGCTCCGGGTTACTTTC AGCTCATATGGATGCACTGGGTACGGCA GGCTCCAGTAAAGGCTTGGATGGGTGG CGGTGATCAGCTATGACGGCTCTGACAAA TATTATGTGGACTCCGTGAAAGGAGATT CACCATCAGTCAGACAACTCAAAGAATA GACTCTACTTGCAGATGAATAGCCTCCGG GCCGAAGACTGCAGTCTATTATTGCGC CCGGGAGCGCTACAGTGGAAAGAGACTATT GGGGGCAAGGAACTTGTACAGTCTCA TCTGGCGGCCGGCAGCGGTGGGGCGG ATCTGGCGGGGGCGCGCAGCAAATCGTA TGACTCAGACTCCGTGCCACACTGAGCGTT AGCCCTGGTGAGAGGCAACACTTAGCTG CAGAGCTAGTCAGAGTGTTCAGTCTTT TGACATGGTACCAACAGAAGCCGGTCAA GCTCCACGACTGCTCATCTCGGTGATC CACCCGCGCAACCGGGATACCGCCCGGT TTTCCGGTTCTGGAAAGTGGCACAGGATT ACGCTCACCATTTCTCTGCAGTCTGA AGACCTTGCGGTATTACTGCCAGCAGT ACGATACCTGGCCCTTACCTTGGCCCA GGTACTAAAGTGGATTAAACGAGCTGC TGCACTTTCCAATAGTATTATGACTTTT CACATTTGTGCCGTGTTCTGCCTGCG	223	QVQLVESGGVVQPGR SLRLSCAASGFTFSSY GMHWVRQAPGKGLEWV AVISYDGSDKYYDSV KGRFTISRDNSKNRLY LQMNSLRAEDTAVYYC ARERYSGRDYWGQGTL VTVSSGGGSGGGGSG GGGSEIVMTOSPATLS VSPGERATLSCRASQS VSSLTWTYQQKPGQAF RLLIFGASTRATGIP RFSGSGSGTGFITIS SLQSEDFAVYYCQQYD TWPFTFGPGTKVDFKR AAALSNSIMYFHFVP VFLPAKPTTPAERP TPAPTIASQPLSLRPE ACRPAAGGAVHTRGLD FACDIYIWIAPLAGTCG VLLLSLVITLYCNHRN RSKRSRLLHSDYMMNT PRRPGPTRKHYQPYAP PRDFAAYRSRVKFSRS ADAPAYQQQNQLYNE LNLGRREYDVLDKRR GRDPEMGGKPRRNQ	224	20
					30

【表 2 - 4 4】

	AAGCCTACGACAACCCAGCCCCTAGGCC GCCACACCGCCCCAACTATTGCCTCCC AGCCATTGTCTGTGAGACCCGAAGCTTGC AGACCTGCTGGAGGCGCCGTTCACAC CCGAGGATTGGATTTGCCATGTGACATT ACATCTGGGCCCTTGCCGAAACCTGC GGTGTGCTGCTGTCACTCGTGATTAC ACTTACTGCAACCACCGAACAGATCCA AAAGAAGCCGCTGCTCCATAGCGATTAC ATGAATATGACTCCACGCCCTGGCCC CACAAGGAAACACTACCAGCCTAACGAC CACCTAGAGATTTCGCTGCCTATCGGAGC AGGGTGAAGTTCCAGATCTGCAGATGC ACCAGCTATCAGCAGGGCAGAACAAAC TGTATAACGACTAACCTGGGACGCAGG GAAGAGTATGACGTTTGGACAAGCGCAG AGGACGGGACCTGAGATGGTGGCAAAC CAAGACGAAAAACCCAGGAGGGTCTC TATAATGAGCTCAGAAGGATAAGATGGC TGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAG GAGAGCggGAGAGGGAAAAGGGCACGAC GGTTGTACCAAGGGACTCAGCACTGCTAC GAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGC AAGCCCTGCCACCTAGG		EGLYNELQKDKMAEAY SEIGMKGERRRGKGHD GLYQGLSTATKDTYDA LHMQALPPR		10
(CAR4.4) Clone 20C5.2 THD CAR DNA LxH	ATGGCACTCCCCGTAAC TGCTCTGCTGCT GCCGTTGGCATTGCTCCCTGACGCCGAC GCCCGGAGATTGTGATGACCCAGTCCCCT GCTACCCCTGTCCTCATGCCGGGCGAGAG AGCCACCTTGTCATGCCGGGCGAGCCAGT CCGTCACTTGTCATGCCGGGCGAGCCAGT CAAAACACAGGGCAGGCCGGCTTT GATTTTGGTCAAGCAGCACACGCCACTG GCATTCCAGCTAGGTTCTGGAAGTGG TCTGGGACAGGCTTCACTCTGACAATCAG TAGCCTGCAGAGTGAGGACTTGTGTT ACTACTGTCAACAGTACGACACCTGGCA TTCACATTGGCCCGGCACCAAGGTGA CTTCAAGAGGGCGGTGGAGGTTCAAGGTG GTGGCGGGTCAAGGCCGGTGGTCTCAG GTTCAACTGGTGAATCAGGTGGCGCGT TGTCCAACCGGGCGATCACCTGACTTT CCTGTGCTGCTCAGGTTACTTTTCA TCCTATGGGATGCACTGGGTCGGCAGGC TCCCGGAAAAGGACTCGAGTGGGTTGCAG TGATCTCTACGATGGCTCAGACAAGTAT TATGTGGACTCAGTCAGGGAGATTAC AATAAGCCGAGACAACCTCCAAAACCGGC TTTATCTCCAGATGAACAGCCTTAGAGCG GAAGATAACCGGGTATACTACTGTGCCCG CGAGAGGTATTCGGCAGAGACTACTGGG GACAGGGCACACTGGTACCGTGAGTTCT GCCGCAGCGCTCGATAACGAAAAGAGCAA CGGAACCATTATCCACGTTAAGGGCAAGC ACCTGTGCCCTAGCTCCCTCTTCCAGGA CCATCTAAACCCCTCTGGGTCTGGTAGT AGTTGGAGGGGTCTTGCATGTTACTCCC TTTGGTCACCGTGCCTCATTATTTTC TGGGTGAGATCCAAAAGAAGCCGCTGCT CCATAGCGATTACATGAATATGACTCCAC	225	MALPV TALLPLALLL HAARPEIVMTQS P A T L S V S P G E R A T L S C R A S Q S V S S L L T W Y Q Q K P G Q A P R L L I F G A S T R A T G I E A R F S G S G S G T G F T L T I S S L Q S E D F A V Y Y C Q Q Y D T W P F T F G P G T K V D F K R G G G G S G G G G S G G G S Q V Q L V E S G G G V V Q P G R S L R L S C A A S G F T F S S Y G M H W V R Q A P G K G L E W V A V I S Y D G S D K Y Y V D S V K G R F T I S R D N S K N R L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R E R Y S G R D Y W G Q G T L V T V S S A A L D N E K S N G T I I H V K G K H L C P S P L F P G P S K P F W V L V V V G G V L A C Y S L L V T V A F I I F W V R S K R S R L L H S D Y M N M T P R R P G P T R K H Y Q P Y A P P R D F A A Y R S R V K F S R S A D A P Y Q Q G Q N Q L Y N E L N L G R R E E Y D V L D K R R G R D P E M G G K P R R K N E Q E G L Y N E L Q K D K M A E A Y S E I G M K G E R R R G K G H D G L Y Q G L S T A T K D T Y D A L H M Q A L P P R	226	20
					30
					40

【表 2 - 45】

	GCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTAC CAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTCGC TGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTCCA GATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAG GGCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAA CCTGGGACGCAAGGAAGAGTATGACGTT TGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCCTGAG ATGGGTGGCAACCCAAGACGAAAAAACCC CCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGA AGGATAAGATGGCTGAAGCTATTCTGAA ATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGG AAAAGGGCACGCGGTTGTACCAAGGGAC TCAGCACTGCTACGAAGGATACTTGAC GCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAG GTAA				10
(CAR4.4) Clone 20C5.2 THD CAR DNA LxH	GAGATTGTGATGACCCAGTCCCCTGCTAC CCTGTCGTAGTCGGGGCGAGAGAGCCA CCTTGTATGCCGGGCCAGCCAGTCGTC AGCAGTCTCTGACTTGGTATCAGCAAA ACCAGGGCAGGCCACCGCGGGCTTTGATT TTGGTGCAGCACCGCCACTGGCATT CCAGCTAGGTTCTGGAAAGTGGATCTGG GACAGGCTTACACTGACAATCAGTAGCC TGCAGAGTGAGGACTTTGCTGTTACTAC TGTCAACAGTACGACACCTGCCATTAC ATTGGGGCCGGCACCAAGGTGACTTCA AGAGGGCGGTGGAGGTTAGGTGGTGGC GGGTCAAGCGGGTGGGTCAGGTTCA ACTGGTGGAACTAGGTGGCGCGTTGTCC AACCGGGGCGATCACTCGACTTCCCTGT GCTGCTCAGGTTTACTTTTATCCTTA TGGGATGCACTGGGTTGGCAGGCTCCCG GAAAAGGACTCGAGTGGGTTGCACTGATC TCTTACGATGGCTCAGACAAGTATTATGT GGACTCAGTCAGGGGAGATCACAATAA GCCGAGACAACCTCAAAACCGGCTTTAT CTCAGATGAAACAGCCTTAGAGCGGAAGA TACCGCGGTATACTACTGTGCCCCGAGA GGTATTCCGGCAGAGACTACTGGGACAG GGCACACTGGTACCGTGAGTTCTGCCGC AGCGCTCGATAACGAAAAGAGCAACGGAA CCATTATCCACGTTAAGGGCAAGCACCTG TGCCCCAGTCCCTCTTCCAGGACCATC TAAACCCCTGGGTTCTGGTAGTAGTTG GAGGGGTCTTCATGTTACTCCCTTTG GTACCGTCGCCCTCATTATTTCTGGGT GAGATCCAAAAGAAGCCGCCGCTCCATTA GCGATTACATGAATATGACTCCACGCC CCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCC TTACGCAACACTAGAGATTCTGCTGCC ATCGGAGCAGGGTGAAGTTTCCAGATCT GCAGATGCACCGCGTATCAGCAGGGCA GAACCAACTGTATAACGAGCTAACCTGG GACGCAGGGAGAGTATGACGTTTGGAC AAGCGCAGAGGACGGGACCCCTGAGATGGG TGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCCCAGG AGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGAT AAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGG CATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGAAAAG	227	EIVMTQSPTLSVSPG ERATLSCRASQSVSSL LTWYQQKPGQAPRLLI FGASTRATGIPARFSG SGSGTGFTLTISSLS EDFAVYYCQQYDTWP TFGPGBTKVDFKRG SGGGGSGGGSQVQLV ESGGGVVQPGRSLRLS CAASGFTFSSYGMHW RQAPGKGLEWVAISY DGSDKYYVDSVKGRFT ISRDNSKNRLYLQMNS LRAEDTAVYYCARERY SGRDYWGQGTLLTVSS AAALDNEKSNGTIIHV KGKHLCPSPFLPGPSK PFWVLVVVGVLACYS LLVTVAFFIWFVRSKR SRLLHSYDMNMTPRRF GPTRKHYQPYAPPRDF AAYRSRVKFSRSADAF AYQQGQNQLYNELNLG RREYDVLDKRRGRDP EMGGKPRRKNPQEGLY NELQDKMAEAYSEIG MKGERRRGKGDGLYQ GLSTATKDTYDALHMQ ALPPR	228	20
					30
					40

【表 2 - 4 6】

	GGCACGACGGTTGTACCAGGGACTCAGC ACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCT CCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGG				
(CAR4.5) Clone 20C5.2 CHD CAR DNA LxH	ATGGCACTCCCCGTAACTGCTCTGCTGCT GCGCTTGGCATTCCTGCACGCCGCAC GCCCGGAGATCGTCATGACACAGAGTCCA GCTACCCCTGAGCGTGTCCCCTGGAGAGAG AGCCACCCCTGCTCTGAGGGCTAGTCAGA GTGTGTCCAGCCTCCTCACCTGGTATCAA CAGAAGCCTGGTCAAGCTCCCGGCTGCT TATCTTCGGGGCCAGCAGCGAGGCCACAG GCATCCCGCCGAGATTCTCTGGCTCTGGC AGTGGCACCGGGTCACTCACGATCTC ATCCCTGCAGTCAGAGGATTGCTGTGT ATTACTGTCAAGCACTACGATACATGGCCC TTCACCTTCGGCCGGGCACAAAAGTAGA TTCAAGCGCGGGCGGGGGTAGTGGGG GCGGGGGATCAGGAGGAGGGGCTCCAA GTACAGCTGGTAGAGCGGGGGGGGGT GGTCAGCCCGGCAGCCTCAGGCTGA GTTGCGCAGCATCAGGATTACATTCACT TCTTATGGAATGCAATTGGGTCAAGAGGC TCCCGGAAGGGCTTGATGGGTGGCAG TCATTAGCTACCGACGGAAGCGATAAGTAC TATGTGGACTCAGTTAAAGGGAGATTAC TATCAGCCGCGACAATTCCAAAACAGAT TGTATTGCGAGATGAACCTCCCTCAGGGCG GAGGACACTGCTGTATATTACTGCGCAC AGAGAGATACTCCGGCCGAGACTATTGGG GCCAAGGAACATTGGTAACTGTGAGCTCC GCCGAGCTATTGAGGTATGCTACCCCC ACCTTATCTCGATAATGAGAAGAGTAATG GGACTATAATTCACTAAAGGGCAAACAC CTGTGCCCTTCCCGCTGTTCCAGGTCC AAGTAAGCCCTCTGGGCTCTGGTTGTGG TGGGAGGGGTGCTGGCTGCTATTCTCTG TTGGTTACCGTGGCCTTTATCATTTCTG GGTGAGATCCAAAAGAAGGCCGCTGCTCC ATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGC CGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCA GCCTTACGACCAACCTAGAGATTTCGCTG CCTATCGGACCAAGGGTGAAGTTTCCAGA TCTGCAGATGCACCAAGCGTATCAGCAGGG CCAGAACCAACTGTATAACGAGCTAAC TGGGACGCAGGGAAAGAGTATGACGTTTG GACAAGCGCAGGGACGGGACCCCTGAGAT GGGGCAAAACCAAGACGAAAAAACCCCC AGGAGGGCTCTATAATGAGCTGAGAAG GATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAT AGGCATGAAAGGAGAGCGGGAGAAGGGAA AAGGGCACGACGGTTGTACCAAGGGACTC AGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGC TCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGGT AA	229	MALPVTLALLPLALL HAARPEIVMTQSPATI SVSPGERATLSCRASQ SVSSLITWYQQKPGQA PRLLIFGASTRATGIP ARFSGSGSGTGFITLTI SSLQSEDFAVYYCQQY DTWPFTFGPGTKVDFK RGGGGSGGGGSGGGGS QVQLVESGGGVVQPGR SLRLSCAASGFTFSSY GMHWVRQAPGKGLEWV AVISYDGSDKYYVDSV KGRFTISRDNNSKNRLY LQMNSLRAEDTAVYYC ARERYSGRDYWGQGTL VTVSSAAAIEVMYPPP YLDNEKSNGNTIIHVKG KHLCPSPLFPGPSKPF WVLVVGGVLACYSL VTVAFIIFWVRSKRSR LLHSDYMNMTPRRGP TRKHYQPYAPPRDFAA YRSRVKFRSRADAPAY QQGQNQLYNELNLGR EEYDVLDKRRGRDFEM GGKPRRKNPQEGLYNE LQKDKMAEAYSEIGMK GERRRGKGDGLYQGL STATKDTYDALHMQL PPR	230	10
(CAR4.5) Clone 20C5.2 CHD CAR DNA LxH	GAGATCGTCATGACACAGAGTCCAGCTAC CCTGAGCGTGTCCCCTGGAGAGAGGCCA CCCTGTCCCTGAGGGCTAGTCAGAGTGTG TCCAGCCTCCTCACCTGGTATCAACAGAA GCCTGGTCAAGCTCCCCGGCTGCTTATCT	231	EIVMTQSPATLSVSPG ERATLSCRASQSVSSL LTWYQQKPGQAPRLLI FGASTRATGIPARFSG SGSGTGFTLTISLQS	232	30
					40

【表 2 - 47】

	TCGGGGCCAGCACCGCAGGCCACAGGCATC CCGGCCAGATTCTCTGGCTCTGGCAGTGG CACCGGGTTCACTCTCACGATCTCATCCC TGCAGTCAGAGGAGTTCGCTGTGTATTAC TGTCAAGCAGTACCGATACATGCCCTTAC CTTCGGCCGGCACAAAAGTAGATTCA AGCGCGGCGGGGGTAGTGGGGCGGG GGATCAGGAGGAGGGGGCTCCAAGTACA GCTGGTTGAGACGGCGGGGGGGTGGTCA AGCCGGGCGCACGCTCAGGCTGAGTTGC GCAGCATCAGGATTACATTCACTCAGTTCTTA TGGATGCACTGGGTGAGACAGGCTCCCG GGAAGGGCCTTGAATGGGTGGCAGTCATT AGCTACGACGAAAGCGATAAGTACTATGT GGACTCAGTTAAAGGGAGATTACTATCA GCCGCGACAATTCAAAAACAGATTGTAT TTGCAGATGAACCTCCCTCAGGGCGGAGGA CACTGCTGTATATTACTGCGCACGAGAGA GATACTCCGGGAGACTATGGGGCAA GGAACATTGTAACTGTGAGCTCCGGCC AGCTATTGAGGTGATGACCTCCCCCACCTT ATCTCGATAATGAGAAGAGTAATGGGACT ATAATTCACTAAAGGGCAAACACCTGTG CCCTTCCCCGCTGTTCCAGGTCCAAGTA AGCCGTTCTGGGTCTGGTTGTGGTGGGA GGGGTGTGGCTGCTATTCTCTGGTGT TACCGTGGCTTATCATTCTGGGTGA GATCCAAAAGAACCGCCTGCTCCATAGC GATTACATGAATATGACTCCACGCC TGGCCCAACAAGGAAACACTACCAGCCTT ACGCAACCACCTAGAGATTTCGCTGCC CGGAGCAGGGTCAAGTTTCAGATCTGC AGATGCACCAAGCGTATCAGCAGGGCAGA ACCAACTGTATAACGAGCTAACCTGGGA CGCAGGAAAGAGATGACGTTTGGACAA GCGCAGAGGACGGACCCCTGAGATGGTG GCAAACCAAGACGAAAAACCCCCAGGAG GGTCTCTATAATGAGCTGAGAAGGATAAA GATGGCTGAAGCTATTCTGAAATAGGCA TGAAAGGAGAGGGAGAAGGGGAAAGGG CACGACGGTTGTACCAGGGACTCAGCAC TGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCC ACATGCAAGCCCTGCCACCTAGG		EDFAVYYCQYDTWPF TFGPGBTKVDFKRGGGG SGGGGSGGGGSQVQLV ESGGGVVQPGRSLRLS CAASGFTFSSYGMHWV RQAPGKGLEWVAVISY DGSDKYYVDSVKGRFT ISRDNSKNRLYLQMNS LRAEDTAVYYCARERY SGRDYWGQGTIVTVSS AAAIEVMYPPPYLDNE KSNGTIIHVKGKHLCP SPLFPGPSKPFWVLVV VGGVLACYSSLVTVAF IIFWVRSKRSRLHSD YMNMTPRPGPTRKHY QPYAPPRDFAAYRSRV KFSRSADAPAYQQGN QLYNELNLGRREEVYDV LDKRRGRDPREMGGKPR RKNPQEGLYNELQKDK MAEAYSEIGMKGERR GKGHDGLYQGLSTATK DTYDALHMQALPPR	10	
(CAR4.6) Clone 20C5.2 CD8 CAR DNA LxH	ATGGCACTCCCCGTAACTGCTCTGCTGCT GCCGTTGGCATTGTCTCTGCACGCCGAC GCCCGGAAATGTGACTCAGTCCCCCG GCCACCCCTCAGCGTGTCCCCGGGGAGCG AGCGACCCCTGTCATGAGGGCTTCCCAGA GTGTCAGCTCCCTGCTCACTGGTATCAG CAAAAGCCGGGGCAGGCTCCCGCCTCCT CATCTCGGGGATCAACTAGGGCCACCG GCATTCTGCAAGATTTCCGGGTCTGGC AGCGGCACCGGCTCACCTTACCAATTAG CTCTCTGCACTGAGGACTTCGCCGTT ACTATTGTCAGCAGTATGATACTTGGCCC TTTACCTTCGGTCCCGGAACTAAGGTGGA CTTCAAGCGGGGGGGGGTGGATCTGGAG GTGGTGGCTCCGGGGCGGTGGAAGCCAG GTCCAGTTGGTTGAGAGCGGGCGGGAGT	233	MALPVTLALLPLALL HAARPEIVMTQSPL SVSPGERATLSCRASQ SVSSLLTWYQQKPGQA PRLLIFGASTRATGIP ARFSGSGSGTGFTLTI SSLQSEDFAVYYCQY DTWPFTFGPGTKVDFK RGGGSGGGGGGGGG QVQLVESGGGVVQFGR SLRLSCAASGFTFSSY GMHWVRQAPGKGLEWV AVISYDGSDDKYYVDSV KGRFTISRDNSKNRLY LQMNSLRAEDTAVYYC ARERYSGRDYWGQGTL	234	30
					40

【表 2 - 4 8】

	GGTGCAGCCGGGAGGTCTTCGGCTGA GCTGTGCAGCTCCGGTTTACTTTCT AGCTATGGAATGCATTGGTAAGACAGGC TCCCGAAAAGGCCCGAGTGGTGGCGG TCATTAGCTATGATGGATCTGATAAATAC TATGTGGACTCAGTTAAGGGCGCTTCAC AATCTCAAGACAATAGAAAAATAGAC TGTACCTGCAGATGAATAGTCTGCGGCC GAGGACACTGCCGTACTACTGCGCCCG CGAGAGATAACCGGGACTGGATTACTGGG GCCAGGGTACCCCTCGTAACGGTGTCC GCTGCCGCCCTAGCAACAGCATTATGTA CTTTCTCATTCGTGCCAGTCTTC CACCAAAGCCCCACTACCCCCGGCCCC AGGCCGCCTACTCTGCCCACTATCGC GTCTCAGCCTCTCCTTGCGGGCCGAGG CCTGCCGGCCAGCCGAGGGGGCGCGTA CATACTCGGGGTTGGATTTCGCTTGC CATATATATTGGGCCCCCTCGCCGGCA CATGTGGAGTCGTCTGAGTCTCGTT ATAACCCCTATGCAACCATAAGAACAG ATCCAAAAGAAGCCGCTGCCTCATAGCG ATTACATGAAATGACTCCACGCCGCCT GGCCCCACAAGAAACACTACCAGCCTTA CGCACCACTAGAGATTCGCTGCCTATC GGAGCAGGGTGAAGTTTCCAGATCTGCA GATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAA CCAACTGTATAACGAGCTAACCTGGGAC GCAGGGAAAGACTATGACGTTGGACAAG CGCAGAGGACGGGACCCCTGAGATGGGTGG CAAACCAAGACGAAAAAACCCCCAGGAGG GTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAG ATGGCTGAAGCTTCTGAAATAGGCAT GAAAGGAGAGCGGAGAAGGGAAAAGGC ACGACGGTTGTACCAAGGACTCAGCACT GCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCA CATGCAAGCCCTGCCACCTAGGTAA		VTVSSAALSNSIMYF SHFVPVFLPAKPTTF APRPPTPAPTIASQPL SLRPEACRPAAGGAVH TRGLDFACDIYIWAPI AGTCGVLLLSLVITLY CNHRNRSKRSRLLHS YMNMTPRPGPTRKHY QPYAPPDRFAAYRSRV KFSRSADAPAYQQGN QLYNELNLGRREYDV LDKRRGRDPEMGGKPR RKNPQEGLYNELKDK MAEAYSEIGMKGERRR GKGHDGLYQGLSTATK DTYDALHMQALPPR		10
(CAR4.6) Clone 20C5.2 CD8 CAR DNA LxH	GAAATAGTGTACTCAGTCCCCGGCCAC CCTCAGCGTCCCCGGGAGCGAGCGA CCCTGTCTAGCAGGGCTCCAGAGTGT AGCTCCCTGCTACTTGGTATCAGAAAA GCCGGGGCAGCTCCCCGCCCTCATCT TCGGGGCATCAACTAGGCCACCGCATT CTCGCAAGATTTCCGGGTCTGGCAGCG CACCGGCTTCACCCCTTACCATAGCTCT TGCAGTCTGAGGACTTCGCCGTTACTAT TGTCACTGAGTATGACTTGGCCCTTAC CTTCGGTCCCAGGAACTAAGGGACTTCA AGGGCGGGGGGGGGATCTGGAGGGTGGT GGCTCCGGGGGGCGTGGAGGCCAGGTCA GTTGGTTGAGAGCGGCGGGCGAGGTGG AGCCCGGGAGGTCTTGCGGCTGAGCTGT GCAGCCTCGGTTTACTTTCTAGCTA TGGAAATGCATTGGTAAGACAGGCTCCCG GAAAAGGCCCTCGAGTGGGTGGCGGTATT AGCTATGATGGATCTGATAAATACTATGT GGACTCAGTTAAGGGGGCGCTTCACAAATCT CAAGAGACAATAGAAAAATAGACTGTAC CTGCAGATGAATAGTCTGCGCGCCGAGGA	235	EIVMTQSPTLSVSPG ERATLSCRASQSVDL LTWYQQKPGQAPRLLI FGASTRATGIPARFSG SGSGTGFITLISLQS EDFAVYYCQQYDTWPF TFGPGBTKVDFKRGGG SGGGGSGGGGSQVQLV ESGGGVVQPGRSLRLS CAASGFTFSSYGMHWV RQAPGKGLEWVAVISY DGSDKYYVDSVKGRFT ISRDNSKNRLYIQMNS LRAEDTAVYYCARERY SGRDYWGQGTILTVSS AAALSN SIMYFSHFVP VFLPAKPTTPAPRPP TPAPTIASQPLSLRPE ACRPAAGGAVHTRGLD FACDIYIWAPIAGTCG VLLLSLVITLYCNHRN RSKRSRLLHSYMNMT	236	20
					30
					40

【表 2 - 4 9】

	CACTGCCGTGTACTACTGCGCCCGCGAGA GATACAGCGGACGGGATTACTGGGGCCAG GGTACCCCTCGTAACGGTGTCCCTCCGCTGC CGCCCTTAGCAACAGCATTATGTACTTTT CTCATTTCGTGCCAGTCTTCCTCCCAGCA AAGCCCACCACTACCCGGCCCCAGGCC GCCTACTCCTGCCCTACTATCGCGTCTC AGCCTCTCTCCTTGCGGCCGAGGCCCTGC CGGCCAGCCGCAGGGGCGCCGTACATAC TCGGGGTTGGATTCGCTTGCGACATAT ATATTGGGCCCTCGCCGGCACATGT GGAGTGCTGCTCCTGAGTCTCGTTATAAC CCTCTATTGCAACCATAAGAACAGATCCA AAAGAAGCCGCTGCTCCATAGCGATTAC ATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCC CACAAGGAAACACTACCAGCCTACGCAC CACCTAGAGATTCGCTGCCTATCGGAGC AGGGTGAAGTTTCCAGATCTGCAGATGC ACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAAC TGTATAACGAGCTAACCTGGGACGCAGG GAAGAGTATGACGTTTGACAAGCGCAG AGGACGGGACCTGAGATGGGTGGCAAAC CAAGACAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTC TATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGC TGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAG GAGAGCGGAGAAGGGAAAAGGGCACGAC GGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTAC GAAGGATACTTATGACGCTCTCACATGC AAGCCCTGCCACCTAGG		PRRPGPTRKHYQPYAP PRDFAAYRSRVKFSSR ADAPAYQQQNQLYNE LNLGRREEYDVLDKRR GRDPEMGGKPRRKNPQ EGLYNELQDKMAEAY SEIGMKGERRGKGHD GLYQGLSTATKDTYDA LHMQALPPR	
--	--	--	--	--

10

20

【0199】

幾つかの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは C A R をコードし、ここで、 C A R は、配列番号 134、配列番号 136、配列番号 138、配列番号 140、配列番号 142、配列番号 144、配列番号 146、配列番号 148、配列番号 150、配列番号 152、配列番号 154、配列番号 156、配列番号 158、配列番号 160、配列番号 162、配列番号 164、配列番号 166、配列番号 168、配列番号 178、配列番号 180、配列番号 190、配列番号 192、配列番号 202、配列番号 204、配列番号 214、配列番号 216、配列番号 226 及び配列番号 228 からなる群から選択されるアミノ酸配列に対して、少なくとも約 75%、少なくとも約 85%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98%、少なくとも約 99%、又は 100% 同一のアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、 C A R は、配列番号 134、配列番号 136、配列番号 138、配列番号 140、配列番号 142、配列番号 144、配列番号 146、配列番号 148、配列番号 150、配列番号 152、配列番号 154、配列番号 156、配列番号 158、配列番号 160、配列番号 162、配列番号 164、配列番号 166、配列番号 168、配列番号 178、配列番号 180、配列番号 190、配列番号 192、配列番号 202、配列番号 204、配列番号 214、配列番号 216、配列番号 226 及び配列番号 228 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む。

30

40

【0200】

幾つかの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号 133、配列番号 135、配列番号 137、配列番号 139、配列番号 141、配列番号 143、配列番号 145、配列番号 147、配列番号 149、配列番号 151、配列番号 153、配列番号 155、配列番号 157、配列番号 159、配列番号 161、配列番号 163、配列番号 165、配列番号 167、配列番号 177、配列番号 179、配列番号 189、配列番号 191、配列番号 201、配列番号 203、配列番号 213、配列番号 215、配列番号 225 及び配列番号 227 からなる群から選択されるアミノ酸配列に対して、少なくとも約 50%

50

%、少なくとも約 6 0 %、少なくとも約 6 5 %、少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 %、少なくとも約 9 9 %、又は 1 0 0 % 同一のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、上記ポリヌクレオチドは、配列番号 1 3 3、配列番号 1 3 5、配列番号 1 3 7、配列番号 1 3 9、配列番号 1 4 1、配列番号 1 4 3、配列番号 1 4 5、配列番号 1 4 7、配列番号 1 4 9、配列番号 1 5 1、配列番号 1 5 3、配列番号 1 5 5、配列番号 1 5 7、配列番号 1 5 9、配列番号 1 6 1、配列番号 1 6 3、配列番号 1 6 5、配列番号 1 6 7、配列番号 1 7 7、配列番号 1 7 9、配列番号 1 8 9、配列番号 1 9 1、配列番号 2 0 1、配列番号 2 0 3、配列番号 2 1 3、配列番号 2 1 5、配列番号 2 2 5 及び配列番号 2 2 7 からなる群から選択されるヌクレオチド配列を含む。

10

【 0 2 0 1 】

I I . ベクター、細胞及び医薬組成物

特定の態様では、本発明のポリヌクレオチドを含むベクターが本明細書において提供される。幾つかの実施形態では、本発明は、上に記載される短縮ヒンジドメイン（「T H D」）ドメインを含む C A R 又は T C R をコードするポリヌクレオチドを含むベクター又はベクターのセットに関する。

【 0 2 0 2 】

当該技術分野において知られている任意のベクターが本発明に対して好適となり得る。幾つかの実施形態では、ベクターはウイルスベクターである。幾つかの実施形態では、ベクターは、レトロウイルスベクター、D N A ベクター、マウス白血病ウイルスベクター、S F G ベクター、プラスミド、R N A ベクター、アデノウイルスベクター、バキュロウイルスベクター、エプスタイン - バールウイルスベクター、パポバウイルスベクター、ワクシニアウイルスベクター、単純ヘルペスウイルスベクター、アデノウイルス隨伴ベクター（A A V）、レンチウイルスベクター、又はそれらの任意の組み合わせである。

20

【 0 2 0 3 】

或る実施形態では、本発明に関して利用され得るベクターは p G A R であり、C T G A C
G C G C C C T G T A G C G G C G C A T T A A G C G C G G C G G G T G T G G T G G
T T A C G C G C A G C G T G A C C G C T A C A C T T G C C A G C G C C C T A G C
G C C C G C T C C T T C G C T T T C T T C C C T T C C T T T C T C G C C A C G
T T C G C C G G C T T T C C C C G T C A A G C T C T A A A T C G G G G G C T C C
C T T T A G G G T T C C G A T T T A G T G C T T T A C G G C A C C T C G A C C C
C A A A A A C T T G A T T A G G G T G A T G G T T C A C G T A G T G G G C C A
T C G C C C T G A T A G A C G G T T T T C G C C C T T T G A C G T T G G A G T
C C A C G T T C T T A A T A G T G G A C T C T T G T T C C A A A C T G G A A C
A A C A C T C A A C C C T A T C T C G G T C T A T T C T T T G A T T T A T A A
G G G A T T T G C C G A T T T C G G C C T A T T G G T T A A A A A T G A G C
T G A T T T A A C A A A A A T T T A A C G C G A A T T T A A C A A A A T A T T
A A C G C T T A C A A T T T G C C A T T C G C C A T T C A G G C T G C G C A A C
T G T T G G G A A G G G C G A T C G G T G C G G G C C T C T T C G C T A T T A C
G C C A G C T G G C G A A A G G G G G A T G T G C T G C A A G G C G A T T A A G
T T G G G T A A C G C C A G G G T T T C C C A G T C A C G A C G T T G T A A A
A C G A C G G C C A G T G A A T T G T A A T A C G A C T C A C T A T A G G G C G
A C C C G G G G A T G G C G C G C C A G T A A T C A A T T A C G G G G T C A T T
A G T T C A T A G C C C A T A T A T G G A G T T C C G G C G T T A C A T A A C T T
A C G G T A A A T G G C C C G C C T G G C T G A C C G C C C A A C G A C C C C
G C C C A T T G A C G T C A A T A A T G A C G T A T G T T C C C A T A G T A A C
G C C A A T A G G G A C T T T C C A T T G A C G T C A A T G G G T G G A G T A T
T T A C G G T A A A C T G C C C A C T T G G C A G T A C A T C A A G T G T A T C
A T A T G C C A A G T A C G C C C C T A T T G A C G T C A A T G A C G G T A A
50

ATGGCCCGCCTGGCATTATGCCAGTACATGACCTTATGG
 GACTTTCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCG
 CTATTACCATGCTGATGC GGTTTGGCAGTACATCAATGG
 GCGTGGATAGCGGTTGACTCACGGGATTTCCAAGTCTC
 CACCCCATTGACGTCAATGGGAGTTTTGGCACCAA
 ATCAACGGGACTTTCCAAAATGTCGTAACAACACTCCGCC
 ATTGACGCAAATGGGCGGTAGGCGTGTACGGTGGGAGGT
 TATATAAGCAGAGCTGGTTAGTGAACCAGGGTCTCTCTG
 GTTAGACCAAGATCTGAGCCTGGGAGCTCTCTGGCTAACTA
 GGGAAACCCACTGCTTAAGCCTCAATAAAGCTTGCC TTGAG
 TGCTTCAAGTAGTGTGCCCCGTCGTGTTGTGACTCTGG
 TAACTAGAGATCCCTCAGACCCCTTTAGTCAGTGTGGAAA
 ATCTCTAGCAGTGGCGCCCGAACAGGGACTTGAAAGCGAA
 AGGGAAACCAAGAGGGAGCTCTCGACGCAGGACTCGGCTT
 GCTGAAGCGCGCACGGCAAGAGGGGAGGGGGCGGCGACTGG
 TGAGTACGCCAAAAATTGACTAGCGGAGGCTAGAAGGA
 GAGAGATGGGTGCGAGAGCGTCAGTATTAAAGCGGGGGAGA
 ATTAGATCGCGATGGGAAAAAATT CGGTTAAGGCCAGGGG
 GAAAGAAAAAATATAAATTAAACATATAAGTATGGCAAG
 CAGGGAGCTAGAACGATT CGCAGTTAACCTGGCCTGTTA
 GAAACATCAGAACGGCTGTAGACAAATACTGGGACAGCTAC
 AACCATCCCTTCAGACAGGATCAGAACAGACTTAGATCATT
 ATATAATACAGTAGCAACCCCTCTATTGTGTGCATCAAAGG
 ATAGAGATAAAAGACACCAAGGAAGCTTTAGACAAAGATAG
 AGGAAGAGCAAAACAAAGTAAGACCAACCGCACAGCAAGC
 CGCCGCTGATCTCAGACCTGGAGGGAGGAGATATGAGGG
 CAATTGGAGAAGTGAATTATAAATATAAGTAGTAA
 ATTGAACCATTAGGAGTAGCACCCACCAAGGCAAAGAGAA
 GAGTGGTGCAGAGAGAAAAAGAGACAGTGGGAATAGGAGC
 TTTGTTCTTGGTTCTTGGGAGCAGCAGGAAGCACTATG
 GGCGCAGCGTCAATGACGCTGACGGTACAGGCCAGACAAT
 TATTGTCTGGTATAAGTGCAGCAGCAGAACAAATTGCTGAG
 GGCTATTGAGGCGAACAGCATCTGTTGCAACTCACAGTC
 TGGGGCATCAAGCAGCTCCAGGCAAGAACATCCTGGCTGTT
 AAAGATACTAAAGGATCAACAGCTCCTGGGATTGGGG
 TTGCTCTGGAAAACTCATTGCAACCAGTGTGTCCTTGG
 AATGCTAGTTGGAGTAATAAATCTCTGGAACAGAGATTGG
 ATCACACGACCTGGATGGAGTGGGACAGAGAACATACAA
 TTACACAAAGCTTAATACACTCCTTAATTGAAGAACATCGCA
 AACCAGCAAGAAAAGAACATGAACAAAGAACATTATTGG
 ATAATGGCAAGTTGTGGAATTGGTTAACATACAA
 TTGGCTGTGGTATAAAATTATTACATGATAGTAGGA
 GGCTTGGTAGGTTAAGAACATAGTTTGCTGTACTTTCTA
 TAGTGAATAGAGTTAGGCAGGGATATTCAACCATTATCGTT
 TCAGACCCACCTCCCACCCGGAGGGGACCCGACAGGCC
 GAAGGAATAGAACAGAACAGGTGGAGAGAGAACAGAGACA
 GATCCATTGATTAGTGAACGGATCTCGACGGTATCGGTT
 AACCTTTAAAAGAAAAGGGGGATTGGGGGTACAGTGCA
 GGGAAAGAACATAGTAGACATAATAGCAACAGAACATACAA
 CTAAAGAACATTACAAAAACAAATTACAAAATTCAAAATT
 10
 20
 30
 40
 50

ATCGCGATCGCGGAATGAAAGACCCACCTGTAGGTTGG
 CAAGCTAGCTTAAGTAACGCCATTTCAGAAGTCAAGGTTAGG
 ATACATAACTGAGAATAGAGAAGTTCAAGGTTAGG
 AACAGAGAGACAGCAGAATATGGGCCAACAGGATATCTG
 TGGTAAGCAGTCTGCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGA
 TGGTCCCCAGATGCAGTCTGCCCTCAGCAGTTCTAGAG
 AACCATCAGATGTTCCAGGGTGCCCCAACAGGACCTGAAAA
 TGACCCCTGTGCCATTTCAGACTAACCAATCAGTTCGCTT
 CTCGCTTCTGTTCGCGCTTCTGCTCCCCGAGCTCAATA
 AAAGAGCCCCACAACCCCTCACTCGGCGGCCAGTCCTTCG
 10 AAGTAGATCTTGTCACTCCATCCACTCGACACACC
 CGCCAGCGGCCGCTGCCAAGCTTCCGAGCTCTCGAATTAA
 TTCACGGTACCCACCATGGCCTAGGGAGACTAGTCGAATC
 GATATCAACCTCTGGATTACAAAATTGTGAAAGATTGAC
 TGGTATTCTTAACTATGTTGCTCCTTTACGCTATGTGGA
 TACGCTGCTTAAATGCCTTGTATCATGCTATTGCTTCCC
 GTATGGCTTCACTTCTCCTCCTGTATAAATCCTGGTT
 GCTGTCTCTTATGAGGGAGTTGTGGCCCGTTGTCAGGCAA
 CGTGGCGTGGTGCACGTGTTGCTGACGCAACCCCCA
 CTGGTTGGGCATTGCCACCACTGTCAGCTCCTTCCGG
 20 GACTTTCGCTTCCCCCTCCCTATTGCCACGGCGGAACTC
 ATCGCCGCCCTGCCTTGCCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGC
 TGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGTGTGTCGGGGAGCT
 GACGTCCCTTTCATGGCTGCTCGCCTGTGTTGCCACCTGG
 ATTCTGCGCGGGACGTCCCTTGCTACGTCCCTTCGGCCC
 TCAATCCAGCGGACCTTCCTTCCCGCGGCCCTGCTGCCGGC
 TCTGCGGCCCTTCCCGCGTCTTCGCCCTCGCCCTCAGACG
 AGTCGGATCTCCCTTGGCGCCCTCCCCGCGCTGGTTAAT
 TAAAGTACCTTAAGACCAATGACTTACAAGGCAGCTGTA
 GATCTTAGCCACCTTTAAAGAAAAGGGGGACTGGAAG
 30 GGCAGAATTCACTCCAACGAAAGACAAGATCTGCTTTTGC
 TTGTACTGGTCTCTCTGGTTAGACCAAGATCTGAGCCCTGG
 GAGCTCTCTGGCTAACTAGGGAACCCACTGCTTAAGCCTC
 AATAAGCTTGCTTGAAGTGTGACTCTGGTAACTAGAGATCCCTCAGACCC
 TCTGTTGTGACTCTGGTAACTAGAGATCCCTCAGACCC
 TTTTAGTCAGTGTGGAAAATCTCTAGCAGGCATGCCAGAC
 ATGATAAGATAACATTGATGAGTTGGACAAACACAACTA
 GAATGCAGTGAAAAAAATGCTTTATTGTGAAATTGTGA
 TGCTATTGCTTATTGTAAACCATTATAAGCTGCAATAAA
 CAAGTTAACAAACAATTGCATTCACTTATGTTCTAGG
 40 TTCAAGGGGAGGTGTGGGAGGTTTTGGCGGCCATCGT
 CGAGGTTCCCTTAGTGAGGGTTAATTGCGAGCTTGGCGT
 AATCATGGTCATAGCTGTTCTGTGTGAAATTGTTATCC
 GCTCACAAATTCCACACAAACATACGAGCCGGAAGCATAAAG
 TGTAAGCCTGGGTGCCTAATGAGTGAGCTAACACTCACAT
 TAATTGCGTTGCGCTCACTGCCCGCTTCCAGTCGGGAAA
 CCTGTCGTGCCAGCTGCATTAATGAATCGGCCAACGCGCG
 GGGAGAGGGGGTTGCGTATTGGCGCTCTTCCGCTTCC
 CGCTCACTGACTCGCTGCGCTCGGTCGTTGGCTGCGGGCG
 AGCGGTATCAGCTCACTCAAAGGGGGTAATACGGTTATCC

10

20

30

40

50

ACAGAATCAGGGATAACGCAGGAAAGAACATGTGAGCAA
 AAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAAAGGCCGCGTT
 GCTGGCGTTTCCATAGGCTCCGCCCTGACGAGCAT
 CACAAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGA

CAGGACTATAAAGATAACCAGGC GTTCCCCCTGGAAAGCTC
 CCTCGTGCCTCTCCCTGTTCCGACCCCTGCCGCTTACCGGA
 TACCTGTCCGCCCTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTT 10
 CTCATAGCTCACGCTGTAGGTATCTCAGTTGGTAGGT
 CGTTCGCTCCAAGGCTGGCTGTGTGCACGAACCCCCCGTT
 CAGCCCGACCGCTGCCCTTATCCGGTAACATATCGTCTTG
 AGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTATCGCCACTGGCAGC
 AGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGC
 GGTGCTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCTAACTACGGCT
 ACACCTAGAAGAACAGTATTTGGTATCTCGCCTCTGCTGAA
 GCCAGTTACCTCGGAAAAAGAGTTGGTAGCTCTTGATCC
 GGCAAAACAAACCACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTGTTT
 GCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAGGATCTCAAGA
 AGATCCTTGATCTTTCTACGGGTCTGACGCTCAGTGG 20
 AACGAAAACTCACGTTAAGGGATTGGTCATGAGATTAT
 CAAAAAGGATCTCACCTAGATCCTTTAAATTAAAAATG
 AAGTTTAAATCAATCTAAAGTATATATGAGTAAACTTGG
 TCTGACAGTTACCAATGCTTAATCAGTGAGGCACCTATCT
 CAGCGATCTGTCATTCTGTTCATCCATAGTTGCCCTGACT
 CCCCGTCGTGTAGATAACTACGATACGGGAGGGCTTACCA
 TCTGGCCCCAGTGCTGCAATGATAACCGCGAGACCCACGCT
 CACCGGGCTCCAGATTATCAGCAATAAACCAAGCCAGCCGG
 AAGGGCCGAGCGCAGAAGTGGTCCCTGCAACTTTATCCGCC 30
 TCCATCCAGTCTATTAAATTGTTGCCGGAAAGCTAGAGTAA
 GTAGTTGCCAGTTAATAGTTGCGCAACGTTGTTGCCAT
 TGCTACAGGCATCGTGGTGTCACTCGCTCGTTGGTATG
 GCTTCATTCACTCCGGTTCCCAACGATCAAGGCGAGTTA
 CATGATCCCCCATGTTGTGCAAAAAAGCGGTTAGCTCCTT
 CGGTCCCTCCGATCGTTGTCAGAAGTAAGTTGGCCGCAGTG
 TTATCACTCATGGTTATGGCAGCACTGCATAATTCTCTTA
 CTGTCATGCCATCCGTAAGATGCTTTCTGTGACTGGTGA
 GTACTCAACCAAGTCATTCTGAGAATAGTGTATGCGGGCGA
 CCGAGTTGCTCTTGCCCGCGTCAATAACGGGATAATAACCG
 CGCCACATAGCAGAACCTTAAAGTGCTCATCATTGGAAA 40
 ACGTTCTCGGGCGAAAAACTCTCAAGGATCTTACCGCTG
 TTGAGATCCAGTTCGATGTAACCCACTCGTGCACCCACT
 GATCTTCAGCATCTTTACTTTCAACCAGCGTTCTGGGTG
 AGCAAAAAACAGGAAGGCCAAATGCCGAAAAAGGGAAATA
 AGGGCGACCGAAATGTTGAATACTCATACTCTTCCCTT
 TTCAATATTATTGAAGCATTATCAGGGTTATTGTCTCAT
 GAGCGGATACATATTGAATGTATTAGAAAAATAAACAA
 ATAGGGGTTCCGCGCACATTCCCCGAAAAGTGCCACのコード
 ディング配列を有する。(配列番号252) 90

【0204】

pGARベクターマップを図20に示す。

好適な追加の例示的なベクターとして、例えばpBABE-puro、pBABE-neo large TcDNA、pBABE-hygro-hTERT、pMKO.1 GFP、MSCV-IRES-GFP、pMSCV-PIG (Puro IRES GFP空プラスミド)、pMSCV-loxp-dsRed-loxp-eGFP-Puro-WPRE、MSCV IRES Luciferase、pMIG、MDH1-PGK-GFP_2.0、TrMPVIR、pMSCV-IRES-mCherry FP、pRetronX GFP_T2A_Cre、pRXTN、pLncEXP、及びpLXIN-Lucが挙げられる。

10

【0205】

他の態様では、本発明のポリヌクレオチド又はベクターを含む細胞が本明細書において提供される。幾つかの実施形態では、本発明は、本明細書に記載されるTCDを含むCAR又はTCRをコードするポリヌクレオチドを含む細胞、例えばin vitro細胞に関する。他の実施形態では、本発明は、本明細書に記載されるTCDを含むCAR又はTCRによってコードされるポリペプチドを含む細胞、例えばin vitro細胞に関する。

【0206】

いずれの細胞も本発明のポリヌクレオチド、ベクター又はポリペプチドに対する宿主細胞として使用され得る。幾つかの実施形態では、細胞は、原核細胞、真菌細胞、酵母細胞、又は哺乳動物細胞等のより高等な真核細胞であってもよい。好適な原核細胞として、限定されずに、グラム陰性又はグラム陽性の生物等の真正細菌、例えばエンテロバクテハシエ(Enterobacteaceae:腸内細菌科)、例えばエシェリヒア(Escherichia)、例えばE.コリ；エンテロバクター(Enterobacter)；エルウィニア(Erwinia)；クレブシエラ(Klebsiella)；プロテウス(Proteus)；サルモネラ(Salmonella)、例えばサルモネラ・チフィムリウム(Salmonella typhimurium)；セラチア(Serratia)、例えばセラチア・マルセッセンス(Serratia marcescans)及びシゲラ(Shigella)；B.サチリス(subtilis)及びB.リケニフォルミス(licheniformis)等の桿菌；P.アエルギノーザ(aeruginosa)等のシュードモナス；及びストレプトマイセス(Streptomyces)等が挙げられる。幾つかの実施形態では、細胞はヒト細胞である。幾つかの実施形態では、細胞は免疫細胞である。幾つかの実施形態では、免疫細胞は、T細胞、B細胞、腫瘍浸潤リンパ球(TIL)、TCR発現細胞、ナチュラルキラー(NK)細胞、樹状細胞、顆粒球、生得のリンパ系細胞、巨核球、単球、マクロファージ、血小板、胸腺細胞、及び骨髓性細胞からなる群から選択される。一実施形態では、免疫細胞はT細胞である。別の実施形態では、免疫細胞はNK細胞である。特定の実施形態では、T細胞は、腫瘍浸潤リンパ球(TIL)、自己T細胞、操作された自己T細胞(eACT(商標))、同種異系T細胞、異種性T細胞、又はそれらの任意の組み合わせである。

20

【0207】

本発明の細胞を、当該技術分野で知られている任意の供給源によって得ることができる。例えば、T細胞は、in vitroで造血幹細胞集団から分化されてもよく、又はT細胞は被験体から得られてもよい。T細胞は、例えば末梢血単核細胞、骨髄、リンパ節組織、臍帯血、胸腺組織、感染部位に由来する組織、腹水、胸水、脾臓組織、及び腫瘍から得られてもよい。さらに、T細胞は、当該技術分野において利用可能な1以上のT細胞株に由来し得る。また、T細胞は、FICOLL(商標)分離及び/又はアフェレーシス等の当業者に知られている数多くの技術を使用して被験体から収集された血液単位から得られてもよい。特定の実施形態では、アフェレーシスによって収集された細胞を洗浄して血漿画分を除去し、後の処理に適切なバッファー又は培地に入れる。幾つかの実施形態では、細胞をPBSで洗浄する。理解されるように、洗浄工程は、例えばCobe(商標)2991細胞処理装置、Baxter Cytomat(商標)等の半自動フロースルー遠心分離機等を使用することによって使用され得る。幾つかの実施形態では、洗浄された細胞を1以上の生体適合性のバッファー、又はバッファーを含む若しくは含まない他の生理

30

40

50

食塩水溶液に再懸濁する。特定の実施形態では、アフェレーシス試料の望ましくない成分が除去される。T細胞療法用にT細胞を単離する追加の方法は、米国特許出願公開第2013/0287748号に開示され、その全体が引用することにより本明細書の一部をなす。

【0208】

特定の実施形態では、T細胞は、例えばPERCOLL（商標）勾配による遠心分離を使用することによる赤血球の溶解及び单球の枯渇によってPBMSCから単離される。幾つかの実施形態では、CD4⁺、CD8⁺、CD28⁺、CD45RA⁺及びCD45RO⁺のT細胞等のT細胞の特定の亜集団は、当該技術分野において知られている正又は負の選択技術によって更に単離される。例えば、負の選択によるT細胞集団の富化は、負に選択される細胞に特有の表面マーカーに対する抗体の組み合わせによって遂行され得る。幾つかの実施形態では、負に選択される細胞に存在する細胞表面マーカーに対するモノクローナル抗体のカクテルを使用する負の磁気免疫付着(negative magnetic immunoadherence)又はフローサイトメトリーによる細胞の選別及び/又は選択を使用することができる。例えば、負の選択によってCD4⁺細胞を富化するため、モノクローナル抗体カクテルは、典型的には、CD8、CD11b、CD14、CD16、CD20及びHLA-DRに対する抗体を含む。特定の実施形態では、フローサイトメトリー及び細胞選別は、本発明における使用に対する目的の細胞集団を単離するために使用される。

10

【0209】

幾つかの実施形態では、PBMSCは、本明細書に記載される方法を使用して、免疫細胞(CAR又はTCR等)により遺伝子修飾に直接使用される。特定の実施形態では、PBMSCを単離した後、Tリンパ球を更に単離し、遺伝子修飾及び/又は拡大の前又は後のいずれかに、細胞傷害性Tリンパ球とヘルパーTリンパ球の両方を、ナイーブ、メモリー、及びエフェクターのT細胞亜集団へと選別する。

20

【0210】

幾つかの実施形態では、CD8⁺細胞は、これら各種のCD8⁺細胞と関連する細胞表面抗原を同定することによって、ナイーブ細胞、セントラルメモリー細胞、及びエフェクター細胞へと更に選別される。幾つかの実施形態では、セントラルメモリーT細胞の表現型マーカーの発現は、CCR7、CD3、CD28、CD45RO、CD62L、及びCD127を含み、グランザイムBに対して陰性である。幾つかの実施形態では、セントラルメモリーT細胞は、CD8⁺、CD45RO⁺及びCD62L⁺のT細胞である。幾つかの実施形態では、エフェクターT細胞は、CCR7、CD28、CD62L及びCD127に対して陰性であり、グランザイムB及びパーフォリンに対して陽性である。特定の実施形態では、CD4⁺T細胞は亜集団へと更に選別される。例えば、CD4⁺ヘルパーT細胞は、細胞表面抗原有する細胞集団を同定することによって、ナイーブ細胞、セントラルメモリー細胞及びエフェクター細胞へと選別され得る。

30

【0211】

幾つかの実施形態では、免疫細胞、例えばT細胞は、単離に続いて、既知の方法を使用して遺伝子修飾されるか、又は遺伝子修飾に先だってin vitroで免疫細胞が活性化され、拡大される(すなわち、前駆細胞の場合、分化される)。別の実施形態では、免疫細胞、例えばT細胞は、本明細書に記載されるキメラ抗原受容体によって遺伝子修飾され(例えば、CARをコードする1以上のヌクレオチド配列を含むウイルスベクターによって形質導入される)、次いでin vitroで活性化及び/又は拡大される。T細胞を活性化及び拡大する方法は当該技術分野において知られており、例えば米国特許第6,905,874号、同第6,867,041号、及び同第6,797,514号、並びにPCT公報国際公開第2012/079000号に記載され、それらの内容は、それらの全体が引用することにより本明細書の一部をなす。一般的には、かかる方法は、PBMSC又は単離されたT細胞と、一般的にはビーズ又は他の表面に付着された抗CD3抗体及び抗CD28抗体等の刺激物質及び共刺激物質とを、IL-2等の適切なサイトカインを含む培養培地で接触させることを含む。同じビーズに付着された抗CD3抗体及び抗CD2

40

50

8 抗体は、「代理」抗原提示細胞（A P C）としての役割を果たす。一例は、ヒトT細胞の生理学的な活性化に対するC D 3 / C D 2 8 活性化因子／刺激因子システムである、D y n a b e a d s（商標）システムである。他の実施形態では、米国特許第6,040,177号及び同第5,827,642号、並びにP C T公報国際公開第2012/129514号（それらの内容は、それらの全体が引用することにより本明細書の一部をなす）に記載されるような方法を使用して、フィーダー細胞、並びに適切な抗体及びサイトカインによって、T細胞は活性化され、刺激されて増殖する。

【0212】

特定の実施形態では、T細胞はドナー被験体から得られる。幾つかの実施形態では、ドナーベ験体は、癌又は腫瘍に冒されたヒト患者である。他の実施形態では、ドナー被験体は癌又は腫瘍に冒されていないヒト患者である。10

【0213】

本発明の他の態様は、本明細書に記載されるポリヌクレオチドを含む組成物、本明細書に記載されるベクター、本明細書に記載されるポリペプチド、又は本明細書に記載されるin vitro細胞に関する。幾つかの実施形態では、上記組成物は、薬学的に許容可能な担体、希釈剤、可溶化剤、乳化剤、防腐剤、及び／又はアジュバントを含む。幾つかの実施形態では、上記組成物は賦形剤を含む。一実施形態では、上記組成物は、本明細書に記載される短縮ヒンジドメイン（「T H D」）を含むC A R又はT C Rをコードするポリヌクレオチドを含む。別の実施形態では、上記組成物は、本発明のポリヌクレオチドによってコードされるT C Dを含むC A R又はT C Rを含む。別の実施形態では、上記組成物は、本明細書に記載されるT C Dを含むC A R又はT C Rを含むT細胞を含む。20

【0214】

他の実施形態では、上記組成物は、非経口的な送達に対し、吸入に対し、又は経口等の消化管による送達に対して選択される。かかる薬学的に許容可能な組成物の作製は、当業者の能力の範囲に含まれる。特定の実施形態では、バッファーを使用して上記組成物を生理的pH又はわずかに低いpH、典型的には約5～約8の範囲のpHに維持する。特定の実施形態では、非経口投与が検討される場合、上記組成物は、薬学的に許容可能なビヒクル中、追加の治療剤と共に又はそれを伴わずに、本明細書に記載される組成物を含む、パイロジエンフリー（pyrogen-free）の非経口的に許容可能な水溶液の形態である。特定の実施形態では、非経口注射用のビヒクルは滅菌蒸留水であり、該蒸留水中において、少なくとも1つの追加の治療剤と共に又はそれを伴わずに、本明細書に記載される組成物が適切に保存される無菌の等張液として製剤化される。特定の実施形態では、上記作製は、所望の分子と、製品の制御放出又は持続放出を提供する、高分子化合物（ポリ乳酸又はポリグリコール酸等）、ビーズ、又はリポソームとの製剤化を含み、その後、デボー注射によって送達される。特定の実施形態では、所望の分子を導入するために、埋め込み可能な薬物送達デバイスが使用される。30

【0215】

I I I . 本発明の方法

本発明の別の態様は、好適な条件下で、本明細書に開示されるポリヌクレオチドで細胞を形質導入することを含む、C A R又はT C Rを発現する細胞を作製する方法に関する。幾つかの実施形態では、上記方法は、本明細書に開示されるように、C A R又はT C Rをコードするポリヌクレオチドで細胞を形質導入することを含む。幾つかの実施形態では、上記方法は、C A R又はT C Rをコードするポリヌクレオチドを含むベクターで細胞を形質導入することを含む。40

【0216】

本発明の別の態様は、本明細書に記載されるポリヌクレオチド、本明細書に記載されるベクター、又は本明細書に記載されるC A R若しくはT C Rを含む細胞を有効量、被験体に投与することを含む、腫瘍に対する免疫を誘導する方法に関する。一実施形態では、上記方法は、本明細書に開示されるC A R又はT C Rをコードするポリヌクレオチドを含む細胞を有効量、被験体に投与することを含む。別の実施形態では、上記方法は、本明細書に50

開示されるCAR又はTCRをコードするポリヌクレオチドを含むベクターを含む細胞を有効量、被験体に投与することを含む。別の実施形態では、上記方法は、本明細書に開示されるポリヌクレオチドによってコードされるCAR又はTCRを含む細胞を有効量、被験体に投与することを含む。

【0217】

本発明の別の態様は、有効量の本出願の操作された免疫細胞を投与することを含む、被験体において免疫応答を誘導する方法に関する。幾つかの実施形態では、免疫応答はT細胞媒介免疫応答である。幾つかの実施形態では、T細胞媒介免疫応答は、1以上の標的細胞に対するものである。幾つかの実施形態では、操作された免疫細胞はCAR又はTCRを含み、ここで、CAR又はTCRは、本開示に記載されるTHDを含む。幾つかの実施形態では、標的細胞は腫瘍細胞である。10

【0218】

本発明の別の態様は、悪性腫瘍を治療する又は予防する方法に関し、該方法は、有効量の少なくとも1つの免疫細胞を、それを必要とする被験体に投与することを含み、ここで、該免疫細胞は少なくとも1つのCAR又はTCRを含み、該CAR又はTCRが本明細書に記載されるTHDを含む。

【0219】

本発明の別の態様は、本明細書に開示されるポリヌクレオチド、ベクター、CAR若しくはTCR、細胞、又は組成物を被験体に投与することを含む、癌の治療を、それを必要とする被験体において行う方法に関する。一実施形態では、上記方法は、CAR又はTCRをコードするポリヌクレオチドを投与することを含む。別の実施形態では、上記方法は、CAR又はTCRをコードするポリヌクレオチドを含むベクターを投与することを含む。別の実施形態では、上記方法は、本明細書に開示されるポリヌクレオチドによってコードされるCAR又はTCRを投与することを含む。別の実施形態では、上記方法は、CAR又はTCRをコードする、ポリヌクレオチドを含む細胞、又は該ポリヌクレオチドを含むベクターを投与することを含む。20

【0220】

幾つかの実施形態では、癌の治療を、それを必要とする被験体において行う方法は、T細胞療法を含む。一実施形態では、本発明のT細胞療法は操作された自己細胞療法(eACT(商標))である。この実施形態によれば、上記方法は、患者から血液細胞を収集することを含み得る。単離された血液細胞(例えばT細胞)は、その後、本発明のCAR又はTCRを発現するように操作され得る。特定の実施形態では、CAR T細胞又はTCR T細胞は患者に投与される。幾つかの実施形態では、CAR T細胞又はTCR T細胞は、患者において腫瘍又は癌を治療する。一実施形態では、CAR T細胞又はTCR T細胞は、腫瘍又は癌のサイズを減少する。30

【0221】

幾つかの実施形態では、T細胞療法における使用に対するドナーT細胞は、(例えば自己T細胞療法に対しては)患者から得られる。他の実施形態では、T細胞療法における使用に対するドナーT細胞は、患者でない被験体から得られる。

【0222】

T細胞は治療的有効量で投与され得る。例えば、T細胞の治療的有効量は、少なくとも約10⁴個の細胞、少なくとも約10⁵個の細胞、少なくとも約10⁶個の細胞、少なくとも約10⁷個の細胞、少なくとも約10⁸個の細胞、少なくとも約10⁹個の細胞、又は少なくとも約10¹⁰個の細胞となり得る。別の実施形態では、T細胞の治療的有効量は、約10⁴個の細胞、約10⁵個の細胞、約10⁶個の細胞、約10⁷個の細胞、又は約10⁸個の細胞である。特定の一実施形態では、CAR T細胞又はTCR T細胞の治療的有効量は、約2×10⁶細胞/kg、約3×10⁶細胞/kg、約4×10⁶細胞/kg、約5×10⁶細胞/kg、約6×10⁶細胞/kg、約7×10⁶細胞/kg、約8×10⁶細胞/kg、約9×10⁶細胞/kg、約1×10⁷細胞/kg、約2×10⁷細胞/kg、約3×10⁷細胞/kg、約4×10⁷細胞/kg、約5×10⁷細胞/kg4050

g、約 6×10^7 細胞/kg、約 7×10^7 細胞/kg、約 8×10^7 細胞/kg、又は約 9×10^7 細胞/kgである。

【0223】

I V . 癌治療

本発明の方法は、被験体において癌を治療するため、腫瘍のサイズを減少させるため、腫瘍細胞を死滅させるため、腫瘍細胞増殖を予防するため、腫瘍の成長を予防するため、患者から腫瘍を排除するため、腫瘍の再燃を予防するため、腫瘍転移を予防するため、患者において寛解を誘導するため、又はそれらの任意の組み合わせに使用され得る。特定の実施形態では、上記方法は完全奏功を誘導する。他の実施形態では、上記方法は部分奏功を誘導する。

10

【0224】

治療され得る癌は、血管新生化されていない、まだ実質的に血管新生化されていない、又は血管新生化された腫瘍を含む。また、癌は固形腫瘍又は非固形腫瘍を含み得る。幾つかの実施形態では、癌は血液の癌である。幾つかの実施形態では、癌は白血球の癌である。他の実施形態では、癌は形質細胞の癌である。幾つかの実施形態では、癌は白血病、リンパ腫又は骨髄腫である。特定の実施形態では、上記癌は、急性リンパ芽球性白血病(ALL)(非T細胞ALLを含む)、急性リンパ性白血病(ALL)、及び血球貪食リンパ組織球增多症(HLH))、B細胞前リンパ球性白血病、B細胞急性リンパ性白血病('B ALL')、芽球性形質細胞様樹状細胞新生物、バーキットリンパ腫、慢性リンパ球性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性骨髓白血病(CML)、慢性若しくは急性の肉芽腫性疾患、慢性若しくは急性の白血病、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫(DLBCL)、濾胞性リンパ腫、濾胞性リンパ腫(FL)、毛様細胞性白血病、血球貪食症候群(マクロファージ活性化症候群(MAS))、ホジキン病、大細胞肉芽腫(large cell granuloma)、白血球接着不全症、悪性リンパ増殖性状態、MALTリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、意義不明の単クローニンググロブリン血症(MGUS)、多発性骨髄腫、脊髄形成異常及び骨髄異形成症候群(MDS)、限定されないが急性骨髓白血病(AML)を含む骨髄疾患、非ホジキンリンパ腫(NHL)、形質細胞増殖性障害(例えば、無症候性骨髄腫(くすぶり型多発性骨髄腫又は無痛性骨髄腫))、形質芽球性リンパ腫、形質細胞様樹状細胞新生物、形質細胞腫(例えば、形質細胞異常増殖症；孤立性骨髄腫；孤立性形質細胞腫；髄外性形質細胞腫；及び多発性形質細胞腫)、POEMS症候群(Crown-Fukase症候群、高月病、及びPEP症候群)、縦隔原発大細胞型B細胞リンパ腫(PMBc)、小細胞若しくは大細胞濾胞性リンパ腫、脾辺縁帯リンパ腫(SMZL)、全身性アミロイド軽鎖アミロイドーシス、T細胞急性リンパ性白血病('T ALL')、T細胞リンパ腫、形質転換後濾胞性リンパ腫、ワルデンストレームマクログロブリン血症、又はそれらの組み合わせである。

20

【0225】

一実施形態では、癌は骨髄腫である。特定の一実施形態では、癌は多発性骨髄腫である。別の実施形態では、癌は白血病である。一実施形態では、癌は急性骨髓白血病である。

30

【0226】

幾つかの実施形態では、上記方法は化学療法剤を投与することを更に含む。特定の実施形態では、選択される化学療法剤は、リンパ枯渇(Lymphodepleting)(プレコンディショニング)化学療法剤である。有益なプレコンディショニング治療のレジメンは、相関的な有益なバイオマーカーと共に、米国仮特許出願第62/262,143号及び同第62/167,750号に記載され、それらの全体が引用することにより本明細書の一部をなす。これらは、例えば、指定される有益な用量のシクロホスファミド(200mg/m²/日~2000mg/m²/日)及び指定される用量のフルダラビン(20mg/m²/日~900mg/m²/日)を患者に投与することを含むT細胞療法を必要とする患者をコンディショニングする方法を記載する。或る一つのかかる投薬レジメンは、治療的有効量の操作されたT細胞の患者への投与の3日前に、約500mg/m²/日のシクロホスフ

40

50

アミド及び約 60 mg / m² / 日のフルダラビンを毎日患者に投与することを含む、患者を治療することを含む。

【 0 2 2 7 】

他の実施形態では、抗原結合分子、形質導入された（或いは操作された）細胞（C A R 又はT C R 等）、及び化学療法剤は、各々、被験体における疾患又は状態を治療するのに有効な量で投与される。

【 0 2 2 8 】

特定の実施形態では、本明細書に開示されるC A R 又はT C R を発現する免疫エフェクター細胞を含む組成物は、任意の数の化学療法剤と併せて投与され得る。化学療法剤の例として、チオテパ及びシクロホスファミド（CYTOXAN（商標））等のアルキル化剤；ブスルファン、インプロスルファン及びビポスルファン等のアルキルスルホン酸塩；ベンゾドーパ（benzodopa）、カルボコン、メツレドーパ（meturedopa）、及びウレドーパ（uredopa）等のアジリジン；アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホラミド、トリエチレンチオホスホラミド（triethylenethiophosphoaramide）、及びトリメチロロメラミン（trimethylolomelamine）のレジメ（resume）を含む、エチレンイミン及びメチラメラミン（methylamelamines）；クロラムブチル、クロルナファジン、コロホスファミド（cholophosphamide）、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、塩酸メクロレタミンオキシド、メルファラン、ノベムビチン（novembichin）、フェネステリン（phenesterine）、プレドニムスチン（prednimustine）、トロホスファミド（trofosfamide）、ウラシルマスター等のナイトロジェンマスター等；カルムスチン、クロロゾトシン、ホテムスチン、ロムスチン、ニムスチン及びラニムスチン（ranimustine）等のニトロソウレア；アクラシノマイシン（aclacinomysins）、アクチノマイシン、アントラマイシン（authramycin）、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン、カリチアマイシン、カラビシン（carabiciin）、カルミノマイシン、カルジオリビン、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デトルビシン（detorubicin）、6 - ジアゾ - 5 - オキソ - L - ノルロイシン、ドキソルビシン、エピルビシン、エソルビシン（esorubicin）、イダルビシン、マルセロマイシン（marcellomycin）、マイトマイシン、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポトフィロマイシン（potfiromycin）、ピューロマイシン、ケラマイシン（quelamycin）、ロドルビシン（rodorubicin）、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルビシン（zorubicin）等の抗生物質；メトトレキセート及び5 - フルオロウラシル（5 - FU）等の代謝拮抗薬；デノブテリン、メトトレキセート、ブテロブテリン、トリメトレキセート等の葉酸類縁体；フルダラビン、6 - メルカプトブリン、チアミプリン（thiamiprime）、チオグアニン等のプリン類縁体；アンシタビン、アザシチジン、6 - アザウリジン、カルモフール、シタラビン、ジデオキシリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロクスウリジン、5 - FU等のピリミジン類縁体；カルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトン等のアンドロゲン；アミノグルテチミド、マイトイцин、トリロスタン等の抗副腎剤；フロリン酸（frolinic acid）等の葉酸補液；アセグラタン；アルドホスファミドグリコシド；アミノレブリン酸；アムサクリン；ベストラブシル（bestrabucil）；ビスマントレン；エダトラキサート（edatraxate）；デフォファミン（defofamine）；デメコルチニン；ジアジコン；エルフォルミチニン（elformithine）；酢酸エリプチニウム；エトグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキウレア；レンティナン；ロニダミン；ミトグアゾン；ミトキサントロン；モピダモール；ニトラクリン（nitracrine）；ペントスタチン；フェナメット（phenamet）；ピラルビシン；ポドフィリン酸；2 - エチルヒドラジド；プロカルバジン；P S K（商標）；ラゾキサン；シゾフィラン；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジクオン；2、2'，2''' - トリクロロトリエチルアミン；ウレタン；ビンデシン；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトプロニトール；ミトラクトール；ピポブロマン；ガシトシン（gacytosine）；アラビノシッド（「Ara - C」）；シクロホスファミド；チオテパ；タキソイド、例えばパクリタキセル（TAXO 10 20 30 40 50 50）

L (商標)、Bristol - Myers Squibb) 及びドセタキセル (TAXO TERE (商標)、Rhône - Poulenç Rorer) ; クロラムブチル；ゲムシタピン；6 - チオグアニン；メルカプトプリン；メトレキセート；シスプラチニン及びカルボプラチニン等の白金類縁体；ビンブラスチニン；白金；エトポシド (VP - 16)；イホスファミド；マイトイシンC；ミトキサントロン；ビンクリスチニン；ビノレルビン；ナベルビン；ノバントロン；テニポシド；ダウノマイシン；アミノブテリン；ゼローダ；イバンドロン酸；CPT - 11；トポイソメラーゼ阻害剤RFS2000；ジフルオロメチルオミチニン (DMFO)；Targetin (商標) (ベキサロテン)、Panretin (商標) (アリトレチノイン) 等のレチノイン酸誘導体；ONTAK (商標) (デニロイキンジフチトクス)；エスペラミシン；カペシタピン；並びに上記のいずれかの薬学的に許容可能な塩、酸又は誘導体が挙げられる。幾つかの実施形態では、本明細書に開示されるCAR及び/又はTCRを発現する免疫エフェクター細胞を含む組成物は、腫瘍に対するホルモンの作用を調節又は阻害するように作用する抗ホルモン剤、例えば、タモキシフェン、ラロキシフェン、アロマターゼ阻害4(5)-イミダゾール、4-ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン (keoxifene)、LY117018、オナブリストン、及びトレミフェン (フェアストン) を含む抗エストロゲン薬；並びにフルタミド、ニルタミド、ビカルタミド、リューブロリド及びゴセレリン等の抗アンドロゲン薬；並びに上記のいずれかの薬学的に許容可能な塩、酸又は誘導体と併せて投与され得る。また適切な場合には、限定されないが、CHOP、すなわち、シクロホスファミド (Cytosan (商標))、ドキソルビシン (ヒドロキシドキソルビシン)、ビンクリスチニン (Oncovin (商標)) 及びブレドニゾンを含む化学療法剤の組み合わせが投与される。

【0229】

幾つかの実施形態では、化学療法剤は、操作された細胞又は核酸の投与と同時に又は投与の1週以内に投与される。他の実施形態では、化学療法剤は、操作された細胞又は核酸の投与の後、1週間～4週間、すなわち1週間～1ヶ月、1週間～2ヶ月、1週間～3ヶ月、1週間～6ヶ月、1週間～9ヶ月、又は1週間～12ヶ月投与される。幾つかの実施形態では、化学療法剤は、細胞又は核酸を投与する少なくとも1ヶ月前に投与される。幾つかの実施形態では、上記方法は、2以上の化学療法剤を投与することを更に含む。

【0230】

様々な追加の治療剤が、本明細書に記載される組成物と併せて使用され得る。例えば、有用な可能性がある追加の治療剤として、ニボルマブ (OPDIVO (商標))、ペンブロリズマブ (KEYTRUDA (商標))、ペンブロリズマブ、ピディリズマブ (CureTech)、及びアテゾリズマブ (Roche) 等のPD - 1阻害剤が挙げられる。

【0231】

本発明との併用に適している追加の治療剤として、限定されないが、イブルチニブ (IMBRUVICA (商標))、オファツムマブ (ARZERRA (商標))、リツキシマブ (RITUXAN (商標))、ベバシズマブ (AVASTIN (商標))、トラスツズマブ (HERCEPTIN (商標))、トラスツズマブエムタンシン (KADCYLA (商標))、イマチニブ (GLEEVEC (商標))、セツキシマブ (ERBITUX (商標))、パニツムマブ (VECTIBIX (商標))、カツマキソマブ、イブリツモマブ、オファツムマブ、トシツモマブ、ブレンツキシマブ、アレムツズマブ、ゲムツズマブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、バンデタニブ、アファチニブ、ラパチニブ、ネラチニブ、アキシチニブ、マシチニブ、パゾパニブ、スニチニブ、ソラフェニブ、トセラニブ、レスタウルチニブ、アキシチニブ、セジラニブ、レンバチニブ、ニンテダニブ、パゾパニブ、レゴラフェニブ、セマクサニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、チボザニブ、トセラニブ、バンデタニブ、エントレクチニブ、カボザンチニブ、イマチニブ、ダサチニブ、ニロチニブ、ポナチニブ、ラドチニブ (radotinib)、ボスチニブ、レスタウルチニブ、ルキソリチニブ、パクリチニブ、コビメチニブ、セルメチニブ、トラメチニブ、ビニメチニブ、アレクチニブ、セリチニブ、クリゾチニブ、アフリベルセプト、アジポチド、デニロイキンジ

10

20

30

40

50

フチトクス、エベロリムス及びテムシロリムス等のmTOR阻害剤、ソニデギブ及びビスマデギブ等のヘッジホッグ阻害剤、CDK阻害剤（パルボシクリブ）等のCDK阻害剤が挙げられる。

【0232】

追加の実施形態では、CAR及び/又はTCRを含む免疫を備える組成物は、抗炎症剤と共に投与される。抗炎症剤又は抗炎症薬として、限定されないが、ステロイド及びグルココルチコイド（ベタメタゾン、ブデソニド、デキサメタゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、ヒドロコルチゾン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、プレドニゾン、トリアムシノロンを含む）、アスピリン、イブプロフェン、ナプロキセン、メトトレキセート、スルファサラジン、レフルノミド、抗TNF薬、シクロホスファミド、及びミコフェノール酸（mycophenolate）を含む非ステロイド系抗炎症薬（NSAID）が挙げられ得る。例示的なNSAIDとして、イブプロフェン、ナプロキセン、ナプロキセンナトリウム、Cox-2阻害剤、及びシアリレート（sialylates）が挙げられる。例示的な鎮痛剤として、アセトアミノフェン、オキシコドン、塩酸プロポキシフェンのトラマドールが挙げられる。例示的なグルココルチコイドとして、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、プレドニゾロン、又はプレドニゾンが挙げられる。例示的な生物学的応答修飾物質として、細胞表面マーカー（例えばCD4、CD5等）に対する分子、サイトカイン阻害剤（例えば、TNFアンタゴニスト（例えば、エタネルセプト（ENBREL（商標））、アダリムマブ（HUMIRA（商標））及びインフリキシマブ（REMICADE（商標）））、ケモカイン阻害剤、及び接着分子阻害剤が挙げられる。生物学的応答修飾物質は、分子の組み換え形態と並んで、モノクローナル抗体も含む。例示的なDMARDとして、アザチオプリン、シクロホスファミド、シクロスボリン、メトトレキセート、ペニシラミン、レフルノミド、スルファサラジン、ヒドロキシクロロキン、金（経口（オーラノフィン）及び筋肉内）、及びミノサイクリンが挙げられる。

10

【0233】

特定の実施形態では、本明細書に記載される組成物は、サイトカインと併せて投与される。本明細書で使用される「サイトカイン」は、細胞間メディエーターとして別の細胞に対して作用する、1つの細胞集団によって放出されるタンパク質を指すことを意味する。サイトカインの例は、リンホカイン、モノカイン及び従来のポリペプチドホルモンである。サイトカインの中でも、ヒト成長ホルモン、N-メチオニルヒト成長ホルモン及びウシ成長ホルモン等の成長ホルモン；副甲状腺ホルモン；チロキシン；インスリン；プロインスリン；リラキシン；プロリラキシン；卵胞刺激ホルモン（FSH）、甲状腺刺激ホルモン（TSH）及び黄体形成ホルモン（LH）等の糖タンパク質ホルモン；肝臓増殖因子（HGF）；線維芽細胞成長因子（FGF）；プロラクチン；胎盤性ラクトゲン；ミューラー阻害物質；マウス性腺刺激ホルモン関連ペプチド；インヒビン；アクチビン；血管内皮細胞増殖因子；インテグリン；トロンボポイエチン（TPO）；NGF-ベータ等の神経成長因子（NGF）；血小板増殖因子；TGF-アルファ及びTGF-ベータ等のトランスフォーミング増殖因子（TGF）；インスリン様増殖因子I及びII；エリスロポエチン（EPO）；骨誘導因子；インターフェロン-アルファ、ベータ及びガンマ等のインターフェロン；マクロファージ-CSF（M-CSF）；顆粒球マクロファージ-CSF（GM-CSF）；及び顆粒球-CSF（G-CSF）等のコロニー刺激因子（CSF）；IL-1、IL-1アルファ、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12；IL-15等のインターロイキン（IL）、TNF-アルファ又はTNF-ベータ等の腫瘍壊死因子；並びにLIF及びkitリガンド（KL）を含む他のポリペプチド因子が挙げられる。本明細書で使用されるサイトカインの用語は、天然起源の又は組み換え細胞培養物由來のタンパク質、及び本来の配列のサイトカインの生物学的に活性な等価物を含む。

20

【0234】

本明細書で言及される全ての出版物、特許、及び特許出願は、個々の出版物、特許又は特

30

40

50

許出願が各々、具体的かつ個別に引用することにより本明細書の一部をなすことが指示されるのと同じ程度に、引用することにより本明細書の一部をなす。しかしながら、本明細書における参照文献の引用は、かかる参照文献が本発明に対する先行技術の認識として解釈されるべきではない。引用することにより本明細書の一部をなす参照文献に提供される定義又は用語のいずれかが本明細書に提供される用語及び考査とは異なる場合は、本発明の用語及び定義を優先する。

【0235】

本発明は、以下の実施例によって更に説明されるが、更なる限定として解釈されるべきではない。本出願全体を通して引用される全ての参照文献の内容は、引用することにより明らかに本明細書の一部をなす。

10

【実施例】

【0236】

実施例 1

T7プロモーター、CARコンストラクト、及びベータグロビン安定化配列をコードするプラスミドを、EcoRI及びBamHI (NEB) によってDNA 10 μg の消化を一晩行うことにより線状化した。次いで、プロテイナーゼK (Thermo Fisher、600U/m1) により50℃で2時間、DNAを消化して、フェノール／クロロホルムで精製し、酢酸ナトリウム及び2体積のエタノールを添加することによって沈澱させた。次いで、ペレットを乾燥させ、RNAアーゼ／DNアーゼフリー水に再懸濁し、NanoDropを使用して定量した。次いで、製造業者の使用説明書に従って、1 μg の直鎖DNAをmMESSAGE mACHINE T7 Ultra (Thermo Fisher) を使用するin vitro 転写に使用した。製造業者の使用説明書に従って、MEGAClear Kit (Thermo Fisher) を使用してRNAを更に精製し、NanoDropを使用して定量した。mRNAの完全性 (mRNA integrity: mRNAインテグリティ) をアガロースゲル上の移動度を使用して評価した。製造業者の使用説明書の通り、ficol1-paque 密度遠心分離を使用して、健康なドナーのロイコパック (Hemacare) からPBMCを単離した。R10培地 + IL-2 (300IU/ml、Proleukin (商標)、Prometheus (商標) Therapeutics and Diagnostics) 中、OKT3 (50ng/ml、Miltenyi Biotec) でPBMCを刺激した。刺激から7日後、T細胞をOpti-MEM培地 (Thermo Fisher Scientific) 中で2回洗浄し、2.5 × 10⁷ 細胞/mlの最終濃度でOpti-MEM培地中に再懸濁した。1回の電気穿孔に対して10 μg のmRNAを使用した。2mmのキュベット (Harvard Apparatus BTX) において0.5msに亘り400Vの単パルスを送達するため、Gemini X2システム (Harvard Apparatus BTX) を使用して、細胞の電気穿孔を行った。細胞をすぐにR10 + IL-2培地に移し、6時間回復させた。CAR発現を調べるため、4にて30分間、染色バッファー (BD Pharmingen) 中にてFLT-3-HIS (Sino Biological Inc.) 又はビオチン化プロテインL (Thermo Scientific) でT細胞を染色した。次いで、細胞を洗浄し、4℃で30分間、染色バッファー中において、抗HIS-PE (Miltenyi Biotec) 又はPEストレプトアビジン (BD Pharmingen) で染色した。次いで、細胞を洗浄し、データ取得に先立ってヨウ化プロピジウム (BD Pharmingen) を含む染色バッファー中に再懸濁した。電気穿孔されたT細胞におけるFLT3-CARの発現を図3に示す。

20

【0237】

10E3、2E7、8B5、4E9、又は11F11の抗FLT3結合分子、及び全長ヒンジドメイン (完全ヒンジドメイン、すなわち「CHD」) 又は短縮ヒンジドメイン (「THD」) から選択されるヒンジ領域を含む抗FLT3-CARをコードするプラスミドでT細胞を電気穿孔した。次いで、電気穿孔された抗FLT3-CAR-T細胞をNamalwa (FLT3陰性)、EoL1 (FLT3陽性)、HL60 (FLT3陽性) 又はMV4;11 (FLT3陽性) の標的細胞と、R10培地中、1:1のE:T比で共培養した。共培養から16時間後、Namalwa (図4A～図4F)、EoL1 (図4G～図

30

40

50

4 L)、HL60(図4M～図4R)、及びMV4；11(図4S～図4X)から得られる上清を、IFN(図4A、図4B、図4G、図4H、図4M、図4N、図4S及び図4T)、IL-2(図4C、図4D、図4I、図4J、図4O、図4P、図4U及び図4V)、及びTNF(図4E、図4F、図4K、図4L、図4Q、図4R、図4W及び図4X)の産生についてLuminescence(EMD Millipore)によって分析した。

【0238】

CD3陰性細胞によるヨウ化プロピジウム(PI)取り込みのフローサイトメトリー分析によって、標的細胞の生存率を評価した。電気穿孔された抗FLT3 CAR T細胞をNamalwa(図5A及び図5B)、EoL1(図5C及び図5D)、HL60(図5E及び図5F)、及びMV4；11(図5G及び図5H)の標的細胞と、共培養から16時間に共培養した。

10

【0239】

実施例2

種々のCARコンストラクトを含む第3世代のレンチウイルストランスマーカーをVirapower Lentiviral Packaging Mix(Life Technologies)と共に使用して、レンチウイルス上清を作製した。簡潔には、DNA 15 μgと、OptiMEM培地600 μl中のポリエチレンイミン22.5 μl(Polysciences、1mg/ml)とを混合することにより、トランسفェクションミックスを作製した。そのミックスを室温で5分間インキュベートした。同時に293T細胞(ATCC)をトリプシン処理し、計数し、トランسفェクションミックスを含むT75フラスコに合計10×10⁶個の細胞を播種した。トランسفェクションから3日後、上清を収集し、0.45 μmフィルターで濾過し、使用まで-80にて保管した。製造業者の使用説明書の通り、ficol 1-paque密度遠心分離を使用して健康なドナーのロイコパック(Hemacare)からPBMCを単離した。R10培地+IL-2(300IU/ml、PROLEUKIN(商標)、PROMETHEUS(商標)Therapeutics and Diagnostics)中、OKT3(50ng/ml、Miltenyi Biotec)を使用してPBMCを刺激した。刺激から48時間後、MOI=10でレンチウイルスを使用して細胞を形質導入した。活性アッセイでの使用に先立って、細胞を0.5×10⁶個細胞/ml～2.0×10⁶個細胞/mlで維持した。CAR発現を調べるため、4にて30分間、染色バッファー(BD Pharmingen)中、FLT-3-HIS(Sino Biological Inc.)又はビオチン化プロテインL(Thermo Scientific)でT細胞を染色した。次いで、細胞を洗浄し、4にて30分間、染色バッファー中、抗HIS-PE(Miltenyi Biotec)又はPEストレプトアビシン(BD Pharmingen)で染色した。次いで、細胞を洗浄し、データ取得に先立って、ヨウ化プロピジウム(BD Pharmingen)を含む染色バッファー中に再懸濁した。2名の健康なドナーに由来するT細胞におけるFLT3 CARの発現を図6A及び図6Bに示す。

20

【0240】

10E3、8B5、又は11F11の結合分子、及び完全ヒンジドメイン('CHD')、短縮ヒンジドメイン('THD')、及びCD8ヒンジ領域から選択されるヒンジ領域を含む、抗FLT3 CAR T細胞をコードするレンチウイルスベクターで2名の健康なドナーに由来するT細胞を形質導入した。形質導入されたT細胞を、R10培地中1:1のE:T比で標的細胞と共に培養した。共培養から16時間後、上清をIFN(図7A及び図7B)、TNF(図7C及び図7D)及びIL-2(図7E及び図7F)の産生についてLuminescence(EMD Millipore)によって分析した。

30

【0241】

標的細胞の生存率を、CD3陰性細胞によるヨウ化プロピジウム(PI)取り込みのフローサイトメトリー分析によって評価した。Namalwa(図8A)、EoL1(図8B)、MV4；11(図8C)及びHL60(図8D)の標的細胞と共に培養した、レンチウイルスで形質導入されたCAR T細胞(2名の健康なドナーに由来する)の平均細胞溶解活性を測定した。

40

50

【0242】

F L T 3 を発現する標的細胞に応じた C A R T 細胞の増殖を評価するため、R 1 0 培地中 1 : 1 の E : T 比での標的細胞との共培養に先立って、T 細胞を C F S E で標識化した。5 日後、T 細胞増殖を C F S E 希釀物のフローサイトメトリー分析によって評価した。F L T 3 C A R T 細胞の増殖を図 9 A 及び図 9 B に示す。

【0243】

実施例 3

i n v i v o 抗白血病 (anti-leukemic) 活性を調べるため、ヒト A M L の異種モデルにおける使用に対して F L T 3 C A R T 細胞を作製した。ヒト A M L の異種モデルで使用される様々なエフェクター株の C A R 発現を図 10 A ~ 図 10 D に示す。5 週齢 ~ 6 週齢の雌性 N S G マウスの静脈内にルシフェラーゼ標識化 M V 4 ; 1 1 細胞 (2×10^6 細胞 / 動物) を注入した。6 日後、P B S $200 \mu l$ 中の 6×10^6 個の T 細胞 (約 50 % C A R +) を静脈内に注入し、生物発光イメージングを使用して動物の腫瘍量 (tumor burden) を毎週測定した (図 10 E ~ 図 10 G)。対照 (モック)、又は 1 0 E 3 - C H D (図 10 H)、1 0 E 3 - T H D (図 10 I) 若しくは 8 B 5 - T H D (図 10 J) を発現する C A R T 細胞の注入により、生存分析を行った。

10

【0244】

実施例 4

抗 C L L - 1 C A R コンストラクトである 2 4 C 8 _ H L - C H D C A R (共刺激タンパク質の完全ヒンジドメインを含む) 及び 2 4 C 8 _ H L - T H D C A R (共刺激タンパク質の短縮ヒンジドメインを含む) をコードするプラスミドで T 細胞を電気穿孔した。電気穿孔された T 細胞による抗 C L L - 1 発現を図 11 A ~ 図 11 D に示す。次いで、抗 C L L - 1 C A R T 細胞を、m R N A 電気穿孔から 6 時間後に R 1 0 培地中において 1 : 1 の E : T 比で、標的の N a m a l w a (A T C C ; C L L - 1 陰性)、U 9 3 7 (A T C C ; C L L - 1 陽性)、H L - 6 0 (A T C C ; C L L - 1 陽性)、E o L - 1 (Sigma; C L L - 1 陽性)、K G 1 a (A T C C ; C L L - 1 陽性) 及び M V 4 ; 1 1 (A T C C ; C L L - 1 陽性) の細胞と共に培養した。共培養から 1 6 時間後、製造業者の使用説明書に従って、I L - 2 (図 12 A)、I F N (図 12 B) 及び T N F (図 12 C) の産生について L u m i n e x (EMD Millipore) により上清を分析した。

20

【0245】

ヨウ化プロピジウム (P I) 取り込みのフローサイトメトリー分析によって、標的細胞の生存率を評価した。電気穿孔された抗 C L L - 1 C A R T 細胞を、1 6 時間に亘り N a m a l w a (図 13 A)、M V 4 ; 1 1 (図 13 B)、E o L - 1 (図 13 C)、H L - 6 0 (図 13 D)、又は U 9 3 7 (図 13 E) の標的細胞と共に培養した。予想通り、抗 C L L - 1 C A R T 細胞と共に培養した N a m a l w a 細胞は、対照と比べて標的細胞生存率にほとんど変化を示さなかった (図 13 A)。しかしながら、2 4 C 8 _ H L - T H D T 細胞の共培養物において観察された標的細胞のより大きな細胞溶解活性と共に、対照と比較して、2 4 C 8 _ H L - C H D 及び 2 4 C 8 _ H L - T H D の T 細胞と共に培養した M V ; 4 1 1 細胞において細胞溶解活性の増加が観察された (図 13 B)。さらに、対照と比較して、2 4 C 8 _ H L - C H D 及び 2 4 C 8 _ H L - T H D の T 細胞と共に培養した E o L - 1 細胞において細胞溶解活性の増加が観察された (図 13 C)。対照と比較して、2 4 C 8 _ H L - C H D 及び 2 4 C 8 _ H L - T H D の T 細胞と共に培養した H L - 6 0 細胞において細胞溶解活性の増加が観察された (図 13 D)。2 4 C 8 _ H L - T H D T 細胞の共培養物において観察された標的細胞のより大きな細胞溶解活性と共に、対照と比較して、2 4 C 8 _ H L - C H D 及び 2 4 C 8 _ H L - T H D の T 細胞と共に培養した U 9 3 7 細胞において細胞溶解活性の増加が観察された (図 13 E)。

30

【0246】

実施例 5

共刺激タンパク質の短縮ヒンジドメイン (「T H D」)、1 0 E 3 _ T H D 又は 2 4 C 1 _ L H _ T H D を有する抗 C L L - 1 C A R コンストラクトを含むレンチウイルスベク

40

50

ターで形質導入されたT細胞を、T細胞刺激の12日後にR10培地中1:1のE:T比でNatalwa、U937、HL-60、EoL-1、KG1a及びMV4;11の標的細胞と共に培養した。共培養から16時間後、製造業者の使用説明書に従って、指定される標的Natalwa、HL-60又はMVA;11細胞とのエフェクター10E3 THD CAR T細胞及び24C1 LH THD CAR T細胞の共培養物における、サイトカインIFN（図14A）、IL-2（図14B）、及びTNF（図14C）の産生についてLuminex（EMD Millipore）により上清を分析した。

【0247】

ヨウ化プロピジウム（PI）取り込みのフローサイトメトリー分析により標的細胞生存率を評価した。形質導入されたエフェクター24C1 LH THD CAR T細胞をNatalwa、U937、HL-60、EoL-1、KG1a、又はMV4;11の標的細胞と16時間又は40時間共培養した。形質導入されたC1_24C1 LH THD CAR T細胞とのNatalwa標的細胞の共培養は、モック対照と比較して、16時間及び40時間での生存可能なNatalwa標的細胞の割合に影響を及ぼさなかった（図15A）。しかしながら、MV4;11（図15B）又はHL-60（図15C）のいずれかの標的細胞と共に培養したC1_24C1 LH THD CAR T細胞は、モック対照と比較して、16時間及び40時間の両方において、より低い割合の生存可能な標的細胞を生じた。

【0248】

実施例6

T細胞刺激の12日後、共刺激タンパク質の短縮ヒンジドメイン（「THD」）を含む抗BCMA CARコンストラクトで形質導入されたCAR T細胞を、R10培地中、標的細胞に対するエフェクター細胞（E:T）の比1:1で標的細胞と培養した。試験した細胞株は、EoL-1（Sigma；BCMA陰性）、NCI-H929（Molecular Imaging；BCMA陽性）及びMM1S（Molecular Imaging；BCMA陽性）を含んだ。共培養の16時間後、サイトカインIFN（図16A及び図16B）、TNF（図16C及び図16D）及びIL-2（図16E及び図16F）の産生について、製造業者の使用説明書に従い、Luminex（EMD Millipore）によって上清を分析した。両方のドナー（図16A及び図16B）において試験した各抗BCMA CAR T細胞に対するNCI-H929及びMM1Sの標的細胞共培養物の上清中、IFN（図16A及び図16B）、TNF（図16C及び図16D）及びIL-2（図16E及び図16F）が観察されたが、IR陰性対照T細胞に対するバックグラウンド上のEoL-1標的細胞共培養物の上清中においてのみ（図16A）、IFN（図16A及び図16B）、TNF（図16C及び図16D）及びIL-2（図16E及び図16F）が観察された。

【0249】

標的細胞の生存率を、CD3陰性細胞のヨウ化プロピジウム（PI）取り込みのフローサイトメトリー分析によって評価した。抗BCMA CAR T細胞を、16時間、40時間、64時間、88時間又は112時間に亘って、EoL1（図17A及び図17B）、NCI-H929（図17C及び図17D）又はMM1S（図17E及び図17F）の標的細胞と共に培養した。抗BCMA CAR T細胞については、細胞溶解活性は、いかなる期間でもEoL-1共培養物においてほとんど観察されなかった（図17A及び図17B）。しかしながら、抗BCMA CAR T細胞、及びNCI-H929又はMM1Sの標的細胞の共培養は、各々の抗BCMA CAR T細胞について測定された各時間点において生存可能な標的細胞のパーセンテージの減少をもたらした。

【0250】

増殖を調査するため、R10培地中1:1のE:T比のEoL-1、NCI-H929、又はMM1Sの標的細胞との共培養に先立って、抗BCMA CAR T細胞をカルボキシフルオレセインスクシンイミジルエステル（CFSE）で標識化した。5日後、T細胞増殖を、CFSE希釈物のフローサイトメトリー分析によって評価した（図18A及び図18B）。

10

20

30

40

50

【0251】**実施例7**

増強された安定性は、タンパク質の望ましい特性である。これは、しばしば、様々な条件下でタンパク質の融点を特定することにより評価される。より高い融点を有するタンパク質は、一般的により長時間に亘って安定である。CARがより熱安定性である場合、細胞の表面上でより長期間に亘って機能的に活性となり得る。

【0252】

より長いヒンジドメイン、すなわち完全ヒンジドメイン（「CHD」）を有するCAR細胞外ドメイン（ECD）の熱安定性、及び短縮ヒンジドメイン（「THD」）を有するCAR ECDの熱安定性をBio-Rad C1000サーマルサイクラーのCFx 96 Real-Timeシステムを使用して測定した。タンパク質のアンフォールディング（Unfolding）を、タンパク質がアンフォールドするにつれて溶媒曝露となる疎水性アミノ酸に結合する蛍光色素SYPRO Orange（Invitrogen）を使用してモニターした。温度勾配を25から95に1/1分上昇で設定した。各試料は10μMの組み換えCAR ECDタンパク質及び5×SYPRO Orange（Molecular Probes（商標）SYPRO（商標）Orange Protein Gel Stain（DMSO中5000倍濃縮））を含んだ。上記アッセイを50mMのNaClを含む又は含まないPBS中で行った。

10

【0253】

図19A及び図19Bに示されるように、THDを有するCARのECDは、例えばIEVMYPPPY（配列番号250）モチーフを含むCHDを有するCARのECDと比較して、増強された熱安定性を示す。一旦T細胞がCARをコードするmRNAによって形質導入されると、形質導入されたT細胞はCARを発現し、個々のmRNA又はタンパク質の安定性を容易に評価することができないため、この実施例に記載されるこれらの方法は、CARをコードするmRNA及びCARそれ自体の安定性を試験するのに有用な方法である。

20

30

40

50

【四面】

【 四 1 】

FIG. 1A - (配列番号 1)

```

MLRLLLALNLNLPFSIQLVTGNKILVKQSPMLVAYDNAVNLSSCKYSYNSLPSRFRASLH
KGLDLSAVEVCGVYGNYSQQLQVYSKIGFCNGDKLGNEVSFTYLNQLYVNQTDITYFC
KIEVMVPPPYLDNEKSNTGIIHVKGHKLCPSPFLFGPSKPFWLVVVGGVLACYSL
ビンジメントイン 膜貫通
LTVFATIIFWVRSKRSRLLHSCTMTRRREGETKRYQYAPPDFAAIRS.
ドメイン シグナル伝達ドメイン

```

FIG. 1B

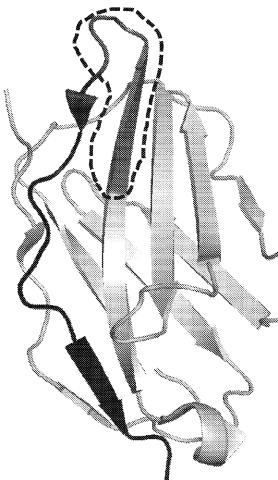


FIG. 1C



〔 义 2 - 2 〕

FIG. 2C – 抗CLL-1結合分子

	FR1	CDR1	FR2	CDR2	FR3
24C1_VL	D1QLTQSFPSSLSASVGDRVSTFCQASDIDINNFLNWTQKQEDGRPKLLIMASNLSETFV D1QLTQSFPSSLSASVGDRVSTFCQASDIDINNFLNWTQKQEDGRPKLLIMASNLSETFV D1QLTQSFPSSLSASVGDRVSTFCQASDIDINNFLNWTQKQEDGRPKLLIMASNLSETFV	D1QLTQSFPSSLSASVGDRVSTFCQASDIDINNFLNWTQKQEDGRPKLLIMASNLSETFV D1QLTQSFPSSLSASVGDRVSTFCQASDIDINNFLNWTQKQEDGRPKLLIMASNLSETFV D1QLTQSFPSSLSASVGDRVSTFCQASDIDINNFLNWTQKQEDGRPKLLIMASNLSETFV	D1QLTQSFPSSLSASVGDRVSTFCQASDIDINNFLNWTQKQEDGRPKLLIMASNLSETFV D1QLTQSFPSSLSASVGDRVSTFCQASDIDINNFLNWTQKQEDGRPKLLIMASNLSETFV D1QLTQSFPSSLSASVGDRVSTFCQASDIDINNFLNWTQKQEDGRPKLLIMASNLSETFV	D1QLTQSFPSSLSASVGDRVSTFCQASDIDINNFLNWTQKQEDGRPKLLIMASNLSETFV D1QLTQSFPSSLSASVGDRVSTFCQASDIDINNFLNWTQKQEDGRPKLLIMASNLSETFV D1QLTQSFPSSLSASVGDRVSTFCQASDIDINNFLNWTQKQEDGRPKLLIMASNLSETFV	D1QLTQSFPSSLSASVGDRVSTFCQASDIDINNFLNWTQKQEDGRPKLLIMASNLSETFV D1QLTQSFPSSLSASVGDRVSTFCQASDIDINNFLNWTQKQEDGRPKLLIMASNLSETFV D1QLTQSFPSSLSASVGDRVSTFCQASDIDINNFLNWTQKQEDGRPKLLIMASNLSETFV
24C8_VL					
20C5_1_VL					
20C5_2_VL					
	FR3	CDR3	FR4		
24C1_VL	RPSGSQSGCTDFTTFTLISLQPEDIATYXCCQHGPPTFCCGCKVKEIKR	RPSGSQSGCTDFTTFTLISLQPEDIATYXCCQHGPPTFCCGCKVKEIKR	RPSGSQSGCTDFTTFTLISLQPEDIATYXCCQHGPPTFCCGCKVKEIKR		
24C8_VL	RPSGSQSGCTDFTTFTLISLQPEDIATYXCCQYQLPPTFCCGCKVKEIKR	RPSGSQSGCTDFTTFTLISLQPEDIATYXCCQYQLPPTFCCGCKVKEIKR	RPSGSQSGCTDFTTFTLISLQPEDIATYXCCQYQLPPTFCCGCKVKEIKR		
20C5_1_VL					
20C5_2_VL					

FIG. 2D

FIG. 2D	配列番号			
	VL	CDR1	CDR2	CDR3
24C1 VL	129	105	109	113
24C8 VL	130	106	110	114
20C5.1 VL	131	107	111	115
20C6.2 VL	132	108	112	116

5 8 2 1

FIG. 2A - 抗CLL-1結合分子

FIG. 2B

	VH	CDR1	CDR2	CDR3
24C1 VH	125	93	97	101
24C8 VH	126	94	98	102
20C5.1 VH	127	95	99	103
20C5.2 VH	128	96	100	104

【 図 2 - 3 】

FIG. 2E – 抗BCMA結合分子

	FR1	CDR1	FR2	CDR2
FS-21495	VHQVLLGGVCLQQGGSILRLSCAAS	-FTTSQNSWVQAPKSGKLEWVAT	ASGSGGT	
PC-21497	VQVQLSSEGGVVQFGSILRLSCAAS	-FTTSQNSWVQAPKSGKLEWVAT	YSDGSNK	
AJ-21508	VQVQLQGSVAKWKECAVSKYVCSA	-GTTTSSYGHMWHVQAPKSGKLEWVAT	YSDGSNK	
NM-21517	QVQLGQEPGPGLVQFQSLITCTVS	-GTTTSSYGHMWHVQAPKSGKLEWVAT	YSDGSNK	
TS-21522	VHVEVLSQGLVQFGQSLRLSCAAS	-GTTTSSYGHMWHVQAPKSGKLEWVAT	YSDGSNK	
RV-21527	VHVEVLSQGLVQFGQSLRLSCAAS	-GTTTSSYGHMWHVQAPKSGKLEWVAT	YSDGSNK	
PP-21528	QMVQGSSVAKWKECSVWVSCS2A	-GTTTSSYGHMWHVQAPKSGKLEWVAT	YSDGSNK	
RD-21530	VQVQLSSEGGVVQFGSILRLSCAAS	G--FTTSQNSWVQAPKSGKLEWVAT	YSDGSNK	
	*****	*****	*****	*****
	CDR2	FR3		CDR3
FS-21495	VYADSVKGRTETSRDWSNKTLYLQNSNLSRAEDTAVVY	YAR-AEIN	--GAEFDIIGCQ	
PC-21497	VYADSVKGRTETSRDWSNKTLYLQNSNLSRAEDTAVVY	YAR-DPFL	--WY-FDIAKG	
AJ-21508	SYAQDFGKVNTHTVTSVYTMELNSRLS2DTAVVY	YAR-AB	--ESWMDMNGG	
NM-21517	VYPSLISVPTVSDVSNKQSLVLSKTTVADTA	YAR-HGTYATS	--LAEDMNGG	
TS-21522	YADSVKGFTTSRDNQNSLTYLQNSNLSRAEDTAVVY	YAR-SQEE	--HLIEDMNGG	
RV-21527	YADSVKGRTETSRDWSNKTLYLQNSNLSRAEDTAVVY	YAR-IDFWGSP	--PG-IDYNGG	
PP-21528	YNAQKDFCGKVTTADESTSVYTMELNSRLS2DTAVVY	YAR-TEDYE3SSINHYGYMDMNGG		
RD-21530	YADSVKGRTETSRDWSNKTLYLQNSNLSRAEDTAVVY	YVGLPLOEFFY	--DGMWQKA	
	*****	*****	*****	*****
	FR4			
FS-21495	VHTMTVSS			
PC-21497	GTILTVVSS			
AJ-21508	GTTTVVSS			
NM-21517	GMTVTVSS			
TS-21522	GLILTVVSS			
RV-21527	GLILTVVSS			
PP-21528	GTTTVVSS			
RD-21530	GTTTVVSS			

FIG. 2E

FIG. 2F	配列番号			
	VH	CDR1	CDR2	CDR3
FS-21495 VH	77	13	21	29
PC-21497 VH	78	14	22	30
JA-21508 VH	79	15	23	31
NM-21517 VH	80	16	24	32
TS-21522 VH	81	17	25	33
RY-21527 VH	82	18	26	34
PP-21528 VH	83	19	27	35
DP-21529 VH	84	20	28	36

【図 2 - 4】

FIG. 2G – 抗BCMA結合分子

FR1

```

FS-21495_VL EIVLTQSPATLSLSPGEPRATLSCPASQGVSE-----YLAWYQQKEQAPPLIYDGSNF
PC-21497_VL DLMVTPQSPATLSLPVTEGHFASLSCQSSQSLHNSG-YNYNLWYQKPGQSPOLLILYLGSNR
AJ-21508_VL EIVLTQSPATLSLSPGEPRATLSCPASQGVSE-----NLAWYQQKEQAPPLIYDGSNF
NM-21517_VL EIVLTQSPATLSLSPGEPRATLSCPASQGVSE-----YLAWYQQKEQAPPLIYDGSNF
TG-21522_VL EIVLTQSPATLSLSPGEPRATLSCPASQGVSE-----YLAWYQQKEQAPPLIYDGSNF
RY-21527_VL DLQITQSPSSSVSASQGPDTITCQASQQGSS-----MLAWYQQKEGAKELLLIIGASNR
PP-21528_VL DIQMTQSPESLAVSLGPATINCSQQSVLYSSNNNNKILAWYQKKGQPFKLLIISASTR
RD-21530_VL EIVMTQSPATLSCPASQGVSE-----NLAWYQQKEQAPPLIYDGSNF

```

CDR2

```

FS-21495_VL ATGIPARFSGSGSGTDFLTITISLLEPEDEAVYYCQQLISWPFTGGGSKRWEIK
PC-21497_VL ASGVPDR3GSGSGVDFDTLKLISRVEAEQDGVVYDQQLGLPLTGGGSKRWEIK
AJ-21508_VL ATGIPARFSGSGSGTDFLTITISLQSEDFAVYYCQTAAYE-TGGGSKRWEIK
NM-21517_VL ATGIPARFSGSGSGTDFLTITISLQSEDFAVYYCQTAAYE-TGGGSKRWEIK
TS-21522_VL ATGIPARFSGSGSGTDFLTITISLQSEDFAVYYCQTAAYE-TGGGSKRWEIK
RY-21527_VL QSVFSTRESGSGSGTDFLTITISLQSEDFAVYYCQTAAYE-TGGGSKRWEIK
PP-21528_VL ESQVDFPESGSGSGTDFLTITISLQSEDFAVYYCQTAAYE-TGGGSKRWEIK
RD-21530_VL ATGIPARFSGSGSGTDFLTITISLQSEDFAVYYCQHHNWPLTFGGGSKRWEIK

```

FR3

```

FS-21495_VL ATGIPARFSGSGSGTDFLTITISLLEPEDEAVYYCQQLISWPFTGGGSKRWEIK
PC-21497_VL ASGVPDR3GSGSGVDFDTLKLISRVEAEQDGVVYDQQLGLPLTGGGSKRWEIK
AJ-21508_VL ATGIPARFSGSGSGTDFLTITISLQSEDFAVYYCQTAAYE-TGGGSKRWEIK
NM-21517_VL ATGIPARFSGSGSGTDFLTITISLQSEDFAVYYCQTAAYE-TGGGSKRWEIK
TS-21522_VL ATGIPARFSGSGSGTDFLTITISLQSEDFAVYYCQTAAYE-TGGGSKRWEIK
RY-21527_VL QSVFSTRESGSGSGTDFLTITISLQSEDFAVYYCQTAAYE-TGGGSKRWEIK
PP-21528_VL ESQVDFPESGSGSGTDFLTITISLQSEDFAVYYCQTAAYE-TGGGSKRWEIK
RD-21530_VL ATGIPARFSGSGSGTDFLTITISLQSEDFAVYYCQHHNWPLTFGGGSKRWEIK

```

FR4

```

FS-21495_VL ATGIPARFSGSGSGTDFLTITISLLEPEDEAVYYCQQLISWPFTGGGSKRWEIK
PC-21497_VL ASGVPDR3GSGSGVDFDTLKLISRVEAEQDGVVYDQQLGLPLTGGGSKRWEIK
AJ-21508_VL ATGIPARFSGSGSGTDFLTITISLQSEDFAVYYCQTAAYE-TGGGSKRWEIK
NM-21517_VL ATGIPARFSGSGSGTDFLTITISLQSEDFAVYYCQTAAYE-TGGGSKRWEIK
TS-21522_VL ATGIPARFSGSGSGTDFLTITISLQSEDFAVYYCQTAAYE-TGGGSKRWEIK
RY-21527_VL QSVFSTRESGSGSGTDFLTITISLQSEDFAVYYCQTAAYE-TGGGSKRWEIK
PP-21528_VL ESQVDFPESGSGSGTDFLTITISLQSEDFAVYYCQTAAYE-TGGGSKRWEIK
RD-21530_VL ATGIPARFSGSGSGTDFLTITISLQSEDFAVYYCQHHNWPLTFGGGSKRWEIK

```

	配列番号			
	VL	CDR1	CDR2	CDR3
FS-21495_VL	85	37	45	53
PC-21497_VL	86	38	46	54
AJ-21508_VL	87	39	47	55
NM-21517_VL	88	40	48	56
TS-21522_VL	89	41	49	57
RY-21527_VL	90	42	50	58
PP-21528_VL	91	43	51	59
RD-21530_VL	92	44	52	60

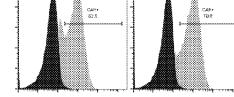
【図 3】

FIG. 3

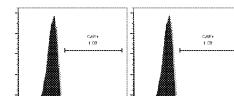
GFP CD19 CAR



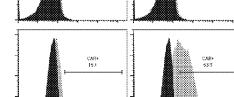
10E3



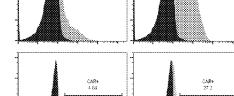
2E7



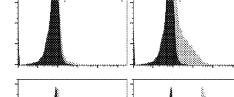
8B5



4E9



11F11



■ モック
■ 指定のCAR

10

20

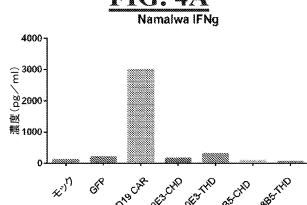
30

40

【図 4 - 1】

FIG. 4A

Namalwa IFNg



【図 4 - 2】

FIG. 4G

EoL1 IFNg

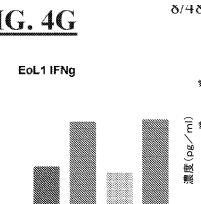


FIG. 4H

EoL1 IFNg

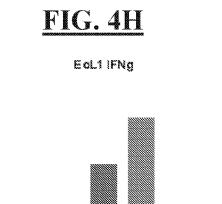


FIG. 4C

Namalwa IL-2

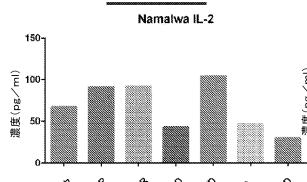


FIG. 4D

Namalwa IL-2

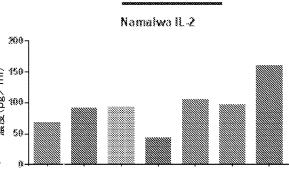


FIG. 4I

EoL1 IL-2

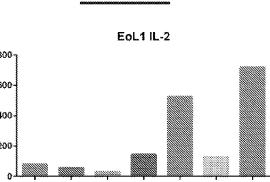


FIG. 4J

EoL1 IL-2

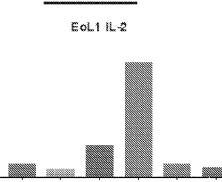


FIG. 4E

Namalwa TNFa

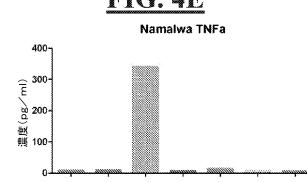


FIG. 4F

Namalwa TNFa

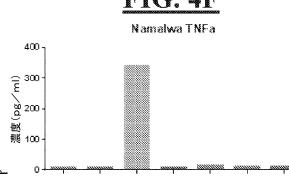


FIG. 4K

EoL1 TNFa

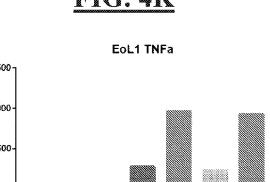
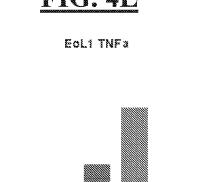


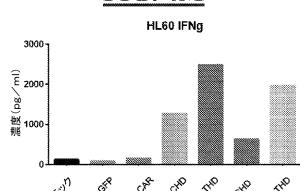
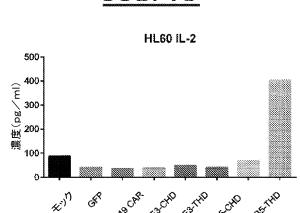
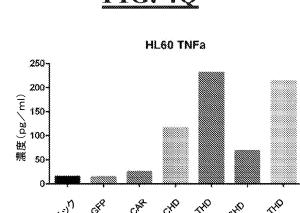
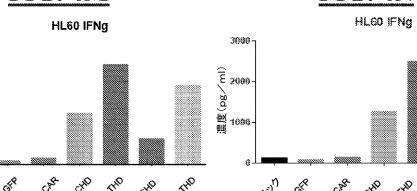
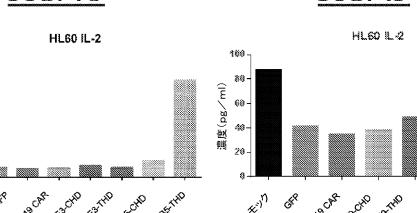
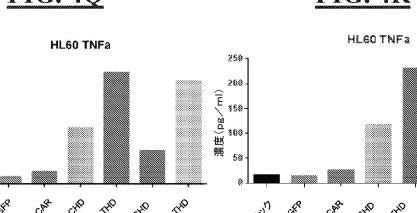
FIG. 4L

EoL1 TNFa

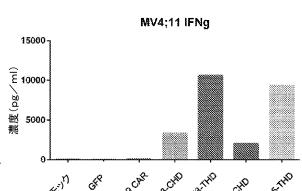
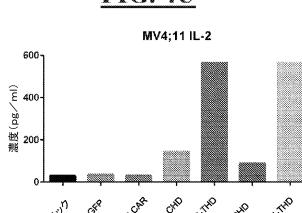
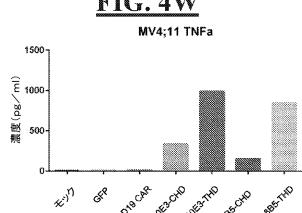
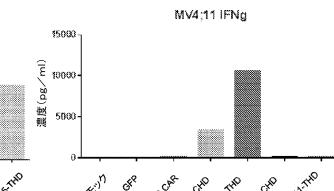
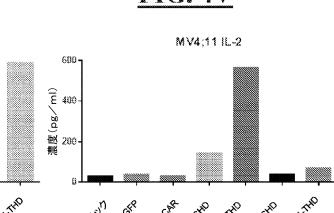
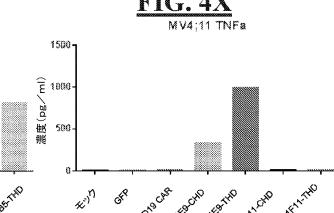


50

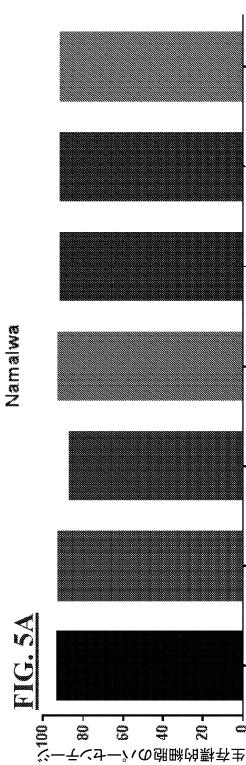
【図 4 - 3】

FIG. 4M**FIG. 4O****FIG. 4Q****FIG. 4N****FIG. 4P****FIG. 4R**

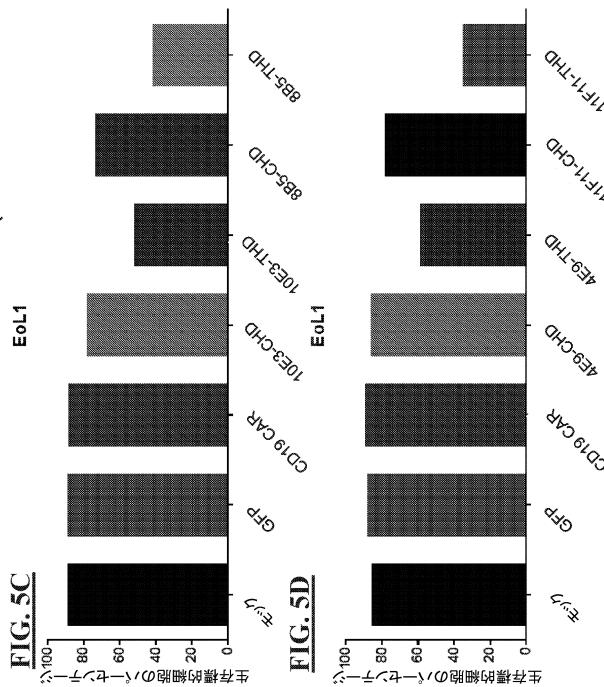
【図 4 - 4】

FIG. 4S**FIG. 4U****FIG. 4W****FIG. 4T****FIG. 4V****FIG. 4X**

【図 5 - 1】

**FIG. 5B**

【図 5 - 2】

**FIG. 5C****FIG. 5D**

10

20

30

40

50

【図 5 - 3】

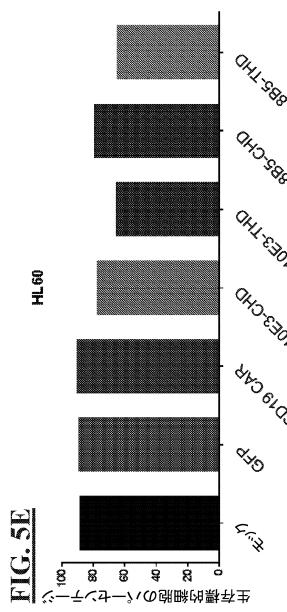


FIG. 5E

【図 5 - 4】

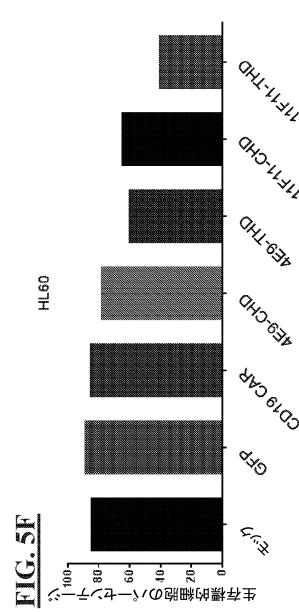


FIG. 5F

【図 5 - 5】

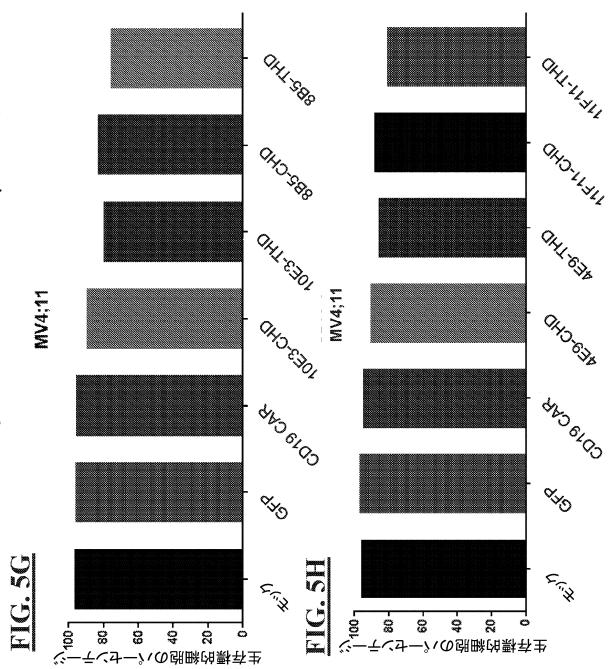


FIG. 5G

【図 5 - 6】

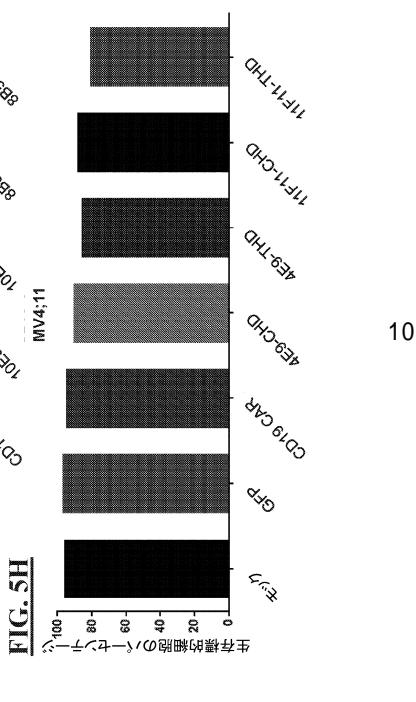


FIG. 5H

【図 6】

FIG. 6A

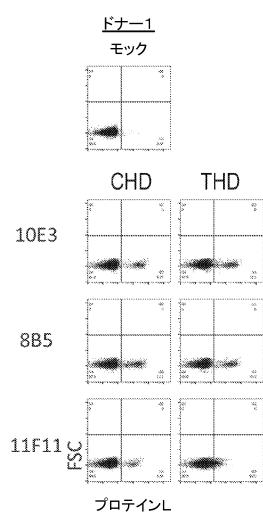
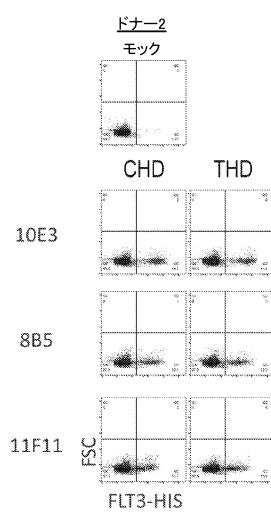


FIG. 6B



【図 7 - 1】

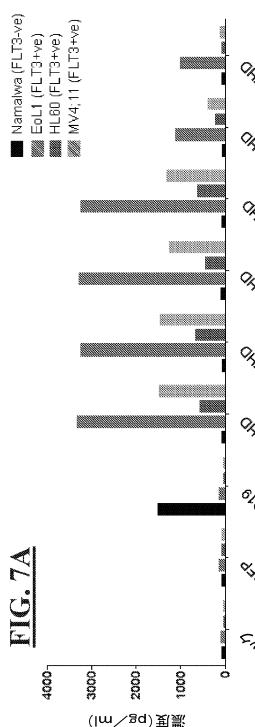
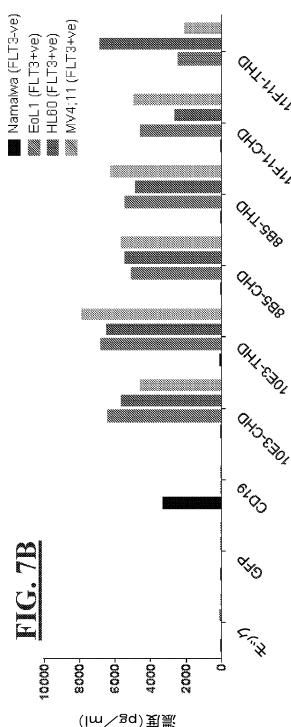


FIG. 7A

FIG. 7B



10

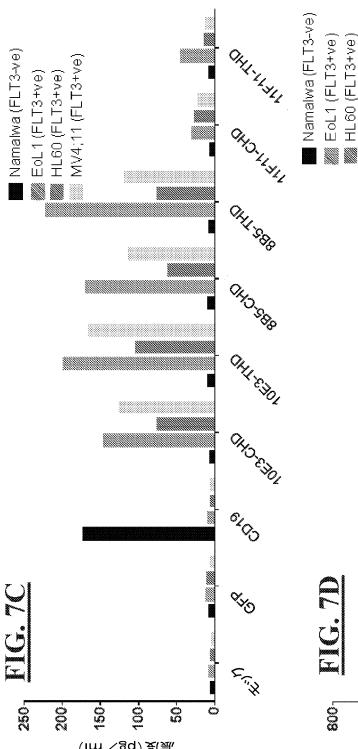
20

30

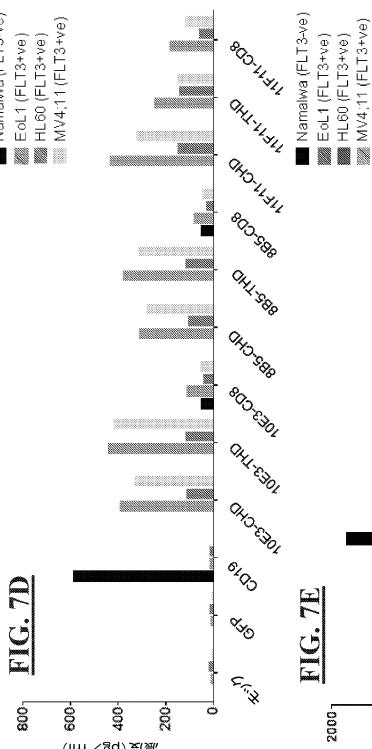
40

50

【図 7 - 2】

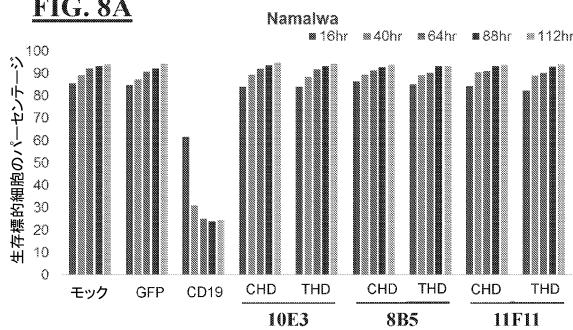


【図7-3】



【図 8 - 1】

FIG. 8A



【図 8 - 2】

FIG. 8C

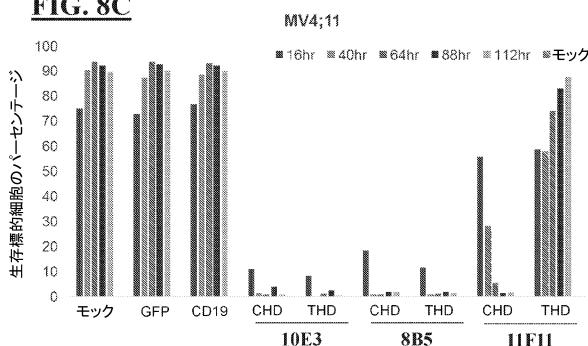
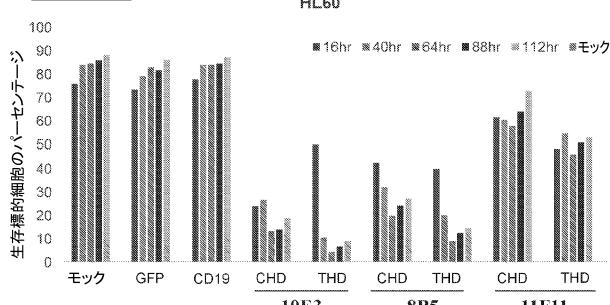


FIG. 8B

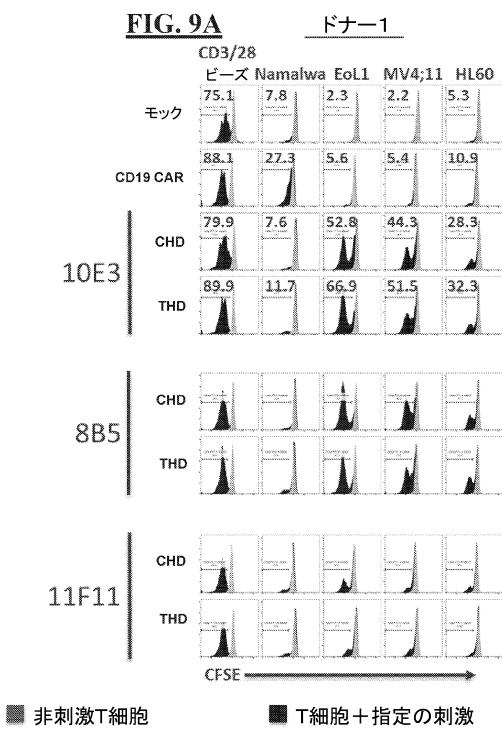
Cell Line	Condition	16hr	40hr	64hr	88hr	112hr	モック
EoL1	Mock	~85	~92	~95	~98	~98	~98
	GFP	~75	~85	~90	~92	~95	~98
10E3	CHD	~45	~5	~5	~5	~5	~5
	THD	~35	~5	~5	~5	~5	~5
8B5	CHD	~60	~5	~5	~5	~5	~5
	THD	~45	~5	~5	~5	~5	~5
11F11	CHD	~70	~25	~5	~5	~5	~5
	THD	~65	~5	~5	~5	~5	~5

FIG. 8D

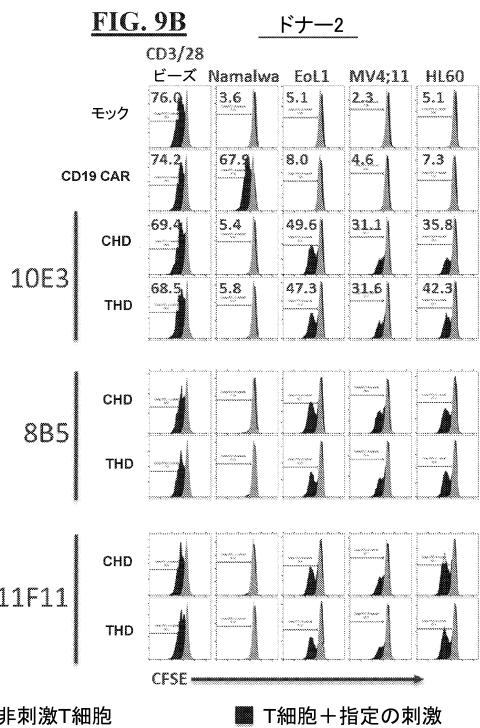
HL60



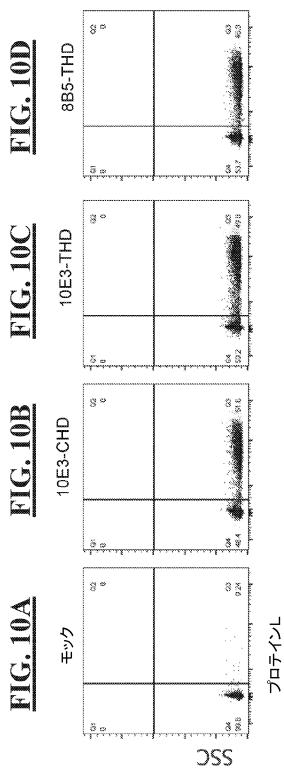
【図 9 - 1】



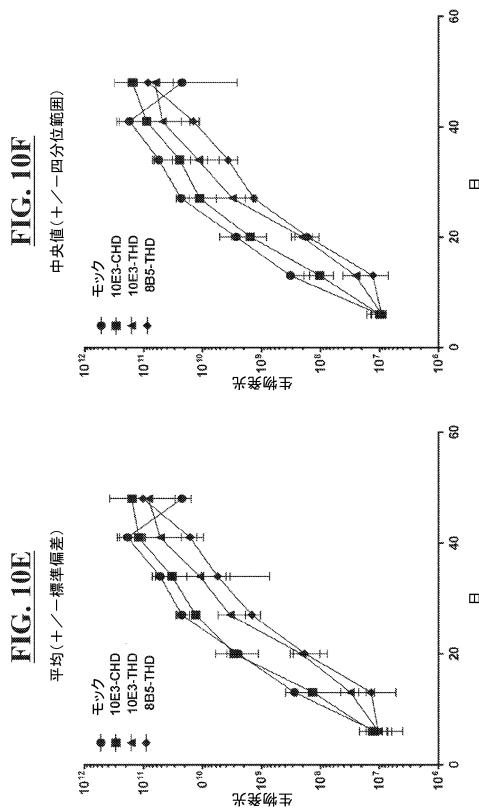
【図 9 - 2】



【図 10 - 1】



【図 10 - 2】

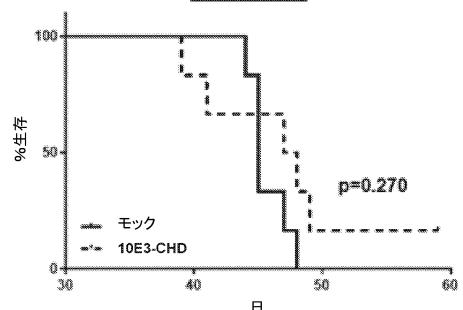


【図 10 - 3】

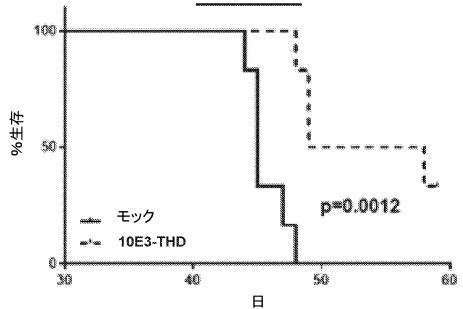
FIG. 10G

日	モック対 10E3-CHD	モック対 10E3-THD	モック対 8B5-THD	10E3-THD対 8B5-THD
6	0.756	0.657	0.690	0.359
13	0.067	0.0004	0.0002	0.028
20	0.777	0.0022	0.0020	0.639
27	0.158	<0.0001	<0.0001	0.042
34	0.200	0.0004	0.0001	0.142
41	0.376	0.0072	0.0009	0.054

【図 10 - 4】

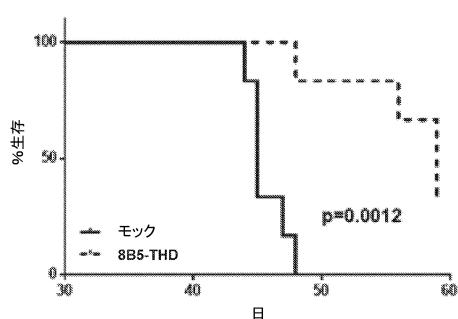
FIG. 10H

10

FIG. 10I

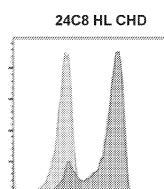
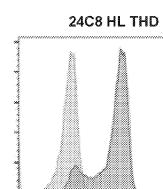
20

【図 10 - 5】

FIG. 10J

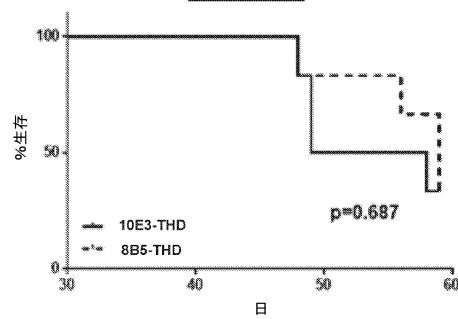
30

【図 11】

FIG. 11AFIG. 11B

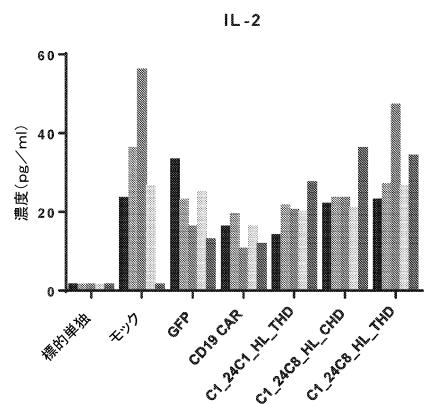
プロテインL

40

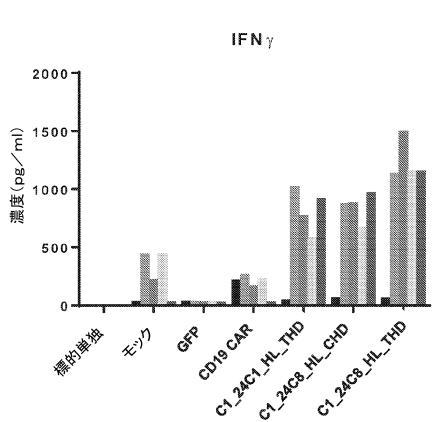
FIG. 10K

50

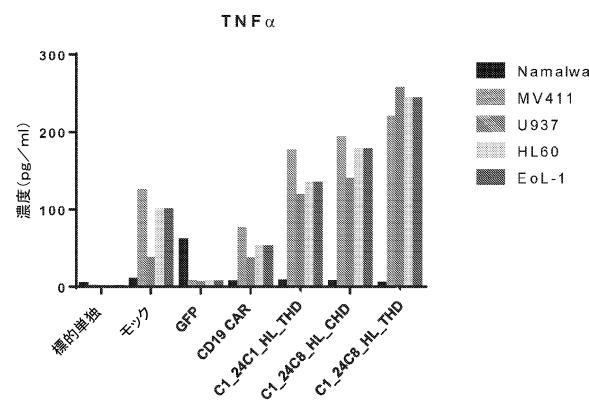
【図 1 2 - 1】

FIG. 12A

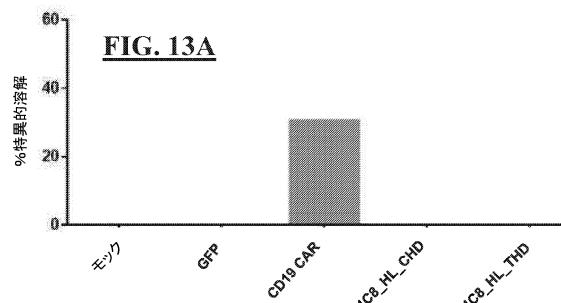
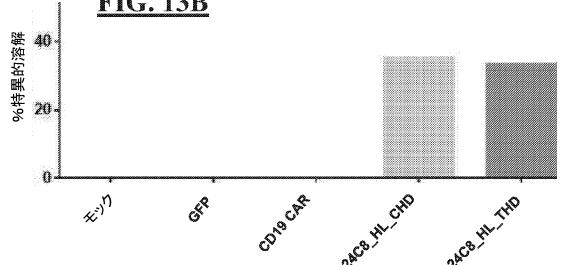
【図 1 2 - 2】

FIG. 12B

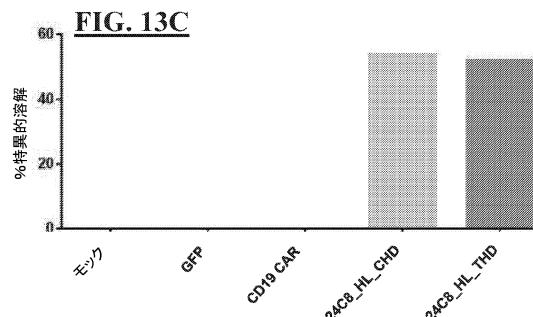
【図 1 2 - 3】

FIG. 12C

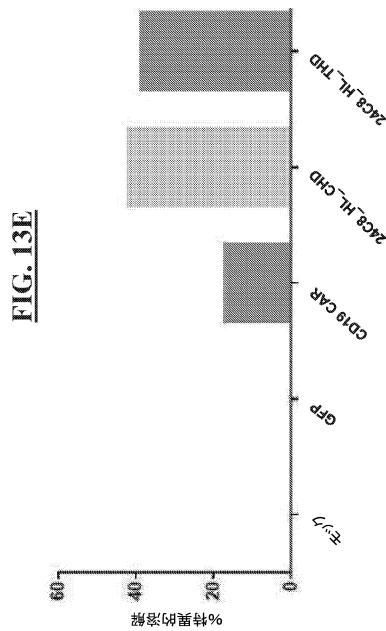
【図 1 3 - 1】

FIG. 13AFIG. 13B

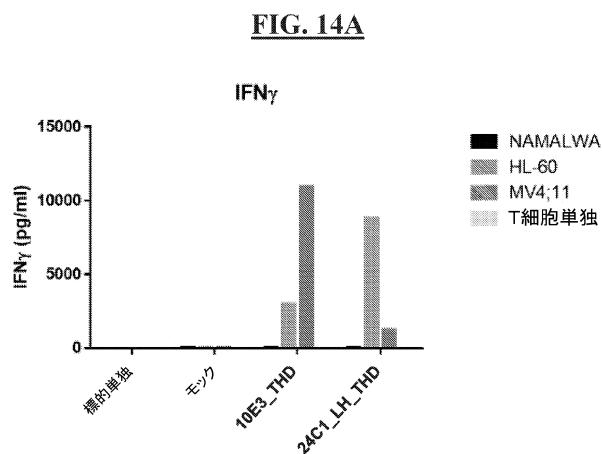
【図 1 3 - 2】



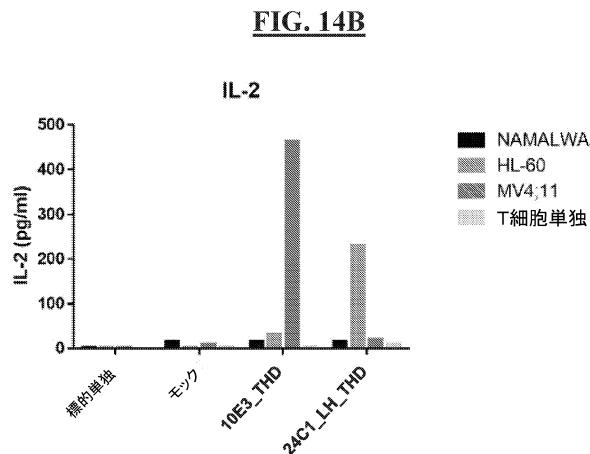
【図 1 3 - 3】



【図 1 4 - 1】



【図 1 4 - 2】



10

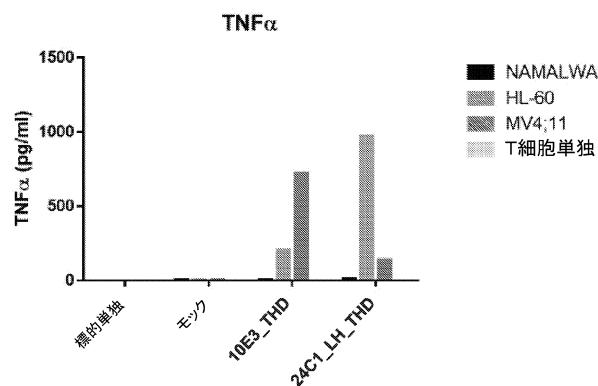
20

30

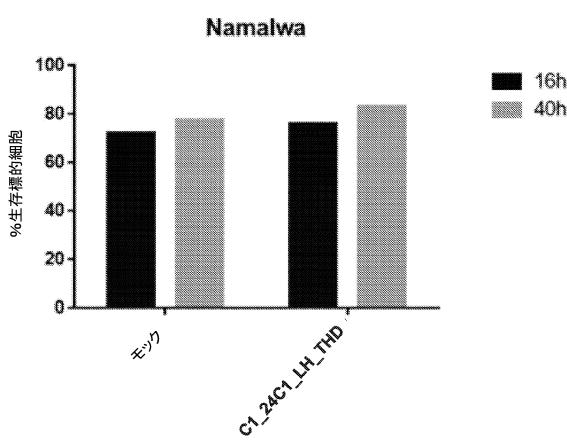
40

50

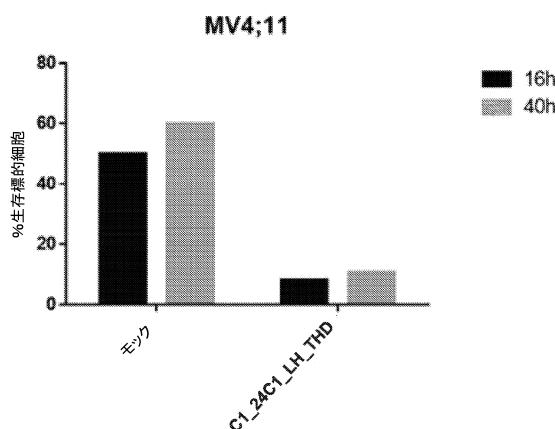
【図 1 4 - 3】

FIG. 14C

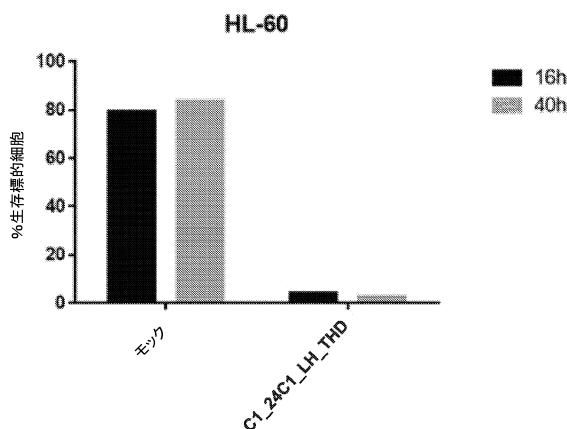
【図 1 5 - 1】

FIG. 15A

【図 1 5 - 2】

FIG. 15B

【図 1 5 - 3】

FIG. 15C

10

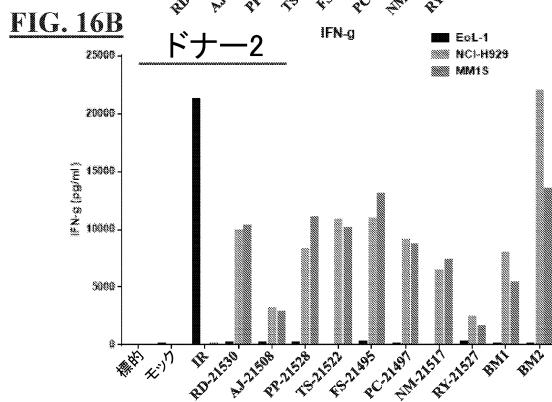
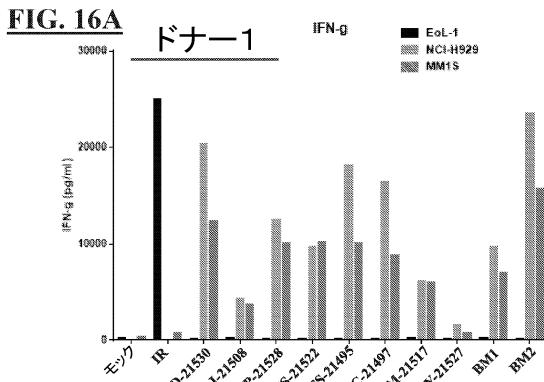
20

30

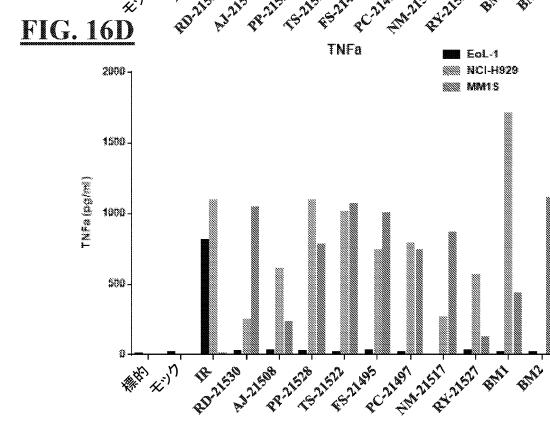
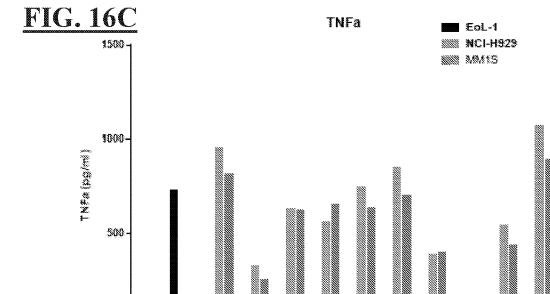
40

50

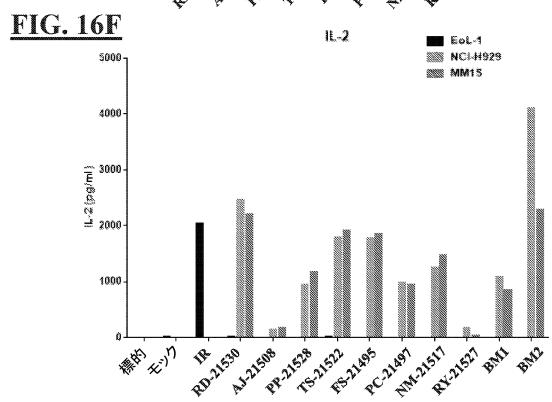
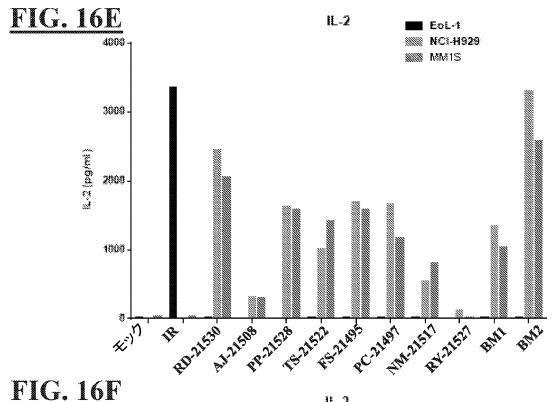
【図 16 - 1】



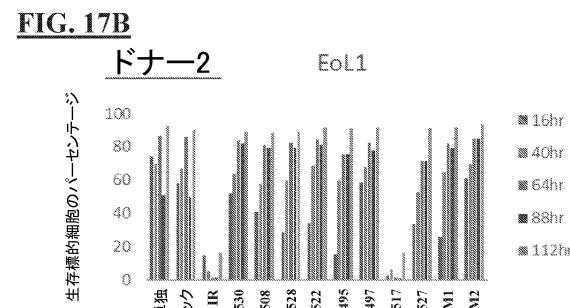
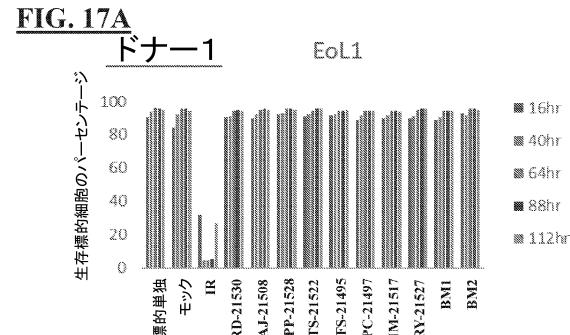
【図 16 - 2】



【図 16 - 3】



【図 17 - 1】



【図17-2】

FIG. 17C

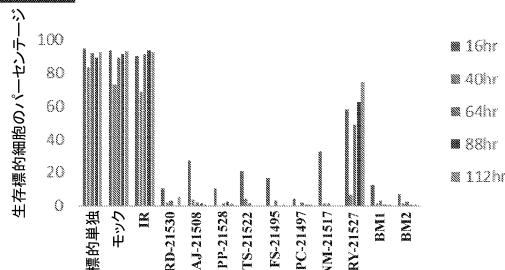
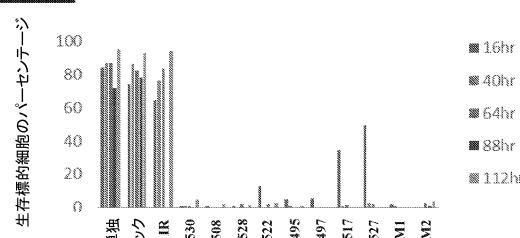


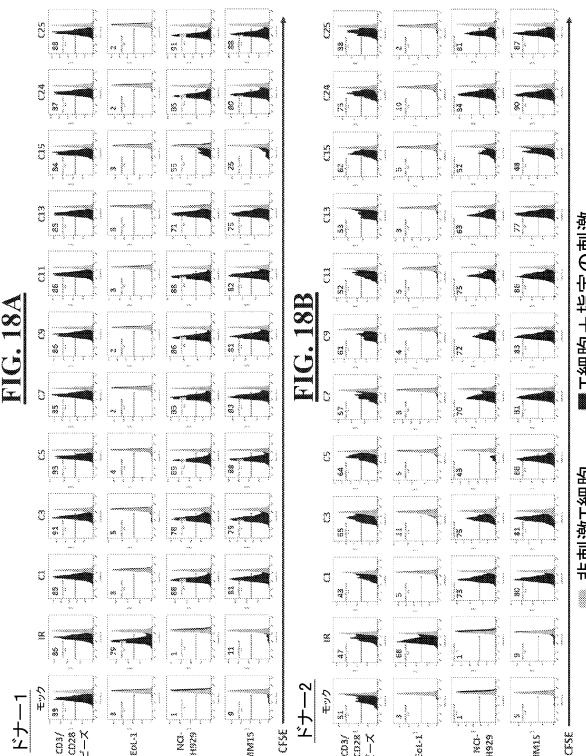
FIG. 17D

NCI-H929



【 図 1 8 】

FIG. 18A



【図17-3】

FIG. 17E

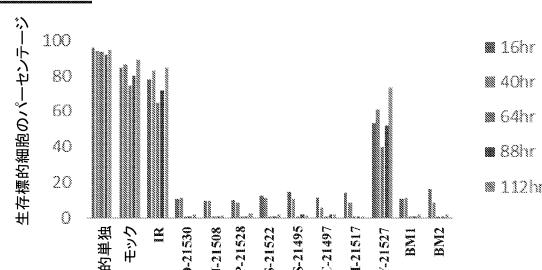
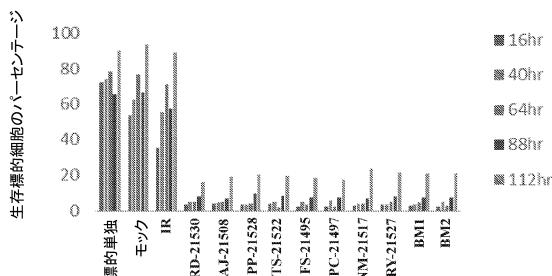


FIG. 17F

MM1S



【図19】

FIG. 19A

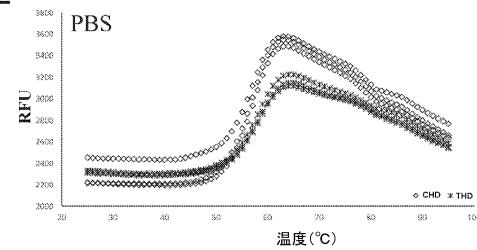
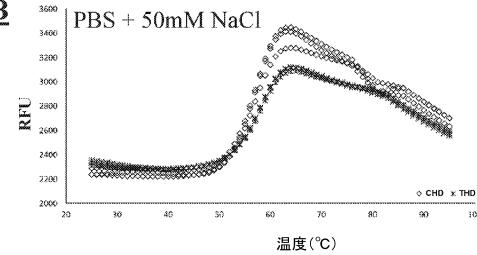


FIG. 19B



【図 20】

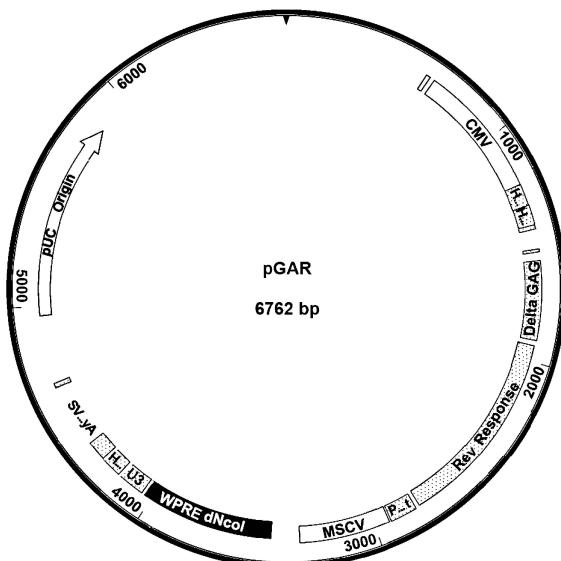


FIG. 20

10

【配列表】

0007034934000001.app

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

	F I
C 0 7 K 19/00 (2006.01)	C 0 7 K 19/00
C 0 7 K 14/725(2006.01)	C 0 7 K 14/725
C 1 2 N 5/10 (2006.01)	C 1 2 N 5/10
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02
A 6 1 K 31/7088(2006.01)	A 6 1 K 31/7088
A 6 1 K 35/17 (2015.01)	A 6 1 K 35/17 Z
A 6 1 K 48/00 (2006.01)	A 6 1 K 48/00
A 6 1 K 38/16 (2006.01)	A 6 1 K 38/16
A 6 1 K 39/395(2006.01)	A 6 1 K 39/395 N
	A 6 1 K 39/395 D

(56)参考文献

中国特許出願公開第105384825(CN, A)

国際公開第2015/077789(WO, A1)

特表2015-519337(JP, A)

米国特許出願公開第2015/0225480(US, A1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 1 2 N

C 0 7 K

A 6 1 K

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)

C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)