

(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

F I

C 1 2 N 15/62 (2006.01)

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

K i t e P h a r m a , I n c

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 0

4 0 4 サンタモニカ ブロードウェイ

2 4 0 0

(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 9 0

4 0 4 サンタモニカ コロラド アベニ

ュー 2 2 2 5

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 (C A R) 又はT細胞受容体 (T C R) 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 (C A R) 又はT細胞受容体 (T C R) は、(i) 抗原結合分子と、(i i) 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、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 1 2 3 ~ 1 5 2 ；

(b) 前記 (a) のアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % 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) のバリエーション；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) のバリエーション；

のみからなる短縮ヒンジドメイン (T H D) 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 イブシロン、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 NK 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 イブシロン、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 (腫瘍壊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 l l 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、銅鎖、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、アデノウイルス随伴ベクター、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 1 8】

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 1 9】

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 2 0】

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 2 1】

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。

【請求項 2 2】

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 2 3】

癌を治療するための請求項 2 2 に記載の組成物。

【請求項 2 4】

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 2 5】

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。

【請求項 2 6】

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)、急性骨髄白血病、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、パーキットリンパ腫、慢性リンパ球性白血病 (C L L)、慢性骨髄性白血病 (C M L)、慢性骨髄白血病、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ン性 グロブリン血症 (M G U S)、多発性骨髄腫、脊髄形成異常及び骨髄異形成症候群、非ホジキンリンパ腫 (N H L)、形質細胞増殖性障害 (無症候性骨髄腫 (くすぶり型多発性骨髄腫又は無痛性骨髄腫) 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。

【発明の詳細な説明】

【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62/317,258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。2019年2月28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

10

20

30

40

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変されたヒト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。

【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。

【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。

【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。

【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、少なくとも

10

20

30

40

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。

【 0 0 1 0 】

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。

【 0 0 1 1 】

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 1 2 3 ~ 1 5 2 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

【 0 0 1 2 】

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。

【 0 0 1 3 】

幾つかの実施の形態では、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。

20

【 0 0 1 4 】

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。

【 0 0 1 5 】

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

【 0 0 1 6 】

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、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 5、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 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 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 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 (腫瘍壊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 -

40

50

1 (CD11a / CD18)、MHCクラスI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、SELP (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、Tollリガンド受容体、TRANSCENDANCE/RANKL、VLA1若しくはVLA-6、又はそれらの組み合わせのシグナル伝達領域を含む。

【0017】

幾つかの実施の形態では、前記細胞内ドメインが、4-1BB / CD137シグナル伝達領域を含む。

10

【0018】

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。

【0019】

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アミノ酸配列を含む。

20

【0020】

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 (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。

【0021】

幾つかの実施の形態では、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、銅鎖、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を特異的に結合する。

30

【0022】

幾つかの実施の形態では、前記抗原結合分子が、BCMA、CLL-1、又はFLT3を特異的に結合する。

【0023】

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251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

【0024】

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。

【0025】

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 1 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。

【 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 1 0 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。

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、アデノウイルス随伴ベクター、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。

【 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 】

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。

【0042】

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。

【0043】

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

【0044】

幾つかの実施の形態では、前記癌は血液の癌である。

【0045】

幾つかの実施の形態では、前記癌は白血球の癌である。

【0046】

幾つかの実施の形態では、前記癌は形質細胞の癌である。

【0047】

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。

【0048】

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（ALL）（非T細胞ALLを含む）、急性骨髄白血病、B細胞前リンパ球性白血病、B細胞急性リンパ性白血病（「BALL」）、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）、慢性骨髄性白血病（CML）、慢性骨髄白血病、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（DLBCL）、濾胞性リンパ腫（FL）、毛様細胞性白血病、ホジキン病、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ン性 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、非ホジキンリンパ腫（NHL）、形質細胞増殖性障害（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）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を含む）、POEMS症候群（Crow-Fukase症候群、高月病、及びPEP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（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（「TALL」）、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

【0049】

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「eACT（商標）」と略記される、操作された自己細胞療法（Engineered Autologous Cell Therapy）に関する。eACT（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CAR又はTCRを発現するように操作され得る。CAR陽性（CAR+）T細胞は、CARを発現するように操作される。CAR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（scFv）を含み得て、該scFv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CD3-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 2 0 1 3 / 0 2 8 7 7 4 8 号、同第 2 0 1 4 / 0 2 2 7 2 3 7 号、同第 2 0 1 4 / 0 0 9 9 3 0 9 号、及び同第 2 0 1 4 / 0 0 5 0 7 0 8 号、国際公開第 2 0 1 2 0 3 3 8 8 5 号、国際公開第 2 0 1 2 0 7 9 0 0 0 号、国際公開第 2 0 1 4 1 2 7 2 6 1 号、国際公開第 2 0 1 4 1 8 6 4 6 9 号、国際公開第 2 0 1 5 0 8 0 9 8 1 号、国際公開第 2 0 1 5 1 4 2 6 7 5 号、国際公開第 2 0 1 6 0 4 4 7 4 5 号、及び国際公開第 2 0 1 6 0 9 0 3 6 9 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考文献、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。

【図面の簡単な説明】

30

【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（「THD」）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「CHD」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THD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 . 8 3) 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。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 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。

10

【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 1 6 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。

20

【図 5】図 5 A ~ 図 5 H は、1 6 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 1 6 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 (図 7 C 及び図 7 D) 及び I L - 2 (図 7 E 及び図 7 F) の産生を示す。

30

【図 8】図 8 A ~ 図 8 D は、N a m a l w a (図 8 A)、E o L 1 (図 8 B)、M V 4 ; 1 1 (図 8 C) 及び H L 6 0 (図 8 D) の標的細胞株と共に 1 6 時間、4 0 時間、6 4 時間、8 8 時間又は 1 1 2 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。

40

【図 10】図 10 A ~ 図 10 D は、i n v i v o 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 (10 E 3 - C H D、10 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 ~ 図 10 K はモック若しくは 10 E 3 - C H D (図 10 H)、モック若しくは 10 E 3 - T H D (図 10 I)、モック若しくは 8 B 5 - T H D (図 10 J)、又は 10 E 3 - T H D 若しくは 8 B 5 - T H D (図 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。

50

【図 1 1】図 1 1 A 及び図 1 1 B 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 1 2】図 1 2 A ~ 図 1 2 C 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 1 2 A）、IFN（図 1 2 B）及び TNF（図 1 2 C）の産生レベルを示す。

【図 1 3】図 1 3 A ~ 図 1 3 E 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 1 3 A）、MV ; 4 11（図 1 3 B）、EoL - 1（図 1 3 C）、HL - 60（図 1 3 D）及び U937 の標的細胞と共培養し、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 1 4】図 1 4 A ~ 図 1 4 C 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 1 4 A）、IL - 2（図 1 4 B）、及び TNF（図 1 4 C）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 1 5】図 1 5 A ~ 図 1 5 C は、Namalwa（図 1 5 A）、MV4 ; 11（図 1 5 B）、又は HL - 60（図 1 5 C）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 1 6】図 1 6 A ~ 図 1 6 F 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 1 6 A 及び図 1 6 B は、第 1 のドナー（図 1 6 A）及び第 2 のドナー（図 1 6 B）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 1 6 C 及び図 1 6 D は、第 1 のドナー（図 1 6 C）及び第 2 のドナー（図 1 6 D）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 1 6 E 及び図 1 6 F は、第 1 のドナー（図 1 6 E）及び第 2 のドナー（図 1 6 F）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 1 7】図 1 7 A ~ 図 1 7 F は、EoL1（図 1 7 A 及び図 1 7 B）、NCI - H929（図 1 7 C 及び図 1 7 D）、又は MM1S（図 1 7 E 及び図 1 7 F）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 1 7 A 及び図 1 7 B 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 1 7 A）及び第 2 のドナー（図 1 7 B）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 1 7 C 及び図 1 7 D 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 1 7 C）及び第 2 のドナー（図 1 7 D）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 1 7 E 及び図 1 7 F 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 1 7 E）及び第 2 のドナー（図 1 7 F）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 18 A 及び図 18 B 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 18 A）及び第 2 の健康なドナー（図 18 B）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 19 A 及び図 19 B 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 19 A：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 19 B：50 mM 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。

10

【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。

20

【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。

30

【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。

40

【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】

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 (comprise s)」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 %、0.05 %、0.01 %、又は 0.001 % 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。

【 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。

【 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。

【 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、この開示で使用する多くの用語の一般的な辞書を当業者に提供する。

【 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。本明細書で使用する「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、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、

10

20

30

40

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 *in vivo* 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、経膈的、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。

【0070】

「抗体」(Ab)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VH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CH1、CH2及びCH3を含む。各軽鎖は、軽鎖可変領域(本明細書ではVL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CLを含む。VH領域及びVL領域は、フレームワーク領域(FR)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(CDR)と称される超可変性の領域に更に細分され得る。VH及びVLはそれぞれ、アミノ末端からカルボキシ末端にFR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、及びFR4の順で並び、3つのCDR及び4つのFR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。Ab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(C1q)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。

【0071】

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、単一特異的抗体、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、抗体軽鎖単量体、抗体重鎖単量体、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、単ドメイン抗体、一価抗体、単鎖抗体又は単鎖Fv(scFv)、ラクダ化抗体、アフィボディ(affibodies)、Fabフラグメント、F(ab')₂フラグメント、ジスルフィド連結Fv(sdFv)、抗イディオタイプ(抗Id)抗体(例えば抗-抗-Id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。

【0072】

免疫グロブリンは、限定されないが、IgA、分泌型IgA、IgG、IgE及びIgM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。IgG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IgG1、IgG2、IgG3及びIgG4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Abクラス又はサブクラス(例えば、IgM又はIgG1)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Ab、モノクローナル及びポリクローナルのAb;キメラAb及びヒト化Ab;ヒトAb又は非ヒトAb;全合成Ab;並びに単鎖Abを含む。非ヒトAb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、並びに単鎖Abを含む。

【0073】

「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CDR)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(CDR)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、Fab、Fab'、F(ab')₂、及びFvフラグメント、dAb、直鎖抗体、s

10

20

30

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) に関与する細胞上の抗原、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 (C D R) 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 (s c F v) 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

【 0 0 7 4 】

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 1 1 0 個 ~ 1 2 0 個のアミノ酸、及び成熟軽鎖中の約 9 0 個 ~ 1 1 5 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 (C D R) と称される領域に濃縮されるのに対し、可変ドメイン中のより高度に保存された領域はフレームワーク領域 (F R) 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 C D R 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 C D R、及びヒトのフレームワーク領域 (F R) を含む。特定の実施形態では、可変領域は霊長類 (例えば非ヒト霊長類) 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 C D R、及び霊長類 (例えば非ヒト霊長類) のフレームワーク領域 (F R) を含む。

20

【 0 0 7 5 】

「V L」及び「V L 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。

【 0 0 7 6 】

「V H」及び「V H 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

【 0 0 7 7 】

C D R の多くの定義、すなわち、K a b a t ナンバリング、C h o t h i a ナンバリング、A b M 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。A b M 定義は、Oxford Molecular 社の A b M 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。

【 0 0 7 8 】

40

【表 1】

表 1. CDRナンバリング

ループ	K a b a t	A b M	C h o t h i a	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 (K a b a t 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 (C h o t h i a 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

【 0 0 7 9 】

「K a b a t 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、K a b a t ナンバリングシステムに従って、抗体の C D R 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）。K a b a t ナンバリングシステムを使用すると、抗体重鎖分子内の C D R は、典型的には、3 5 (K a b a t ナンバリングスキームでは 3 5 A 及び 3 5 B 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 3 1 位 ~ 3 5 位 (C D R 1)、アミノ酸 5 0 位 ~ 6 5 位 (C D R 2)、及びアミノ酸 9 5 位 ~ 1 0 2 位 (C D R 3) に存在する。K a b a t ナンバリングシステムを使用すると、抗体軽鎖分子内の C D R は、典型的には、アミノ酸 2 4 位 ~ 3 4 位 (C D R 1)、アミノ酸 5 0 位 ~ 5 6 位 (C D R 2)、及びアミノ酸 8 9 位 ~ 9 7 位 (C D R 3) 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 C D R は、K a b a t ナンバリングスキームに従って決定された。

【 0 0 8 0 】

特定の態様では、抗体の C D R は、免疫グロブリンの構造ループの位置を指す、C h o t h i a 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 , 7 0 9 , 2 2 6 号を参照されたい）。典型的には、K a b a t ナンバリング規定を使用する場合、C h o t h i a の C D R - H 1 ループは重鎖のアミノ酸 2 6 ~ 3 2、3 3 又は 3 4 に存在し、C h o t h i a の C D R - H 2 ループは重鎖のアミノ酸 5 2 ~ 5 6 に存在し、C h o t h i a の C D R - H 3 ループは重鎖のアミノ酸 9 5 ~ 1 0 2 に存在するのに対し、C h o t h i a の C D R - L 1 ループは軽鎖のアミノ酸 2 4 ~ 3 4 に存在し、C h o t h i a の C D R - L 2 ループは軽鎖のアミノ酸 5 0 ~ 5 6 に存在し、C h o t h i a の C D R - L 3 ループは軽鎖のアミノ酸 8 9 ~ 9 7 に存在する。C h o t h i a の C D R - H I ループの末端は、K a b a t 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 H 3 2 ~ H 3 4 の間で変動する（これは、K a b a t ナンバリングスキームが H 3 5 A 及び H 3 5 B に挿入を置くため、すなわち 3 5 A も 3 5 B も存在しない場合には 3 2 でループが終了し、3 5 A のみが存在する場合には 3 3 でループが終了し、3 5 A と 3 5 B の両方が存在する場合には 3 4 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CDRはChothiananバリングスキームに従って特定された。

【0081】

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。

【0082】

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()、デルタ()、イプシロン()、ガンマ()、及びミュー(μ)を指す場合がある。

【0083】

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()又はラムダ()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。

【0084】

「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、BIAcore(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。

【0085】

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。

【0086】

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

10

20

30

40

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。

【0087】

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、Gieger 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-PLOR (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BUSTER (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、アラニンスク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。

【0088】

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 - アビジン 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 - アビジン 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。

【0089】

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 3000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 $2 \log$ 、 $2.5 \log$ 、 $3 \log$ 、 $4 \log$ 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 $1 \times 10^{-7} \text{ M}$ 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 $1 \times 10^{-9} \text{ M}$ ～約 $5 \times 10^{-9} \text{ M}$ 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 $1 \times 10^{-10} \text{ M}$ ～約 $5 \times 10^{-10} \text{ M}$ 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 $1 \times 10^{-7} \text{ M}$ ～約 $1 \times 10^{-13} \text{ M}$ 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 $1 \times 10^{-10} \text{ M}$ ～約 $5 \times 10^{-10} \text{ M}$ 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、FLT3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効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。

【0094】

本明細書で使用される「BCMA」の用語は、限定されないが、ナイーブBCMA、BCMAのアイソフォーム、又はBCMAの種間BCMAホモログを含み得る、B細胞成熟抗原を指す。BCMA(TNFRSF17、CD269及びTNFRSF13Aとしても知られる)は、腫瘍壊死因子(TNF)-受容体スーパーファミリーのメンバーである。BCMA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BCMA(hBCMA)のアミノ酸配列は、NCBIアクセッションQ02223.2(GI:313104029)に提供される。本明細書で使用されるBCMAは、ヒトBCMA及び非ヒトBCMA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、BCMA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。BCMAタンパク質は、BCMAの細胞外ドメインの全部又は一部(例えば、hBCMA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

【0095】

本明細書で使用される「CLL-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CLL-1、CLL-1のアイソフォーム又はCLL-1の種間CLL-1ホモログを含み得る。CLL-1(C型レクチンドメインファミリー12メンバーA、CLEC12A、樹状細胞関連レクチン2、DCAL-2、骨髄抑制C型レクチン様受容体、及びMICL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MAP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。CLL-1発現は、例えば急性骨髄白血病(AML)細胞において観察される。ヒトCLL-1(hCLL-1)のアミノ酸配列は、UniProtKB/Swiss-Protアクセッション番号Q5QGZ9.3(GI:308153619)において提供される。本明細書で使用されるように、CLL-1は、ヒトCLL-1及び非ヒトCLL-1ホモログと並んで、限定されないが、CLL-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

【0096】

本明細書で使用される「FLT3」の用語は、限定されないが、天然FLT3、FLT3のアイソフォーム、又はFLT3の種間FLT3ホモログを含み得る、Fms様チロシンキナーゼ3(FLT-3)を指す。FLT3(分化抗原群135クラスタ(CD135)、受容体型チロシンプロテインキナーゼFLT3、FMS関連チロシンキナーゼ3、幹細胞チロシンキナーゼ1、FLTサイトカイン受容体、III型成長因子受容体チロシンキナーゼ、STK1、又は胎児肝臓キナーゼ-2(Flk2)としても知られる)は、受容体チロシンキナーゼクラスIIIに属するサイトカイン受容体である。CD135は、サイトカインFlt3リガンド(FLT3L)に対する受容体である。FLT3は様々な造血前駆細胞の表面、及び急性骨髄白血病(AML)細胞の表面で発現される。ヒトFLT3(hFLT3)のアミノ酸配列は、UniProtKB/Swiss-Protアクセッション番号P36888(GI:156630887)に提供される。本明細書で使用されるように、FLT3は、ヒトFLT3及び非ヒトFLT3ホモログと並んで、限定されないがFLT3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

40

【0097】

「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(eACT(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CAR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)。

【0098】

「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

【 0 0 9 9 】

「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 - バールウイルスベクター、パポウイルスベクター、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、アデノウイルス随伴ベクター、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。

【 0 1 0 0 】

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。

【 0 1 0 1 】

「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、膣癌、外陰癌、多発性骨髄腫、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫（NHLL）、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、腎盂癌、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、カボジ肉腫、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、又はその癌は経時的に無反応となるいずれかである。

【 0 1 0 2 】

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)7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。

10

20

【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。

30

【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。

40

【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

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) ナイーブ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; (i i) 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 (i i i) 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、サブレッサー T 細胞又は C D 4 + C D 2 5 + 調節性 T 細胞)、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。

【 0 1 0 7 】

「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。

【 0 1 0 8 】

「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産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。

【 0 1 0 9 】

「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。

【 0 1 1 0 】

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 *i n 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 / 又はアフエレーシス (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 細胞療法用の T 細胞を単離する更なる

方法は、米国特許出願公開第 2 0 1 3 / 0 2 8 7 7 4 8 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。

【 0 1 1 1 】

「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 (C A R) 又は T 細胞受容体 (T C R) を発現するように操作され得る。C A R 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 (s c F v) 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 (「 T H D 」) を有する変異体に由来し得て、活性化ドメインは、例えば C D 3 - ゼータに由来し得る。特定の実施形態では、C 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。C A R s c F v は、例えば、全ての正常な B 細胞、並びに限定されないが N H L 、 C L L 、及び非 T 細胞 A L L 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 C D 1 9 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、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 2 0 1 3 / 0 2 8 7 7 4 8 号、同第 2 0 1 4 / 0 2 2 7 2 3 7 号、同第 2 0 1 4 / 0 0 9 9 3 0 9 号、及び同第 2 0 1 4 / 0 0 5 0 7 0 8 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。

【 0 1 1 2 】

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。

【 0 1 1 3 】

本明細書で使用される「i n v i t r o 細胞」の用語は、e x v i v o で培養される任意の細胞を指す。特に、i n v i t r o 細胞は T 細胞を含み得る。

【 0 1 1 4 】

「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、誘導體、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。

【 0 1 1 5 】

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 (T C R) / C D 3 複合体を指す。「刺激リガンド」は、抗原提示細胞 (例えば、A P C 、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 C D 3 抗体 (O K T 3 等) 、ペプチドで充填された M H

10

20

30

40

50

CクラスI分子、スーパーアゴニスト抗CD2抗体、及びスーパーアゴニスト抗CD28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/CD3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)/CD3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/TR6、4-1BBリガンド、Tollリガンド受容体に結合するアゴニスト又は抗体、B7-1(CD80)、B7-2(CD86)、CD30リガンド、CD40、CD7、CD70、CD83、ヘルペスウイルスエン트리メディエーター(HVEM: herpes virus entry mediator)、ヒト白血球抗原G(HLA-G)、ILT4、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(ICOS-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)、OX40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、4-1BB、B7-H3、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD7、ICOS、CD83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)、OX40、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、4-1BB/CD137、B7-H3、BAFFR、BLAME(SLAMF8)、BTLA、CD33、CD45、CD100(SEMA4D)、CD103、CD134、CD137、CD154、CD16、CD160(BY55)、CD18、CD19、CD19a、CD2、CD22、CD247、CD27、CD276(B7-H3)、CD28、CD29、CD3(アルファ; ベータ; デルタ; イプシロン; ガンマ; ゼータ)、CD30、CD37、CD4、CD4、CD40、CD49a、CD49D、CD49f、CD5、CD64、CD69、CD7、CD80、CD83リガンド、CD84、CD86、CD8アルファ、CD8ベータ、CD9、CD96(Tactile)、CD11a、CD11b、CD11c、CD11d、CDS、CEACAM1、CRTAM、DAP-10、DNAM1(CD226)、Fcガンマ受容体、GADS、GITR、HVEM(LIGHTR)、IA4、ICAM-1、ICAM-1、ICOS、Igアルファ(CD79a)、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(CD229)、リンパ球機能関連抗原-1(LFA-1(CD11a/CD18))、MHCクラスI分子、NKG2C、NKG2D、NKP30、NKP

10

20

30

40

50

44、NKp46、NKp80 (KLRP1)、OX40、PAG/Cbp、PD-1、PSGL1、SELP (CD162)、シグナル伝達リンパ球活性化分子、SLAM (SLAMF1; CD150; IPO-3)、SLAMF4 (CD244; 2B4)、SLAMF6 (NTB-A; Ly108)、SLAMF7、SLP-76、TNF、TNFr、TNFR2、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 (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。

【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、GAP (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GCG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GAP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 PAM 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。

20

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 (CAR又はCAR-T) 及びT細胞受容体 (TCR) 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。CAR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、CAR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 (「THD」) 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 (CAR) 又はT細胞受容体 (TCR) をコードするポリヌクレオチド、及び新規なTHD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CA

50

R又はTCR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CAR又はTCRは活性化ドメインを更に含む。特定の実施形態では、上記ポリヌクレオチドによってコードされるCAR又はTCRは、(i)標的抗原に特異的に結合する抗原結合分子と、(ii)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、(iii)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THD、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。

【0125】

幾つかの実施形態では、本発明によるCAR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(scFv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

【0126】

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7,741,465号及び同第6,319,494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)、Kalos et al., Sci Transl. Med. 3:95 (2011)、Porter et al., N. Engl. J. Med. 365:725-33 (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NCBI参照配列:NP_006130.1に記載される。図1A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、NCBI参照配列:NM_006139.1に記載される。

20

【0127】

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(「THD」)を含む、新規な細胞外ドメインがCAR又はTCR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THDドメインは、完全ヒンジドメイン(「CHD」)の短縮型である。特定の実施形態では、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を含み、ここで、上記THDドメインは配列番号1のアミノ酸1~122を含まない。

30

【0128】

他の実施形態では、上記THDは、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。他の実施形態では、上記THD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

【0129】

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、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(i i) 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。T H D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】

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(i i) 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。

【0132】

幾つかの実施形態では、上記T H Dは、配列番号1のアミノ酸1 2 3 ~ 1 5 2、配列番号1のアミノ酸1 2 2 ~ 1 5 2、配列番号1のアミノ酸1 2 1 ~ 1 5 2、配列番号1のアミノ酸1 2 0 ~ 1 5 2、配列番号1のアミノ酸1 1 9 ~ 1 5 2、配列番号1のアミノ酸1 1 8 ~ 1 5 2、又は配列番号1のアミノ酸1 1 7 ~ 1 5 2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】

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 4 ~ 1 5 2、配列番号1のアミノ酸1 2 5 ~ 1 5 2、配列番号1のアミノ酸1 2 6 ~ 1 5 2、配列番号1のアミノ酸1 2 7 ~ 1 5 2、配列番号1のアミノ酸1 2 8 ~ 1 5 2、配列番号1のアミノ酸1 2 9 ~ 1 5 2、又は配列番号1のアミノ酸1 3 0 ~ 1 5 2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T H Dは配列番号1のアミノ酸1 ~ 1 1 6を含まない。幾つかの実施形態では、上記T H Dは配列番号1のアミノ酸1 ~ 1 1 7を含まない。幾つかの実施形態では、上記T H Dは配列番号1のアミノ酸1 ~ 1 1 8を含まない。幾つかの実施形態では、上記T H Dは配列番号1のアミノ酸1 ~ 1 1 9を含まない。幾つかの実施形態では、上記T H Dは配列番号1のアミノ酸1 ~ 1 2 0を含まない。幾つかの実施形態では、上記T H Dは配列番号1のアミノ酸1 ~ 1 2 1を含まない。幾つかの実施形態では、上記T H Dは配列番号1のアミノ酸1 ~ 1 2 2を含まない。幾つかの実施形態では、上記T H Dは配列番号1のアミノ酸1 ~ 1 2 3を含まない。幾つかの実施形態では、上記T H Dは配列番号1のアミノ酸1 ~ 1 2 4を含まない。幾つかの実施形態では、上記T H Dは配列番号1のアミノ酸1 ~ 1 2 5を含まない。幾つかの実施形態では、上記T H Dは配列番号1のアミノ酸1 ~ 1 2 6を含まない。幾つかの実施形態では、上記T H Dは配列番号1のアミノ酸1 ~ 1 2 7を含まない。幾つかの実施形態では、上記T H Dは配列番号1のア

10

20

30

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 I H V K G K H L C P S P L F P G P S K P 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 : C T T G A T A A T G 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 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、又は霊長類（例えば、非ヒト霊長類）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)、BTLA、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、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、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、SELPLG(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

20

【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: TTCTGGGTGTTGGTCTAGTGGGTGGAGTCCCTCGCTTGTTACTCTCTGCTCGTCACTCGTGGCTTTTATAATCTTCTGGGT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: FWVLVVVGGLVLA CYSLLVTVA FII F WV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: GCTGCAGCATTGAGCAACTCAATAATGTATTTTAGTCACTTTGTACCAAGTGTCTTGGCCGGCTAAGCCCTACTACCAACACACCCGCTCCACGGCCACCTACCCAGCTCCTACCAATCGCTTCAACAGCCTCTGTCCCTGCGCCAGAGGCTTGCCGACCGGCGCGCAGGGGGCGCTGTTCATACCAAGAGGACTGGATT

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 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。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 / C D 1 3 7、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、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 8、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 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、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 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、L T
B R、L y 9 (C D 2 2 9)、L y 1 0 8)、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 1 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、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 N F S F 1 4、T
o l l 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

30

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 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%、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%、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 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 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

【 0 1 5 9 】

幾つかの実施形態では、上記共刺激ドメインは、配列番号 2 4 1 のアミノ酸配列に対して、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 ~ 1 2 2、配列番号 1 のアミノ酸 1 ~ 1 2 1、配列番号 1 のアミノ酸 1 ~ 1 2 0、配列番号 1 のアミノ酸 1 ~ 1 1 9、配列番号 1 のアミノ酸 1 ~ 1 1 8 又は、配列番号 1 のアミノ酸 1 ~ 1 1 8 を含まない。

【 0 1 6 0 】

I . B . 活性化ドメイン

C D 3 は、天然 T 細胞上の T 細胞受容体の要素であり、C A R 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、C D 3 は C D 3 ゼータであり、そのヌクレオチド配列は、配列番号 8 : A G G G T G A A G T T T T C C A G A T C T G C A G A T G C A C C A G C G T A T C A G C A G G G C C A G A A C C A A C T G T A T A A C G A G C T C A A C C T G G G A C G C A G G G A A G A G T A T G A C G T T T T G G A C A A G C G C A G A G G A C G G G A C C C T G A G A T G G G T G G C A A A C C A A G A C G A A A A A A C C C C C A G G A G G G T C T C T A T A A T G A G C T G C A G A A G G A T A A G A T G G C T G A A G C C T A T T C T G A A A T A G G C A T G A A A G G A G A G C G G A G A A G G G G A A A A G G G C A C G A C G G T T T G T A C C A G G G A C T C A G C A C T G C T A C G A A G G A T A C T T A T G A C G C T C T C C A C A T G C A A G C C C T G C C A C C T A G G に示される。

【 0 1 6 1 】

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 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 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 6 2 】

細胞内 C D 3 ゼータの対応するアミノ酸は、配列番号 9 : 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 に示される。

【 0 1 6 3 】

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 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 6 4 】

幾つかの実施形態では、上記活性化ドメインは、R V K F S R S A D A P A Y K 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 (配列番号 2 5 1) のアミノ酸配列に対して、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 % 同一のアミノ酸配列を含む。

【 0 1 6 5 】

I . C . 抗原結合分子

C A R 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

10

20

30

40

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に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。

10

【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、膵管上皮ムチン(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、IGF1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、腸カルボキシルエステラーゼ、銅鎖、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-CAIX、MUC-1、mut hsp70-2、変異p53、変異p53、変異ras、好中球エラスターゼ、NKG2D、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(extr a domain)A(EDA)及びエクストラドメインB(EDB)、並びにテネシシン-CのA1ドメイン(TnC A1)、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HIV gp120)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。

20

30

40

【0167】

50

幾つかの実施形態では、上記抗原結合分子はBCMA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13～配列番号20から選択されるアミノ酸配列を含むVH CDR1；(b)配列番号21～配列番号28から選択されるアミノ酸配列を含むVH CDR2；(c)配列番号29～配列番号36から選択されるアミノ酸配列を含むVH CDR3；(d)配列番号37～配列番号44から選択されるアミノ酸配列を含むVL CDR1；(e)配列番号45～配列番号52から選択されるアミノ酸配列を含むVL CDR2；及び/又は(f)配列番号53～配列番号60から選択されるアミノ酸配列を含むVL CDR3を含む。

【0168】

一実施形態では、上記抗原結合分子は、(a)配列番号13のアミノ酸を含むVH CDR1；(b)配列番号21のアミノ酸配列を含むVH CDR2；(c)配列番号29のアミノ酸配列を含むVH CDR3；(d)配列番号37のアミノ酸配列を含むVL CDR1；(e)配列番号45のアミノ酸配列を含むVL CDR2；及び/又は(f)配列番号53のアミノ酸配列を含むVL CDR3を含む。

10

【0169】

別の実施形態では、上記抗原結合分子は、(a)配列番号14のアミノ酸を含むVH CDR1；(b)配列番号22のアミノ酸配列を含むVH CDR2；(c)配列番号30のアミノ酸配列を含むVH CDR3；(d)配列番号38のアミノ酸配列を含むVL CDR1；(e)配列番号46のアミノ酸配列を含むVL CDR2；及び/又は(f)配列番号54のアミノ酸配列を含むVL CDR3を含む。

20

【0170】

別の実施形態では、上記抗原結合分子は、(a)配列番号15のアミノ酸を含むVH CDR1；(b)配列番号23のアミノ酸配列を含むVH CDR2；(c)配列番号31のアミノ酸配列を含むVH CDR3；(d)配列番号39のアミノ酸配列を含むVL CDR1；(e)配列番号47のアミノ酸配列を含むVL CDR2；及び/又は(f)配列番号55のアミノ酸配列を含むVL CDR3を含む。

【0171】

別の実施形態では、上記抗原結合分子は、(a)配列番号16のアミノ酸を含むVH CDR1；(b)配列番号24のアミノ酸配列を含むVH CDR2；(c)配列番号32のアミノ酸配列を含むVH CDR3；(d)配列番号40のアミノ酸配列を含むVL CDR1；(e)配列番号48のアミノ酸配列を含むVL CDR2；及び/又は(f)配列番号56のアミノ酸配列を含むVL CDR3を含む。

30

【0172】

別の実施形態では、上記抗原結合分子は、(a)配列番号17のアミノ酸を含むVH CDR1；(b)配列番号25のアミノ酸配列を含むVH CDR2；(c)配列番号33のアミノ酸配列を含むVH CDR3；(d)配列番号41のアミノ酸配列を含むVL CDR1；(e)配列番号49のアミノ酸配列を含むVL CDR2；及び/又は(f)配列番号57のアミノ酸配列を含むVL CDR3を含む。

【0173】

別の実施形態では、上記抗原結合分子は、(a)配列番号18のアミノ酸を含むVH CDR1；(b)配列番号26のアミノ酸配列を含むVH CDR2；(c)配列番号34のアミノ酸配列を含むVH CDR3；(d)配列番号42のアミノ酸配列を含むVL CDR1；(e)配列番号50のアミノ酸配列を含むVL CDR2；及び/又は(f)配列番号58のアミノ酸配列を含むVL CDR3を含む。

40

【0174】

別の実施形態では、上記抗原結合分子は、(a)配列番号19のアミノ酸を含むVH CDR1；(b)配列番号27のアミノ酸配列を含むVH CDR2；(c)配列番号35のアミノ酸配列を含むVH CDR3；(d)配列番号43のアミノ酸配列を含むVL CDR1；(e)配列番号51のアミノ酸配列を含むVL CDR2；及び/又は(f)配列番号59のアミノ酸配列を含むVL CDR3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。

【 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。

【 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

10

20

30

40

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

50

る。特定の実施形態では、上記抗原結合分子は、 $s c F v$ 、 $F a b$ 、 $F a b'$ 、 $F v$ 、 $F(a b')$ 2、 $d A b$ 、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 $s c F v$ を含む。

【0188】

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、 $V H$ はリンカーの N 末端に位置し、 $V L$ はリンカーの C 末端に位置する。他の実施形態では、 $V L$ はリンカーの N 末端に位置し、 $V H$ 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 $G S T S G S G K P G S G E G S T K G$ (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 $G G G G S G G G G S G G G G S$ (配列番号 237) を含む。一実施形態では、上記リンカーは $W h i t l o w$ 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、リンカーは配列番号 12 のアミノ酸配列を含む。

【0189】

幾つかの実施形態では、上記抗原結合分子は、 $1 \times 10^{-6} M$ 未満、 $1 \times 10^{-7} M$ 未満、 $1 \times 10^{-8} M$ 未満、又は $1 \times 10^{-9} M$ 未満の K_D で標的抗原 (例えばヒト $B C M A$ 、ヒト $F L T 3$ 又はヒト $C L L - 1$) を結合する。特定の一実施形態では、上記抗原結合分子は、 $1 \times 10^{-7} M$ 未満の K_D で標的抗原 (例えばヒト $B C M A$ 、ヒト $F L T 3$ 又はヒト $C L L - 1$) を結合する。別の実施形態では、上記抗原結合分子は、 $1 \times 10^{-8} M$ 未満の K_D で標的抗原 (例えばヒト $B C M A$ 、ヒト $F L T 3$ 又はヒト $C L L - 1$) 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 $1 \times 10^{-7} M$ 、約 $2 \times 10^{-7} M$ 、約 $3 \times 10^{-7} M$ 、約 $4 \times 10^{-7} M$ 、約 $5 \times 10^{-7} M$ 、約 $6 \times 10^{-7} M$ 、約 $7 \times 10^{-7} M$ 、約 $8 \times 10^{-7} M$ 、約 $9 \times 10^{-7} M$ 、約 $1 \times 10^{-8} M$ 、約 $2 \times 10^{-8} M$ 、約 $3 \times 10^{-8} M$ 、約 $4 \times 10^{-8} M$ 、約 $5 \times 10^{-8} M$ 、約 $6 \times 10^{-8} M$ 、約 $7 \times 10^{-8} M$ 、約 $8 \times 10^{-8} M$ 、約 $9 \times 10^{-8} M$ 、約 $1 \times 10^{-9} M$ 、約 $2 \times 10^{-9} M$ 、約 $3 \times 10^{-9} M$ 、約 $4 \times 10^{-9} M$ 、約 $5 \times 10^{-9} M$ 、約 $6 \times 10^{-9} M$ 、約 $7 \times 10^{-9} M$ 、約 $8 \times 10^{-9} M$ 、約 $9 \times 10^{-9} M$ 、約 $1 \times 10^{-10} M$ 、又は約 $5 \times 10^{-10} M$ の K_D で標的抗原 (例えばヒト $B C M A$ 、ヒト $F L T 3$ 又はヒト $C L L - 1$) 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 $B I A c o r e$ (商標) 表面プラズモン共鳴技術によって測定される、 $F a b$ 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 $B I A c o r e$ (商標) 表面プラズモン共鳴技術によって測定される、 $F a b$ フラグメント等の二価抗体を使用して特定される。

【0190】

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、 $7 \times 10^{-5} M - 1 s^{-1}$ 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、 $9 \times 10^{-6} M - 1 s^{-1}$ 未満、又は $1 \times 10^{-7} M - 1 s^{-1}$ 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inkin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 FKBP / 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 , 8 6 9 , 3 3 7 号、及び同第 6 , 1 6 5 , 7 8 7 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、シクロスポリン - 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 2 0 1 4 / 1 2 7 2 6 1 号、国際公開第 2 0 1 5 / 0 9 0 2 2 9 号、米国特許出願公開第 2 0 1 4 / 0 2 8 6 9 8 7 号、米国特許出願公開第 2 0 1 5 / 0 2 6 6 9 7 3 号、米国特許出願公開第 2 0 1 6 / 0 0 4 6 7 0 0 号、米国特許第 8 , 4 8 6 , 6 9 3 号、米国特許出願公開第 2 0 1 4 / 0 1 7 1 6 4 9 号、及び米国特許出願公開第 2 0 1 2 / 0 1 3 0 0 7 6 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

【 0 1 9 5 】

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 C A R 又は T C R をコードし、C A R 又は T C R 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 1 1）に対して、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 1 0 0 % 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 1 1 のアミノ酸配列を含む。

20

【 0 1 9 6 】

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 又は T C R をコードし、ここで、C A R 又は T C R 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、C A R 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 V H 及び V L を含み、ここで、C A R は P - V H - V L - E - T - C - A 又は P - V L - V H - E - T - C - A により構成される。幾つかの実施形態では、V H 及び V L はリンカー（L）によって接続され、ここで、C A R は N 末端から C 末端へ、P - V H - L - V L - E - T - C - A 又は P - V H - L - V L - E - T - C - A により構成される。

30

【 0 1 9 7 】

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、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 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 C A R をコードし、ここで、C A R は、表 2 から選択されるアミノ酸配列を含む。

【 0 1 9 8 】

40

【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	ATGGCACTCCCGTAACTGCTCTGCTGCT GCCGTGGCATTGCTCCTGCACGCCGCAC GCCCGCAGGTGACCCTCAAAGAGTCTGGA CCCGTGCTCGTAAACCTACGGAGACCCT GACACTCACCTGCACAGTCTCCGGCTTCA GCCTCATCAATGCCAGGATGGGAGTTTCC TGGATCAGGCAACCGCCCGAAAGGCCCT GGAATGGCTCGCACATATTTTCAGTAACG CTGAAAAAGCTATCGGACTTCTCTGAAA AGTCGGCTCACGATTAGTAAGGACACATC CAAGAGCCAAGTGGTGCTTACGATGACTA ACATGGACCCTGTGGATACTGCAACCTAT TACTGTGCTCGAATCCCTGGTTATGGCGG AAATGGGGACTACCACTACTACGGTATGG ATGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTTACT GTTTCAGCGGAGGGGGAGGGAGTGGGGG TGGCGGATCTGGCGGAGGAGGCAGCGATA TCCAGATGACGCAGTCCCCTAGTTCACTT TCCGCATCCCTGGGGGATCGGGTTACCAT TACATGCCGCGCGTCACAGGGTATCCGGA ATGATCTGGGATGGTACCAGCAGAAGCCG GGAAAGGCTCCTAAGCGCCTCATCTACGC CAGCTCCACCCTGCAGAGTGGAGTGCCCT CCCGGTTTTTCAGGCAGTGGCTCCGGTACG GAGTTTACTCTTACAATTAGCAGCCTGCA GCCAGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTT	242	MALPVTALLLPLALLL HAARPQVTLKESGPVL VKPTETLTLTCTVSGF SLINARMGVSWIRQPP GKALEWLAHIFSNAEK SYRTSLKSRLTISKDT SKSQVVLMTNMDPVD TATYYCARIPGYGGNG DYHYYGMDVWGQTTV TVSSGGGSGGGGSGG GGSDIQMTQSPSSLSA SLGDRVITICRASQGI RNDLGWYQQKPGKAPK RLIYASSTLQSGVPSR FSGSGSGTEFTLTISS LQPEDFATYYCLQHNN FPWTFGQGTKVEIKRA AAIEVMYPPPYLDNEK SNGTIIHVKGKHLCP PLFPGPSKPFWLVVV GGVLCYSLLVTVAFI IFWVRSKRSRLHSDY MNMTPRRPGPTRKHYQ PYAPPRDFAAYRSRVK FSRADAPAYQQGQNG LYNELNLGRREYDVL	243

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

	TGCAGCATAATAATTTCCCCTGGACCTTT GGTCAGGGCACCAAGGTGGAGATCAAAAG AGCAGCCGCCATCGAAGTAATGTATCCCC CCCCGTACCTTGACAATGAGAAGTCAAAT GGAACCATTATCCATGTTAAGGGCAAACA CCTCTGCCCTTCTCCACTGTTCCCTGGCC CTAGTAAGCCGTTTTGGGTGCTGGTGGTA GTCCGTGGGGTGCTGGCTTGTACTCTCT TCTCGTGACCGTCGCCTTATAATCTTTT GGGTGAGATCCAAAAGAGCCGCCTGCTC CATAGCGATTACATGAATATGACTCCACG CCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACC AGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTGCT GCCTATCGGAGCCGAGTGAAATTTCTAG ATCAGCTGATGCTCCCGCTATCAGCAGG GACAGAATCAACTTTACAATGAGCTGAAC CTGGGTGCGAGAGAAGGTACGACGTTTT GGACAAACGCCGGGGCCGAGATCCTGAGA TGGGGGGGAAGCCGAGAAGGAAGAATCCT CAAGAAGGCCTGTACAACGAGCTTCAAAA AGACAAAATGGCTGAGGCGTACTCTGAGA TCGGCATGAAGGGCGAGCGGAGACGAGGC AAGGGTCACGATGGCTTGTATCAGGGCCT GAGTACAGCCACAAAGGACACCTATGACG CCCTCCACATGCAGGCACTGCCCCACGC TAG		DKRRGRDPEMGGKPRR KNPQEGLYNELQKDKM AEAYSEIGMKGERRRG KGHDGLYQGLSTATKD TYDALHMQALPPR	
10E3_THD	ATGGCACTCCCGTAACTGCTCTGCTGCT GCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGCAC GCCCCAAGTTACTTTGAAGGAGTCTGGA CCTGTACTGGTGAAGCCAACCGAGACACT GACACTCACGTGTACAGTGAGTGGTTTTT CCTTGATCAACGAAGGATGGGCGTCAGC TGGATCAGGCAACCCCTGGCAAGGCTCT GGAATGGCTCGCTCACATATTCAGCAATG CCGAAAAAGCTACCGGACAAGCCTGAAA TCCCGCTGACTATTTCCAAGGACACTTC TAAGTCTCAGGTGGTGCTGACCATGACCA ACATGGACCCCGTGGACACCGCCACCTAT TACTGCGCAAGAATCCCTGGGTATGGTGG GAATGGTGACTACCATTATTATGGGATGG ATGTGTGGGGGCAAGGCACAACCGTAACG GTCTCAAGCGGTGGGGGAGGCTCAGGGGG CGGAGGCTCCGGAGGTGGCGGCTCCGACA TTCAGATGACCCAAAGCCCGTCCAGCCTG TCCGCCAGCCTGGGAGATAGAGTGACAAT CACGTGTAGAGCTTCCCAAGGGATAAGAA ATGATCTCGGGTGGTATCAGCAGAAGCCC GGCAAGCCCCCAAAGGCTTATATATGC TAGTAGTACACTGCAGTCTGGAGTTCCTT CCCGATTTTCAGGTAGCGGCTCCGGTACA GAGTTCACCTCACGATAAGCTCACTCCA GCCTGAGGATTTGCAACGTACTACTGCC TCCAGCACAACAATTTTCCCTGGACTTTC GGCCAGGGCACCAAGGTGGAGATCAAGAG GGCCGCTGCCCTTGATAATGAAAAGTCAA ACGGAACAATCATTCACGTGAAGGGCAAG CACCTCTGTCCGTACCCCTTGTCCCTGG TCCATCCAAGCCATTCTGGGTGTTGGTCG TAGTGGGTGGAGTCTCGCTTGTACTCT	244	MALPVTALLLPLALLL HAARPQVTLKESGPVL VKPTETLTLTCTVSGF SLINARMGVSWIRQPP GKALEWLAHIFSNAEK SYRTSLKSRLTISKDT SKSQVVLMTNMDPVD TATYYCARI PGYGGNG DYHYYGMDVWGQTTV TVSSGGGGSGGGSGG GGS DIQMTQSPSSLSA SLGDRVTITCRASQGI RNDLGWYQQKPGKAPK RLIYASSTLQSGVPSR FSGSGSGTEFTLTIS LQPEDFATYYCLQHN FPWTFGQGTKVEIKRA AALDNEKSNGTIIHVK GKHLCPSPFPGPSKP FWVLVVGVLACYSL LVTVAFIIFWVRSKRS RLLHSDYMNMTPRRPG PTRKHYQPYAPRDEFA AYRSRVKFSRSADAPA YQQGQNQLYNELNLGR REEYDVLDRRGRDPE MGGKPRRKNPQEGLYN ELQKDKMAEAYSEIGM KGERRRGKGHDGLYQG LSTATKDTYDALHMQA LPPR	245

10

20

30

40

50

【表 2 - 3】

	CTGCTCGTCACCGTGGCTTTTATAATCTT CTGGGTTAGATCCAAAAGAAGCCGCCTGC TCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCA CGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTA CCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTCG CTGCCTATCGGAGCCGAGTGAAATTTTCT AGATCAGCTGATGCTCCCGCTATCAGCA GGGACAGAATCAACTTTACAATGAGCTGA ACCTGGGTCCGAGAGAAGAGTACGACGTT TTGGACAAACGCCGGGGCCGAGATCCTGA GATGGGGGGGAAGCCGAGAAGGAAGAATC CTCAAGAAGGCCTGTACAACGAGCTCAA AAAGACAAAATGGCTGAGGCGTACTCTGA GATCGGCATGAAGGGCGAGCGGAGACGAG GCAAGGGTCACGATGGCTTGTATCAGGGC CTGAGTACAGCCACAAAGGACACCTATGA CGCCCTCCACATGCAGGCACTGCCCCAC GCTAG			
8B5_CHD	ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCT GCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGCAC GCCCGCAGATCCAGTTGGTGAATCAGGG GGCGGTGTGGTGCAGCCGGGTAGGAGCCT GAGACTGTGATGCGTGGCGTCTGGCTTCA CATTCAAGAACTACGGCATGCAGTGGGTG CGACAGGCCCGGAAAGGTTTGGAGTG GGTCGCCGTGATCTGGTACGACGGATCTA ATGAGTATTACGGAGATCCTGTGAAGGGA AGGTTACCATCTCCCGCACAATAGCAA AAATATGCTCTACCTGCAATGAACTCAC TCAGGGCGGATGATACGGCGGTCTACTAT TGCGCTCGCTCAGGGATTGCTGTGGCCGG CGCATTCCGATTACTGGGGACAGGGTACCC TGGTGACAGTATCAAGCGGAGGCGGGCGGC TCTGGCGCGGGCGGATCTGGCGGGGGGG AAGTGAGATTGTGTTGACACAGTCTCCCG ATACCCTGTCACTGTCAACCGGCGAGAAG GCAACGCTGAGTTGCAGAGCAAGCCAGTC AGTCTCCTCTTCTTTCTGGCCTGGTATC AGCAAAACCAAGGTCAGGCACCATCTCTC CTGATTTACGTTGCCAGCAGACGGGCGGC TGGCATTCCCGACAGGTTCTCTGGAAGCG GATCTGGGACCGATTTTACCCTGACAATT AGCCGCTTGGAGCCCGAAGACTTTGGTAT GTTTTACTGCCAGCACTACGGAAGGACAC CTTTCACATTTGGCCCGGGCACGAAAGTC GATATAAAACCGCGCAGCCGCCATTGAAGT AATGTACCCACCACCTTATTGGACAATG AAAAGTCCAATGGTACCATTATTCAGGTC AAGGGAAAGCATCTCTGTCCAAGCCCTCT GTTCCCGGCCCTCCAAACCATTTCTGGG TGCTGGTGGTCTCGCGGGAGTTCTGGCC TGCTATTCTCTGCTCGTGACTGTTGCATT CATCATTTTCTGGGTGAGATCCAAAAGAA GCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAAT ATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAG GAAACACTACCAGCCTTACGCACCACTA GAGATTTCTGCTGCCTATCGGAGCCGAGTG AAATTTTCTAGATCAGCTGATGCTCCCGC CTATCAGCAGGGACAGAATCAACTTTACA	246	MALPVTALLLPLALLL HAARPQIQLVESGGGV VQPGRLRLSCVASGF TFKNYGMHWVRQAPGK GLEWVAVIWDGSNEY YGDVFKGRFTISRDN KNMLYLQMNSLRADDT AVYYCARSGLAVAGAF DYWGQGLVTVSSGGG GSGGGSGGGGSEIVL TQSPDTLSLSPGEKAT LSCRASQSVSSSFLAW YQQKPGQAPSLLIYVA SRRAAGTPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDF GMFYCQHYGRTPFTFG PGTKVDIKRAAAIEVM YPPPYLDNEKSNGTII HVKGKHLCPSPFPGP SKPFWLVVVGGVLA YSLLVTVAFII FVVR KRSRLHSDYMNMTPR RPGPTRKHYQPYAPPR DFAAYRSRVKFSRSAD APAYQQGQNQLYNELN LGRREEYDVLDKRRGR DEMGGKPRRKNPQEG LYNELQKDKMAEAYSE IGMKGERRRGKHDGL YQGLSTATKDTYDALH MQALPPR	247

10

20

30

40

【表 2 - 4】

	ATGAGCTGAACCTGGGTCGCAGAGAAGAG TACGACGTTTTGGACAAACGCCGGGGCCG AGATCCTGAGATGGGGGGAAGCCGAGAA GGAAGAATCCTCAAGAAGGCCTGTACAAC GAGCTTCAAAAAGACAAAATGGCTGAGGC GTACTCTGAGATCGGCATGAAGGGCGAGC GGAGACGAGGCAAGGCTCAGATGGCTTG TATCAGGGCCTGAGTACAGCCACAAAGGA CACCTATGACGCCCTCCACATGCAGGCAC TGCCCCCACGCTAG			
8B5_THD	ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCT GCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGCAC GCCCCGAGATTAGCTCGTGGAGTCAGGT GGTGGCGTGGTTGAGCCCGGACGGTCCCT GCGACTCTCTTGTGTGGCAAGCGGATTTA CCTTTAAGAACTATGGCATGCACTGGGTG AGGCAGGCCCTGGAAAAGGACTGGAGTG GGTTGCTGTGATCTGGTACGACGGGTCCA ACGAATATTATGGCGATCCTGTGAAGGGA CGGTTTACAATCTCAGCGATAACTCAA GAACATGCTGTACCTGCAATGAAGTCTC TGCGCGCTGATGACACTGCCGTGTATTAT TGCGCTCGGAGTGGTATCGCCGTCGCAGG AGCATTGATTATTGGGGGCAAGGGACCC TCGTGACAGTGAGTCCGGAGGGGGAGGT TCTGGTGGAGGCGGCTCTGGTGGGGGAGG CAGCGAGATCGTTCTGACCCAGTCTCCTG ACACACTGTCACTGTCCCTGGTGAAAAG GCCACACTGTCTTGTAGAGCGTCCAGAG CGTTTCCAGTTCCTTCCCTGTCATGGTATC AACAAAAACCCGGGAGGCTCCAAGCTTG CTGATCTACGTGGCCAGCCGCGGGGCCG AGGCATCCCTGATAGGTTTAGCGGTTCTG GGAGCGGGACGACTTCACCTTGACAATA TCACGGCTGGAACCCGAAGACTTCGGAAT GTTTTATTGCCAGCACTACGGAAGAACTC CATTACCTTTGGCCCGGGAACGAAGGTA GACATCAAGAGAGCAGCAGCCCTCGACAA CGAGAAATCCAATGGAACCATATCCATG TGAAGGGGAAACATCTCTGCCCTTACCA TTGTTCCCTGGACCCAGCAAGCCTTTTGT GGTTCTGGTCTGGTGGGGGGCGTCTGG CTTGTTACTCCCTCCTCGTTACAGTCGCC TTCATAATCTTTTGGGTTAGATCCAAAAG AAGCCGCTGCTCCATAGCGATTACATGA ATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACA AGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACC TAGAGATTTGCTGCCTATCGGAGCCGAG TGAAATTTCTAGATCAGCTGATGCTCCC GCCTATCAGCAGGGACAGAATCAACTTTA CAATGAGCTGAACCTGGGTGCGAGAGAAG AGTACGACGTTTTGGACAAACGCCGGGGC CGAGATCCTGAGATGGGGGGGAAGCCGAG AAGGAAGAATCCTCAAGAAGGCCTGTACA ACGAGCTTCAAAAAGACAAAATGGCTGAG GCGTACTCTGAGATCGGCATGAAGGGCGA GCGGAGACGAGGCAAGGCTCAGATGGCT TGTATCAGGGCCTGAGTACAGCCACAAAG	248	MALPVTALLPLALLL HAARPQIQLVESGGGV VQPGRSLRLSCVASGF TFKNYGMHWVRQAPGK GLEWVAWIWYDGSNEY YGDPVKGRFTISRDN KNMLYLQMNSLRADDT AVYYCARSGIAVAGAF DYWGQGLTIVSSGGG GSGGGSGGGGSEIVL TQSPDTLSLSPGEKAT LSCRASQSVSSSFLAW YQQKPGQAPSLLIYVA SRRAAGIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDF GMFYCQHYGRTPFTFG PGTKVDIKRAALDNE KSNGTIIHVKGKHLCP SPLFPGPSKPEFVVLV VGGVLACYSLLVTFAF IIFWVRSKRSLRLHSD YMNMTPRRPGPTRKHY QPYAPPRDFAAYRSRV KFSRSADAPAYQQGQN QLYNELNLGRREEYDV LDKRRGRDPEMGGKPR RKNPQEGLYNELQKDK MAEAYSEIGMKGERRR GKGHDGLYQGLSTATK DTYDALHMQALPPR	249

10

20

30

40

50

【表 2 - 5】

	GACACCTATGACGCCCTCCACATGCAGGC ACTGCCCCACGCTAG			
FS- 21495CARHx L	ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCT GCCGTTGGCATTGCTCCTGCAGCCGCAC GCCCCGAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGG GGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCA CCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTC CGCCAGGCTCCAGGAAGGGGCTGGAGTG GGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTA GCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGC CGGTTTACCATCTCCAGAGACAATTCCAA GAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCC TGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTAC TGCGCAAGAGCCGAGATGGGAGCCGTATT CGACATATGGGGTCAGGGTACAATGGTCA CCGTCTCCTCAGGGTCTACATCCGGCTCC GGGAAGCCCGGAAGTGGCGAAGGTAGTAC AAAGGGGGAAATTGTGTTGACACAGTCTC CAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAA AGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCA GAGTGTTAGCAGGTACTTAGCCTGGTACC AACAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTC CTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCAC TGGCATCCAGCCAGGTTCACTGGCAGTG GGTCTGGGACAGACTTCACTCTACCATC AGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCACT TTATTACTGTCTCAGCAGAGATCTCCTGGC CTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTT GAGATCAAACGGGGCCGCTGCCCTTGATAA TGAAAAGTCAAACGGAACAATCATTACG TGAAGGGCAAGCACCTCTGTCCGTACCC TTGTTCCCTGGTCCATCCAAGCCATTCTG GGTGTGGTCTGAGTGGGTGGAGTCTCG CTTGTTACTCTCTGCTCGTCACCGTGGCT TTTATAATCTTCTGGGTTAGATCCAAAAG AAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGA ATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACA AGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACC TAGAGATTTCTGCTGCCTATCGGAGCAGGG TGAAGTTTTCAGATCTGCAGATGCACCA GCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTA TAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAG AGTATGACGTTTTTGGACAAGCGCAGAGGA CGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAG ACGAAAAAACCCCGAGGAGGTCTCTATA ATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAA GCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGA GCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGTT TGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAG GATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGC CCTGCCACCTAGGTAA	133	MALPVTALLPLALL HAARPEVQLLESGGGL VQPGGSLRLSCAASGF TFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSAISGSGSTY YADSVKGRFTISRDN KNTLYLQMNLSLAEDT AVYYCARAEMGAVFDI WGQGTMTVSSGSTSG SGKPGSGEGSTKGEIV LTQSPATLSLSPGERA TLSCRASQSVSRYLAW YQQKPGQAPRLIYDA SNRATGIPARFSGSGS GTDFTLTISLEPEDF AVYYCQQRISWPF GGTKVEIKRAALDNE KSGTIIHVKGKHLCP SPLFPGPSKPFVVLV VGGVLACYSLLVTFAF IIFWVRSKRSRLHSD YMNMTPRRPGPTRKHY QPYAPPRDFAAYRSRV KFSRSADAPAYQQGQN QLYNELNLGRREYDV LDKRRGRDPEMGKPR RKNPQEGLYNELQKDK MAEAYSEIGMKGERRR GKGHDGLYQGLSTATK DTYDALHMQALPFR	134
FS- 21495CARLx H	ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCT GCCGTTGGCATTGCTCCTGCAGCCGCAC GCCCCGAAATTGTGTTGACACAGTCTCCA GCCACCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGA GTGTTAGCAGGTACTTAGCCTGGTACCAA CAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCT	135	MALPVTALLPLALL HAARPEIVLTQSPATL SLSPGERATLSCRASQ SVSRYLAWYQQKPGQA PRLIYDASNRATGIP ARFSGSGSGTDFTLTI SSLEPEDFAVYYCQQR	136

10

20

30

40

【表 2 - 6】

	CATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTG GCATCCCAGCCAGGTTCACTGGCAGTGGG TCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAG CAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTT ATTACTGTCAGCAGAGAATCTCCTGGCCT TTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGA GATCAAACGGGGTCTACATCCGGCTCCG GGAAGCCCGAAGTGCGGAAGGTAGTACA AAGGGGGAGGTGCAGCTGTGGAGTCTGG GGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCC TGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCT ACCGTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGT CCGCCAGGCTCCAGGAAGGGGCTGGAGT GGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGT AGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGG CCGGTTTACCCTCTCCAGAGACAATTCCA AGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGC CTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTA CTGCGCAAGAGCCGAGATGGGAGCCGTAT TCGACATATGGGGTCAGGGTACAATGGTC ACCGCTCTCCTCAGCCGCTGCCCTTGATAA TGAAAAGTCAAACGGAACAATCATTACAG TGAAGGGCAAGCAGCTCTGTCCGTACCC TTGTTCCCTGGTCCATCCAAGCCATTCTG GGTGTTGGTCTAGTGGGTGGAGTCTCG CTTGTACTCTCTGCTCGTACCCGTGGCT TTTATAATCTTCTGGGTTAGATCCAAAAG AAGCCGCTGCTCCATAGCGATTACATGA ATATGACTCCACGCGCCCTGGCCCAACA AGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACC TAGAGATTTCTGCTGCCTATCGGAGCAGGG TGAAGTTTTCAGATCTGCAGATGCACCA GCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTA TAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAG AGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGA CGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAG ACGAAAAAACCCAGGAGGGTCTCTATA ATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAA GCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGA GCGGAGAAAGGGAAAAGGGCACGACGGTT TGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAG GATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGC CCTGCCACCTAGGTAA		ISWPFTFGGGTKVEIK RGSTSGSGKPGSGEGS TKGEVQLLESggGLVQ PGGSLRLSCAASGFTF SSYAMSWVRQAPGKGL EWVSAISGSGGSTYYA DSVKGRFTISRDNKN TLYLQMNSLRAEDTAV YYCARAEMGAVFDIWG QGTMVTVSSAAALDNE KSNGTIIHVKGKHLCP SPLFPGPSKPFVVLV VGGVLACYSLLVTVAF IIFWVRSKRSRLHSD YMNMTPRRPGPTRKHY QPYAPPRDFAAYRSRV KFSRSADAPAYQQQN QLYNELNLGRREEYDV LDKRRGRDPGEMGKPR RKNPQEGLYNELQKDK MAEAYSEIGMKGERR GKGHDGLYQGLSTATK DTYDALHMQALPPR	
PC- 21497CARHx L	ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCT GCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGCAC GCCCGCAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGG GGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCA CCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTC CGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCAGTTATATCGTATGATGGAAGTA ATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGC CGATTACCCTCTCCAGAGACAATTCCAA GAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCC TGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTAC TGCGCCAGAGACGGTACTTATCTAGGTGG TCTCTGGTACTTCGACTTATGGGGGAGAG GTACCTTGGTCACCGTCTCCTCAGGGTCT ACATCCGGCTCCGGGAAGCCCGAAGTGG	137	MALPVTALLPLALLL HAARPQVQLVESGGGV VQPGSLRLSCAASGF TFSSYGMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDGSNKY YADSVKGRFTISRDN KNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCARDGTYLGLLW YFDLWGRGTLTVSSG STSGSGKPGSGEGSTK GDIVMTQSPLSLPVTP GEPAISCSRSSQSLH SNGYNYLDWYLQKPGQ SPQLLIYLGSNRASGV PDRFSGSGSGTDFTLK ISRVEAEDVGVYCMQ	138

10

20

30

40

50

【表 2 - 7】

	CGAAGGTAGTACAAAGGGGGATATTGTGA TGA CT CAG TCTCCACTCTCCCTGCCCGTC ACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTG CAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCATAGTA ATGGATACA ACTATTGGATTGGTACCTG CAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCT GATCTATTTGGGTTCTAATCGGGCCTCCG GGGTCCCTGACAGGTTCA GTGGCAGTGGGA TCAGGCACAGATTTTACACTGAAAATCAG CAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTT ATTACTGCATGCAGGACTCGGCCTCCCT CTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGTTGA GATCAAACGGGCCGCTGCCCTTGATAATG AAAAGTCAAACGGACAATCATTACAGTG AAGGGCAAGCACCTCTGTCCGTCA CCCTT GTTCCCTGGTCCATCCAAGCATTCTGGG TGTTGGTCGTAGTGGGTGGAGTCTCGCT TGTTACTCTCTGCTCGTCACCGTGGCTTT TATAATCTTCTGGGTTAGATCCAAAAGAA GCCGCTGCTCCATAGCGATTACATGAAT ATGACTCCACGCCGCTGGCCCCACAAG GAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTA GAGATTTCCGTGCTTATCGGAGCAGGGTG AAGTTTTCAGATCTGCAGATGCACCAGC GTATCAGCAGGGCCAGAACC AACTGTATA ACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAG TATGACGTTTGGACAAGCGCAGAGGACG GGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGAC GAAAAAACCCCAAGAGGGTCTCTATAAT GAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGC CTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGC GGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTG TACCAGGGACTCAGCACTGTACGAAGGA TACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCC TGCCACCTAGGTAA		GLGLPLTFGGGTKEVI KRAAALDNEKSNGTII HVKGKHLCPSP LFPGP SKPFWVLVVVGGVLAC YSLLVTVAFIIFWVRS KRSRLHSDYMNMTPR RPGPTRKHYPYAPPR DFAAYRSRVKFSRSAD APAYQQGQNQLYNELN LGRREEYDVLDKRRGR DPEMGGKPRRKNPQEG LYNELQDKMAEAYSE IGMKGERRRGKGHDGL YQGLSTATKDTYDALH MQALPPR	
PC- 21497CARHx L	ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCT GCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGCAC GCCCCGATATTGTGATGACTCAGTCTCCA CTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCC GGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGA GCCTCCTGCATAGTAATGGATACA ACTAT TTGGATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCA GTCTCCACAGCTCCTGATCTATTTGGGTT CTAATCGGGCCTCCGGGTCCTGACAGG TTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTT TACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTG AGGATGTTGGGGTTTATTACTGCATGCAG GGACTCGGCCTCCCTCTCACTTTTGGCGG AGGGACCAAGGTTGAGATCAAACGGGGGT CTACATCCGGCTCCGGGAAGCCCGGAAGT GGCGAAGGTAGTACAAAGGGGCAGGTGCA CTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCC AGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGT GCAGCGTCTGGATTACCTTCAGTAGCTA TGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAG GCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATA TCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGC AGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCT CCAGAGACAATTCCAAGAACAGCTGTAT	139	MALPVTALLLPLALLL HAARPDI VMTQSP LSL PVTPEPASISCRSSQ SLHNSNGYNLDWYLQ KPGQSPQLLIYLGSR ASGVDPDRFSGSGSGTD FTLKISRVEAEDVGVY YCMQGLGLPLTFGGGT KVEIKRGSTSGSGKPG SGEGSTKGQVQLVESG GGVVQPGRLRLSCAA SGFTFSSYGMHWVRQA PGKGLEWVAVISYDGS NKYYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCARDGTYLG GLWYFDLWGRGTLVTV SSAAALDNEKSNGTII HVKGKHLCPSP LFPGP SKPFWVLVVVGGVLAC YSLLVTVAFIIFWVRS KRSRLHSDYMNMTPR RPGPTRKHYPYAPPR DFAAYRSRVKFSRSAD	140

10

20

30

40

50

【表 2 - 8】

	CTGCAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGA CACGGCGGTGTACTACTGCCCGAGAGCG GTACTTATCTAGGTGGTCTCTGGTACTTC GACTTATGGGGGAGAGGTACCTTGGTCAC CGTCTCCTCAGCCGCTGCCCTTGATAATG AAAAGTCAAACGGAACAATCATTACCGTG AAGGGCAAGCACCTCTGTCCGTCACCCCTT GTTCCCTGGTCCATCCAAGCCATTCTGGG TGTGGTCGTAGTGGGTGGAGTCCTCGCT TGTTACTCTCTGCTCGTCACCGTGGCTTT TATAATCTTCTGGGTTAGATCCAAAAGAA GCCGCTGCTCCATAGCGATTACATGAAT ATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAG GAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTA GAGATTTTCGCTGCCTATCGGAGCAGGGTG AAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGC GTATCAGCAGGGCCAGAACCCTGTATA ACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAG TATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACG GGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGAC GAAAAAACCCTCAGGAGGGTCTCTATAAT GAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGC CTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGC GGAGAAGGGGAAAAGGGCAGACGGTTTG TACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGA TACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCC TGCCACCTAGGTAA		APAYQQGQNQLYNELN LGRREEYDVLDKRRGR DPEMGGKPRRKNPQEG LYNELQKDKMAEAYSE IGMKGERRRGKGHDL YQGLSTATKDTYDALH MQALPPR	
AJ- 21508CARHx L	ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCT GCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGCAC GCCCCGAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGG GCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTTCTGCAAGGCATCTGGATACA CCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTG CGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGAATAATCAACCCTGGTGGTGTA GCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGC AGAGTCACCATGACCAGGGCAGCTCCAC GAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCC TGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTAC TGCGCCAGAGAGAGTTGGCCAATGGACGT ATGGGGCCAGGGAACAACTGTCACCGTCT CCTCAGGGTCTACATCCGGCTCCGGGAAG CCCGGAAGTGGCGAAGGTAGTACAAAGGG GGAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCA CCCTGTCTGTCTCCAGGGGAAAGAGCC ACCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGT TAGCAGCAACTAGCCTGGTACCAGCAGA AACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATC TATGGTGCACTCACCAGGGCCACTGGTAT CCCAGCCAGGTTCACTCTCACCATCAGCAGC CTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTA CTGTCAGCAGTACGCCGCTACCCTACTT TTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAA CGGGCCGCTGCCCTTGATAATGAAAAGTC AAACGGAACAATCATTACGTGAAGGGCA AGCACCTCTGTCCGTCACCCCTGTTCCCT GGTCCATCCAAGCCATTCTGGGTGTTGGT CGTAGTGGGTGGAGTCCTCGCTTGTACT	141	MALPVTALLLPLALL HAARPQVQLVQSGAEV KKPGASVKVSCKASGY TFTSYYMHVVRQAPGQ GLEWMGIINPGGGSTS YAQKFQGRVTMTTRDT TSTVYMESSLSRSED AVYYCARESWPMDVWG QGTTVTVSSGSTSGSG KPGSGEGSTKGEIVMT QSPATLSVSPGERATL SCRASQSVSNLAWYQ QKPGQAPRLLIYGAST RATGIPARESGSGSGT EFTLTISLQSEDAV YYCQQYAAAYPTFGGGT KVEIKRAALDNEKSN GTIIHVGKHLCPSP FPGPSKPFVVLVVVG VLACYSLLVTVAFIIF WVRSKRSRLHSDYMN MTPRRPGPTRKHYQPY APPRDFAAYRSRVKFS RSADAPAYQQGQNQLY NELNLGRREEYDVLK RRGRDPEMGGKPRRKN PQEGLYNELQKDKMAE AYSEIGMKGERRRGK HDGLYQGLSTATKDTY DALHMQALPPR	142

10

20

30

40

50

【表 2 - 9】

	CTCTGCTCGTCACCGTGGCTTTTATAATC TTCTGGGTTAGATCCAAAAGAAGCCGCCT GCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTC CAGCCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACAC TACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTT CGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTT CCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAG CAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCT CAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACG TTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCT GAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAA CCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGC AGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCT GAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAG GGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGG GACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTAT GACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACC TAGGTAA			
AJ- 21508CARLx H	ATGGCACTCCCCGTAACCTGCTCTGCTGCT GCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGCAC GCCCCGAAATAGTGATGACGCAGTCTCCA GCCACCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGA GTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAG CAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATGGTGCATCCACCAGGGCCACTG GTATCCCAGCCAGGTTCACTGTCAGTGGG TCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAG CAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTT ATTACTGTCAGCAGTACGCCGCTTACCCT ACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGAT CAAACGGGGGTCTACATCCGGCTCCGGGA AGCCCCGGAAGTGGCGAAGGTAGTACAAAG GGGCAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGC TGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGA AGGTTTCTGCAAGGCATCTGGATACACC TTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCG ACAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGA TGGGAATAATCAACCCTGGTGGTGGTAGC ACAAGCTACGCACAGAAGTTCAGGGCAG AGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGA GCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTG AGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTG CGCCAGAGAGAGTTGGCCAATGGACGTAT GGGGCCAGGGAACAACCTGTCACCGTCTCC TCAGCCGCTGCCCTTGATAATGAAAAGTC AAACGGAACAATCATTACAGTGAAGGGCA AGCACCTCTGTCCGTCAACCCTTGTCCCT GGTCCATCCAAGCCATTCTGGGTGTTGGT CGTAGTGGGTGGAGTCCCTCGCTTGTACT CTCTGCTCGTCACCGTGGCTTTTATAATC TTCTGGGTTAGATCCAAAAGAAGCCGCCT GCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTC CAGCCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACAC TACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTT CGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTT CCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAG CAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCT CAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACG	143	MALPVTALLLLPLALLL HAARPEIVMTQSPATL SVSPGERATLSCRASQ SVSSNLAWYQQKPGQA PRLLIYGASTRATGIP ARFSGSGSGTEFTLTI SSLQSEDFAVYYCQQY AAYPTFGGGTKVEIKR GSTSGSGKPGSGEGST KGQVQLVQSGAEVKKP GASVKVSKASGYTFT SYMHWRQAPGQGLE WMGIINPGGGSTSYAQ KFQGRVTMRDTSST VYMELSSLRSEDTAVY YCARESWPMDVWGQGT TVTVSSAAALDNEKSN GTIIHVKGKHLCPSP FPGPSKPFWLVVVG VLACYSLLVTVAFIIF WVRSKRSRLHSDYMN MTPRRPGPTRKHYQPY APPRDFAAYRSRVKFS RSADAPAYQQGQNQLY NELNLGRREEYDVLDK RRGRDEPMGGKPRRN PQEGLYNELQKDKMAE AYSEIGMKGERRRGKG HDGLYQGLSTATKDTY DALHMQALPPR	144

10

20

30

40

【表 2 - 10】

	TTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCT GAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAA CCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGC AGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCT GAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAG GGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGG GACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTAT GACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACC TAGGTAA			
NM- 21517CARHx L	ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCT GCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGCAC GCCCGCAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGC CCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCCT GTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCT CCATCAGCAGTAGTAGTTACTACTGGGGC TGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCT GGAGTGGATTGGGAGTATCTCCTATAGTG GGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAG AGTCGAGTCACCATATCCGTAGACACGTC CAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTT CTGTGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTAC TACTGCCCCAGAGGCAGGGGATATGCAAC CAGCTTAGCCTTCGATATCTGGGGTCAGG GTACAATGGTCACCGTCTCCTCAGGGTCT ACATCCGGCTCCGGGAAGCCCGGAAGTGG CGAAGGTAGTACAAAGGGGAAATGTGT TGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTG TCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCTACT TAGCCTGGTACCACAGAAACCTGGCCAG GCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATC CAACAGGGCCACTGGCATCCAGCCAGGT TCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTC ACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGA AGATTTTGCAGTTTATTACTGTGACGAGA GACACGTCTGGCCTCCTACTTTTGGCGGA GGGACCAAGGTTGAGATCAAACGGCCGC TGCCCTTGATAATGAAAAGTCAAACGGAA CAATCATTCAGTGAAGGGCAAGCACCTC TGTCCGTCACCCTTGTTCCCTGGTCCATC CAAGCCATTCTGGGTGTTGGTCGTAGTGG GTGGAGTCCCTCGCTTGTACTCTCTGCTC GTCACCGTGGCTTTTATAATCTTCTGGGT TAGATCCAAAAGAAGCCGCTGCTCCATA GCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGC CCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCC TTACGCACCACCTAGAGATTTTCGCTGCCT ATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCAGATCT GCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCA GAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGG GACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTGGAC AAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGG TGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCACAGG AGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGAT AAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGG CATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAG GGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGC ACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCT CCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGGTAA	145	MALPVTALLLPLALLL HAARPQLQLQESGPGL VKPSETLSLTCTVSGG SISSSYYWGWIRQPP GKGLEWIGSISYSGST YYNPSLKSRVTISVDT SKNQFSLKSSVTAAD TAVYYCARGRGYATSL AFDIWQGQTMVTVSSG STSGSGKPGSGEGSTK GEIVLTQSPATLSLSP GERATLSCRASQSVSS YLAWYQQKPGQAPRLL IYDASNRATGIPARFS GSGSGTDFTLTISSE PEDFAVYYCQQRHVWP PTFGGGTKVEIKRAAA LDNEKSNGTIIHVKGK HLCPSPLFPGPSKPFW VLVVVGGVLACYSLLV TVAFIIFWVRSKRSRL LHSDYMNMTPRRPGPT RKHYQPYAPPRDFAAY RSRVKFSRSADAPAYQ QGQNQLYNELNLGRRE EYDVLDKRRGRDPEMG GKPRRKNPQEGLYNEL QKDKMAEAYSEIGMKG ERRRGKHDGLYQGLS TATKDTYDALHMQALP PR	146

10

20

30

40

【表 2 - 1 1】

NM- 21517CARLx H	ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCT GCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGCAC GCCCCGAAATTGTGTTGACACAGTCTCCA GCCACCTGTCTTTTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGA GTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAA CAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTG GCATCCCAGCCAGGTTCACTGGCAGTGGG TCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAG CAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTT ATTACTGTCAGCAGAGACAGTCTGGCCT CCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGA GATCAAACGGGGTCTACATCCGGCTCCG GGAAGCCCGGAAGTGGCGAAGGTAGTACA AAGGGGCAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGG CCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCC TGTCCCTCACCTGCAGTGTCTCTGGTGGC TCCATCAGCAGTAGTAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGG TGAGTGGATTGGGAGTATCTCCTATAGT GGGAGCACCTACTACAACCCGTCCTCAA GAGTCGAGTCACCATATCCGTAGACACGT CCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGT TCTGTGACCGCCGACAGACCGGCGGTGTA CTACTGCCCGCAGAGGCAGGGGATATGCAA CCAGCTTAGCCTTCGATATCTGGGGTCAG GGTACAATGGTCAACGCTCTCCTCAGCCGC TGCCCTTGATAATGAAAAGTCAAACGGAA CAATCATTCACGTGAAGGGCAAGCACCTC TGTCCGTCACCCCTTGTTCCTGGTCCATC CAAGCCATCTCTGGGTGTTGGTCGTAGTGG GTGGAGTCTCTCGCTTGTACTCTCTGCTC GTCACCGTGGCTTTTATAATCTTCTGGGT TAGATCCAAAAGAAGCCGCTGCTCCATA GCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGC CCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCC TTACGCACCACCTAGAGATTTTCGCTGCCT ATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCAGATCT GCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCA GAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGG GACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTTGGAC AAGCGCAGAGGACGGGACCTGAGATGGG TGGCAAACCAAGACGAAAAACCCCAAGG AGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGAT AAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGG CATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAG GGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGC ACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCT CCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGGTAA	147	MALPVTALLPLALLL HAARPEIVLTQSPATL SLSPGERATLSCRASQ SVSSYLAWYQQKPGQA PRLLIYDASNRATGIP ARFSGSGSGTDFTLTI SSLEPEDFAVYYCQQR HVWPPTFGGGTQVEIK RGSTSGSGKPGSGEGS TKGQLQLQESGPGLVK PSETLSLTCTVSGGSI SSSSYYWGWIRQPPGK GLEWIGSISYSGSTYY NPSLKSRTVISVDTSK NQFSLKLSVTAADTA VYYCARGRGYATSLAF DIWQGTMTVTVSAAA LDNEKSNGTIIHVKGK HLCPSPLFPGPSKPFW VLVVVGGVLACYSLLV TVAFIIFWVRSKRSRL LHSDYMNMTPRRPGPT RKHYQPYAPPRDFAAY RSRVKFSRSADAPAYQ QGQNQLYNELNLGRRE EYDVLDKRRGRDFEMG GKPRRKNPQEGLYNEL QKDKMAEAYSEIGMKG ERRRGKHDGLYQGLS TATKDTYDALHMQALP PR	148
TS- 21522CARHx L	ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCT GCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGCAC GCCCCGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGG GGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTT GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCA CCTTCAGTAGCTATAGCATGAAGTGGGTC CGCCAGGCTCCAGGGAAGGGCTGGAGTG GGTTTCAACCATAGTAGTAGTAGTAGTA CCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGC	149	MALPVTALLPLALLL HAARPEVQLVESGGGL VQPGGSLRLSCAASGF TFSSYSMNWVRQAPGK GLEWVSTISSSSSTIY YADSVKGRFTISRDN KNSLYLQMNSLRADDT AVYYCARGSQEHLIFD YWGQGTLVTVSSGSTS	150

10

20

30

40

【表 2 - 1 2】

	CGATTCAACATCTCCAGAGACAATGCCAA GAACACTACTGTATCTGCAAATGAACAGCC TGAGAGCTGAGGACACGGCGGTGTACTAC TGCGCCAGAGGTTCTCAGGAGCACCTGAT TTTCGATTATTGGGGACAGGGTACATTGG TCACCGTCTCCTCAGGGTCTACATCCGGC TCCGGGAAGCCCCGGAAGTGGCGAAGGTAG TACAAAGGGGAAATTGTGTGACACAGT CTCCAGCCACCCTGTCTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAG TCAGAGTGTAGCAGGTACTTAGCCTGGT ACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGG CTCCTCATCTATGATGCATCCAACAGGGC CACTGGCATCCCAGCCAGGTTCACTGGCA GTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACC ATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGC AGTTTTATTACTGTCAGCAGAGATTCTACT ACCCTTGGACTTTTGGCGGAGGGACCAAG GTTGAGATCAAACGGGCCGCTGCCCTTGA TAATGAAAAGTCAAACGGAACAATCATTC ACGTGAAGGGCAAGCACCTCTGTCCGTCA CCCTTGTTCCTGGTCCATCCAAGCCATT CTGGGTGTTGGTCGTAGTGGGTGGAGTCC TCGCTTGTACTCTCTGCTCGTCACCGTG GCTTTTATAATCTTCTGGGTTAGATCCAA AAGAAGCCGCTGCTCCATAGCGATTACA TGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCC ACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACC ACCTAGAGATTTGCTGCCTATCGGAGCA GGGTGAAGTTTTTCCAGATCTGCAGATGCA CCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACT GTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGG AAGAGTATGACGTTTTTGGACAAGCGCAGA GGACGGGACCCCTGAGATGGGTGGCAAACC AAGACGAAAAAACCCCGAGGAGGTCTCT ATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCT GAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGG AGAGCGGAGAAGGGGAAAGGGCACGACG GTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACG AAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCA AGCCCTGCCACCTAGGTAA		GSGKPGSGEGSTKGEI VLTQSPATLSLSPGER ATLSCRASQSVSRYLA WYQQKPGQAPRLLIYD ASNRATGIPARFSGSG SGTDFTLTISSLEPED FAVYYCQQRFFYPWTF GGGTKVEIKRAAALDN EKSNGTIIHVKGKHL PSPLFPGPSKPEWVLV VVGGVLACYSLLVTV FIIIFWVRSKRSRLH DYMNMTPRRPGPTRKH YQPYAPPRDFAAYRSR VKFSRSADAPAYQQGQ NQLYNELNLGRREEYD VLDKRRGRDPEMGK RRKNPQEGLYNELQKD KMAEAYSEIGMKGER RGKGDGLYQGLSTAT KDTYDALHMQALPPR	
TS- 21522CARLx H	ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCT GCCGTTGGCATTTGCTCCTGCACGCCGCAC GCCCGGAAATTGTGTGACACAGTCTCCA GCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGA GTGTTAGCAGGTACTTAGCCTGGTACCAA CAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTG GCATCCCAGCCAGGTTCACTGGCAGTGGG TCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAG CAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTT ATTACTGTGACAGAGATTCTACTACCCT TGGACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGA GATCAAACGGGGGTCTACATCCGGCTCCG GGAAGCCCCGAAGTGGCGAAGGTAGTACA AAGGGGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGG GGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCC TGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTTC	151	MALPVTALLLPLALLL HAARPEIVLTQSPATL SLSPGERATLSCRASQ SVSRYLAWYQQKPGQA PRLLIYDASNRATGIP ARFSGSGSGTDFTLTI SSLEPEDFAVYYCQQR FFYPWTFGGGTKEIK RGSTSGSGKPGSGEGS TKGEVQLVESGGGLVQ PGGSLRLSCAASGFTF SSYSMNWVRQAPGKGL EWVSTISSSSSTIYYA DSVKGRFTISRDAKN SLYLQMNSLRRAEDTAV YYCARGSQEHLIFDYW GQGTILTVSSAAALDN EKSNGTIIHVKGKHL	152

10

20

30

40

【表 2 - 13】

	ACCTTCAGTAGCTATAGCATGAACTGGGT CCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGT GGGTTTTCAACCATTAGTAGTAGTAGT ACCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGG CCGATTCAACCATCTCCAGAGACAATGCCA AGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGC CTGAGAGCTGAGGACACGGCGGTGTACTA CTGCGCCAGAGGTTCTCAGGAGCACCTGA TTTTTCGATTATTGGGGACAGGGTACATTG GTCACCGTCTCCTCAGCCGCTGCCCTTGA TAATGAAAAGTCAAACGGAACAATCATT ACGTGAAAGGGCAAGCACCTCTGTCCGTCA CCCTTGTTCCCTGGTCCATCCAAGCCATT CTGGGTGTTGGTCGTAGTGGGTGGAGTCC TCGCTTGTTACTCTCTGCTCGTCACCGTG GCTTTTATAATCTTCTGGGTTAGATCCAA AAGAAGCCGCTGCTCCATAGCGATTACA TGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCC ACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACC ACCTAGAGATTTGCTGCTATCGGAGCA GGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCA CCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACT GTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGG AAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGA GGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACC AAGACGAAAAAACCCCGAGGAGGTCTCT ATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCT GAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGG AGAGCGGAGAAGGGGAAAGGGCACGACG GTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACG AAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCA AGCCCTGCCACCTAGGTAA		PSPLFPGPSKPFWVLV VVGGVLACYSLLVTV FIIFWVRSKRSRLH DYMNMTPRRPGPTRKH YQPYAPPRDFAAYRSR VKFSRSADAPAYQQGQ NQLYNELNLGRREEYD VLDKRRGRDPGEMGKP RRKNPQEGLYNELQKD KMAEAYSEIGMKGERR RGKGDGLYQGLSTAT KDTYDALHMQALPFR	
RY- 21527CARHx L	ATGGCACTCCCGTAACCTGCTCTGCTGCT GCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGCAC GCCCGCAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGG GGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCTCTGGATTCA CCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTC CGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCAGTTATATCGTATGATGGAAGTA ATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGC CGATTCAACCATCTCCAGAGACAATCCAA GAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCC TGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTAC TGCGCCAGAACTGACTTCTGGAGCGGATC CCCTCCAGGCTTAGATTACTGGGGACAGG GTACATTGGTCACCGTCTCCTCAGGGTCT ACATCCGGCTCCGGGAAGCCCGAAGTGG CGAAGGTAGTACAAAGGGGACATCCAGT TGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCA TCTGTAGGAGACAGAGTCAACATCACTTG TCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGT TAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAA GCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTGCATC CAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGT TCAGCGGCACTGGATCTGGGACAGATTTC ACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGA AGATTTTGCAACTTATTACTGTGTCAGAGA TATACACCTTCCCTTTCACTTTTGCGGGA	153	MALPVTALLPLALLL HAARPQVLVESGGGV VQPGRLRLSCAASGF TFSSYGMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDGSNKY YADSVKGRFTISRDN KNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCARTDFWGSPP GLDYWGQGLTVTVSSG STSGSGKPGSGEGSTK GDIQLTQSPSSVSASV GDRVITICRASQGISS WLAWYQKPKGKAPKLL IYGASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSQL PEDFATYYCQQIYTFP FTFGGGTKVEIKRAAA LDNEKSNGTIIHVKGK HLCPSPLFPGPSKPF VLVVVGGVLACYSLLV TVAFIIFWVRSKRSRL LHSDYMNMTPRRPGPT RKHYQPYAPPRDFAAY RSRVKFSRSADAPAYQ QGQNQLYNELNLGRRE EYDVLKRRGRDPGEMG GKPRRKNPQEGLYNEL	154

10

20

30

40

【表 2 - 1 4】

	GGGACCAAGGTTGAGATCAAACGGGCCGCTGCCCTTGATAATGAAAAGTCAAACGGAA CAATCATTCACGTGAAGGGCAAGCACCTC TGTCCGTCACCCCTTGTTCCTGGTCCATC CAAGCCATTCTGGGTGTTGGTCGTAGTGG GTGGAGTCCTCGCTTGTACTCTCTGCTC GTCACCGTGGCTTTTATAATCTTCTGGGT TAGATCCAAAAGAAGCCGCTGCTCCATA GCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGC CCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCC TTACGCACCACCTAGAGATTTTCGCTGCCT ATCGGAGCAGGGTGAAGTTTCCAGATCT GCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCA GAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGG GACGCAGGGAAGGTATGACGTTTGGAC AAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGG TGGCAAACCAAGACGAAAAACCCCAAGG AGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGAT AAGATGGCTGAAGCCTATCTGAAATAGG CATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAA GGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGC ACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCT CCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGGTAA		QKDKMAEAYSEIGMKG ERRRGKGDGLYQGLS TATKDTYDALHMQUALP PR	
RY- 21527CARLx H	ATGGGACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCT GCCGTTGGCATTTGCTCCTGCACGCCGCAC GCCCGGACATCCAGTTGACCCAGTCTCCA TCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAG AGTCACCATCACTTGTGCGGCGAGTCAGG GTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAG CAGAAACCAGGGAAGCCCTAAGCTCCT GATCTATGGTGCATCCAGTTTGCAGAGTG GGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGA TCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAG CAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTT ATTACTGTCAGCAGATATACACCTTCCCT TTCACTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGA GATCAAACGGGGGTCTACATCCGGCTCCG GGAAGCCCGGAAGTGGCGAAGGTAGTACA AAGGGGCAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGG GGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCC TGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATT ACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGT CCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGCTGGAGT GGGTGGCAGTTATATCGTATGATGGAAGT AATAAACTACTATGCAGACTCCGTGAAGGG CCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCA AGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGC CTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTA CTGCGCCAGAACTGACTTCTGGAGCGGAT CCCCTCCAGGCTTAGATTACTGGGGACAG GGTACATTGGTCACCGTCTCCTCAGCCGC TGCCCTTGATAATGAAAAGTCAAACGGAA CAATCATTCACGTGAAGGGCAAGCACCTC TGTCCGTCACCCCTTGTTCCTGGTCCATC CAAGCCATTCTGGGTGTTGGTCGTAGTGG GTGGAGTCCTCGCTTGTACTCTCTGCTC GTCACCGTGGCTTTTATAATCTTCTGGGT TAGATCCAAAAGAAGCCGCTGCTCCATA GCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGC	155	MALPVTALLLPLALLL HAARPDQLTQSPSSV SASVGDRTVITCRASQ GISSWLAWYQQKPGKA PKLLIYGASSLQSGVP SRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYQCQI YTFPFTFGGGTKVEIK RGSTSGSGKPGSGEGS TKGQVQLVESGGGVVQ PGRSLRLSCAASGFTF SSYGMHWVRQAPGKGL EWVAVISYDGSNKYYA DSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLR AEDTAV YYCARTDFWSGSP PGL DYWGQGT LVTVSSAAA LDNEKSNGTIIHVKGK HLCPSPLFPGPSK PFW VLVVVGVLACYSLLV TVAFII FVVRSKRSRL LHSDYMNMTPRRPGPT RKHYQPYAPPRDFAAY RSRVKFSRSADAPAYQ QGQNQLYNELNLGRRE EYDVLDKRRGRDPEMG GKPRRKNPQEGLYNEL QKDKMAEAYSEIGMKG ERRRGKGDGLYQGLS TATKDTYDALHMQUALP PR	156

10

20

30

40

50

【表 2 - 15】

	CCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCC TTACGCACCACCTAGAGATTTTCGCTGCCT ATCGGAGCAGGGTGAAGTTTCCAGATCT GCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCA GAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGG GACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGAC AAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGG TGGCAAACCAAGACGAAAAACCCCAAGG AGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGAT AAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGG CATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAAG GGCACGACGGTTTGTACAGGGACTCAGC ACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCT CCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGGTAA			
PP- 21528CARHx L	ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCT GCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGCAC GCCCCGAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGG GCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCTCGGT GAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGAGGCA CCTTCAGCAGCTATGCTATCAGCTGGGTG CGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGAGGGATCATCCCTATCTTGGTA CAGCAAACCTACGCACAGAAGTCCAGGGC AGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCCAC GAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCC TGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTAC TGCGCCAGAATCCTGAATACTCCTCCAG CATATGGCACTATTACTACGGCATGGACG TATGGGGCCAGGGAACAATGTCACCGTC TCCCTCAGGGTCTACATCCGGCTCCGGGAA GCCCGGAAGTGGCGAAGGTAGTACAAAGG GGGACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGAC TCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGC CACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTG TTTTATACAGCTCCAACAATAAGAACTAC TTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACA GCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCAT CTACCCGGGAATCCGGGTCCTTGACCGA TTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTG AAGATGTGGCAGTTTATTACTGTGACGAG TTCGCCCACACTCCTTTCACTTTTGGCGG AGGGACCAAGGTTGAGATCAAACGGGCCG CTGCCCTTGATAATGAAAAGTCAAACGGA ACAATCATTCACGTGAAGGGCAAGCACCT CTGTCCGTCAACCTTGTTCCTGGTCCAT CCAAGCCATTCTGGGTGTGGTCTGTAGTG GGTGGAGTCTCTCGCTTGTACTCTCTGCT CGTCACCGTGGCTTTTATAATCTTCTGGG TTAGATCCAAAAGAAGCCGCTGCTCCAT AGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCG CCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGC CTTACGCACCACCTAGAGATTTTCGCTGCC TATCGGAGCAGGGTGAAGTTTCCAGATC TGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCC AGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTG GGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGA CAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGG GTGGCAAACCAAGACGAAAAACCCCAAG	157	MALPVTALLLPLALLL HAARPQVQLVQSGAEV KKPGSSVKVSKASGG TFSSYAI SWVRQAPGQ GLEWMGGIIPIFGTAN YAQKFQGRVTITADES TSTAYMELSSLRSED AVYYCARTPEYSSSIW HYYYGMDVWVGQGTVT VSSGSTSGSGKPGSGE GSTKGDIVMTQSPDSL AVSLGERATINCKSSQ SVLYSSNNKNYLAWYQ QKPGQPKLLIYWAST RESGVPDRFSGSGSGT DFTLTISSLQAEDVAV YYCQQFAHTPFTFGGG TKVEIKRAALDNEKS NGTIIHVKGKHLCPSP LFPGPSKPFWLVVVG GVLACYSLVTVAFII FWVRSKRSRLHSDYM NMTPRRPGPTRKHYQP YAPPRDFAAYRSRVKF SRSADAPAYQQGQNQL YNELNLGRREYDVLD KRRGRDPEMGGKPRRK NPQEGLYNELQKDKMA EAYSEIGMKGERRRGK GHDGLYQGLSTATKDT YDALHMQALPPR	158

10

20

30

40

【表 2 - 16】

	GAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGA TAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAG GCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAA GGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAG CACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTC TCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGGTAA			
PP- 21528CARLx H	ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCT GCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGCAC GCCCGGACATCGTGATGACCCAGTCTCCA GACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAG GGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGA GTGTTTTATACAGCTCCAACAATAAGAAC TACTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGG ACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGG CATCTACCCGGGAATCCGGGCTCCCTGAC CGATTCAAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGA TTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGG CTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAG CAGTTCGCCCACACTCCTTCACTTTTGG CGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAACGGG GGTCTACATCCGGCTCCGGGAAGCCCGGA AGTGGCGAAGGTAGTACAAAGGGGACAGT GCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGA AGAACCTGGGTCCTCGGTGAAGGTCTCC TGCAAGGCTTCTGGAGGCACCTTCAGCAG CTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCC CTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGG ATCATCCCTATCTTTGGTACAGCAAACTA CGCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTCACGA TTACCGCGGACGAATCCACGAGCACAGCC TACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAA CTCCTGAATACTCCTCCAGCATATGGCAC TATTACTACGGCATGGACGTATGGGGCCA GGGAACAACGTGTACCGTCTCCTCAGCCG CTGCCCTTGATAATGAAAAGTCAAACGGA ACAATCATTCACGTGAAGGGCAAGCACCT CTGTCCGTCAACCTTGTTCCTGGTCCAT CCAAGCCATTCTGGGTGTTGGTCTAGTG GGTGGAGTCCTCGCTTGTACTCTCTGCT CGTCAACGTTGGCTTTTATAATCTTCTGGG TTAGATCCAAAAGAAGCCGCTGCTCCAT AGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCG CCCTGGCCCCACAAGGAACTACTACAGC CTTACGCACCACTAGAGATTTCTGCTGCC TATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCAGATC TGCAGATGCACAGCGTATCAGCAGGGCC AGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTG GGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTGGGA CAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGG GTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCGAG GAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGA TAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAG GCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAA GGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAG CACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTC TCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGGTAA	159	MALPVTALLPLALLL HAARPDIVMTQSPDSL AVSLGERATINCKSSQ SVLYSSNNKNYLAWYQ QKPGQPPKLLIYWAST RESGVDFRFSGSGST DFTLTISLQAEVAV YYCQQFAHTPFTFGGG TKVEIKRGSTSGSGKP SGEGSTKGQVQLVQS GAEVKKPGSSVKVSK ASGDTFSSYAISWVRQ APGQGLEWMGGIPIF GTANYAQKFQGRVTIT ADESTSTAYMELSSLR SEDVAVYYCARTPEYS SSIWHYYGMDVWGQG TTVTVSSAAALDNEKS NGTIIHVKGKHLCPSP LFPGPSKPFWLVVVG GVLACYSLLVTVAFI FWVRSKRSRLHSDYM NMTPRRPGPTRKHYQP YAPPRDFAAYRSRVKF SRSDAPAYQQGQNQL YNELNLGRREEYDVL KRRGRDPEMGGKPRRK NPQEGLYNELQDKMA EAYSEIGMKGERRRGK GHDGLYQGLSTATKDT YDALHMQALPPR	160

10

20

30

40

50

【表 2 - 17】

RD- 21530CARHx L	ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCT GCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGCAC GCCCCGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGG GGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCA CCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTC CGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCAGTTATATCGTATGATGGAAGTA ATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGC CGATTACCATCTCCAGAGACAATCCAA GAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCC TGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTAC TGCGTCAAGGGGCCGTTGCAGGAGCCGCC ATACGATTATGGAATGGACGTATGGGGCC AGGGAACAACGTGTCACCGTCTCCTCAGGG TCTACATCCGGCTCCGGGAAGCCCGAAG TGGCGAAGGTAGTACAAAGGGGGAAATAG TGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCT GTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTC CTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA ACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGC CAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATAGCGC ATCCACCAGGGCCACTGGTATCCAGCCA GGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAG TTCAGTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTC TGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGC AGCACCACGTCTGGCCTCTCACTTTTGGC GGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAACGGCG CGCTGCCCTTGATAATGAAAAGTCAAACG GAACAATCATTCACGTGAAGGGCAAGCAC CTCTGTCCGTCAACCCTGTTCCCTGGTCC ATCCAGGCCATCTGGGTGTTGGTCGTAG TGGGTGGAGTCCTCGCTTGTTACTCTCTG CTCGTCACCGTGGCTTTTATAATCTTCTG GGTTAGATCCAAAAGAAGCCGCTGCTCC ATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGC CGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCA GCCTTACGCACACCTAGAGATTTCGCTG CCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTCCAGA TCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGG CCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACC TGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTG GACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGAT GGGTGGCAAACCAAGACGAAAAACCCCC AGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAG GATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAAT AGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAA AAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTC AGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGC TCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGGT AA	161	MALPVTALLPLALLL HAARPQVQLVESGGV VQPGRLRLSCAASGF TFSSYGMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDGSNKY YADSVKGRFTISRDN KNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCVKGPLQEPYD YGMVWVGQGTVTVSS GSTSGSGKPGSGEGST KGEIVMTQSPATLSVS PGERATLSCRASQSVS SNLAWYQQKPGQAPRL LIYSASTRATGIPARF SGSGSGTEFTLTISL QSEDFAVYYCQQHVV PLTFGGGTKEIKRAA ALDNEKSNGTIIHVK KHLCPSPFPGPSKPF WVLVVGGLVLCYSLL VTVAFIIFWVRSKRSR LLHSDYMNMTFRRPGP TRKHYQPYAPPRDFAA YRSRVKFSRSADAPAY QQGQNQLYNELNLGR EEYDVLDRRGRDPEM GGKPRRKNPQEGLYNE LQDKMAEAYSEIGMK GERRRGKHDGLYQGL STATKDTYDALHMQAL PPR	162
RD- 21530CARLx H	ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCT GCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGCAC GCCCCGAAATAGTGATGACGCAGTCTCCA GCCACCCTGTCTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGA GTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAG CAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATAGCGCATCCACCAGGGCCACTG	163	MALPVTALLPLALLL HAARPEIVMTQSPATL SVSPGERATLSCRASQ SVSSNLAWYQQKPGQA PRLLIYASTRATGIP ARFSGSGSGTEFTLTI SSLQSEDFAVYYCQQH HVWPLTFGGGTKEIK	164

10

20

30

40

【表 2 - 18】

	GTATCCAGCCAGGTTTCAGTGGCAGTGGG TCTGGGACAGAGTTTCACTCTCACCATCAG CAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTT ATTACTGTGAGCAGCACCACGTCTGGCCT CTCACCTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGA GATCAAACGGGGTCTACATCCGGCTCCG GGAAGCCCGAAGTGGCGAAGGTAGTACA AAGGGGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGG GGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCC TGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCT ACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGT CCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGT GGGTGGCAGTTATATCGTATGATGGAAGT AATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGG CCGATTCAACATCTCCAGAGACAATTCCA AGAACACGCTGTATCTGCAATGAACAGC CTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTA CTGCGTCAAGGGGCCGTTGCAGGAGCCGC CATACGATTATGGAATGGACGTATGGGGC CAGGGAACAACGTGTCACCGTCTCCTCAGC CGCTGCCCTTGATAATGAAAAGTCAAACG GAACAATCATTCACGTGAAGGGCAAGCAC CTCTCTCCGTCAACCTTGTTCCTGGTCC ATCCAAGCCATTCTGGGTGTTGGTCTG TGGGTGGAGTCCCTCGCTTGTACTCTCTG CTCGTCAACCGTGGCTTTTATAATCTTCTG GGTAGATCCAAAAGAAGCCGCTGCTCC ATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGC CGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCA GCCTTACGCACACCTAGAGATTTCGCTG CCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTCCAGA TCTGCAGATGCACCGGTATCAGCAGGG CCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACC TGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTGT GACAAGCGCAGAGGACGGGACCTGAGAT GGGTGGCAAACCAAGACGAAAAACCCCC AGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAG GATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAAT AGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAA AAGGGCACGACGGTTTGTACAGGGACTC AGCATGCTACGAAGGATACTTATGACGC TCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGGT AA		RGSTSGSGKPGSGEGS TKGQVQLVESGGGVVQ PGRSLRLSCAASGFTF SSYGMHWVRQAPGKGL EWVAVISYDGSNKYYA DSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAV YYCVKGPLQEPFYDYG MDVWGQGTITVTSAA ALDNEKSNGTIIHVKG KHLCPSPFPGPSKPF WVLVVVGGVLACYSLL VTVAFIIFWVRSKRSR LLHSDYMNMTPRRPGP TRKHYQPYAPPRDFAA YRSRVKFSRSADAPAY QQGQNQLYNELNLGRR EEYDVLDRGRDPDEM GKGPRRKNPQEGLYNE LQDKMAEAYSEIGMK GERRRGKGDGLYQGL STATKDTYDALHMQAL PPR	
Clone 24C1 THD CAR DNA HxL	ATGGCACTCCCGTAAGTCTGCTGCTGCT GCCGTGGCATGCTCCTGCACGCCGCAC GCCCGCAGGTCCAACGCAAGAAAGCGGA CCCGGACTGGTGAAGCCTTCTGAGACACT TAGTCTGACGTGCACGGTCACTGGCGGCT CCATCTCCTCCTATTATTGGTCATGGATA CGACAACCCCCAGGTAAGGGCCTGGAATG GATTGGCTATATCTACTATTCAAGGAAGCA CGAACTACAATCCAGCCTGAAGTCCCGA GTGACAATTTCACTAGATACCAAGTAAAAA CCAGTTCAGTCTTAACTGTCAAGCGTGA CAGCTGCCGACACCGCTGTGTATTACTGC GTCTACTGGTGTATTGTGGAGGGGATTG TTATAGCGGGTTCGATTATTGGGACAGG GAACCTGGTGAAGTGTATCTCCGGCGGC GCGGGCTCAGGGGTGGCGGTAGTGGCGG	165	MALPVTALLPLALLL HAARFQVQLQESGPG VKPSETLSLTCTVSGG SISSYYWSWIRQPPGK GLEWIGYIYSGSTNY NPSLKSRTISVDTSK NQFSLKLSVTAADTA VYYCVSLVYCGGDCYS GFDYWGQGLTVTVSSG GGGSGGGSGGGGSDI QLTQSPSSLSASVGRD VSFTCQASQDINNFLN WYQQKPGKAPKLLIYD ASNLETGVPSTRFSGSG SGTDFTFITISLQPED IATYYCQYGNLPFTF	166

10

20

30

40

50

【表 2 - 19】

	<p>TGGGGGTCCGATATTCAACTGACACAAT CCCCCAGCTCACTCAGCGCCAGCGTGGGG GACAGGGTTAGCTTTACCTGTCAAGCCTC TCAGGATATAAACTTTCTGAAGTGGT ATCAACAGAAGCCTGGGAAGGCGCCAAA CTCCTGATCTATGATGCGTCCAACCTGGA AACTGGCGTGCCCTTCACGCTTTAGCGGCT CTGGCAGTGGTACAGACTTCACTTTTACC ATCTCTTCACTTCAGCCGGAGGACATCGC CACATATTACTGTCAACAGTACGGAACT TGCCCTTTACTTTTGGAGGCGGCACAAA GTTGAAATCAAAAGGGCGCTGCCCTGGA TAACGAAAAGAGCAATGGGACTATAATAC ATGTTAAAGGAAAACACCTGTGTCCATCT CCCCTGTCCCTGGACCGTCAAAGCCATT TTGGGTGCTCGTGGTGTGCGGTGGCGTTC TCGCCTGTTATAGCTTGCTGGTGACAGTA GCCTTCATTATCTTTTGGGTGAGATCCAA AAGAAGCCGCTGCTCCATAGCGATTACA TGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCC ACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACC ACCTAGAGATTTTCGCTGCCTATCGGAGCA GGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCA CCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCACCT GTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGG AAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGA GGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACC AAGACGAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCT ATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCT GAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGG AGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACG GTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGTACG AAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCA AGCCCTGCCACCTAGGTAA</p>		<p>GGGTRKVEIKRAALDN EKSNGTIIHVKGKHL PSPLFPGPSKPFWVLV VVGGLACYSLLVTVA FIIFWVRSKRSRLLS DYMNMTPRRPGPTRKH YQPYAPPRDFAAYRSR VKFSRSADAPAYQQGQ NQLYNELNLGRREYD VLDKRRGRDPEMGGK RRKNPQEGLYNELQKD KMAEAYSEIGMKGER RGKGDGLYQGLSTAT KDTYDALHMQALPFR</p>	
(CAR1.1) Clone 24C1 THD CAR DNA HxL	<p>CAGGTCCAAGTCAAGAAAGCGGACCCGG ACTGGTGAAGCCTTCTGAGACACTTAGTC TGACGTGCACGGTCAGTGGCGGCTCCATC TCCTCCTATTATTGGTTCATGGATACGACA ACCCCAGGTAAGGGCCTGGAATGGATTG GCTATATCTACTATTGAGGAAGCACGAAC TACAATCCCAGCCTGAAGTCCCGAGTGAC AATTTTCAGTAGATACCAGTAAAAACAGT TCAGTCTTAACTGTCAAGCGTGACAGCT GCCGACACCGCTGTGTATTACTGCGTCTC ACTGGTGTATTGTGGAGGGGATTGTTATA GCGGGTTCGATTATTGGGGACAGGGAACC CTGGTGAAGTGTATCTCCGGCGGCGGCGG CTCAGGGGGTGGCGGTAGTGGCGGTGGGG GTTCCGATATTCAACTGACACAATCCCC AGCTCACTCAGCGCCAGCGTGGGGGACAG GGTTAGCTTTACCTGTCAAGCCTCTCAGG ATATAAATAACTTTCTGAACTGGTATCAA CAGAAGCCTGGGAAGGCGCCAACTCCT GATCTATGATGCGTCCAACCTGGAACTG GCGTGCCCTTCACGCTTTAGCGGCTCTGGC AGTGGTACAGACTTCACTTTTACCATCTC TTCACCTCAGCCGGAGGACATCGCCACAT ATTACTGTCAACAGTACGGAACTTGCCC TTTACTTTTGGAGGCGGCACCAAGTTGA</p>	167	<p>QVQLQESGPGLVKPS TSLTCTVSGGSISS YWSWIRQPPGKLEWI GYIYSGSTNYPNLSK SRVTISVDTSKNQFSL KLSSVTAADTAVYYCV SLVYCGGDCYSGFDYW GQGTTLVTVSSGGGSG GGGSGGGSDIQLTQS PSSLSASVGDVRSFTC QASQDINNFLNWWYQK PGKAPKLLIYDASNLE TGVPSRFSGSGSGTDF TFTISSLQPEDATYY CQQYGNLPFTFGGGTK VEIKRAALDNEKSNG TIIHVKGKHLCPSP LFPGPSKPFWVLVVG GLACYSLLVTVAFIIF WVRSKRSRLLSHYM NMTPRRPGPTRKHYP PYAPPRDFAAYRSRV KFSRSADAPAYQQGN QLYNELNLGRREYDV LDKRRGRDPEMGGK PRRKNP</p>	168

10

20

30

40

【表 2 - 20】

	AATCAAAGGGCGCTGCCCTGGATAACG AAAAGAGCAATGGGACTATAATACATGTT AAAGGAAAACACCTGTGTCCATCTCCCT GTTCCCTGGACCGTCAAAGCCATTTGGG TGCTCGTGGTTGTCGGTGGCGTTCTCGCC TGTTATAGCTTGCTGGTGACAGTAGCCTT CATTATCTTTGGGTGAGATCCAAAAGAA GCCGCTGCTCCATAGCGATTACATGAAT ATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAG GAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTA GAGATTTCGCTGCCTATCGGAGCAGGGTG AAGTTTTCAGATCTGCAGATGCACCAGC GTATCAGCAGGGCCAGAACCACTGTATA ACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAG TATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACG GGACCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGAC GAAAAAACCCCGAGGAGGTCTCTATAAT GAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGC CTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGC GGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTG TACCAGGGAAGTACGACTGCTACGAAGGA TACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCC TGCCACCTAGG		QEGLYNELQKDKMAEA YSEIGMKGERRRGKGH DGLYQGLSTATKDTYD ALHMQALPPR	
(CAR1.2) Clone 24C1 CHD CAR DNA HxL	ATGGCACTCCCGTAAGTCTGCTGCTGCT GCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGCAC GCCCGCAGGTGCAGCTGCAGGAATCCGGA CCGGGGCTGGTGAAGCCAGCGAGACTCT GAGTCTCACGTGTACAGTTTCTGGAGGTA GCATTAGCTCCTACTATTGGTCAATGGATA AGGCAGCCCCCGGGAAGGATTTGAATG GATCGGCTATATTACTACAGTGGGAGCA CCAATTACAACCCCTCACTGAAGTCTAGA GTTACAATCAGCGTTGACACCTCAAAGAA TCAGTTTCAAGTTTGAATTTGCTAGCGTCA CAGCAGCTGATACAGCCGTCTATTATTGT GTTTCTCTGGTCTATTGCGGTGGGGATTG TTACAGTGGCTTTGACTATTGGGGGCAGG GTACTCTGGTTACAGTTTCTTCCGGGGGG GGAGGCTCTGGGGGCGGAGGCTCAGGTGG TGGAGGCAGCAGCATCCAGTTGACACAGA GCCCCAGTTTCTTGTCCGCCTCCGTCCGG GATAGAGTGTCAATTTACCTGTCAGGCCTC TCAGGATATTAATAACTTTCTGAATTGGT ATCAGCAAAAGCCCGGAAAGGCACCCAAG CTGTTGATTTACGACGCCAGTAACCTGGA GACAGCGGTGCCCTCCCGGTTTAGTGGTA GCGGAAGCGGTACGGATTTTACCTTTACT ATCAGCTCTCTCCAACCCGAAGACATTGC AACCTACTATTGTCAACAATATGGAACCC TGCCTTTTACATTGGCGGCGGCACCAAG GTGGAGATTAAGCGGGCGGCAGCTATTGA GGTGATGTATCCACCGCCTTACCTGGATA ACGAAAAGAGTAACGGTACCATCATTCAC GTGAAAGGTAAACACCTGTGTCCTTCTCC CCTCTTCCCCGGGCCATCAAAGCCCTTCT GGGTCTTGTGGTCTGTTGGGAGGCGTGCTT GCTTGTTATTCTCTGCTCGTTACCGTGGC GTTTATCATTTTTTGGGTTAGATCCAAA GAAGCCGCTGCTCCATAGCGATTACATG	169	MALPVTALLLPLALLL HAARPQVQLQESGPG VKPSETLSLTCTVSGG SISSYYWSWIRQPPGK GLEWIGYIYYSGSTNY NPSLKSRTVISVDTSK NQFSLKLSVTAADTA VYYCVSLVYCGGDCYS GFDYWQGTLLTVSSG GGGSGGGSGGGGSDI QLTQSPSSLSASVGRD VSFTCQASQDINNFLN WYQQKPKGKAPKLLIYD ASNLETGVPSRFSGSG SGTDFTFTISSLPED IATYYCQQYGNLPFTF GGGTKEIKRAAAIEV MYPPPYLDNEKSNGTI IHVKGKHLCPSPFP PSKPFWVLVVGGLVA CYSLLVTVAFIIFWVR SKRSRLHSDYMNMT RRPGPTRKHYQPYAPP RDFAAYRSRVKFSRSA DAPAYQQGQNLQYNE NLGRREEYDVLDRRG RDPENGGKPRRKNPQE GLYNELQKDKMAEAYS EIGMKGERRRGKGH LYQGLSTATKDTYDAL HMQALPPR	170

10

20

30

40

50

【表 2 - 2 1】

	AATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCAC AAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCAC CTAGAGATTTTCGCTGCCTATCGGAGCAGG GTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACC AGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGT ATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAA GAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGG ACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAA GACGAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTAT AATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGA AGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAG AGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGT TTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAA GGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAG CCCTGCCACCTAGGTAA			
(CAR1.2) Clone 24C1 CHD CAR DNA HxL	CAGGTGCAGCTGCAGGAATCCGGACCGGG GCTGGTGAAGCCCAGCGAGACTCTGAGTC TCACGTGTACAGTTTCTGGAGGTAGCATT AGCTCCTACTATTGGTCATGGATAAGGCA GCCCCCGGGAAGGGATTGGAATGGATCG GCTATATTTACTACAGTGGGAGCACCAAT TACAACCCCTCACTGAAGTCTAGAGTTAC AATCAGCGTTGACACCTCAAAGAATCAGT TCAGTTTGAATTTGTCTAGCGTCACAGCA GCTGATACAGCGTCTATTATTGTGTTTC TCTGGTCTATTGGCGTGGGGATTGTTACA GTGGCTTTGACTATTGGGGCAGGGTACT CTGGTTACAGTTTCTTCCGGGGGGGAGG CTCTGGGGCGGAGGCTCAGGTGGTGGAG GCAGCGACATCCAGTTGACACAGAGCCCG AGTTCCTTGTCCGCCTCCGTCGGGGATAG AGTGTCAATTTACCTGTCAGGCCTCTCAGG ATATTAATAACTTTCTGAATTGGTATCAG CAAAAGCCCGAAAGGCACCCAAGCTGTT GATTTACGACGCCAGTAACCTGGAGACAG GCGTGCCCTCCCGGTTTAGTGGTAGCGGA AGCGGTACGGATTTTACCTTTACTATCAG CTCTCTCCAACCCGAAGACATTGCAACCT ACTATTGTCAACAATATGGAAACCTGCCT TTTACATTTGGCGGCGGCACCAAGGTGGA GATTAAGCGGGCGGCAGCTATTGAGGTGA TGTATCCACCGCCTTACCTGGATAACGAA AAGAGTAACGGTACCATCATTACGTGAA AGGTAAACACCTGTGTCTTCTCCCTCT TCCCCGGGCCATCAAAGCCCTTCTGGGTT CTTGTGGTCTGTGGAGGCGTGTGCTTG TTATTCTCTGCTCGTTACCGTGGCGTTTA TCATTTTGTGGTTAGATCCAAAAGAAGC CGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATAT GACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGA AACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGA GATTTCTGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAA GTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGT ATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAAC GAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTA TGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGG ACCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGA AAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGA GCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCT	171	QVQLQESGPGLVKPS TSLTCTVSGGSISS YWSWIRQPPGKLEWI GYIYYSGSTNYNPSLK SRVTISVDTSKNQFSL KLSSVTAAADTAVYCV SLVYCGGDCYSGFDYW GQGTTLTVSSGGGSG GGSGGGGSDIQLTQS PSSLASVGDVRSFTC QASQDINNFLNWFYQK PGKAPKLLIYDASNLE TGVPSRFSGSGSDF TFTISSLPEDIATYY CQYGNLFTFGGGTK VEIKRAAAIEVMYPP YLDNEKNGTIIHVKG KHLCPSPFPGPSKPF WVLVVVGGVLCYSLL VTVAFIIFWVRSKRSR LLHSDYMNMTPRRPG TRKHYPYAPPRDFAA YRSRVKFSRSADAPAY QQQNQLYNELNLGRR EEYDVLDRGRDP GGKPRRKNPQEGLYNE LQDKMAEAYSIEGMK GERRRGKHDGLYQGL STATKDTYDALHMQAL PPR	172

10

20

30

40

【表 2 - 2 2】

	ATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGG AGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTA CCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATA CTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTG CCACCTAGG			
(CAR1.3) Clone 24C1 CD8 CAR DNA HxL	ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCT GCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGCAC GCCCGCAGGTGCAATTGCAAGAGTCCGGC CCCGGACTCGTTAAACCCAGTGAGACGCT TAGCCTGACCTGTACCGTCTCAGGGGGCA GCATCTCCTCTTATTACTGGAGCTGGATC AGGCAGCCTCCAGGAAAAGGCCTTGAATG GATTGGGTACATCTACTACTCTGGCTCAA CAAATTATAATCCATCCCTGAAGTCCCGC GTGACTATCTCTGTGGACACCAGCAAGAA TCACTTTTCACTGAAGTTGTCTAGTGTTA CCGCGGCCGACACCGCCGTATACTACTGT GTGTCTCTGTGTACTGTGGCGGCGACTG CTATTCGGGGTTCGACTACTGGGGCCAAG GGACTCTGGTAACCGTGTCTCAGGCGGC GGCGGGTCAGGAGGAGCGGCAGTGGAGG TGGCGGCTCCGACATCCAGCTGACACAAT CACCATCTTCCCTTTCAGCTTCAGTCGGG GACAGAGTGTCTTACATGCCAGGCCAG CCAGGATATCAATAACTTCTGAAGTGGT ACCAACAGAAAACCGGAAAGGCTCCAAAG CTCCTGATCTATGATGCTTCCAACCTGGA GACCGCGTGCCCTCCAGGTTCACTGGTT CAGGATCAGGCACTGACTTTACGTTTACC ATATCCAGTCTTCAGCCCGAAGACATTGC AACCTATTACTGCCAACAATACGGGAACC TTCCCTTTACATTCGGAGCGGCACCAAG GTGGAAATCAAAGGGCTGCAGCATTTGAG CAACTCAATAATGTATTTAGTCACTTTG TACCAGTGTTCTTGCCGGCTAAGCCTACT ACCACACCCGCTCCACGGCCACCTACCCC AGCTCCTACCATCGCTTCACAGCCTCTGT CCCTGCGCCCAGAGGCTTGCCGACCGGCC GCAGGGGGCGCTGTTCATACCAAGAGACT GGATTTCGCTGCGATATCTATATCTGGG CACCCCTGGCCGAACCTGCGGCGTACTC CTGCTGTCCCTGGTCATCAGCTCTATTG TAATCACAGGAACAGATCCAAAAGAAGCC GCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATG ACTCCACGCGCCCTGGCCCCACAAGGAA ACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAG ATTTCTGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAG TTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTA TCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACG AGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTAT GACGTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGA CCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAA AAAACCCCAAGGAGGGTCTCTATAATGAG CTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTA TTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGA GAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGATC CAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATAC TTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGC CACCTAGGTAA	173	MALPVTALLLPLALLL HAARPQVQLQESGPGL VKPSETLSLTCTVSGG SISSYYWSWIRQPPGK GLEWIGYIYYSGSTNY NPSLKSRVTISVDTSK NQFSLKLSVTAADTA VYYCVSLVYCGGDCYS GFDYWGQGTLVTVSSG GGGSGGGSGGGGSDI QLTQSPSSLSASVGD VSFTQASQDINNFLN WYQQKPKAPKLLIYD ASNLETGVPSRFSGSG SGTDFTFITISSLPED IATYYCQQYGNLPFTF GGGTKEIKRAAALSN SIMYFSHFVPVFLPAK PTTTPAPRPPTPAPTI ASQPLSLRPEACRPAA GGAVHTRGLDFACDIY IWAPLAGTCGVLLLSL VITLYCNHRNRSKRSR LLHSDYMNMTPRRPGP TRKHYQPYAPPRDFAA YRSRVKFSRSADAPAY QQGQNQLYNELNLGRR EEYDVLDRRGRDP GGKPRRKNPQEGLYNE LQKDKMAEAYSIEGMK GERRRGKGDGLYQGL STATKDTYDALHMQAL PPR	174

10

20

30

40

50

【表 2 - 2 3】

(CAR1.3) Clone 24C1 CD8 CAR DNA HxL	CAGGTGCAATTGCAAGAGTCCGGCCCCGG ACTCGTTAAACCCAGTGAGACGCTTAGCC TGACCTGTACCGTCTCAGGGGCGAGCATC TCCTCTTATTACTGGAGCTGGATCAGGCA GCCTCCAGGAAAAGGCCCTGAATGGATTG GGTACATCTACTACTCTGGCTCAACAAAT TATAATCCATCCCTGAAGTCCCGCGTGAC TATCTCTGTGGACACCAGCAAGAATCAGT TTTCACTGAAGTTGTCTAGTTTACCGCG GCCGACACCGCCGTATACTACTGTGTGTC TCTTGTGTACTGTGGCGGCGACTGCTATT CCGGGTTCGACTACTGGGGCCAAGGGA CTGGTAACCGTGTCTCAGGCGGCGGCGG GTCAGGAGGAGGCGGCGAGTGGAGGTGGCG GCTCCGACATCCAGCTGACACAATCACCA TCTTCCCTTTTTCAGCTTCAGTCGGGGACAG AGTGTCTTTCACATGCCAGGCCAGCCAGG ATATCAATAACTTCTGAACTGGTACCAA CAGAAACCCGGAAGGCTCCAAAGCTCCT GATCTATGATGCTTCCAACTGGAGACCG GCGTGCCCTCCAGGTTTCACTGGTTTCA TCAGGCACTGACTTTACGTTTACCATATC CAGTCTTCAGCCCGAAGACATTGCAACCT ATTACTGCCAACAAATACGGGAACCTTCCC TTTACATTCGGAGGCGGCAACCAAGTGGA AATCAAAAGGGCTGCAGCATTGAGCAACT CAATAATGTATTTTAGTCACTTTGTACCA GTGTTCTTGCCGGCTAAGCCTACTACCAC ACCCGCTCCACGGCCACCTACCCAGCTC CTACCATCGCTTCACAGCCTCTGTCCCTG CGCCCAGAGGCTTGCCGACCGGCCGCGAGG GGGCGCTGTTCATACCAGAGGACTGGATT TCGCTCGCATATCTATATCTGGGCACCC CTGGCCGGAACCTGCGGCGTACTCCTGCT GTCCCTGGTCATCACGCTCTATTGTAATC ACAGGAACAGATCCAAAAGAAGCCGCTG CTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCC ACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACT ACCAGCCTTACGCACCACTAGAGATTTT GCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTC CAGATCTGCAGATGCACCAAGCGTATCAGC AGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTC AACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGT TTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCTG AGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAAC CCCCAGGAGGTCTCTATAATGAGCTGCA GAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTG AAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGG GGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGG ACTCAGCACTGTACGAAGGATACTTATG ACGCTCTCCACATGCAAGCCTGCCACCT AGG	175	QVQLQESGPGLVKPS E TLSLTCTVSGGSISS Y YWSWIRQPPGKLEWI G GYIYYSGSTNYPNPSL K SRVTISVDTSKNQFSL K KLSSVTAADTAVYYCV S SLVYCGGDCYSGFDYW G GQGTLLTVSSGGGGSG G GGGSGGGGSDIQLTQS P SSLSASVGDVRSFTC Q QASQDINNFLNWYQQK P PGKAPKLLIYDASNLE T TGVPSRFSGSGSGTDF T TFTISSLQPEDIATYY C CQQYGNLFFTFGGGK T VEIKRAAALSNSIMYF S SHFVPVFLPAKPTTTP A APRPPTPAPTIASQPL S SLRPEACRPAAGGAVH T TRGLDFACDIYIWAFL A AGTCGVLLLSLVITLY C CNHRNRSKRSRLHSD Y YMNMTPRRPGPTRKHY Q QPYAPPRDFAAYRSRV K KFSRSADAPAYQQGN Q QLYNELNLGRREEYDV L LDKRRGRDPEMGGKPR R RKNPQEGLYNELQKDK M MAEAYSEIGMKGERRR G GKGHDGLYQGLSTATK D DTYDALHMQALPPR	176
(CAR1.4) Clone 24C1 THD CAR DNA LxH	ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCT GCCGTTGGCATTTGCTCCTGCACGCCGCAC GCCCGGATATCCAGCTCACGCAATCCCC TCAAGCTTGAGTGCTCCTGGTGGGCGACCG GGTGTCTTTCACATGTGAGGCAAGCCAAG ACATAATAATTTCTGAATTGGTACCAA CAAAACCCGGCAAGGCTCCCAAACTCCT	177	MALPVTALLLPLALL L HAARPDQLTQSPSSL S SASVGDVRSFTCQASQ D DINNFLNWYQQKPGKA P PKLLIYDASNLETGVP S SRFSGSGSGTDFFTI S SSLQPEDIATYYCQQY	178

10

20

30

40

【表 2 - 2 4】

	GATTTATGATGCCTCCAATCTGGAGACCG GGGTCCCTTCTAGATTTCAGCGGAAGTGGC AGCGGCACAGACTTTACTTTACTATCTC TTCTCTGCAACCAGAGGACATCGCCACAT ACTATTGCCAGCAATACGGCAATCTGCCC TTCACCTTCGGAGGCGGAACCAAGGTAGA AATTTAAAGGGGCGGTGGAGGCTCCGGAG GGGGGGGCTCTGGCGGAGGGGGCTCCCAA GTACAATTGCAGGAGTCAGGGCCTGGACT CGTGAAGCCTTCAGAACTTTGTCACTGA CATGTACAGTGTCCGGCGGAAGCATTTCC AGTTACTATTGGTCTCTGGATTAGACAGCC ACCCGGCAAAGGACTGGAATGGATTGGAT ATATCTACTACTCTGGATCTACAACTAT AATCCCAGCCTCAAATCCAGGGTCACTAT TAGTGTGGATACATCAAAGAATCAGTTCT CCTTGAAGCTGAGCTCAGTCACTGCTGCC GACACCGCAGTGTACTATTGTGTGAGCCT GGTCTACTGCGGCGGAGATTGCTACAGCG GTTTCGATTACTGGGGCCAGGGCACCCTG GTTACCGTTAGTTCCGCGGCTGCTCTTGA TAACGAGAAGTCCAACGGTACGATTATCC ACGTTAAGGGTAAGCACCTTTGCCCTAGC CCGCTGTTCCAGGCCCCAGTAAGCCCTT TTGGGTCTCTCGTTGTGGTAGGTGGGTAC TCGCCTGCTACTCCCTGCTCGTCACTGTC GCATTCATCATCTTCTGGGTCAAGTCCAA AAGAAGCCGCTGCTCCATAGCGATTACA TGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCC ACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACC ACCTAGAGATTTGCTGCTATCGGAGCA GGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCA CCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACT GTATAACGAGCTCAACCTGGGACGAGGG AAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGA GGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACC AAGACGAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCT ATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCT GAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGG AGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACG GTTTGTACAGGGACTCAGCACTGTACG AAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCA AGCCCTGCCACCTAGGTAA		GNLPFTFGGGTKVEIK RGGGGSGGGSGGGGS QVQLQESGPGLVKPS TSLTCTVSGGSISSY YWSWIRQPPGKLEWI GYIYYSGSTNYPNPSLK SRVTISVDTSKNQFSL KLSSVTAADTAVYYCV SLVYCGGDCYSGFDYW GQGTLVTVSSAAALDN EKSNGTIIHVKGKHLK PSPLFPGPSKPFVVLV VVGGLVACYSLLVTV FIIFWVRSKRSLLS DYMNMTPRRPGPTRKH YQPYAPPRDFAAYRSR VKFSRSADAPAYQQGQ NQLYNELNLRREEYD VLDKRRGRDPEMGGKP RRKNPQEGLYNELQKD KMAEAYSEIGMKGERR RGKGHDGLYQGLSTAT KDTYDALHMQALFPR	
(CAR1.4) Clone 24C1 THD CAR DNA LxH	GATATCCAGCTCAGCAATCCCCCTCAAG CTTGAGTGCTCCGTGGGCGACCGGGTGT CCTTCACATGTCAGGCAAGCCAAGACATA AATAATTTCTGAATTGGTACCAACAAAA ACCCGGCAAGGCTCCCAACTCCTGATTT ATGATGCCTCCAATCTGGAGACCGGGGTC CCTTCTAGATTACGCGGAAGTGGCAGCGG CACAGACTTTACATTTACTATCTCTCTC TGCAACCAGAGGACATCGCCACATACTAT TGCCAGCAATACGGCAATCTGCCCTTAC CTTCGGAGGCGGAACCAAGGTAGAAATTA AAAGGGGCGGTGGAGGCTCCGGAGGGGGG GGCTCTGGCGGAGGGGGCTCCCAAGTACA ATTGCAGGAGTCAGGGCTGGACTCGTGA AGCCTTCAGAACTTTGTCACTGACATGT ACAGTGTCCGGCGGAAGCATTTCCAGTTA	179	DIQLTQSPSSLSASVG DRVSFTCQASQDINNF LNWYQQKPGKAPKLLI YDASNLETGVPSRFSG SGSGTDFFTISSLQP EDIATYYCQQYGNLFF TFGGGTKEIKRGGGG SGGGSGGGGSQVQLQ ESGPGLVKPSSETLSLT CTVSGGSISSYYWSWI RQPPGKLEWIGYIYY SGSTNYPNPSLKSRVTI SVDTSKNQFSLKLSSV TAADTAVYYCVSLVYC GGDCYSGFDYWGGQTL VTVSSAAALDNEKSNG	180

10

20

30

40

【表 2 - 25】

	CTATTGGTCTGGATTAGACAGCCACCCG GCAAAGGACTGGAATGGATTGGATATATC TACTACTCTGGATCTACAACTATAATCC CAGCCTCAAATCCAGGGTCACTATTAGTG TGGATACATCAAAGAATCAGTTCTCCTTG AAGCTGAGCTCAGTCACTGCTGCCGACAC CGCAGTGTACTATTGTGTGAGCCTGGTCT ACTGCCGCGGAGATTGCTACAGCGGTTTC GATTACTGGGGCCAGGGCACCTGGTTAC CGTTAGTTCCGCGGCTGCTCTTGATAACG AGAAGTCCAACGGTACGATTATCCACGTT AAGGGTAAGCACCTTTGCCCTAGCCCGCT GTTCCAGGCCCCAGTAAGCCCTTTTGGG TCCTCGTTGTGGTAGGTGGGGTACTCGCC TGCTACTCCCTGCTCGTCACTGTGCGATT CATCATCTTCTGGGTCAGATCCAAAAGAA GCCGCTGCTCCATAGCGATTACATGAAT ATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAG GAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTA GAGATTTGCTGCTATCGGAGCAGGGTG AAGTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGC GTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATA ACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAG TATGACGTTTGGACAAGCGCAGAGGACG GGACCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGAC GAAAAAACCCCAAGGAGGTCTCTATAAT GAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGC CTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGC GGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTG TACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGA TACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCC TGCCACCTAGG		TIIHVKGKHLCPSPFL PGPSKPFVVLVVVGGV LACYSLLVTVAFIIFW VRSKRSRLHSDYMMN TPRRPGPTRKHYQPYA PPRDFAAAYRSRVKFSR SADAPAYQQQNQLYN ELNLGRREEYDVLDKR RGRDPEMGGKPRRKNP QEGLYNELQKDKMAEA YSEIGMKGERRRGKGH DGLYQGLSTATKDTYD ALHMQALPPR	
(CAR1.5) Clone 24C1 CHD CAR DNA LxH	ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCT GCCGTTGGCATGCTCCTGCACGCCGCAC GCCCGGATATCCAGCTGACCCAGTCTCCA TCCTCTTTGAGTGCCTCCGTGGGTGACCG CGTCTCTTCACTTGCCAAGCCAGCCAAG ACATCAACAACTTTCTGAATTGGTACCAG CAGAAACCAAGGCAAAGCACCAAGCTCCT CATCTACGACGCCTCCAACCTGGAAACCG GGGTGCCCAGCAGGTTTAGCGGGAGCGGT TCTGGCAGCGATTTTACGTTTACCATCTC CTCTCTGCAGCCCGAGGATATAGCTACTT ATTACTGTGAGCAGTACGGGAATCTGCCA TTTACTTTTGGGGGTGGAATAAGGTGGA AATCAAAAGGGCGCGCGGGGAAGCGGGG GCGGGGGCTCAGGTGGCGGAGGGAGCCAG GTGCAACTCCAGGAAAGTGCCCGAGGATT GGTGAAGCCCAGCGAGACCTTTCCCTTA CTTGTAAGTGTAGCGGAGGCAGCATAAGC AGCTACTATTGGTCTGGATCAGACAGCC ACCAGGGAAAGGGCTTGAATGGATTGGCT ACATTTACTATTCCGGGTCCACCAACTAC AACCCATCCCTCAAGTCCCGCGTGACAAT TTCCGTCGACACAAGCAAGAACAGTTCT CCCTGAAACTTAGTAGCGTCACTGCTGCA GATACAGCAGTGTACTATTGTGTCAGCCT TGTCTACTGTGGCGGCGACTGCTACAGTG GCTTTGATTACTGGGGACAGGGCAGGCTC	181	MALPVTALLPLALLL HAAREDIQLTQSPSSL SASVGDVRSFTCQASQ DINNFLNWYQQKPGKA PKLLIYDASNLETGVP SRFSGSGSGTDFTFIT SSLQPEDIAITYCQQY GNLPFTFGGGTKVEIK RGGGSGGGGSGGGGS QVQLQESGPGLVKPS TLSTCTVSGGSISSY YWSWIRQPPGKLEWI GYIYSGSTNYNPSLK SRVTISVDTSKNQFSL KLSSVTAADTAVYYCV SLVYCGGDCYSGFDYW GQGTLVTVSSAAAI EVMYPFYLDEKSN GTIIHVKGKHLCPSP FLPGPSKPFVVLVV VGGVLA	182
			CYSLLVTVAFIIFWVR SKRSRLHSDYMMNTP RRPGPTRKHYQPYAPP RDFAAAYRSRVKFSR SADAPAYQQQNQLYN ELNLGRREEYDVLDKRR RGRDPEMGGKPRRKNPQ	

10

20

30

40

50

【表 2 - 26】

	GTGACAGTGTCCAGCGCTGCGGCTATCGA GGTAATGTATCCGCCACCGTATCTGGACA ACGAGAAGTCTAATGGGACAATCATTAC GTGAAGGGGAAGCACCTGTGTCCATCCCC CCTGTTTCCGGGTCCCAGTAAACCCTTCT GGGTGCTTGTGTGCTTGGCGGGGTGCTG GCCTGCTATTCCCTGCTGGTGACCGTCGC GTTTATTATTTTCTGGGTTAGATCCAAAA GAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATG AATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCAC AAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCAC CTAGAGATTTTCGCTGCCTATCGGAGCAGG GTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACC AGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCACCTGT ATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAA GAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGG ACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAA GACGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTAT AATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGA AGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAG AGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCAGCAGGT TTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAA GGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAG CCCTGCCACCTAGGTAA		GLYNELQKDKMAEAYS EIGMKGERRRGKGDH LYQGLSTATKDTYDAL HMQALPPR	
(CAR1.5) Clone 24C1 CHD CAR DNA LxH	GATATCCAGCTGACCCAGTCTCCATCCTC TTTGAGTGCCCTCCGTGGGTGACCGCGTCT CTTTCACTTGCCAAGCCAGCCAAGACATC AACAACTTTCTGAATTGGTACCAGCAGAA ACCAGGCAAAGCACCAAAGCTCCTCATCT ACGACGCCTCCAACCTGGAAACCGGGGTG CCCAGCAGGTTTAGCGGGAGCGGTTCTGG CACGGATTTTACGTTTACCATCTCCTCTC TGCAGCCCAGGATATAGCTACTTATTAC TGTCAGCAGTACGGGAATCTGCCATTTAC TTTTGGGGGTGGAATAAGGTGGAAATCA AAAGGGGCGGCGGGGGAAGCGGGGCGGG GGCTCAGGTGGCGGAGGAGCCAGGTGCA ACTCCAGGAAAGTGGCCCAGGATTGGTGA AGCCAGCGAGACCCCTTCCCTTACTTGT ACTGTTAGCGGAGGCAGCATAAGCAGCTA CTATTGGTCTTGGATCAGACAGCCACCAG GGAAAGGGCTTGAATGGATTGGCTACATT TACTATTCCGGGTCCACCAACTACAACCC ATCCCTCAAGTCCCGCGTGACAATTTCCG TCGACACAAGCAAGAACCAGTTCTCCCTG AACTTAGTAGCGTCACTGCTGCAGATAC AGCAGTGTACTATTGTGTCAGCCTTGTCT ACTGTGGCGGCGACTGCTACAGTGGCTTT GATTACTGGGGACAGGGCAGCTCGTGAC AGTGTCCAGCGCTGCGGCTATCGAGGTAA TGTATCCGCCACCGTATCTGGACAACGAG AAGTCTAATGGGACAATCATTACGTGAA GGGGAAGCACCTGTGTCCATCCCCCTGT TTCCGGGTCCCAGTAAACCCTTCTGGGTG CTTGTGTGCTTGGCGGGGTGCTGGCCTG CTATTCCCTGCTGGTGACCGTCGCGTTTA TTATTTTCTGGGTTAGATCCAAAAGAAGC CGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATAT GACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGA	183	DIQLTQSPSSLSASVG DRVSFTCQASQDINNF LNWYQQKPKAPKLLI YDASNLETGVPSRFSG SGSGTDFTFITISLQP EDIATYYCQYGNLFP TFGGGTKVEIKRGGG SGGGSGGGGSQVQLQ ESGPGLVKPSSETLSLT CTVSGGSISSYYWSWI RQPPGKLEWIGYIYY SGSTNYPNPSLKSRTI SVDTSKNQFSLKLSSV TAADTAVYYCVSLVYC GGDCYSGFQYWGQGL VTVSSAAAEVMPYPP YLDNEKSNGTIIHVK KHLCPSPFPGPSKPF WVLVVGGVLACYSLL VTVAFIIFWVRSKRSR LLHSDYMNMTPRRPGP TRKHYQPYAPPRDFAA YRSRVKFSRSADAPAY QQGQNQLYNELNLGR EEYDVLDRRGRDP GGKPRRKNPQEGLYNE LQDKMAEAYSEIGMK GERRRGKGDHLYQGL STATKDTYDALHMQAL PPR	184

10

20

30

40

50

【表 2 - 27】

	AACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGA GATTTTCGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAA GTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGT ATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAAC GAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTA TGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGG ACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGA AAAAACCCCCAGGAGGCTCTCTATAATGA GCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCT ATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGG AGAAGGGGAAAAGGGCAGCAGCGTTTGTA CCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATA CTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTG CCACCTAGG			
(CAR1.6) Clone 24C1 CD8 CAR DNA LxH	ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCT GCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGCAC GCCCGGACATTCAATTGACCCAGTCCCCT AGCAGTCTCTCAGCAAGTGTGGGAGATAG GGTGTCATTACCTGTGAGGCTTCACAGG ACATCAACAACCTCCTCAATTGGTATCAG CAGAAGCCAGGGAAGGCACCAAGCTGCT CATATATGACGCTTCAAACCTTGAAACCG GAGTACCTAGCCGCTTCAGCGGAAGCGGA TCAGGGACTGACTTCACTTTTACCATCTC TTCACTGCAGCCCGAAGACATCGCCACAT ACTACTGCCAGCAGTACGGAACTTGCCCT TTTACATTTGGGGCGGCACCAAGTGGA GATTAAGCGAGGGGGAGCGGCTCAGGAG GCGGTGGCTCCGGAGGCGGGGTTCCCAG GTCCAGCTCCAGGAATCCGGCCAGGTCT GGTTAAGCCAGTGAACTTTGTCCCTCA CGTGACTGTGAGCGGTGGTTCAATCTCC TCATACTATTGGTCTTGGATACGGCAACC TCCTGGAAAGGGCCTCGAGTGGATCGGCT ATATCTACTATAGTGGCTCCACTAATTAC AACCCTTCCCTCAAGTCCAGAGTCACCAT TTCCGTGGACACATCTAAGAACCAGTTCA GTCTGAAGTTGTCCAGCGTTACAGCCGCA GACACAGCCGTTTATTACTGTGTCTCTCT TGTTTACTGCGGGGAGACTGTTATAGCG GCTTCGATTACTGGGGCCAGGGCACCTTG GTCACAGTCTCTCCGCGGCCGCCCTCTC TAACAGTATTATGTACTTTTCTCATTTTG TACCCGTGTTCCCTCCCGCTAAGCCAACT ACTACCCCGGCCACGGCCGCTACCCC TGCACCACAATAGCCAGTCAGCCTTTGA GCCTGAGACCTGAGGCTTGTGCGCGGCT GCTGGGGGTGCAGTGCACACACGAGTCT TGATTTTGCTTGCGACATATACATCTGGG CCCCTCTGGCCGGGACCTGTGGGGTGCTG CTTCTGAGCTTGGTCATCAGCTCTATTG CAACCATCGCAACAGATCCAAAAGAAGCC GCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATG ACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAA ACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAG ATTTGCTGCTATCGGAGCAGGGTGAAG TTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTA TCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACG AGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTAT	185	MALPVTALLPLALLL HAARPDQLTQSPSSL SASVGDVRSFTCQASQ DINNFLNWXQKPGKA PKLLIYDASNLETGVP SRFSGSGSGTDFFTI SSLQPEDIATYCCQY GNLPFTFGGGTKVEIK RGGGSGGGSGGGGS QVQLQESGPGLVKPS TSLTCTVSGGSISSY YWSWIRQPPGKLEWI GYIYSGSTNYPNPSLK SRVTISVDTSKNQFSL KLSSVTAADTAVYYCV SLVYCGGDCYSGFDYW GQGLTVTVSSAAALSN SIMYFSEHVPVFLPAK PTTTPAPRPPTPAPTI ASQPLSLRPEACRPAA GGAVHTRGLDFACDIY IWAPLAGTCGVLLLSL VITLYCNHRNRSKRSR LLHSDYMNMTPRRPGP TRKHYQPYAPPDFAA YRSRVKFSRSADAPAY QQGQNQLYNELNLGRR EEYDVLDRRGRDP GGKPRRKNPQEGLYNE LQKDKMAEAYSEIGMK GERRRGKGDGLYQGL STATKDTYDALHMQAL PPR	186

10

20

30

40

【表 2 - 28】

	GACGTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGA CCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAA AAAACCCCGAGGAGGTCTCTATAATGAG CTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTA TTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGA GAAGGGGAAAAGGGCAGGACGGTTGTAC CAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATAC TTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGC CACCTAGGTAA			
(CAR1.6) Clone 24C1 CD8 CAR DNA LxH	GACATTC AATTGACCCAGTCCCCTAGCAG TCTCTCAGCAAGTGTGGGAGATAGGGTGT CATTACCTGT CAGGCTTCACAGGACATC AACAACTTCCTCAATTGGTATCAGCAGAA GCCAGGGAAGGCACCAAGCTGCTCATAT ATGACGCTTCAAACCTTGAAACCGGAGTA CCTAGCCGCTTCAGCGAAGCGGATCAGG GACTGACTTCACTTTTACCATCTCTTCAC TGCAGCCCGAAGACATCGCCACATACTAC TGCCAGCAGTACGGAACCTTGCCTTTTAC ATTTGGGGGCGGCACCAAGTGGAGATTA AGCGAGGGGGAGCGCGCTCAGGAGGCGGT GGCTCCGGAGGCGGGGTTCCAGGTCCA GCTCCAGGAATCCGGCCAGGTCTGGTTA AGCCCAGTGAAACTTTGTCCCTCACGTGT ACTGTAGCGGTGGTTCAATCTCCTCATA CTATTGGTCTTGGATACGGCAACCTCCTG GAAAGGCCCTCGAGTGGATCGGCTATATC TACTATAGTGGCTCCACTAATTACAACCC TTCCCTCAAGTCCAGAGTCACCATTTCCG TGGACACATCTAAGAACCAGTTCAGTCTG AAGTTGTCCAGCGTTACAGCCGCAGACAC AGCCGTTTATTACTGTGTCTCTTGT ACTGCGGGGAGACTGTTATAGCGGCTTC GATTACTGGGGCCAGGGCACCTTGGTCAC AGTCTCTTCCGCGCCGCCCTCTCTAACA GTATTATGTACTTTTCTCATTTTGTACCC GTGTTCTTCCCGCTAAGCCAACTACTAC CCCGGGCCACGGCCGCTACCCCTGCAC CCACATAGCCAGTCAAGCTTTGAGCCTG AGACCTGAGGCTTGTGCGCCGGCTGCTGG GGGTGCAGTGACACACAGGTCTTGATT TTGCTTGCGACATATACATCTGGGCCCC CTGGCCGGGACCTGTGGGTGCTGCTTCT GAGCTTGGTCATCAGCTCTATTGCAACC ATCGCAACAGATCCAAAGAAGCCGCTG CTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCC ACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACT ACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTC GCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTC CAGATCTGCAGATGCACCGCTATCAGC AGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTC AACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGT TTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCTG AGATGGGTGGCAAACCAAGACAAAAAAC CCCCAGGAGGTCTCTATAATGAGCTGCA GAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTG AAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGG GGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGG ACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATG	187	DIQLTQSPSSLSASVG DRVSFTCQASQDINNF LNWYQQKPGKAPKLLI YDASNLETGVPSRFSG SGSGTDFFTFTISSLP EDIATYYCQQYGNLFP TFGGGTKEIKRGGG SGGGSGGGGQVQLQ ESGPGLVKPSSETLSLT CTVSGGSISSYYWSWI RQPPGKGLEWIGYIYY SGSTNYNPSLKSRTI SVDTSKNQFSLKLSSV TAADTAVYYCVSLVYC GGDCYSGFYWGQGT VTVSSAAALSNSIMYF SHFVPVFLPAKPTTTP APRPPTPAPTIASQPL SLRPEACRPAAGGAVH TRGLDFACDIYIWAPL AGTCGVLLSLVITLY CNHRNRSKRSRLHSD YMNMTPRRPGPTRKHY QPYAPPRDFAAYRSRV KFSRSADAPAYQQQN QLYNELNLGRREYDV LDKRGRDPGEMGKPR RKNPQEGLYNELQKDK MAEAYSEIGMKGERR GKGHDGLYQGLSTATK DTYDALHMQALPPR	188

10

20

30

40

50

【表 2 - 29】

	ACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCT AGG			
(CAR2.1) Clone 24C8 THD CAR DNA HxL	ATGGCACTCCCGTAACTGCTCTGCTGCT GCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGCAC GCCCCGAGGTACAGCTGCAGGAATCTGGG CCCGGACTTGTCAAGCCAAGTCAGACACT TTCTCTTACATGTACCGTGAGCGGCGGAA GTATAAGCAGTGGAGGCTTTTACTGGTCT TGGATACGGCAGCACCCAGGCAAAGGCTT GGAGTGGATTGGATACATTCATCATTAG GATCTACACACTATAATCCATCCCTTAAG TCCCGGTCACCATTAGCATTGATACGTC TAAGAACTCTGTTCACTCTCAGGCTGTCT CCGTCACTGCTGCCGACAGCCGTGTAC TACTGCGCCTCCTTGGTTTACTGCGGAGG CGACTTTATAGCGGCTTTGATTATTGGG GGCAGGGGACCCCTCGTAACCGTGAGCTCT GGAGGGGGTGGGAGCGGGGGAGGAGGTT AGGGGGGGGCGCTCCGATATCCAGCTCA CTCAAAGCCCCCTAGTCTCTCTGCCTCA GTGGGGGATCGGGTCAGTTTACTTGTCA AGCTTCACAGGATATCAACAACCTCCTTA ATTGGTATCAGCAGAAGCCAGGAAAAGCA CCCAAGCTGCTCATCTATGATGCCTCAA TTTGGAGACGGGTGTTCCAGTCGATTCT CTGGGTCAGGGTCCGGGACCGACTTTACG TTTACGATCTCCTCTCTGCAGCCGAAGA CATCGCCACATACTATTGTCAACAGTACG GCAACTTGCCTTTTACATTTGGGGGCGGG ACTAAGGTTGAAATCAAGAGGGCGCTGC ACTGGACAATGAGAAGTCCAACGGCACCA TCATCCACGTGAAGGGCAAGCACCTGTGC CCTAGTCTCTGTTCCAGGCCCATCCAA ACCTTTTGGGTTCTTGTGTGTCGGGG GGGTGCTGGCCTGCTATTCTCTGCTGGTC ACGGTGGCCTTCATAATTTCTGGGTTAG ATCCAAAAGAGCCGCCTGCTCCATAGCG ATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCT GGCCCCACAAGGAAACACTACCGCCTTA CGCACACCTAGAGATTTGCTGCCTATC GGAGCAGGGTGAAGTTTCCAGATCTGCA GATGCACACCGTATCAGCAGGGCCAGAA CCAAGTGTATAACGAGCTCAACCTGGGAC GCAGGAAGAGTATGACGTTTGGACAAG CGCAGAGGACGGGACCCCTGAGATGGGTGG CAAACCAAGACGAAAAACCCAGGAGG GTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAG ATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCAT GAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGC ACGACGGTTTGTACAGGGACTCAGCACT GCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCA CATGCAAGCCCTGCCACCTAGGTAA	189	MALPVTALLPLALL HAARPQVQLQESGPG VKPSQTLSTCTVSGG SISSGGFYWSWIRQHP GKLEWIGYIHHSST HYNPSLKSRTISIDT SKNLFSLRLSSVTAAD TAVYYCASLVYCGGDC YSGFDYWGQTLVTVS SGGGSGGGSGGGGS DIQLTQSPSSLSASVG DRVSFTCAQSDINNF LNWYQQKPKAPKLLI YDASNLETGVPSRFG SGSGTDFTFTISSLP EDIATYYCQYGNLPF TFGGGTKEIKRAAL DNEKSNGTIIHVKGKH LCPSPFLPGPSKPFV LVVVGVLACYSLVT VAFIIFWVRSKRSRL HSDYMNMTPRRPGPTR KHYQPYAPPRDFAAYR SRVKFSRSADAPAYQQ GQNQLYNELNLRREE YDVLDRGRDPEMGG KPRRKNPQEGLYNELQ KDKMAEAYSEIGMKGE RRRGKGDGLYQGLST ATKDTYDALHMQALPP R	190
(CAR2.1) Clone 24C8 THD CAR DNA HxL	CAGGTACAGCTGCAGGAATCTGGCCCCG ACTTGTCAAGCCAAGTCAGACACTTTCTC TTACATGTACCGTGAGCGGCGGAAGTATA AGCAGTGGAGGCTTTTACTGGTCTTGGAT ACGGCAGCACCCAGGCAAAGGCTTGGAGT GGATTGGATACATTCATCATTAGGATCT ACACACTATAATCCATCCCTTAAGTCCCG	191	QVQLQESGPGLVKPSQ TLSTCTVSGGSISSG GFYWSWIRQHPGKGL WIGYIHHSSTHYNPS LKSRTISIDTSKNLF SLRLSSVTAADTAVYY CASLVYCGGDCYSYSGFD	192

10

20

30

40

50

【表 2 - 30】

	GGTCACCATTAGCATTGATACGTCTAAGA ATCTGTTTCAGTCTCAGGCTGTCTCCGTC ACTGCTGCCGACACAGCCGTGTACTACTG CGCCTCCTTGCTTTACTGCGGAGGCGACT GTTATAGCGGCTTTGATTATTGGGGGCAG GGGACCTCGTAACCGTGAGCTCTGGAGG GGGTGGGAGCGGGGAGGAGGTTTCAGGGG GGGGCGGCTCCGATATCCAGCTCACTCAA AGCCCTCTAGTCTCTCTGCCTCAGTGGG GGATCGGGTCAGTTTTACTTGTCAAGCTT CACAGGATATCAACAACCTTCTTAATTGG TATCAGCAGAAGCCAGGAAAAGCACCCAA GCTGCTCATCTATGATGCCTCAAATTTGG AGACGGGTGTTCCAGTCGATTCTCTGGG TCAGGGTCCGGGACCGACTTTACGTTTAC GATCTCCTCTCTGACGCCGAAGACATCG CCACATACTATTGTCAACAGTACGGCAAC TTGCCTTTTCACATTTGGGGCGGGACTAA GGTTGAAATCAAGAGGGCCGCTGCACTGG ACAATGAGAAGTCCAACGGCACCATCATC CACGTGAAGGGCAAGCACCTGTGCCCTAG TCCTCTGTTCAGGGCCATCCAAACCTT TTTGGGTCTTGTGTGGTCTGGGGGGTG CTGGCTGCTATTCTCTGCTGGTCACGGT GGCCTTCATAATTTTCTGGGTTAGATCCA AAAGAAGCCGCTGCTCCATAGCGATTAC ATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCC CACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCAC CACCTAGAGATTTGCTGCCTATCGGAGC AGGGTGAAGTTTTCAGATCTGCAGATGC ACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAAC TGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGG GAAGAGTATGACGTTTGGACAAGCGCAG AGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAAC CAAGACGAAAAAACCCCGAGGAGGTCTC TATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGC TGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAG GAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGAC GGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTAC GAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGC AAGCCCTGCCACCTAGG		YWGQGT LVT VSSGGGG SGGGGSGGGSDIQLT QSPSSL SASVGDVRSF TCQASQDINNFLNWFYQ QKPGKAPKLLIYDASN LETGVPSRFSGSGSGT DFTFTISSLPEDIAT YYCQQYGNLPFTFGGG TKVEIKRAAALDNEKS NGTIIHVKGKHLCPSP LFPGPSKPFVVLVVVG GVLACYSLLVTVAFII FWVRSKRSRLHSDYM NMTPRRPGPTRKHYP YAPPRDFAAYRSRVKF SRSDAPAYQQGQNL YNELNLGRREEYDVL KRRGRDPEMGGKPRK NPQEGLYNELQKDKMA EAYSEIGMKGERRRGK GHDGLYQGLSTATKDT YDALHMQALPPR	
(CAR2.2) Clone 24C8 CHD CAR DNA HxL	ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCT GCCGTTGGCATGCTCCTGCACGCCGCAC GCCCGCAGGTGCAGCTGCAGGAAAGCGGT CCGGGACTTGTCAAGCCGTCCCAACGCT GAGTCTGACGTGTACTGTCTCTGGTGGCT CTATTTCTTCCGGGGGCTTTTATGGTCT TGGATCAGACAAACCCCTGGCAAAGGGCT GGAGTGGATAGGGTATATTCACCACTCTG GGTCCACTCACTACAACCCATCATTGAAA TCCAGAGTGACTATCTCAATCGACACATC CAAGAACCTTTTCAGCCTGAGGTTGTCAT CAGTTACCGCCGCTGACACCGCGGTGTAT TATTGGCCTCTCTCGTGTACTGCGGTGG CGATTGTTATAGTGGCTTTGACTACTGGG GGCAGGGGACATGGTTACCGTTTCAAGT GGAGCGGTGGGTCTGGCGGGGGCGGTAG CGGAGGTGGGGGAGCGACATACAGCTTA CGCAGAGCCCCCTCAGCCTTTCAGCCTCC	193	MALPVTALLLPLALLL HAAREQVQLQESGPGL VKPSQTLSTCTVSGG SISGGFYWSWIRQHP GKGLEWIGYIHHSST HYNPSLKSRTISIDT SKNLFSLRLSSVTAAD TAVYYCASLVYCGGDC YSGFDYWGQGT LVTVS SGGGGSGGGSGGGGS DIQLTQSPSSL SASV DRVSFTCQASQDINN LNWFYQKPGKAPKLLI YDASNLETGVPSRFSG SGSGTDFTFTISSLP EDIATYYCQQYGNLPF TFGGGTKEIKRAAI EVMYPPPYLDNEKSN	194

10

20

30

40

【表 2 - 3 1】

	GTGGGGGATAGGGTGTCTTTACCTGCCA GGCTTCCCAGGACATAAAACACTTCCTCA ATTGGTATCAGCAAAAAGCCCGGAAAGCA CCAAAGCTGCTCATCTACGATGCCAGCAA CCTGGAACCGGAGTGCCGTCTCGCTTCT CTGGAAGTGGCAGTGGGACCGATTCTACT TTTACAATCTCAAGTTTGCAGCCAGAAGA CATTGCAACATACTACTGTCAACAGTACG GCAATCTCCCCTTTACATTTGGGGGGGA ACTAAAGTGGAGATTAAGCGCGCTGCAGC CATTGAAGTTATGTATCCGCCCCCGTATC TGGATAACGAGAAATCTAATGGTACCATA ATACATGTGAAGGGGAAGCACCTCTGTCC ATCACCGCTGTTCCTCCCGCCCTTCAAAAC CTTTCTGGGTACTCGTTGTCTGGGTGGA GTTCTGGCCTGCTATAGTCTGCTGGTGAC CGTGGCGTTTATCATCTTCTGGGTAAGAT CCAAAAGAAGCCGCTGCTCCATAGCGAT TACATGAATATGACTCCACGCGCCCTGG CCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACG CACCACCTAGAGATTTCTGCTGCCTATCGG AGCAGGGTGAAGTTTCCAGATCTGCAGA TGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACC AACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGC AGGGAAGAGTATGACGTTTGGACAAGCG CAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCA AACCAGACGAAAAACCCCGAGAGGGT CTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGAT GGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGA AAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCAC GACGGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGC TACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACA TGCAAGCCCTGCCACCTAGGTAA		TIIHVKGKHLCPSPFL PGPSKPFWVLVVVGGV LACYSLLVTVAFIIFW VRSKRSRLHSDYMN TPRRPGPTRKHYQPYA PPRDFAAYSRVKFSR SADAPAYQQGNQLYN ELNLGRREEYDVLDR RGRDPFEMGGKPRRKNP QEGLYNELQKDKMAEA YSEIGMKGERRRGKGH DGLYQGLSTATKDTYD ALHMQALPPR	
(CAR2.2) Clone 24C8 CHD CAR DNA HxL	CAGGTGCAGCTGCAGGAAAGCGTCCGGG ACTTGTCAAGCCGTCCCAAACGCTGAGTC TGACGTGTACTGTCTCTGGTGGCTCTATT TCTTCCGGGGGCTTTTATTGGTCTTGAT CAGACAACACCTGGCAAAGGGCTGGAGT GGATAGGGTATATTCAACACTCTGGGTCC ACTCACTACAACCCATCATTGAAATCCAG AGTGACTATCTCAATCGACACATCCAAGA ACCTTTTCAGCCTGAGGTTGTATCAGTT ACCGCCGCTGACACCGCGGTGTATTATTG CGCCTCTCTCGTGTACTGCGGTGGCGATT GTTATAGTGGCTTTGACTACTGGGGGAG GGGACATTGGTTACCGTTTCAAGTGGAGG CGGTGGGTCTGGCGGGGGCGTAGCGGAG GTGGGGGGAGCGACATACAGCTTACGCAG AGCCCTCCAGCCTTTCAGCCTCCGTGGG GGATAGGGTGTCTTTACCTGCCAGGCTT CCCAGGACATAAAACACTTCTCAATTGG TATCAGCAAAAAGCCCGGAAAGCACCAAA GCTGCTCATCTACGATGCCAGCAACCTGG AAACCGGAGTGCCGTCTCGCTTCTCTGGA AGTGGCAGTGGGACCGATTCTACTTTTAC AATCTCAAGTTTGCAGCCAGAAGACATTG CAACATACTACTGTCAACAGTACGGCAAT CTCCCTTTTACATTTGGGGGGGAACTAA AGTGGAGATTAAGCGCGCTGCAGCCATTG	195	QVQLQESGPGLVKPSQ TSLTCTVSGGSISSG GFYWSWIRQHPGKGLE WIGYIHHSGSTHYNPS LKSRTVISIDTSKNLF SLRLSSVTADTAVYY CASLVYCGGDCYSGFD YWGQGTSLVTVSSGGGG SGGGSGGGGSDIQLT QSPSSLASVGDVRSF TCQASQDINNFLNWFYQ QKPGKAPKLLIYDASN LETGVPSRFSGSGSGT DFTFTISSLPEDIAT YYCQQYGNLPFTFGGG TKVEIKRAAAIEVMYP PPYLDNEKSNGTIIHV KGKHLCPSPFLFPGPSK PFWVLVVVGGVLACYS LLVTVAFIIFWVRSKR SRLHSDYMNMTPRRP GPTKHYQPYAPPRDF AAYRSRVKFSRSADAP AYQQGNQLYNELNLG RREEYDVLDRRGRDP EMGGKPRRKNPQEGLY	196

10

20

30

40

50

【表 2 - 3 2】

	AAGTTATGTATCCGCCCCGTATCTGGAT AACGAGAAATCTAATGGTACCATAATACA TGTGAAGGGGAAGCACCTCTGTCCATCAC CGCTGTTCCTCCCGCCCTTCAAACCTTTC TGGGTACTCGTTGTCGTGGGTGGAGTTCT GGCCTGCTATAGTCTGCTGGTGACCGTGG CGTTTATCATCTTCTGGGTAAGATCCAAA AGAAGCCGCTGCTCCATAGCGATTACAT GAATATGACTCCACGCGCCCTGGCCCCA CAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCA CCTAGAGATTTCGCTGCCCTATCGGAGCAG GGTGAAGTTTTTCCAGATCTGCAGATGCAC CAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTG TATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGA AGAGTATGACGTTTTTGGACAAGCGCAGAG GACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCA AGACGAAAAAACCCCGAGGAGGTCTCTA TAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTG AAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGA GAGCGGAGAAGGGGAAAAGGACACGACGG TTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGA AGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAA GCCCTGCCACCTAGG		NELQKDKMAEAYSEIG MKGERRRGKGDGLYQ GLSTATKDTYDALHMQ ALPPR	
(CAR2.3) Clone 24C8 CD8 CAR DNA HxL	ATGGCACTCCCGTAACCTGCTCTGCTGCT GCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGCAC GCCCGCAGGTGCAGTTGCAGGAAAGCGGG CCTGGCCTTGTGAAACCAAGCCAGACACT GAGCCTGACATGCACTGTGTCGGCGGGT CCATATCTTCCGGGGTTTTTATTGGTCC TGGATACGCCAGCATCCCGGGAAGGACT TGAATGGATTGGATATATCCACCATTCCG GAAGCACCCACTACAATCCAAGCCTTAAA TCCCGGGTGACAATCTCCATCGACACCTC AAAGAACTCTTTTTTCCCTGCGGTTGTCTT CAGTAACCTGCCGCCGATACCGCTGTGTAC TACTGTGCCAGCCTCGTCTATTGCGGCGG AGATTGTATTCTGGGTTTCGATTATTGGG GTCAAGGCACACTGGTAACTGTCAGCAGC GGAGGCGGCGGTTCCGGGGCGGGGCGAG TGGAGGGGGCGGATCTGACATTGAGCTTA CGCAGTCCCCATCTTCACTTAGCGCCAGC GTTGGCGATCGGGTCAGCTTACGTGTCA AGCAAGTCAGGATATCAACAACCTTCTTA ACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCAAGGCA CCCAAGTTGCTGATTACGATGCTTCTAA CCTCGAGACGGGAGTGCCTAGCCGCTTCT CCGGGAGCGGCAGCGGCACAGACTTTACC TTTACGATTTCCAGTCTGCAGCCAGAGGA TATAGCAACTTATTACTGTCAGCAGTATG GCAACCTCCCTTTTACCTTCGGTGGTGGC ACAAAGGTCGAGATTAAGAGCCGCGCAGC GTTGTCCAACCTCCATAATGTATTTTCTC ATTTTGTGCCCCGTCTTCTGCCTGCCAAA CCTACCACCAACCCCGCCACGACCACC TACTCCAGCCCCACCATCGCCTCCAGC CCCTCAGCCTGAGGCCAGAGGCTTGTGCG CCTGCTGCGGGGGCGCTGTCCATACCAG AGGACTCGACTTCGCCTGCGATATTTATA TATGGGCCCCCTCGCCGCGACCTGCGGA	197	MALPVTALLPLALLL HAARPQVQLQESGPG VKPSQTLSTCTVSGG SISSGGFYWSWIRQHP GKGLEWIGYIHHSST HYNPSLKSRTISIDT SKNLFSLRLSSVTAAD TAVYYCASLVYCGGDC YSGFDYWGQTLVTVS SGGGSGGGSGGGSGG DIQLTQSPSSLSASVG DRVSFTQASQDINNF LNWYQKPKAPKLLI YDASNLETGVPSRFSG SGSGTDFTFITSSLP EDIATYYCQYGNLPP TFGGGTKEIKRAAAL SNSIMYFSHFVPVFLP AKPTTTPAPRPPTPAP TIASQPLSLRPEACRP AAGGAVHTRGLDFACD IYIWAPLAGTCGVLLL SLVITLYCNHRNRSKR SRLLHSDYMNMTPRRP GPTRKHYPYAPPRDF AAYRSRVKFSRSADAP AYQQGQNQLYNELNLG RREEYDVLDRRRGRDP EMGGKPRRKNPQEGLY NELQKDKMAEAYSEIG MKGERRRGKGDGLYQ GLSTATKDTYDALHMQ ALPPR	198

10

20

30

40

50

【表 2 - 3 3】

	GTCTTGCTCCTGAGCCTTGTGATCACGCT TTATTGTAACCATCGGAATAGATCCAAAA GAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATG AATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCAC AAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCAC CTAGAGATTTTCGCTGCCTATCGGAGCAGG GTGAAGTTTTTCCAGATCTGCAGATGCACC AGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGT ATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAA GAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGG ACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAA GACGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTAT AATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGA AGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAG AGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCAGCAGCGT TTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAA GGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAG CCCTGCCACCTAGGTAA			
(CAR2.3) Clone 24C8 CD8 CAR DNA HxL	CAGGTGCAAGTTCAGGAAAGCGGGCCTGG CCTTGTGAAACCAAGCCAGACACTGAGCC TGACATGCACCTGTGTCCGGCGGTCCATA TCTTCCGGGGGTTTTTATTGGTCTGGAT ACGCCAGCATCCCGGGAAAGGACTTGAAT GGATTGGATATATCCACCATTCCGGAAGC ACCCACTACAATCCAAGCCTTAAATCCCG GGTGACAATCTCCATCGACACCTCAAAGA ATCTTTTTTCCCTGCGGTGTCTTCAGTA ACTGCCGCCGATACCGCTGTGTACTACTG TGCCAGCCTCGTCTATTGCGGCGGAGATT GTTATTCTGGGTTTCGATTATTGGGGTCAA GGCACACTGGTAACTGTGAGCAGCGGAGG CGGCGGTTCGGGGGGCGGGGCGAGTGGAG GGGGCGGATCTGACATTACGCTTACGCAG TCCCCATCTTCACTTAGCGCCAGCGTTGG CGATCGGGTCAGCTTCACGTGTCAAGCAA GTCAGGATATCAACAACCTTTCTTAACTGG TACCAGCAGAAGCCAGGCAAGGCACCCAA GTTGCTGATTTACGATGCTTCTAACCTCG AGACGGGAGTGCTAGCCGCTTCTCCGGG AGCGGCAGCGGCACAGACTTTACCTTTAC GATTTCCAGTCTGCAGCCAGAGGATATAG CAACTTATTACTGTGAGCAGTATGGCAAC CTCCCTTTTACCTTCGGTGGTGGCAGAAA GGTCGAGATTTAAAGAGCCGCAGCGTTGT CCAACCTCCATAATGTATTTTCTCATTTT GTGCCCGTCTTCTGCCTGCCAAACCTAC CACCACCCCGCCCCACGACCACCTACTC CAGCCCCCACCATCGCCTCCCAGCCCCCTC AGCCTGAGGCCAGAGGCTTGTGCGCCTGC TGCGGGGGGCGCTGTCCATACCAGAGGAC TCGACTTCGCCTGCGATATTTATATATGG GCCCCCTCGCCGGCACCTGCGGAGTCTT GCTCCTGAGCCTTGTGATCACGCTTTATT GTAACCATCGGAATAGATCCAAAAGAAGC CGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATAT GACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGA AACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGA GATTTGCTGCTATCGGAGCAGGGTGAA GTTTTCAGATCTGCAGATGCACCAGCGT	199	QVQLQESGPGLVKPSQ TLSLTCTVSGGSISSG GFYWSWIRQHPGKGLE WIGYIHHSGSTHYNPS LKSRTVISIDTSKNLF SLRLSSVTAADTAVYY CASLVYCGGDCYSGFD YWGQGTLLTVSSGGGG SGGGSGGGGSDIQLT QSPSSLSASVGDVRSF TCQASQDINNFLNWFYQ QKPGKAPKLLIYDASN LETGVPSRFSGSGSGT DFTFTISSLPEDIAT YYCQYGNLFFTFGGG TKVEIKRAAALSNSIM YFSHFVPVFLPAKPTT TPAPRPPTPAPTIASQ PLSLRPEACRPAAGGA VHTRGLDFACDIYIWA PLAGTCGVLLLSLVIT LYCNHRNRSKRSLRH SDYMNMTPRRPGPTRK HYQPYAPPRDFAAYRS RVKFSRSADAPAYQQG QNQLYNELNLGRREEY DVLDRRRGRDEMGKK PRRKNPQEGLYNELQK DKMAEAYSEIGMKGER RRGKGHDGLYQGLSTA TKDITYDALHMQALPPR	200

10

20

30

40

【表 2 - 3 4】

	ATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAAC GAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTA TGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGG ACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGA AAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGA GCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCT ATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGG AGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGT CCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATA CTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTG CCACCTAGG			
(CAR3.1) Clone 20C5.1 THD CAR DNA HxL	ATGGCACTCCCGTAACTGCTCTGCTGCT GCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGCAC GCCCGCAGGTCCAACCTGGTGCAGTCCGGA GCCGAAGTCAAGAAACCAAGGTGCCTCCGT TAAAGTGAGTTGCAAAGTCTCTGGATAACA CTCTGACCGAGCTCTCTATGCACTGGGTC CGGCAGGCCCCCGGCAAGGGATTGGAATG GATGGGCGGGTTCGATCCTGAGGACGGAG AGACTATCTACGCTCAAAAATTCAGGGA CGAGTGACTGTGACCGAAGACACTAGTAC CGACACTGCCTACATGGAACCTTCTCTCTC TGCGATCAGAAAGATACCGCAGTGTACTAC TGTGCTACTGAATCTAGGGGCATTGGATG GCCCTACTTCGATTACTGGGGTCAGGGAA CTCTGGTGACTGTCTCCAGCGGTGGAGGT GGCAGCGGTGGTGGCGGAAGCGGGGGGG CGGCTCTGATATTGAGATGACTCAATCTC CTTCTCTCTGTCCGCTTCCGTGGGCGAT AGAGTGACCATTACTTGTAGGGCGTCCCA GTCAATCTCCAGTTATTTGAATTGGTATC AGCAGAAGCCCCGGGAAAGCACCTAAGCTG TTGATCAGCGGGGCTTCTAGCCTGAAGAG TGGGGTACCTTCACGGTTCAGCGGAAGCG GAAGCGGAACCGATTTCAACCTGACTATC AGCAGCCTGCCACCTGAGGACTTTGCAAC TTACTACTGCCAACAGTCATACAGCACTC CGATCACTTTTCGGCCAGGGCACCCGGCTC GAAATCAAGCGCGCTGCTGCTTTGGACAA TGAGAAAGTCAAACGGCACCATCATAATG TTAAAGGTAAACATCTGTGTCCCTCCCCG CTGTTCCCCGGCCCTTCCAAACCGTTCTG GGTTCTGGTGGTGGTTCGAGGGCTACTCG CTTGCTATAGTCTGCTGGTAACTGTGCGC TTCATCATCTTTTGGGTGAGATCCAAAAG AAGCCGCTGCTCCATAGCGATTACATGA ATATGACTCCACGCGCCCTGGCCCCACA AGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACC TAGAGATTTTCGCTGCCTATCGGAGCAGGG TGAAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCA GCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTA TAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAG AGTATGACGTTTTTGGACAAGCGCAGAGGA CGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAG ACGAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATA ATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAA GCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGA GCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTT TGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAG	201	MALPVTALLPLALLL HAARPVQVLVQSGAEV KKPGASVKVSKVSGY TLTELSMHVVRQAPGK GLEWMGGFDPEDGETI YAQKFQGRVTVTEDTS TDTAYMELSSLRSED AVYYCATESRGIGWPFY FDYWGGTTLVTVSSGG GGSGGGSGGGSDIQ MTQSPSSLSASVGD TITCRASQSISSYL NQYQKPKAPKLLISGA SSLSKSGVPSRFSGSG GTDFTLTISLPPEDF ATYYCQQSYSTPITFG QGTRLEIKRAAALDNE KSNGTIIHVKGKHLCP SPLFPGPSKPFWV VGGVLACYSLVTVAF IIIFWVRSKRSRLHSD YMNMTFRRPGPTRKHY QPYAPPRDFAAYRSRV KFSRSADAPAYQQGQN QLYNELNLGRREYDV LDKRGRDPEMGGKPR RKNPQEGLYNELQKDK MAEAYSEIGMKGERR GKGHDGLYQGLSTATK DTYDALHMQALPPR	202

10

20

30

40

【表 2 - 35】

	GATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGC CCTGCCACCTAGGTAA			
(CAR3.1) Clone 20C5.1 THD CAR DNA HxL	CAGGTCCAACCTGGTGCAGTCCGGAGCCGA AGTCAAGAAACCAGGTGCCTCCGTTAAAG TGAGTTGCAAAGTCTCTGGATACACTCTG ACCGAGCTCTCTATGCACTGGGTCCGGCA GGCCCCGGCAAGGGATTGGAATGGATGG GCGGGTTCGATCCTGAGGACGGAGAGACT ATCTACGCTCAAAAATTCAGGGACGAGT GACTGTGACCGAAGACACTAGTACCGACA CTGCCATACATGGAACCTTCTCTCTGCGA TCAGAAGATAACCGCAGTGTACTACTGTGC TACTGAATCTAGGGGCATTGGATGGCCCT ACTTCGATTACTGGGGTCAGGGAACCTCTG GTGACTGTCTCCAGCGGTGGAGGTGGCAG CGGTGATGGCGGAAGCGGGGGGCGGCT CTGATATTTCAGATGACTCAATCTCCTTCT TCTCTGTCCGCTTCCGTGGGCGATAGAGT GACCATTACTGTAGGGCGTCCCAGTCAA TCTCCAGTTATTTGAATTGGTATCAGCAG AAGCCCGGGAAAGCACCTAAGCTGTTGAT CAGCGGGGCTTCTAGCCTGAAGAGTGGGG TACCTTCACGGTTCAGCGGAAGCGGAAGC GGAACCGATTTCAACCTGACTATCAGCAG CCTGCCACCTGAGGACTTTGCAACTTACT ACTGCCAACAGTCATACAGCACTCCGATC ACTTTTCGGCCAGGGCACCCGGCTCGAAAT CAAGCGCGCTGCTGCTTTGGACAATGAGA AGTCAAACGGCACCATCATACATGTTAAA GGTAAACATCTGTGTCCCTCCCCGCTGTT CCCCGGCCCTTCCAAACCGTTCTGGGTTT TGGTGGTGGTTCGGAGGCGTACTCGCTTGC TATAGTCTGCTGGTAACTGTGCGCTTCAT CATCTTTTGGGTGAGATCCAAAAGAAGCC GCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATG ACTCCACGCGCCCTTGGCCCCACAAGGAA ACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAG ATTTTCGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAG TTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTA TCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACG AGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTAT GACGTTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGA CCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAA AAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAG CTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTA TTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGA GAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTAC CAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATAC TTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGC CACCTAGG	203	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKVSGYTLTEL SMHWVRQAPGKGLEWM GGFDPEDGETIYAQKF QGRVTVTEDTSTDYAY MELSSLRSEDVAVYYC ATESRGIGWPYFDYWG QGTLVTVSSGGGSGG GGSGGGSDIQMTQSP SSLASVGDRTITCR ASQSISSYLNWYQQKP GKAPKLLISGASSLKS GVPSRFSGSGSGTDFT LTISLPPEDFATYYC QQSYSTPITFGQGTRL EIKRAAALDNEKSNGT IIHVKGKHLCPSPFLP GPSKPFWVLVVGGLV ACYSLLVTVAFIIIFWV RSKRSRLHSDYMNMT PRRPGPTRKHYPYAP PRDFAAYRSRVKFSRS ADAPAYQQGNQLYNE LNLGRREEYDVLDRR GRDPEMGGKPRRKNPQ EGLYNELQDKMAEAY SEIGMKGERRRGKGHD GLYQGLSTATKDTYDA LHMQALPPR	204
(CAR3.2) Clone 20C5.1 CHD CAR DNA HxL	ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCT GCCGTGGCATTGCTCCTGCACGCCGCAC GCCCGCAGGTGCAGCTTGTGCAGAGCGGG GCCGAGGTGAAGAAGCCCGGGCCAGCGT CAAAGTGCTCTGTAAGGTCAGCGGTTACA CCCTCACCGAGCTGAGCATGCACTGGGTA CGGCAGGCTCCCGGCAAGGTCTTGAGTG GATGGTGGAATTTGATCCAGAAGATGGAG AGACTATCTACGCCCAGAAGTTCAGGGC	205	MALPVTALLPLALL HAAREQVQLVQSGAEV KKPGASVKVSKVSGY TLTELSMHWVRQAPGK GLEWMGGFDPEDGETI YAQKFQGRVTVTEDTS TDTAYMELSSLRSED AVYYCATESRGIGWPY FDYWGQGTLVTVSSG	206

10

20

30

40

50

【表 2 - 3 6】

	CGGGTCACCGTAACAGAAGACACCTCAAC TGACACCGCTTACATGGAGCTGAGTTCAC TGCGGTCCGAGGACACGGCCGTGTATTAT TGTGCCACCGAGAGCCGCGGAATCGGATG GCCTTACTTCGACTACTGGGGACAGGGTA CACTTGTACAGTATCATCCGGGGGTGGC GGCTCTGGTGGGGGCGGCTCCGGAGGGGG TGGATCAGATATCCAAATGACTCAAAGTC CAAGTCCCTGTCTGCCTCAGTCGGAGAT AGAGTCACCATAACCTGCAGGGCAAGTCA GTCCATCTCCTCCTATCTGAAGTGTACC AACAGAAACCTGGAAAGGCGCCTAAGCTC CTGATCTCCGGAGCCTCATCTTTGAAATC CGGTGTCCCATCTCGCTTCAGTGGCTCTG GAAGCGGTACAGATTTTACTTTGACCATT AGCAGCCTCCACCGGAAGACTTGTACTAC ATATTACTGCCAGCAGTCTTACTCAACCC CAATCACCTTCGGGCAAGGCACAGACTC GAAATAAAAGAGCAGCTGCTATCGAGGT TATGTACCCACCGCCGTACTTGGATAACG AAAAAAGCAATGGGACCATCATTCATGTG AAGGGTAAGCACCTTTGCCCTAGCCCACT GTTTCCTGGCCCGAGTAAACCTTTTGGG TACTTGTGGTCGTCCGGCGGTGCTGGCC TGCTACTCACTCCTGGTTACCGTCGCATT CATCATCTTTTGGGTGAGATCCAAAAGAA GCCGCTGCTCCATAGCGATTACATGAAT ATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAG GAAACACTACCAGCCTTACGCACACCTA GAGATTTGCTGCCTATCGGAGCAGGGTG AAGTTTTCAGATCTGCAGATGCACCAGC GTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATA ACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAG TATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACG GGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGAC GAAAAAACCCCAAGGAGGTCTCTATAAT GAGCTGCAGAAAGGATAAGATGGCTGAAGC CTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGC GGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTG TACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGA TACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCC TGCCACCTAGGTAA		GSGGGGGGGGSDIQ MTQSPSSLSASVGDV TITCRASQSISSYLNW YQQKPGKAPKLLISGA SSLKSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLPPEDF ATYYCQSYSTPITFG QGTRLEIKRAAAIEVM YPPPYLDNEKSNGTII HVKGKHLCPSPFPGP SKPFWVLVVVGVLAC YSLLVTVAFIIFWVRS KRSRLHSDYMNMTPR RGPPTRKHYQPYAPPR DFAAYRSRVKFSRSAD APAYQQGQNQLYNELN LGRREYDVLDKRRGR DPENGGKPRKPNQEG LYNELQKDKMAEAYSE IGMKGERRRGKGDGL YQGLSTATKDYDALH MQALPPR	
(CAR3.2) Clone 20C5.1 CHD CAR DNA HxL	CAGGTGCAGCTTGTGCAGAGCGGGCCGA GGTGAAGAAGCCCGGGCCAGCGTCAAAG TGTCTGTAAAGGTGAGCGGTACACCCCTC ACCGAGCTGAGCATGCACTGGGTACGGCA GGCTCCCGGCAAGGTCTTGAGTGGATGG GTGGATTTGATCCAGAAGATGGAGAGACT ATCTACGCCCAGAAGTTCCAGGGCCGGGT CACCGTAACAGAAGACACCTCAACTGACA CCGCTTACATGGAGCTGAGTTCACTGCGG TCCGAGGACACGGCCGTGTATTATTGTGC CACCGAGAGCCGCGGAATCGGATGGCCTT ACTTCGACTACTGGGGACAGGGTACACTT GTTACAGTATCATCCGGGGGTGGCGGCTC TGGTGGGGGCGGCTCCGGAGGGGGTGGAT CAGATATCCAAATGACTCAAAGTCCAAGT TCCCTGTCTGCCTCAGTCGGAGATAGAGT CACCATAACCTGCAGGGCAAGTCACTCCA	207	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKVSGYTLTEL SMHWVRQAPGKGLEWM GGFDPEDGETIYAQKF QGRVTVTEDTSTDYAY MELSSLRSEDYAVYYC ATERSGIGWPYFDYWG QGTLVTVSSGGGGSGG GSGGGGSDIQMTQSP SLSASVGDVITICR ASQSISSYLNWYQQKP GKAPKLLISGASSLKS GVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLPPEDFATYYC QQSYSTPITFGQGTRL EIKRAAAIEVMYPPPY LDNEKSNGTIIHVKGK	208

10

20

30

40

【表 2 - 3 7】

	<p>TCTCCTCTATCTGAACTGGTACCAACAG AAACCTGGAAAGGCGCCTAAGCTCCTGAT CTCCGGAGCCTCATCTTTGAAATCCGGTG TCCCATCTCGCTTCAGTGGCTCTGGAAGC GGTACAGATTTTACTTTGACCATTAGCAG CCTCCCACCGGAAGACTTTGCTACATATT ACTGCCAGCAGTCTTACTCAACCCCAATC ACCTTCGGGCAAGGCACCAGACTCGAAAT AAAAAGAGCAGCTGCTATCGAGGTATGT ACCCACCGCCGTACTTGGATAACGAAAAA AGCAATGGGACCATCATTCATGTGAAGGG TAAGCACCTTTGCCCTAGCCCACTGTTTC CTGGCCCGAGTAAACCTTTTGGGTACTT GTGGTCGTTCGGCGGCGTCTGGCCTGCTA CTCACTCCTGGTTACCGTCGCATTTCATCA TCTTTTGGGTGAGATCCAAAAGAAGCCGC CTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGAC TCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAAC ACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGAT TTCGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTT TTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATC AGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAG CTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGA CGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACC CTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAA AACCCCAAGGAGGGTCTCTATAATGAGCT GCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATT CTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGA AGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCA GGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTT ATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCA CCTAGG</p>		<p>HLCPSPLFPGPSKPFW VLVVVGGVLACYSLLV TVAFII FWVRSKRSRL LHSDYMNMTPRRPGPT RKHYQPYAPPRDFAAY RSRVKFSRSADAPAYQ QQQNQLYNELNLGRRE EYDVLDKRRGRDPEMG GKPRRKNPQEGLYNEL QKDKMAEAYSEIGMKG ERRRGKHDGLYQGLS TATKDYDALHMQALP PR</p>	
(CAR3.3) Clone 20C5.1 CD8 CAR DNA HxL	<p>ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCT GCCGTGGCATTGCTCCTGCACGCCGCAC GCCCCAGGTGCAGTTGGTGCAAAGCGGC GCAGAGTTAAGAAACCTGGGGCGTCAGT TAAGGTGTCTTGCAAAGTATCTGGCTATA CCCTCACTGAGCTGTCCATGCATTGGGT AGGCAGGCTCCTGGAAAGGGGCTCGAATG GATGGGAGGATTTGACCCTGAAGACGGAG AGACCATCTACGCCAGAAATTCAGGGT AGAGTAACAGTACTGAGGACACTAGCAC TGACACAGCGTACATGGAGCTGAGTTCTC TGAGAAGTGAGGACACAGCCGTTTACTAC TGCGCTACCGAGTCCAGAGGTATTGGCTG GCCATACTTCGACTATTGGGGTCAGGGCA CCCTGGTTACAGTGAGTTCAGGAGGCGGG GGCTCTGGGGGGGGCGGTTCCGGAGGGGG GGGCTCAGATATACAGATGACGCAGAGTC CATCAAGTCTCTCAGCCAGCGTGGGAGAT CGCGTGACTATTACTTGCCGCGCCAGCCA GAGTATTAGCTCCTATCTGAATTGGTACC AGCAAAAGCCCGGAAGGCCCTAAGCTT CTGATTCTGGCGCCTCCTCTTTGAAGTC AGGTGTGCCAAGCAGATTTAGCGGGTCTG GAAGTGGCACTGACTTTTACACTTACTATC TCCAGCCTGCCCCAGAGGATTTTGCCAC ATATTACTGTACGAAAGCTACTCTACTC CAATCACTTTCGGCCAGGGCACAGATTG</p>	209	<p>MALPVTALLLPLALL HAAREQVQLVQSGAEV KKPGASVKVSKVSGY TLTELSMHWVRQAPGK GLEWMGGFDPEDGETI YAQKFQGRVTVTEDTS TDTAYMELSSLRSED AVYYCATESRGIGW FDYWGQGLTVTVSSG GGSGGGSGGGGSDIQ MTQSPSSLSASVGD TITCRASQSISSYL YQKPKGKAPKLLISG SSLKSGVPSRFSGSG GTDFTLTISLPPEDF ATYYCQSYSTPITFG QGTRLEIKRAAALSNS IMYFSHFVPLPAKP TTTPAPRPPTPAPTIA SQPLSLRPEACRPAAG GAVHTRGLDFACDIYI WAPLAGTCGVLLLSLV ITLYCNHRNRSKRSRL LHSDYMNMTPRRPGPT RKHYQPYAPPRDFAAY RSRVKFSRSADAPAYQ QQQNQLYNELNLGRRE</p>	210

10

20

30

40

【表 2 - 3 8】

	GAGATTAAGAGGGCTGCCGCACTTTCAAA TTCCATCATGTATTTAGCCATTTTGTGC CTGTTTTTTCTTCCGGCCAAACCTACAACC ACTCCCGCCCCACGCCACCTACTCCCGC CCCTACCATTGCTCTCCAGCCTCTGTCTC TTAGACCTGAGGCTTGTAGACCTGCTGCC GGCGGAGCCGTGCACACTCGCGGTCTGGA CTTCGCCTGCGACATCTATATCTGGGCCC CTCTGGCCGGCACCTGCGGCGTTCTCCTT CTCTCACTCGTAATCACACTCTATTGCAA TCACAGGAACAGATCCAAAAGAAGCCGCC TGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACT CCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACA CTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATT TCGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTT TCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCA GCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGC TCAACCTGGGACGCAGGGAAGATATGAC GTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCC TGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAA ACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTG CAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATT TGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAA GGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAG GGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTA TGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCAC CTAGGTAA		EYDVLDKRRGRDPEMG GKPRRKNPQEGLYNEL QKDKMAEAYSEIGMKG ERRRGKGHDLGYQGLS TATKDTYDALHMQALP PR	
(CAR3.3) Clone 20C5.1 CD8 CAR DNA HxL	CAGGTGCAGTTGGTGCAAAGCGGCGCAGA AGTTAAGAAACCTGGGGCGTCAGTTAAGG TGTCTTGCAAAGTATCTGGCTATACCCTC ACTGAGCTGTCCATGCATTGGGTAAAGCA GGCTCCTGGAAAGGGGCTCGAATGGATGG GAGGATTTGACCCTGAAGACGGAGAGACC ATCTACGCCCCAGAAATTCCAGGGTAGAGT AACAGTGAAGTGAAGACACTAGCACTGACA CAGCGTACATGGAGCTGAGTTCTCTGAGA AGTGAGGACACAGCCGTTTACTACTGCGC TACCAGTCCAGAGGTATTGGCTGGCCAT ACTTCGACTATTGGGGTCAGGGCACCCCTG GTTACAGTGAAGTTCAGGAGGCGGGGGCTC TGGGGGGGGCGGTTCCGGAGGGGGGGGCT CAGATATACAGATGACGCAGAGTCCATCA AGTCTCTCAGCCAGCGTGGGAGATCGCGT GACTATTACTTGCCGCGCCAGCCAGAGTA TTAGCTCCTATCTGAATTGGTACCAGCAA AAGCCCGGGAAGGCCCTTAAGCTTCTGAT TTCTGGCGCCTCCTCTTTGAAGTCAGGTG TGCCAAGCAGATTTAGCGGGTCTGGAAGT GGCACTGACTTTACACTTACTATCTCCAG CCTGCCCCCAGAGGATTTGCCACATATT ACTGTCAGCAAAGCTACTCTACTCCAATC ACTTTGCGCCAGGGCACAAAGATTGGAGAT TAAGAGGGCTGCCGCACTTTCAAATTCCA TCATGTATTTAGCCATTTTGTGCCTGTT TTTCTTCCGGCCAAACCTACAACCACTCC CGCCCCACGCCACCTACTCCCGCCCTA CCATTGCCTCCAGCCTCTGTCTCTTAGA CCTGAGGCTTGTAGACCTGCTGCCGGCGG AGCCGTGCACACTCGCGGTCTGGACTTCG	211	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKVSGYTLTEL SMHWVRQAPGKGLEWM GGFDPEDGETIYAQKF QGRVTVTEDTSTDTAY MELSSLRSEDTAVYYC ATESRGIGWPFYDWG QGTLVTVSSGGGSGG GGSGGGGSDIQMTQSP SSLSASVGDRTITCR ASQSISSYLNWYQQKP GKAPKLLISGASSLKS GVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLPPEDFATYYC QQSYSTPITFGQTRL EIKRAAALSNSIMYFS HFVPVFLPAKPTTTPA PRPPTPAPTIASQPLS LRPEACRPAAGGAVHT RGLDFACDIYIWAPLA GTCGVLLLSLVITLYC NHRNRKRSRLHSDY MNMTPRRPGPTRKHYQ PYAPPRDFAAYRSRVK FSRSADAPAYQQGQNG LYNELNLGRREYDVL DKRRGRDPEMGKPRR KNPQEGLYNELQKDKM AEAYSEIGMGERRRG KGHDLGYQGLSTATKD TYDALHMQALPFR	212

10

20

30

40

50

【表 2 - 3 9】

	CCTGCGACATCTATATCTGGGCCCTCTG GCCGGCACCTGCGGCGTTCTCCTTCTCTC ACTCGTAATCACAACCTCTATTGCAATCACA GGAACAGATCCAAAAGAGCCGCTGCTC CATAGCGATTACATGAATATGACTCCACG CCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACC AGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTTCGCT GCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTCCAG ATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGG GCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAAC CTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTT GGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGA TGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAACCCC CAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAA GGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAA TAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGA AAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACT CAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACG CTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGG			
(CAR4.1) Clone 20C5.2 THD CAR DNA HxL	ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCT GCCGTTGGCATGCTCCTGCACGCCGCAC GCCCGCAGGTCCAGTTGGTGCAGAGTGGC GGTGGTGTAGTGCAGCCGGGCCGAGTTT GAGGCTTTCTGTGCGGCTTCAGGCTTTA CTTTTTCCAGCTATGGAATGCACTGGGTG CGGCAGGCCCCCGGCAAGGACTTGAGTG GGTGGCCGTCATTTCTTATGACGGATCAG ATAAGTACTACGTGGACAGCGTCAAGGGC AGATTACCATCTCTAGGGACAACAGTAA AAATAGACTCTACCTCCAGATGAATAGCC TCAGAGCTGAAGACACGGCCGCTCTACTAT TGTGCTCGGGAGCGGTATAGTGGCAGAGA CTACTGGGGGCGAGGCACACTCGTTACAG TGAGTAGCGGCGGAGGAGGGAGTGGGGGC GGTGGCTCCGGTGGAGGAGGTTCTGAGAT TGTTATGACCCAGAGTCTCGGACCCCTCT CAGTCAGCCCCGGGAGCGCGCAACTTTG TCTTGCAGAGCTAGTCAGTCCGTGTCTCT TCTTCTGACATGGTACCAGCAAAAGCCCG GGCAGGCTCCGCGCCTTTTGATCTTTGGG GCTTCAACAAGAGCCACTGGGATCCCGC ACGATTCTCTGGCTCCGGGAGCGGTACTG GTTTCACCCCTGACGATTAGCAGTCTCCAG AGCGAGGACTTCGCGGTATACTACTGCCA GCAGTACGATACGTGGCCATTCACCTTTG GACCAGGACTAAAGTGGATTTTAAGCGC GCCGCCGCTCTCGATAACGAAAAGTCAAA TGGCACCATAATCCAGCTCAAAGGCAAGC ACCTGTGCCCTTCCCCGCTCTTCCCCGGA CCCAGTAAACCATTTTGGGTGCTGGTTGT TGTGGGGGCGTGCTGGCCTGCTATAGCC TTTTGGTCACTGTAGCCTTCATTATTTTT TGGGTGAGATCCAAAAGAGCCGCTGCT CCATAGCGATTACATGAATATGACTCCAC GCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTAC CAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTTCG TGCCATATCGGAGCAGGGTGAAGTTTCCA GATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAG GGCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAA	213	MALPVTALLPLALLL HAAREQVQLVESGGGV VQPGKSLRLSCAASGF TFSSYGMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDGSCKY YVDSVKGRFTISRDN KNRLYLQMNSLRADT AVYYCARERYSGRDY GQGLVTVSSGGGGSG GGSGGGGSEIVMTQS PATLSVSPGERATLSC RASQSVSSLLTWYQQK PGQAPRLLI FGASTRA TGI PARFSGSGSGTGF TLTISSLQSEDFAVYY CQQYDTWPF TFGPGTK VDFKRAALDNEKSNG TIIHVKGKHLCPSPLF PGPSKPFWVLLVVG LACYSLVTVAFIIFW VRSKRSRLHSDYMN TPRRPGPTRKHYQPYA PPRDFAAAYRSRVKFSR SADAPAYQQQNQLYN ELNLGRREEYDVLDR RGRDPFEMGGKPRRKNP QEGLYNELQKDKMAEA YSEIGMKGERRRGKGH DGLYQGLSTATKDTYD ALHMQALPPR	214

10

20

30

40

50

【表 2 - 40】

	CCTGGGACGCGAGGGAAGATATGACGTTT TGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCCTGAG ATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCC CCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGA AGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAA ATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGG AAAAGGCGACGACGGTTTGTACCAGGGAC TCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGAC GCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAG GTAA			
(CAR4.1) Clone 20C5.2 THD CAR DNA HxL	CAGGTCAGTTGGTCGAAAGTGGCGGTGG TGTAAGTGCAGCCGGGCGCAGTTTGAGGC TTTCCTGTGCGGCTTCAGGCTTTACTTTT TCCAGCTATGGAATGCACTGGGTGCGGCA GGCCCCCGGCAAAGGACTTGAGTGGGTGG CCGTCATTTCTTATGACGGATCAGATAAG TACTACGTGGACAGCGTCAAGGGCAGATT CACCATCTCTAGGGACAACAGTAAAAATA GACTCTACCTCCAGATGAATAGCCTCAGA GCTGAAGACACGGCCGCTACTATTGTGC TCGGGAGCGGTATAGTGGCAGAGACTACT GGGGGCAGGGCACACTCGTTACAGTGAGT AGCGGCGGAGGAGGGAGTGGGGCGGTGG CTCCGTTGGAGAGGTTCTGAGATTGTTA TGACCCAGAGTCTGCGACCCCTCTCAGTC AGCCCCGGGGAGCGCGCAACTTTGTCTTG CAGAGCTAGTCAGTCCGTGTCCTCTCTTC TGACATGGTACCAGCAAAGCCCGGGCAG GCTCCGCGCCTTTTGATCTTTGGGGCTTC AACAAGAGCCACTGGGATTCCTCGCACGAT TCTCTGGCTCCGGGAGCGGTACTGGTTTC ACCCTGACGATTAGCAGTCTCCAGAGCGA GGACTTCGCGCTATACTACTGCCAGCAGT ACGATACGTGGCCATTCACTTTTGGACCA GGGACTAAAGTGGATTTTAAGCGCGCCCG CGCTCTCGATAACGAAAAGTCAAATGGCA CCATATCCACGTCAAAGGCAAGCACCTG TGCCCTTCCCCGCTCTTCCCCGGACCCAG TAAACCATTTTGGGTGCTGGTTGTTGTGG GGGGCGTGCTGGCCTGCTATAGCCTTTTG GTCAGTGTAGCCTTCATTATTTTGGGT CAGATCCAAAAGAAGCCGCTGCTCCATA GCGATTACATGAATATGACTCCAGCCGC CCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCC TTACGCACCACCTAGAGATTTCCGCTGCCT ATCGGAGCAGGGTGAAGTTTCCAGATCT GCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCA GAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGG GACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTGGAC AAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGG TGGCAAACCAAGACGAAAAACCCCGAGG AGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGAT AAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGG CATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAG GGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGC ACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCT CCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGG	215	QVQLVESGGGVVQPGR SLRLSCAASGFTFSSY GMHWVRQAPGKGLEWV AVISYDGSCKYYVDSV KGRFTISRDN SKNRLY LQMNSLRAEDTAVYYC ARERYSGRDYWGQGT VTVSSGGGSGGGGSG GGGSEIVMTQSPATLS VSPGERATLSCRASQS VSSLLTWYQQKPGQAP RLLIFGASTRATGIPA RFSGSGSGTGFTLTIS SLQSEDFAVYYCQQYD TWPFTFGPGTKVDFKR AAALDNEKSNGTIIHV KGKHLCPSPFPGPSK PFWVLVVVGVLACYS LLVTVAFIIFWVRSKR SRLHSDYMNMTPRRP GPTRKHYQPYAPPRDF AAYRSRVKFSRSADAP AYQQGQNQLYNELNLG RREEYDVLDRRRGRDP EMGGKPRRKNPQEGLY NELQKDKMAEAYSEIG MKGERRRGKGHDGLYQ GLSTATKDTYDALHMQ ALPPR	216
(CAR4.2) Clone	ATGGCACTCCCGTAACTGCTCTGCTGCT GCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGCAC	217	MALEPVTALLPLALLL HAARPQVQLVESGGGV	218

10

20

30

40

50

【表 2 - 4 1】

20C5.2 CHD CAR DNA HxL	GCCCGCAGGTGCAGCTCGTGGAGTCTGGC GGCGGCGTGGTCCAGCCCGCGGTCCCT GCGCCTGTCCTGCGCCGCCAGCGGGTTTA CTTTTTCTCTCCTACGGCATGCACTGGGTG CGCCAGGCTCCCCGCAAGGGCCTCGAGTG GGTGCGCGTGATCTCATACGATGGGTGAG ACAATACTATGTCGATTCTGTTAAAGGG CGGTTTACCATTTCAGAGATAACTCTAA GAATAGGCTGTATTTGCAGATGAACAGCC TGAGGGCTGAAGATACCGCAGTGTACTAT TGCGCTAGGGAGCGGTATAGTGGCCGCGA TTAAGTGGGACAGGGTACACTGGTGACCG TGAGCTCTGGGGTGGCGGAAGCGGGGGT GGCGGAAGCGCGGAGGGGGTAGTGAAAT TGTGATGACCCAGTCTCCGGCTACACTTT CAGTCTCCCTGGGGAGAGAGCTACACTG TCATGCAGAGCGTCCAGTCCGTCTCTTC TCTCCTTACCTGGTATCAGCAGAAGCCCG GCCAGGCTCCTCGACTGCTGATCTTCGGT GGCTCCACAAGGCGGACCGGGATTCCAGC CCGCTTCTCAGGTTCTGGGAGCGGAACTG GTTTCACCTTTGACAATCAGTTCACCTGCAG TCAGAGGATTTCCCGGTGTACTACTGCCA GCAATACGACACATGGCCATTCACTTTG GACCCGGTACCAAGTCCGATTTCAGAGA GCCGCGGCATCGAGGTTATGTACCCACC ACCATATCTGGACAATGAAAAAGCAATG GAACCATTTCCATGTGAAGGGTAAACAC CTCTGCCCTAGCCCACTTTCCCTGGCCC ATCAAAGCCCTTCTGGGTCTTGGTGGTCG TGGGGGGTGTGCTGGCCTGTACAGCCTT CTGGTGACGGTTGCTTTTCACTATCTTCTG GGTTAGATCCAAAAGAAGCCGCTGCTCC ATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGC CGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCA GCCTTACGCACCACCTAGAGATTTTCGCTG CCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCAGA TCTGCAGATGCACAGCGTATCAGCAGGG CCAGAACCACTGTATAACGAGCTCAACC TGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTGT GACAAGCGCAGAGGACGGGACCCCTGAGAT GGGTGGCAAACCAAGACGAAAAACCCCC AGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAG GATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAAT AGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAA AAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTC AGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGC TCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGGT AA		VQPGRSLRLSCAASGF TFSSYGMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDGS DKY YVDSVKGRFTISRDN KNRLYLQMNSLRAEDT AVYYCARERYSGRDY GQGTLLVTVSSGGGSG GGGSGGGSEIVMTQS PATLSVSPGERATLSC RASQSVSSLLTWYQQK PGQAPRLLI FGASTRA TGIPARFSGSGSGTGF TLTISSLQSEDFAVYY CQQYDTWPF TFGPGTK VDFKRAAAIEVMYPPF YLDNEKSNGTIIHVKG KHLCPSPFLFPGPSKPF WVLVVVGGVLACYSLL VTVAFIIFWVRSKRSR LLHSDYMNMTPRRPGP TRKHYQPYAPPRDFAA YRSRVKFSRSADAPAY QQGQNQLYNELNLGR EEYDVLDKRRGRDP GGGKPRRKNPQEGLYNE LQDKMAEAYSEIGMK GERRRGKGDGLYQGL STATKDTYDALHMQAL PPR	
(CAR4.2) Clone 20C5.2 CHD CAR DNA HxL	CAGGTGCAGCTCGTGGAGTCTGGCGGCGG CGTGGTCCAGCCCGCGGTCCCTGCGCC TGTCCTGCGCCGCCAGCGGGTTACTTTT TCCTCCTACGGCATGCACTGGGTGCGCCA GGCTCCCGGCAAGGGCCTCGAGTGGGTG CCGTGATCTCATACGATGGGTGAGACAAA TACTATGTCGATTCTGTTAAAGGCGGTT TACCATTTCAGAGATAACTCTAAGAATA GGCTGTATTTGCAGATGAACAGCCTGAGG GCTGAAGATACCGCAGTGTACTATTGCGC	219	QVQLVESGGGVVQPGR SLRLSCAASGFTFSSY GMHWVRQAPGKLEWV AVISYDGS DKYYVDSV KGRFTISRDN SKNRLY LQMNSLRAEDTAVYYC ARERYSGRDYWGQGT LTVSSGGGGSGGGGSG GGGSEIVMTQSPATLS VSPGERATLSCRASQS	220

10

20

30

40

50

【表 2 - 4 2】

	TAGGGAGCGGTATAGTGGCCGCGATTACT GGGGACAGGGTACACTGGTGACCGTGAGC TCTGGGGGTGGCGGAAGCGGGGTGGCGG AAGCGGCGGAGGGGGTAGTGAAATTGTGA TGACCCAGTCTCCGGCTACACTTTCAGTC TCCCTGGGGAGAGAGCTACACTGTCATG CAGAGCGTCCCAGTCCGTCTCTCTCTCC TTACCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAG GCTCCTCGACTGCTGATCTTCGGTGCCCTC CACAAGGGCGACCGGGATTCCAGCCCGCT TCTCAGGTTCTGGGAGCGGAACGTGTTTC ACTTTGACAATCAGTTCACTGCAGTCAGA GGATTTGCGCGTGTACTACTGCCAGCAAT ACGACACATGGCCATTCACTTTCGGACCC GGTACCAAAGTCGATTTCAAGAGAGCCGC GGCCATCGAGGTTATGTACCCACCACCAT ATCTGGACAATGAAAAAGCAATGGAACC ATTATCCATGTGAAGGGTAAACACCTCTG CCCTAGCCCACTTTTCCCTGGCCCATCAA AGCCCTTCTGGGTCTTGGTGGTCTGGGG GGTGTGCTGGCCTGTTACAGCCTTCTGGT GACGGTTGCTTTCATTATCTTCTGGGTTA GATCCAAAAGAACCGCCTGCTCCATAGC GATTACATGAATATGACTCCACGCGCC TGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTT ACGCACCACCTAGAGATTTGCTGCCTAT CGGAGCAGGGTGAAGTTTTCAGATCTGC AGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGA ACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGA CGCAGGAAGAGTATGACGTTTGGACAA GCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTG GCAAACCAAGACGAAAAAACCCAGGAG GGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAA GATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCA TGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGG CACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGCAC TGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCC ACATGCAAGCCCTGCCACCTAGG		VSSLLTWYQQKPGQAP RLLIFGASTRATGIPA RFSGSGSGTGFTLTIS SLQSEDFAVYQCQYD TWPFTFGPGTKVDFKR AAAIEVMYPPPYLDNE KSGNTIIHVKGKHLCP SPLFPGPSKPFVWLTV VGGVLACYSLLVTVAF IIFWVRSKRSRLHSD YMNMTFRRPGPTRKHY QPYAPPRDFAAYRSRV KFSRSADAPAYQQQN QLYNELNLGRREEYDV LDKRRGRDPEMGGKPR RKNPQEGLYNELQKDK MAEAYSEIGMKGERRR GKGDGLYQGLSTATK DTYDALHMQALPPR	
(CAR4.3) Clone 20C5.2 CD8 CAR DNA HxL	ATGGCACTCCCGTAACTGCTCTGCTGCT GCCGTGGCATGCTCCTGCACGCCGCAC GCCCGCAGGTGCAGTTGGTTGAATCAGGA GGGGGTGTGGTGCAACCCGCTCGGTCACT GCGCCTCAGTTGTGCTGCTTCCGGGTTTA CTTTTCAGCTCATATGGGATGCACTGGGTA CGGCAGGCTCCAGGTAAAGGCTTGAATG GGTGGCGGTGATCAGCTATGACGGCTCTG ACAAATATTATGTGGACTCCGTGAAAGGC AGATTACCATCAGTCGAGACAACTCAA GAATAGACTCTACTTGCAGATGAATAGCC TCCGGGCCGAAGATACTGCAGTCTATTAT TGCGCCCGGGAGCGCTACAGTGGAAGAGA CTATTGGGGGCAAGGAACTCTTGTCACAG TCTCATCTGGCGGCGGCGGCGAGCGGTGGG GGCGGATCTGGCGGGGCGGCGAGCGAAAT CGTTATGACTCAGAGTCTGCCACACTGA GCGTTAGCCCTGGTGAGAGAGCAACACTT AGCTGCAGAGCTAGTCAGAGTGTTCAG TCTTTTGACATGGTACCAACAGAAGCCCG GTCAAGCTCCACGACTGCTCATCTTCGGT	221	MALPVTALLLPLALLL HAARPQVQLVESGGGV VQPGRSLRLSCAASGF TFSSYGMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDGSCKY YVDSVKGRFTISRDN KNRLYLQMNSLRADT AVYICARERYSGRDY GQGTLLTVTVSSGGGSG GGGSGGGSEIVMTQS PATLSVSPGERATLSC RASQSVSSLLTWYQQK PGQAPRLLIFGASTRA TGI PARFSGSGSGTGF TLTISLQSEDFAVYY CQQYDTWPFTHGPGTK VDFKRAAALSNSIMYF SHFVPVFLPAKPTTTP APRPPTPAPTIASQPL SLRPEACRPAAGGAVH TRGLDFACDIYIWAPL	222

10

20

30

40

【表 2 - 4 3】

	GCATCCACCCGCGCAACCGGGATACCCGC CCGGTTTTCCGGTCTCTGGAAGTGGCACAG GATTACGCTCACCATTCTTCTCTGCAG TCTGAAGACTTTGCCGTGTATTACTGCCA GCAGTACGATACCTGGCCCTTTACCTTTG GCCCAGGTACTAAAGTGGATTTTAAACGA GCTGCTGCACCTTCCAATAGTATTATGTA CTTTTACATTTTGTGCCCGTGTTCCTGC CTGCGAAGCCTACGACAACCCAGCCCT AGGCCGCCACACCGGCCCAACTATTGC CTCCAGCCATTGTCTCTGAGACCCGAAG CTTGACAGACCTGCTGCTGGAGGCGCCGT CACACCCGAGGATTGGATTTTCGCATGTGA CATTTACATCTGGGCCCTTTGGCCGGAA CCTGCGGTGTGCTGCTGCTGCTCACTCGTG ATTACACTTTTACTGCAACCACCGAAACAG ATCCAAAAGAAGCCGCCTGCTCCATAGCG ATTACATGAATATGACTCCACGCGCCCT GGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTA CGCACACCTAGAGATTTGCTGCCTATC GGAGCAGGGTGAAGTTTCCAGATCTGCA GATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAA CCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGAC GCAGGGAAGAGTATGACGTTTGGACAAG CGCAGAGGACGGGACCTGAGATGGGTGG CAAACCAAGACGAAAAAACCAGGAGG GTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAG ATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCAT GAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGC ACGACGGTTTGTACCAGGGAAGTCAAGCT GCTACGAAGGATACCTTATGACGCTCTCCA CATGCAAGCCCTGCCACCTAGGTAA		AGTCGVLLLSLVITLY CNHRNRSKRSRLHSD YMNMTPRRPGPTRKHY QPYAPPDRFAAYRSRV KFSRSADAPAYQQGQN QLYNEINLGRREEDV LDKRRGRDPEMGGKPR RKNPQEGLYNELQKDK MAEAYSEIGMKGERRR GKGHDGLYQGLSTATK DTYDALHMQALPPR	
(CAR4.3) Clone 20C5.2 CD8 CAR DNA HxL	CAGGTGCAGTTGGTTGAATCAGGAGGGG TGTGGTGCAACCCGGTCTGCTCACTGCGCC TCAGTTGTGCTGCTTCCGGGTTTACTTTT AGCTCATATGGGATGCACTGGGTACGGCA GGCTCCAGGTAAAGGCTTGAATGGGTGG CGGTGATCAGCTATGACGGCTCTGACAAA TATTATGTGGACTCCGTGAAAGGCAGATT CACCATCAGTCGAGACAACCTCAAAGAATA GACTCTACTTGCAGATGAATAGCCTCCGG GCCGAAGATACTGCAGTCTATTATTGCGC CCGGGAGCGCTACAGTGGAAGAGACTATT GGGGGCAAGGAAGTCTTGTACAGTCTCA TCTGCGGGCGGCGGCAGCGGTGGGGGCGG ATCTGGCGGGGCGGCAGCGAAATCGTTA TGACTCAGAGTCTGCCACACTGAGCGTT AGCCCTGGTGAGAGAGCAACACTTAGCTG CAGAGCTAGTCAGAGTGTTCAGTCTTT TGACATGGTACCAACAGAAGCCCGGTCAA GCTCCAGCACTGCTCATCTTTCGGTGCATC CACCCGCGCAACCGGGATACCCGCCCGGT TTTCCGGTTCTGGAAGTGGCACAGGATTC ACGCTCACCATTCTTCTCTGCACTCTGA AGACTTTGCCGTGTATTACTGCCAGCAGT ACGATACCTGGCCCTTTACCTTTGGCCCA GGTACTAAAGTGGATTTTAAACGAGCTGC TGCACTTTCCAATAGTATTATGTACTTTT CACATTTTGTGCCCGTGTTCCTGCTGCG	223	QVQLVESGGGVVQPGR SLRLSCAASGFTFSSY GMHWVRQAPGKLEWV AVISYDGSCKYYVDSV KGRFTISRDNKSNRLY LQMNSLRAEDTAVYYC ARERYSGRDYWGQGL VTVSSGGGSGGGGSG GGGSEIVMTQSPATLS VSPGERATLSCRASQS VSSLLTWYQQKPGQAP RLLIFGASTRATGIPA RFSGSGSGTGFTLTIS SLQSEDFAVYYCQQYD TWPFYFGPGTKVDFKR AAALSNSIMYFSHFVP VFLPAKPTTTPAPRPP TPAPTIASQPLSLRPE ACRPAAGGAVHTRGLD FACDIYIWAPLAGTCG VLLLSLVITLYCNHRN RSKRSRLHSDYMNMT PRRPGPTRKHYQPYAP PRDFAAYRSRVKFSRS ADAPAYQQGQNQLYNE LNLGRREEDVLDKRR GRDPEMGGKPRRKNPQ	224

10

20

30

40

50

【表 2 - 4 4】

	AAGCCTACGACAACCCCAGCCCCTAGGCC GCCCACACCGGCCCCAACTATTGCGCTCCC AGCCATTGTCTCTGAGACCCGAAGCTTGC AGACCTGCTGCTGGAGGCGCCGTTACACAC CCGAGGATTGGATTTTCGATGTGACATTT ACATCTGGGCCCCCTTTGGCCGGAACCTGC GGTGTGCTGCTGCTGTCACTCGTGATTAC ACTTTACTGCAACCACCGAAACAGATCCA AAAGAAGCCGCTGCTCCATAGCGATTAC ATGAATATGACTCCACGCGCCCTGGCCCC CACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCAC CACCTAGAGATTTCGCTGCCTATCGGAGC AGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGC ACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAAC TGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGG GAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAG AGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAAC CAAGACGAAAAAACCCCAGGAGGGTCTC TATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGC TGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAG GAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGCACGAC GGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTAC GAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGC AAGCCCTGCCACCTAGG		EGLYNELQKDKMAEAY SEIGMKGERRRRGKGD GLYQGLSTATKDTYDA LHMQUALPPR	
(CAR4.4) Clone 20C5.2 THD CAR DNA LxH	ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCT GCCGTGGCATGCTCCTGCACCGCCGAC GCCCCGAGATTGTGATGACCCAGTCCCCT GCTACCTGTCCGTCACTCCGGGCGAGAG AGCCACCTTGTCTATGCCGGGCCAGCCAGT CCGTACGAGTCTCCTGACTTGGTATCAG CAAAACCAGGGCAGGCACCGCGGCTTTT GATTTTGGTGAAGCACACGCGCCACTG GCATTCAGCTAGGTTTTCTGGAAGTGGA TCTGGGACAGGCTTCACTCTGACAATCAG TAGCCTGCAGAGTGAGGACTTTGCTGTTT ACTACTGTCAACAGTACGACACCTGGCCA TTCACATTCGGGCCCCGACCAAGGTTCGA CTTCAAGAGGGGCGGTGGAGGTTCAAGTG GTGGCGGGTCAGGCGGCGGTGGGTCTCAG GTTCAACTGGTGAATCAGGTGGCGGCGT TGTCCAACCGGGCGATCACTTCGACTTT CCTGTGCTGCCTCAGGCTTTACTTTTTCA TCCTATGGGATGCACTGGGTTCCGCAGGC TCCCGGAAAAGGACTCGAGTGGGTTCAG TGATCTCTTACGATGGCTCAGACAAGTAT TATGTGGACTCAGTCAAGGGGAGATTCAC AATAAGCCGAGACAACCCAAAAACCGGC TTTATCTCCAGATGAACAGCCTTAGAGCG GAAGATACCGCGGTATACTACTGTGCCCG CGAGAGGTATTCGGCGAGAGCTACTGGG GACAGGGCACACTGGTCACCGTGAGTTCT GCCGAGCGCTCGATAACGAAAAGAGCAA CGGAACCATTATCCACGTTAAGGGCAAGC ACCTGTGCCCCAGTCCCCTCTTCCCAGGA CCATCTAAACCCTTCTGGGTCTGGTAGT AGTTGGAGGGGTCCTTGATGTTACTCCC TTTTGGTCACCGTCGCCTTCATTATTTTC TGGGTGAGATCCAAAAGAAGCCGCTGCT CCATAGCGATTACATGAATATGACTCCAC	225	MALPVTALLPLALLL HAARPEIVMTQSPATL SVSPGERATLSCRASQ SVSLLTWYQQKPGQA PRLLIFGASTRATGIP ARFSGSGSGTGFTLTI SSLQSEDFAVYQCQY DTWPFTEFGPGTKVDFK RGGGSGGGSGGGSGS QVQLVESGGGVVQPG SLRLSCAASGFTFSSY GMHWVRQAPGKLEWV AVISYDGS DKYYVDSV KGRFTISRDN SKNRLY LQMNSLR AEDTAVYYC ARERYSGRDYWGQGT LTVSSAAALDNEKSN TIIHVKGKHLCPSP PGPSKPFWLVVVGGV LACYSLVTVAFIIIFW VRSKRSRLHSDYMN TPRRPGPTRKHYQPYA PPRDFAAYSRVKFSR SADAPAYQQGNQLYN ELNLGRREEYDVLDR RGRDPEMGKPRRKNP QEGLYNELQKDKMAE YSEIGMKGERRRRGK DGLYQGLSTATKDTY ALHMQUALPPR	226

10

20

30

40

50

【表 2 - 4 5】

	GCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTAC CAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTCCG TGCCATCGGAGCAGGGTGAAGTTTCCA GATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAG GGCCAGAACCCTGTATAACGAGCTCAA CCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTT TGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCTGAG ATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACC CCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGA AGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAA ATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGG AAAAGGGCACGACGGTTGTACCAGGGAC TCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGAC GCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAG GTAA			
(CAR4.4) Clone 20C5.2 THD CAR DNA LxH	GAGATTGTGATGACCCAGTCCCCTGCTAC CCTGTCCGTCACTCCGGGCGAGAGAGCCA CCTTGTCTATGCCGGGCCAGCCAGTCCGTC AGCAGTCTCCTGACTTGGTATCAGCAAAA ACCAGGGCAGGCACCGCGGCTTTTGATTT TTGGTCCAAGCACACGCGCCACTGGCATT CCAGCTAGGTTTTCTGGAAGTGGATCTGG GACAGGCTTCACTCTGACAATCAGTAGCC TGCAGAGTGAGGACTTTGCTGTTTACTAC TGTCACAGTACGACACCTGGCCATTAC ATTCGGGCCCGGCACCAAGGTCGACTTCA AGAGGGGCGGTGGAGGTTCAAGTGGTGGC GGGTCAAGCGCGGTGGGTCTCAGGTTCA ACTGGTGGAAATCAGGTGGCGGCTTGTCC AACCAGGGCGATCACTTCGACTTCTCTGT GCTGCCTCAGGCTTTACTTTTTCATCCTA TGGGATGCACTGGGTTCGGCAGGCTCCCG GAAAAGGACTCGAGTGGGTTGCAGTGATC TCTTACGATGGCTCAGACAAGTATTATGT GGACTCAGTCAAGGGGAGATTCAATAA GCCGAGACAACTCCAAAAACCGGCTTTAT CTCCAGATGAACAGCCTTAGAGCGGAAGA TACCGCGGTATACTACTGTGCCCGCGAGA GGTATTCCGGCAGAGACTACTGGGACAG GGCACACTGGTCACCGTGAGTTCTGCCGC AGCGCTCGATAACGAAAAGAGCAACGGAA CCATTATCCACGTTAAGGGCAAGCACCTG TGCCCACTCCCTCTTCCCAGGACCATC TAAACCTTCTGGGTCTGGTAGTAGTTG GAGGGGTCTTGCATGTTACTCCCTTTTG GTCACCGTCGCCTTCATTATTTTCTGGGT GAGATCCAAAAGAAGCCGCTGCTCCATA GCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGC CCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCC TTACGCACCACCTAGAGATTTCTGCTGCCT ATCGGAGCAGGGTGAAGTTTCCAGATCT GCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCA GAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGG GACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTGGAC AAGCGCAGAGGACGGGACCTGAGATGGG TGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCAAG AGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGAT AAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGG CATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAG	227	EIVMTQSPATLSVSPG ERATLSCRASQSVSSL LTWYQQKPGQAPRLLI FGASTRATGIPARFSG SGSGTGFTLTISLQS EDFAVYYCQYDTWPF TFGPGTKVDKFRGGGG SGGGSGGGGSQVQLV ESGGGVVQPGRLRLS CAASGFTFSSYGMHWV RQAPGKGLEWVAIVSY DGS DKYYVDSVKGRFT ISRDN SKNRLYLQMN LRAEDTAVYYCARERY SGRDYWGQGLVTVSS AAALDNEKSNGTIIHV KGKHLCPSPFPGPSK PFWLVVVGVVLACYS LLVTVAFIIFWVRSKR SRLHSDYMNMTPRRP GPTRKHYQPYAPPRDF AAYRSRVKFSRSADAP AYQQGQNQLYNELNLG RREYDVLDKRRGRDP EMGGKPRRKNPQEGLY NELQKDKMAEAYSEIG MKGERRRGKGHDGLYQ GLSTATKDTYDALHMQ ALPPR	228

10

20

30

40

【表 2 - 4 6】

	GGCAGACGGTTGTACAGGGACTCAGC ACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCT CCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGG			
(CAR4.5) Clone 20C5.2 CHD CAR DNA LxH	ATGGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCT GCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGAC GCCCCGAGATCGTCATGACACAGAGTCCA GCTACCCTGAGCGTGTCCCCTGGAGAGAG AGCCACCCTGTCTGTAGGGCTAGTCAGA GTGTGTCCAGCCTCCTCACCTGGTATCAA CAGAAGCCTGGTCAAGCTCCCCGGCTGCT TATCTTCGGGGCCAGCAGCGGAGCCACAG GCATCCCGGCCAGATTCTCTGGCTCTGGC AGTGGCACC GGTTCACTCTCACGATCTC ATCCCTGCAGTCAGAGGATTTGCTGTGT ATTACTGTGAGCAGTACGATACATGGCCC TTCACCTTCGGCCCCGGGCACAAAAGTAGA TTTCAGCGCGCGCGGGGGTAGTGGGG GCGGGGGATCAGGAGGAGGGGGCTCCCAA GTACAGCTGGTTGAGAGCGGCGCGGGGT GGTTCAGCCCCGGCGCAGCCTCAGGCTGA GTTGCGCAGCATCAGGATTCACATTGAGT TCTTATGGAATGCATTGGGTGAGACAGGC TCCCGGGAAGGGCCTTGAATGGGTGGCAG TCATTAGCTACGACGGAAGCGATAAGTAC TATGTGGACTCAGTTAAAGGGAGATTTAC TATCAGCCCGGACAAATCCAAAAACAGAT TGTATTGTCAGATGAAGTCCCTCAGGGCG GAGGACACTGCTGTATATTACTGCGCACG AGAGAGATACTCCGGCCGAGACTATTGGG GCCAAGGAACATTGGTAAGTGTGAGCTCC GCCGCAGCTATTGAGGTCATGTACCCCC ACCTTATCTCGATAATGAGAAGAGTAATG GGACTATAATTACGTAAGGGGCAACAC CTGTGCCCTTCCCCGCTGTTTCCAGGTCC AAGTAAGCCGTTCTGGGTCTGTTGTGG TGGGAGGGGTGCTGGCCTGCTATTCTCTG TTGGTTACCGTGGCCTTATCATTTTCTG GGTGAGATCCAAAAGAAGCCGCTGCTCC ATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGC CGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCA GCCTTACGCACACCTAGAGATTTGCTG CCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCAGA TCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGG CCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACC TGGGACGCAGGAAGAGTATGACGTTTTG GACAAGCGCAGAGGACGGGACCTGAGAT GGGTGGCAAACCAAGACGAAAAACCCCC AGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAG GATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAAT AGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAA AAGGGCACGACGGTTTGTACAGGGACTC AGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGC TCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGGT AA	229	MALPVTALLLPLALLL HAARPEIVMTQSPATL SVSPGERATLSCRASQ SVSSLLTWYQQKPGQA PRLLIFGASTRATGIP ARFSGSGSGTGFTLTI SSLQSEDFAVYYCQQY DTWPFTFGPGTKVDFK RGGGSGGGSGGGGS QVQLVESGGGVVQPGR SLRLSCAASGFTFSSY GMHWVRQAPGKGLEWV AVISYDGS DKYYVDSV KGRFTISRDN SKNRLY LQMNSLRAEDTAVYYC ARERYSGRDYWGQGT LTVSSAAAEVMPPPP YLDNEKSNGTIIHVK KHLCPSPFPGPSKPF WVLVVVGGVLACYSL VTVAFIIFWVRSKRSR LLHSDYMNMTFRP TRKHYPYAPPRDFAA YRSRVKFSRSADAPAY QQGQNQLYNELNLGR EEYDVLDRRGRDP GGKPRRKNPQEGLYNE LQKDKMAEAYSEIGMK GERRRGKGHDGLYQGL STATKDTYDALHMQAL PPR	230
(CAR4.5) Clone 20C5.2 CHD CAR DNA LxH	GAGATCGTCATGACACAGAGTCCAGCTAC CCTGAGCGTGTCCCCTGGAGAGAGGCCA CCCTGTCCTGTAGGGCTAGTCAGAGTGTG TCCAGCCTCCTCACCTGGTATCAACAGAA GCCTGGTCAAGCTCCCCGGCTGCTTATCT	231	EIVMTQSPATLSVSPG ERATLSCRASQSVSSL LTWYQQKPGQAPRLLI FGASTRATGIPARFSG SGSGTGFTLTISLQS	232

10

20

30

40

50

【表 2 - 4 7】

	TCGGGGCCAGCACGCGAGCCACAGGCATC CCGGCCAGATTCTCTGGCTCTGGCAGTGG CACCGGTTCACTCTCACGATCTCATCCC TGCAGTCAGAGGATTTTCGCTGTGTATTAC TGTCAGCAGTACGATACATGGCCCTTCAC CTTCGGCCCGGGCACAAGTAGATTCTCA AGCGCGGCGGCGGGGTTAGTGGGGCGGG GGATCAGGAGGAGGGGGCTCCCAAGTACA GCTGGTTGAGAGCGGCGGGGTTGGTTC AGCCCGGGCGCAGCCTCAGGCTGAGTTGC GCAGCATCAGGATTCACATTAGTTCTTA TGGAAATGCATTGGGTCAGACAGGCTCCCG GGAAGGGCCTTGAATGGGTGGCAGTCATT AGCTACGACGGAAGCGATAAGTACTATGT GGACTCAGTTAAAGGGAGATTTACTATCA GCCGCGACAATTCCAAAACAGATTGTAT TTGCAGATGAACTCCCTCAGGGCGGAGGA CACTGTGTATATTACTGCGCACGAGAGA GATACTCCGGCCGAGACTATTGGGGCCAA GGAACATTGGTAACTGTGAGCTCCGCGGC AGCTATTGAGGTCATGTACCCCCACCTT ATCTCGATAATGAGAAGAGTAATGGGACT ATAATTACGTAAGGGCAAACACCTGTG CCCTTCCCGCTGTTTCCAGGTCCAAGTA AGCCGTTCTGGGTCCTGGTTGTGGTGGGA GGGGTGCTGGCCTGCTATTCTCTGTTGGT TACCGTGGCCTTTATCATTTTCTGGGTGA GATCCAAAAGAAGCCGCTGCTCCATAGC GATTACATGAATATGACTCCACGCCGCC TGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTT ACGCACCACCTAGAGATTTTCGCTGCCTAT CGGAGCAGGGTGAAGTTTCCAGATCTGC AGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGA ACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGA CGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTTGGACAA GCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTG GCAAACCAAGACGAAAAACCCCGAGGAG GGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAA GATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCA TGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGG CACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGCAC TGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCC ACATGCAAGCCCTGCCACCTAGG		EDFAVYYCQYDTWPF TFPGTKVDFKRGGGG SGGGSGGGGSQVQLV ESGGGVVQPGRLRLS CAASGFTFSSYGMHWV RQAPGKLEWVAVISY DGS DKYYVDSVKGRFT ISRDN SKNRLYLQMNS LRAEDTAVYYCARERY SGRDYWGQGT LVTVSS AAAEVMP P P P P YLDNE KSNGTI IHVKGKHLCP SPLFPGPSKPFWVLV VGGVLACYSLLVTVA IIFWVR SKRRL LHS YMNMTPRRPGPTRKHY QPYAPPRDFAAYRSRV KFSRSADAPAYQQQN QLYNELNLGRREEYDV LDKRRGRDPEMGGKPR RKNPQEGLYNELQKDK MAEAYSEIGMKGERRR GKGDGLYQGLSTATK DTYDALHMQALPPR	
(CAR4.6) Clone 20C5.2 CD8 CAR DNA LxH	ATGGCACTCCCGTAACTGCTCTGCTGCT GCCGTTGGCATGCTCCTGCACGCCGCAC GCCCGGAAATAGTGATGACTCAGTCCCCG GCCACCCTCAGCGTGTCCCCGGGGAGCG AGCGACCCTGTCATGCAGGGCTTCCAGAG GTGTCACTCCCTGCTCACTTGGTATCAG CAAAAGCCGGGGCAGGCTCCCCGCCTCCT CATCTTCGGGGCATCACTAGGGCCACCG GCATTCTGCAAGATTTCCGGGTCTGGC AGCGGCACCGGCTTACCCTTACCATTAG CTCTCTGCAGTCTGAGGACTTCGCCGTTT ACTATTGTCAAGAGTATGATACTTGGCCC TTTACCTTCGGTCCCGAACTAAGGTGGA CTTCAAGCGCGGGGGGGTGGATCTGGAG GTGGTGGCTCCGGGGGGGTGGAAGCCAG GTCCAGTTGGTTGAGAGCGGCGCGGAGT	233	MALPVTALLLPLALLL HAARPEIVMTQSPATL SVSPGERATLSCRASQ SVSSLLTWYQQKPGQA PRLLIFGASTRATGIP ARFSGSGSGTGFTLTI SSLQSEDFAVYYCQY DTWPF TFPGTKVDFK RGGGSGGGSGGGGS QVQLVESGGGVVQPGR SLRLSCAASGFTFSSY GMHWVRQAPGKLEWV AVISYDGS DKYYVDSV KGRFTISRDN SKNRLY LQMNSLRAEDTAVYYC ARERYSGRDYWGQGT	234

10

20

30

40

50

【表 2 - 4 8】

	GGTGCAGCCCCGGGAGGTCTTGGCGGCTGA GCTGTGCAGCCTCCGGTTTTACTTTTTCT AGCTATGGGAATGCATTGGGTAAGACAGGC TCCCGGAAAAGGCCTCGAGTGGGTGGCGG TCATTAGCTATGATGGATCTGATAAATAC TATGTGGACTCAGTTAAGGGGCGCTTCAC AATCTCAAGAGACAATAGCAAAAATAGAC TGTACCTGCAGATGAATAGTCTGCGCGCC GAGGACACTGCCGTGTACTACTGCGCCCG CGAGAGATACAGCGGACGGGATTACTGGG GCCAGGTTACCTCGTAACGGTGTCTCTCC GCTGCCGCCCTTAGCAACAGCATTATGTA CTTTTCTCATTTTCGTGCCAGTCTTTCTCC CAGCAAAGCCCACCACTACCCCGGCCCC AGGCCGCTACTCCTGCCCCACTATCGC GTCTCAGCCTCTCTCTTGGCGGCGGAGG CCTGCCGCCAGCCGCGGGGGCGCGTA CATACTCGGGGTTTGGATTTCGCTTGCGA CATATATATTTGGGCCCCCTCGCCGGCA CATGTGGAGTGCTGCTCCTGAGTCTCGTT ATAACCTCTATTGCAACCATAGAACAG ATCCAAAAGAAGCCGCTGCTCCATAGCG ATTACATGAATATGACTCCACGCGGCCCT GGCCCCACAAGGAACTACTACGCTTA CGCACCACTAGAGATTTGCTGCTATC GGAGCAGGGTGAAGTTTCCAGATCTGCA GATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAA CCAACGTGTATAACGAGCTCAACCTGGGAC GCAGGAAGAGTATGACGTTTGGACAAG CGCAGAGGACGGGACCTGAGATGGGTGG CAAACCAAGACGAAAAAACCCCGAGGAGG GTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAG ATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCAT GAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGC ACGACGGTTTGTACCAGGGAAGTCACT GCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCA CATGCAAGCCCTGCCACCTAGGTAA		VTVSSAAALSNSIMYF SHFVPVFLPAKPTTTP APRPPTPAPTIASQPL SLRPEACRPAAGGAVH TRGLDFACDIYIWAPL AGTCGVLLLSLVITLY CNHRNRSKRSRLHSD YMNMTFRRPGPTRKHY QPYAPPRDFAAYRSRV KFSRSADAPAYQQGQN QLYNELNLGRREYDV LDKRRGRDPEMGGKPR RKNPQEGLYNELQKDK MAEAYSEIGMKGERRR GKGHDGLYQGLSTATK DTYDALHMQALPFR	
(CAR4.6) Clone 20C5.2 CD8 CAR DNA LxH	GAAATAGTGATGACTCAGTCCCCGGCCAC CCTCAGCGTGTCCCCGGGGAGCGAGCGA CCCTGTCATGCAGGGCTTCCCAGAGTGTC AGCTCCCTGCTCACTTGGTATCAGCAAAA GCCGGGGCAGGCTCCCCGCTCCTCATCT TCGGGGCATCACTAGGGCCACCGGCATT CCTGCAAGATTTTCCGGGTCTGGCAGCGG CACC GGCTTCACTTACCATTAGCTCTC TGCAGTCTGAGGACTTCCCGTTTACTAT TGTCAGCAGTATGATACTTGGCCCTTTAC CTTCGGTCCCGAACTAAGGTGGAATTCA AGCGCGGGGGGGTGGATCTGGAGGTGGT GGCTCCGGGGGCGGTGGAAGCCAGGTCCA GTTGGTTGAGAGCGGCGCGGAGTGGTGC AGCCCGGGAGGTCCTTGGGCTGAGCTGT GCAGCTCCGGTTTTACTTTTTCTAGCTA TGGAATGCATTGGGTAAGACAGGCTCCCG GAAAAGGCCTCGAGTGGGTGGCGGTCAAT AGCTATGATGGATCTGATAAATACTATGT GGACTCAGTTAAGGGGCGCTTCACAATCT CAAGAGACAATAGCAAAAATAGACTGTAC CTGCAGATGAATAGTCTGCGCGCGGAGGA	235	EIVMTQSPATLSVSPG ERATLSCRASQSVSSL LTWYQQKPGQAPRLLI FGASTRATGIPARFSG SGSGTGFTLTISLQS EDFAVYYCQQYDTWPF TFGPGTKVDFKRGGGG SGGGGSGGGGSGVQLV ESGGGVVQPGRLRLS CAASGFTFSSYGMHWV RQAPGKGLEWVAVISY DGS DKYYVDSVKGRFT ISRDN SKNRLYLQMN LRAEDTAVYYCARERY SGRDYWGQGLVTVSS AAALSNSIMYF SHFVP VFLPAKPTTTPAPRPP TPAPTIASQPLSLRPE ACRPAAGGAVHTRGLD FACDIYIWAPLAGTCG VLLLSLVITLYCNHRN RSKRSRLHSDYMNMT	236

10

20

30

40

50

【表 2 - 4 9】

<p> CACTGCCGTGTACTACTGCGCCCGCGAGA GATACAGCGGACGGGATTACTGGGGCCAG GGTACCCTCGTAACGGTGTCTCCGCTGC CGCCCTTAGCAACAGCATTATGTACTTTT CTCATTTTCGTGCCAGTCTTTCTCCAGCA AAGCCCACTACTACCCCGGCCCCAGGCC GCCTACTCCTGCCCCACTATCGCGTCTC AGCCTCTCTCCTTGCGGCCGAGGCCTGC CGGCCAGCCGCAGGGGGCGCCGTACATAC TCGGGGTTTGGATTTTCGCTTGCGACATAT ATATTTGGGCCCCCTCGCCGGCACATGT GGAGTGCTGCTCCTGAGTCTCGTTATAAC CCTCTATTGCAACCATAGAAACAGATCCA AAAGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTAC ATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCC CACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCAC CACCTAGAGATTTTCGCTGCCTATCGGAGC AGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGC ACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAAC TGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGG GAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAG AGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAAC CAAGACGAAAAAACCCCGAGGAGGTCTC TATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGC TGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAG GAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGAC GGTTTGTAACAGGGACTCAGCACTGCTAC GAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGC AAGCCCTGCCACCTAGG </p>		<p> PRRPGPTRKHYQPYAP PRDFAAYRSRVKFSRS ADAPAYQQGNQLYNE LNLGRREEYDVLDKRR GRDPEMGGKPRRKNPQ EGLYNELQKDKMAEAY SEIGMKGERRRGKGD GLYQGLSTATKDTYDA LHMQUALPPR </p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

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CARをコードし、ここで、CAR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

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 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 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 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ヌクレオチド配列を含む。

10

【0201】

II. 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（「THD」）ドメインを含む 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又はベクターのセットに関する。

【0202】

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、DNA ベクター、マウス白血病ウイルスベクター、SFV ベクター、プラスミド、RNA ベクター、アデノウイルスベクター、パキウイルスベクター、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、アデノウイルス随伴ベクター（AAV）、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

【0203】

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 pGAR であり、CTGACGCGCCCTGTAGCGGCGCATTAAGCGCGGCGGGTGTGGTGGTTACGCGCAGCGGTGACCGCTACACTTGCCAGCGCCCTAGCGCCCGCTCCTTTCTGCTTTCTTCCCTTCTCTTCTCGCCACGTTCGCGCGGCTTTCCCGTCAAGCTCTAAATCGGGGGCTCCCTTTAGGGTTCCGATTTAGTGCTTTACGGCACCTCGACCCCAAAAAAATTGATTAGGGTGAATGGTTTACGCTAGTGGGCCATCGCCCTGTGATAGACGGTTTTTCTGCCCCCTTTGACGTTTGGAAGTCCACGTTCTTTAATAGTGGACTCTTGTTCCAAACTGGGAACAACACTCAACCCCTATCTCTCGGTCTATTTCTTTTGAATTTATAAGGGATTTTGGCCGATTTCTGGCCCTATTTGGTTAAAAAATGAGCTGATTTTAACAAAAATTTAAACGCGGAATTTTAACAAAAATATTAAACGCTTACAAATTTGCCATTCTGCCATTTCAGGCTGCGCAACGTGTTGGGAAGGGCGATCGGTGCGGGCCTCTTCTGCTATTACGCCAGCTGGCGAAGGGGGATGTGCTGCAAGGCGATTAAAGTTGGGTAACGCCAGGGTTTCTCCAGTCAACGACGTTGTAAAAACGACGGCCAGTGAATTTGTAAATACGACTCACTATAGGGCGACCCGGGGATGGCGCGCCAGTAATCAATTACGGGGGTCAATTAGTTTCATAGCCCCATATATGGAGTTTCCGCGTTACATAACTTACGGTAATAATGGCCCCGCTGTGACCGCCCCAACGACCCCCGCCCATTTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCTCAATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGGTAACACTGCCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCAATATGCCAAGTACGCCCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAATA

30

40

50

ATGGGCCCGCCTGGGCATTATGCCCAGTACATGACCTTATGG
GACTTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCG
CTATTACCATGCTGATGCGGTTTTGGCAGTACATCAATGG
GCGTGGATAGCGGTTTTGACTCACGGGGATTTC CAAGTCTC
CACCCCATTTGACGTCAATGGGAGTTTTGTTTTGGCACCAAA
ATCAACGGGACTTTCCAAAATGTCGTAACAACCTCCGCCCC
ATTGACGCAAAATGGGCGGTAGGCGGTGACGGTGGGAGGTC
TATATAAGCAGAGCTGGTTTTAGTGAACCGGGGTCTCTCTG
GTTAGACCAGATCTGAGCCTGGGAGCTCTCTGGGCTAACTA
GGGAACCCACTGCTTAAGCCTCAATAAAGCTTGCCTTGAG
TGCTTCAAGTAGTGTGTGCCCGTCTGTGTGTGACTCTGG
TAACTAGAGATCCCTCAGACCCTTTTAGTCAGTGTGGAAA
ATCTCTAGCAGTGGCGCCCCGAACAGGGACTTGAAAGCGAA
AGGGAAACCAAGAGGAGCTCTCTCGACGCGAGGACTCGGCTT
GCTGAAGCGCGCACGGCAAGAGGGCGAGGGGCGGCGACTGG
TGAGTACGCCAAAAATTTTGACTAGCGGAGGGCTAGAAGGA
GAGAGATGGGTGCGAGAGCGTCAGTATTAAGCGGGGGAGA
ATTAGATCGCGATGGGAAAAAAATTCGGTTAAGGCCAGGGG
GAAAGAAAAAAATATAAATTA AAAACATATAGTATGGGCAAG
CAGGGAGCTAGAACGATTTCGCAGTTAATCCTGGGCTGTTA
GAAACATCAGAAAGGCTGTAGACAAATACTGGGACAGCTAC
AACCATCCCTTTCAGACAGGATCAGAAAGAACTTAGATCATT
ATATAATACAGTAGCAACCCTCTATTGTGTGCATCAAAGG
ATAGAGATAAAAAGACACCAAGGAAGCTTTAGACAAAGATAG
AGGAAGAGCAAAAACAAAAGTAAGACCACCGCACAGCAAGC
CGCCGCTGATCTTTCAGACCCTGGAGGAGGAGATATGAGGGA
CAATTGGAGAAGTGAATTATATAAATATAAAGTAGTAAAA
ATTGAACCATTAGGAGTAGCACCCACCAAGGCCAAAGAGAA
GAGTGGTGCAGAGAGAAAAAAGAGCAGTGGGAATAGGAGC
TTTGTTCTTGGGTTCTTGGGAGCAGCAGGAAGC ACTATG
GGCGCAGCGTCAATGACGCTGACGGTACAGGCCAGACAAT
TATTGTCTGGTATAGTGCAGCAGCAGAACAAATTTGCTGAG
GGCTATTGAGGCGCAACAGCATCTGTTGCAACTCACAGTC
TGGGGCATCAAGCAGCTCCAGGCCAAGAATCCTGGGCTGTGG
AAAGATACCTAAAGGATCAACAGCTCCTGGGGATTTTGGGG
TTGCTCTGGAAAACTCATTTGCAACCACTGCTGTGCCCTTGG
AATGCTAGTTGGAGTAATAAATCTCTGGAACAGATTTGGA
ATCACACGACCTGGATGGAGTGGGACAGAGAAATTAACAA
TTACACAAGCTTAATACACTCCTTAATTGAAGAATCGCAA
AACCAGCAAGAAAAAGAAATGAACAAGAATTATTGGAATTAG
ATAAATGGGCAAGTTTTGTGGAATTGGTTTTAACATAACAAA
TTGGCTGTGGTATATAAAAATTAATTCATAATGATAGTAGGA
GGCTTGGTAGGTTTTAAGAAATAGTTTTTTGCTGTACTTTCTA
TAGTGAATAGAGTTAGGCAGGGATATTTCACCATTTATCGTT
TCAGACCCACCTCCCAACCCCGAGGGGACCCGACAGGCCC
GAAGGAATAGAAAGAAAGAGGTGGAGAGAGAGACAGAGACA
GATCCATTTCGATTAGTGAACGGATCTCGACGGGTATCGGTT
AACTTTTAAAAAGAAAAAGGGGGGATTGGGGGGGTACAGTGCA
GGGGAAAGAAATAGTAGACATAATAGCAACAGACATACAAA
CTAAAGAAATTACAAAAACAAATTACAAAAATTCAAAAATTTT

10

20

30

40

50

A T C G C G A T C G C G G A A T G A A A G A C C C C A C C T G T A G G T T T G G
C A A G C T A G C T T A A G T A A C G C C A T T T T G C A A G G C A T G G A A A
A T A C A T A A C T G A G A A T A G A G A A G T T C A G A T C A A G G T T A G G
A A C A G A G A G A C A G C A G A A T A T G G G C C A A A C A G G A T A T C T G
T G G T A A G C A G T T C C T G C C C C G G C T C A G G G C C A A G A A C A G A
T G G T C C C C A G A T G C G G T C C C G C C C T C A G C A G T T T C T A G A G
A A C C A T C A G A T G T T T C C A G G G T G C C C C A A G G A C C T G A A A A
T G A C C C T G T G C C T T A T T T G A A C T A A C C A A T C A G T T C G C T T
C T C G C T T C T G T T C G C G C G C T T C T G C T C C C C G A G C T C A A T A
A A A G A G C C C C A C A A C C C C T C A C T C G G C G C G C C A G T C C T T C G
A A G T A G A T C T T T G T C G A T C C T A C C A T C C A C T C G A C A C A C C
C G C C A G C G G C C G C T G C C A A G C T T C C G A G C T C T C G A A T T A A
T T C A C G G T A C C C A C C A T G G C C T A G G G A G A C T A G T C G A A T C
G A T A T C A A C C T C T G G A T T A C A A A A T T T G T G A A A G A T T G A C
T G G T A T T C T T A A C T A T G T T G C T C C T T T T A C G C T A T G T G G A
T A C G C T G C T T T A A T G C C T T T G T A T C A T G C T A T T G C T T C C C
G T A T G G C T T T C A T T T T C T C C T C C T T G T A T A A A T C C T G G T T
G C T G T C T C T T T A T G A G G A G T T G T G G C C C G T T G T C A G G C A A
C G T G G C G T G G T G T G C A C T G T G T T T G C T G A C G C A A C C C C C A
C T G G T T G G G G C A T T G C C A C C A C C T G T C A G C T C C T T T C C G G
G A C T T T C G C T T T C C C C C T C C C T A T T G C C A C G G C G G A A C T C
A T C G C C G C C T G C C T T G C C C G C T G C T G G A C A G G G G C T C G G C
T G T T G G G C A C T G A C A A T T C C G T G G T G T T G T C G G G G A A G C T
G A C G T C C T T T T C A T G G C T G C T C G C C T G T G T T G C C A C C T G G
A T T C T G C G C G G G A C G T C C T T C T G C T A C G T C C C T T C G G C C C
T C A A T C C A G C G G A C C T T C C T T C C C G C G G C C T G C T G C C G G C
T C T G C G G C C T C T T C C G C G T C T T C G C C T T C G C C C T C A G A C G
A G T C G G A T C T C C C T T T G G G C C G C C T C C C C G C C T G G T T A A T
T A A A G T A C C T T T A A G A C C A A T G A C T T A C A A G G C A G C T G T A
G A T C T T A G C C A C T T T T T A A A A G A A A A G G G G G G A C T G G A A G
G G C G A A T T C A C T C C C A A C G A A G A C A A G A T C T G C T T T T T G C
T T G T A C T G G G T C T C T C T G G T T A G A C C A G A T C T G A G C C T G G
G A G C T C T C T G G C T A A C T A G G G A A C C C A C T G C T T A A G C C T C
A A T A A A G C T T G C C T T G A G T G C T T C A A G T A G T G T G T G C C C G
T C T G T T G T G T G A C T C T G G T A A C T A G A G A T C C C T C A G A C C C
T T T T A G T C A G T G T G G A A A A T C T C T A G C A G G C A T G C C A G A C
A T G A T A A G A T A C A T T G A T G A G T T T G G A C A A A C C A C A A C T A
G A A T G C A G T G A A A A A A A T G C T T T A T T T G T G A A A T T T G T G A
T G C T A T T G C T T T A T T T G T A A C C A T T A T A A G C T G C A A T A A A
C A A G T T A A C A A C A A C A A T T G C A T T C A T T T T A T G T T T C A G G
T T C A G G G G G A G G T G T G G G A G G T T T T T T G G C G C G C C A T C G T
C G A G G T T C C C T T T A G T G A G G G T T A A T T G C G A G C T T G G C G T
A A T C A T G G T C A T A G C T G T T T C C T G T G T G A A A T T G T T A T C C
G C T C A C A A T T C C A C A C A A C A T A C G A G C C G G A A G C A T A A A G
T G T A A A G C C T G G G G T G C C T A A T G A G T G A G C T A A C T C A C A T
T A A T T G C G T T G C G C T C A C T G C C C G C T T T C C A G T C G G G A A A
C C T G T C G T G C C A G C T G C A T T A A T G A A T C G G C C A A C G C G C G
G G G A G A G G C G G T T T G C G T A T T G G G C G C T C T T C C G C T T C C T
C G C T C A C T G A C T C G C T G C G C T C G G T C G T T C G G C T G C G G C G
A G C G G T A T C A G C T C A C T C A A A G G C G G T A A T A C G G T T A T C C

10

20

30

40

50

ACAGAATCAGGGGATAACGCGAGGAAAGAACATGTGAGCAA
AAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAAGGCCGCGTT
GCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCTGACGAGCAT
CACAAAAATCGACGCTCAAGTTCAGAGGTGGCGAAACCCGA

CAGGACTATAAAGATACCCAGGCGTTTTCCCCCTGGAAGCTC
CCTCGTGCCTCTCCTGTTCCGACCCCTGCCGCTTACCCGGA
TACCTGTCCGCTTTCTCCCTTTCGGGAAGCGTGGCGCTTT
CTCATAGCTCACGCTGTAGGTATCTCAGTTCGGTGTAGGT
CGTTCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCCGTT
CAGCCCCGACCGCTGCGCCTTATCCGGTAACCTATCGTCTTG
AGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTATCGCCACTGGCAGC
AGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGC
GGTGCTACAGAGTTCTTGAAAGTGGTGGCCTAACTACGGCT
ACACTAGAAGAACAAGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAA
GCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGTTGGTAGCTCTTGATCC
GGCAAAACAACCAACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTTTGTTT
GCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAAGGATCTCAAGA
AGATCCTTTGATCTTTTCTACGGGGTCTGACGCTCAGTGG
AACGAAAACTCACGTTAAGGGATTTTTGGTCATGAGATTAT
CAAAAAGGATCTTCACCTAGATCCTTTTAAATTA AAAATG
AAGTTTTTAATCAATCTAAAGTATATATGAGTAAACTTTGG
TCTGACAGTTACCAATGCTTAATCAGTGAGGCACCTATCT
CAGCGATCTGTCTATTTCTGTTTATCCATAGTTGCCTGACT
CCCCGTCGTGTAGATAACTACGATACGGGAGGGCTTACCA
TCTGGCCCCAGTGCTGCAATGATACCGCGAGACCCACGCT
CACCGGCTCCAGATTTATCAGCAATAAACCCAGCCAGCCGG
AAGGGCCGAGCGCAGAAGTGGTCCCTGCAACTTTATCCGCC
TCCATCCAGTCTATTAAATTGTTGCCGGGAAGCTAGAGTAA
GTAGTTCGCCAGTTAATAGTTTTCGCGCAACGTTGTTGCCAT
TGCTACAGGCATCGTGGTGTACGCTCGTCGTTTTGGTATG
GCTTCAATTCAGCTCCGGTTCCCAACGATCAAGGCAGTTA
CATGATCCCCCATGTTGTGCAAAAAAGCGGTTAGCTCCTT
CGGTCTCTCCGATCGTTGTGCAAGTAAGTTGGCCGCGAGTG
TTATCACTCATGGTTATGGCAGCACTGCATAATTCTCTTA
CTGTCAATGCCATCCGTAAAGATGCTTTTCTGTGACTGGTGA
GTACTCAACCAAGTCATTCTGAGAATAGTGTATGCGGCGA
CCGAGTTGCTCTTGCCCGGCGTCAATACGGGATAATAACCG
CGCCACATAGCAGAACTTTAAAGTGCTCATCATTTGGAAA
ACGTTCTTCGGGGCGAAAACTCTCAAGGATCTTACCGCTG
TTGAGATCCAGTTCGATGTAACCCACTCGTGCACCCAACT
GATCTTCAGCATCTTTTACTTTTACCAGCGTTTCTGGGTG
AGCAAAAACAGGAAGGCAAAAATGCCGCAAAAAAGGGAATA
AGGGCGACACGGAAATGTTGAATACTCATACTCTTCTTT
TTCAATATTATTGAAGCATTTATCAGGGTTATTGTCTCAT
GAGCGGATACATATTTGAATGTATTTAGAAAAATAAACAA
ATAGGGGTTCCGCGCACATTTCCCCGAAAAAGTGCCACのコー
ディング配列を有する。(配列番号252)

10

20

30

40

50

【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 largeTcDNA、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、TtRMPVIR、pMSCV-IRES-mCherry FP、pRetr oX 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リヤエ（Enterobacteriaceae：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 marcescens）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

30

【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/又はアフエ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、アフエ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 Cytomate（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

40

50

食塩水溶液に再懸濁する。特定の実施形態では、アフエ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単球の枯渇によってPBMC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、PBMC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、PBMC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、細胞表面抗原を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、PBMC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中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（APC）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CD3/CD28活性化因子/刺激因子システムである、Dynabeads（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PCT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、ドナー被験体は、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（「THD」）を含むCAR又はTCR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TCDを含むCAR又はTCR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TCDを含むCAR又はTCR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学的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、パイロジェンフリー（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、デポ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】

III. 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、CAR又はTCR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、CAR又はTCR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、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CAR若しくはTCR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CAR又はTCR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C A R又は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。

【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C A R又はT C Rを含み、ここで、C A R又はT C Rは、本開示に記載されるT H D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C A R又はT C Rを含み、該C A R又はT C Rが本明細書に記載されるT H D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、C A R若しくはT C R、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、C A R又はT C R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、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C A R又はT C Rを投与することを含む。別の実施形態では、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(e A C T (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C A R又はT C Rを発現するように操作され得る。特定の実施形態では、C A R T細胞又はT C R T細胞は患者に投与される。幾つかの実施形態では、C A R T細胞又はT C R 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、C A R T細胞又はT C R 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細胞は治療的有效量で投与され得る。例えば、T細胞の治療的有效量は、少なくとも約 10^4 個の細胞、少なくとも約 10^5 個の細胞、少なくとも約 10^6 個の細胞、少なくとも約 10^7 個の細胞、少なくとも約 10^8 個の細胞、少なくとも約 10^9 個の細胞、又は少なくとも約 10^{10} 個の細胞となり得る。別の実施形態では、T細胞の治療的有效量は、約 10^4 個の細胞、約 10^5 個の細胞、約 10^6 個の細胞、約 10^7 個の細胞、又は約 10^8 個の細胞である。特定の一実施形態では、C A R T細胞又はT C R T細胞の治療的有效量は、約 2×10^6 細胞/kg、約 3×10^6 細胞/kg、約 4×10^6 細胞/kg、約 5×10^6 細胞/kg、約 6×10^6 細胞/kg、約 7×10^6 細胞/kg、約 8×10^6 細胞/kg、約 9×10^6 細胞/kg、約 1×10^7 細胞/kg、約 2×10^7 細胞/kg、約 3×10^7 細胞/kg、約 4×10^7 細胞/kg、約 5×10^7 細胞/kg

40

50

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】

IV．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。

【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増多症 (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」)、芽球形形質細胞様樹状細胞新生物、パーキットリンパ腫、慢性リンパ球性白血病 (CLL)、慢性骨髄性白血病 (CML)、慢性骨髄白血病 (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ン性 グロブリン血症 (MGUS)、多発性骨髄腫、脊髄形成異常及び骨髄形成症候群 (MDS)、限定されないが急性骨髄白血病 (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 (Crow-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。

【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、癌は急性骨髄白血病である。

【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 ($200 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{日} \sim 2000 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{日}$) 及び指定される用量のフルダラビン ($20 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{日} \sim 900 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{日}$) 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、治療的有效量の操作されたT細胞の患者への投与の3日前に、約 $500 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{日}$ のシクロホスフ

10

20

30

40

50

アミド及び約 $60 \text{ mg} / \text{m}^2$ / 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（CAR又はTCR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CAR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、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（CYTOSAN（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ピボ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（triethylenethiophosphoramidate）、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（methyamelamines）；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（novembi chin）、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）、ウラシルマスタード等のナイトロジェンマスタード；
 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、プレオマイシン、カクチノマイシン、カリチアマイシン、カラピシン（carabycin）、カルミノマイシン、カルジオリピン、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、プテロブテリン、トリメトトレキセート等の葉酸類縁体；フルダラビン、6 - メルカプトプリン、チアミプリン（thiamiprine）、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、カルモフル、シタラビン、ジデオキシウリジン、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、マイトテイン、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；アセグラトン；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）；ビスアントレン；エダトラキサート（edatraxate）；デフォファミン（defofamine）；デメコルチン；ジアジコン；エルフォルミチン（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；モビダモール；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；PSK（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；ピンデシン；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトブロニトール；ミトラクトール；ピボプロマン；ガシトシン（gacytosine）；アラビノシッド（「Arac」）；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

L (商標)、Bristol-Myers Squibb) 及びドセタキセル (TAXOTERE (商標)、Rhône-Poulenc 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; メトトレキセート; シスプラチン及びカルボプラチン等の白金類縁体; ビンブラスチン; 白金; エトポシド (VP-16); イホスファミド; マイトマイシン C; ミトキサントロン; ピンクリスチン; 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; アミノプテリン; 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ン (DMFO); Targretin (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、オナプリストン、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、ピカルタミド、リュープ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))、ドキシソルビシン (ヒドロキシドキシソルビシン)、ピンクリスチン (Oncovin (商標)) 及びプ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。

10

20

【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。

30

【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))、オフアツムマブ (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、オフアツムマブ、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、パンデタニブ、アフアチニブ、ラバチニブ、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、パンデタニブ、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、コピメチニブ、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、アジボチド、デニロイキンジ

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モ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、プレソニド、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、メチルプレドニゾン、プレドニゾン、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、塩酸プロボ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、メチルプレドニゾン、プレドニゾン、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、シクロスポリン、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。

【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；インヒピン；アクチピン；血管内皮細胞増殖因子；インテグリン；トロノボポイエチン（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来のタンパク質、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。

【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

10

20

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察とは異なる場合は、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。

【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、600 U/ml)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、RN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で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、ficoll-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(300 IU/ml、Proleukin(商標)、Prometheus(商標) Therapeutics and Diagnostics)中、OKT3(50 ng/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、 2.5×10^7 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のキューベット(Harvard Apparatus BTX)において0.5 msに亘り400 V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。

【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Nalwa(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、Nalwa(図4A~図4F)、EoL1(図4G~図

10

20

30

40

50

4 L)、H L 6 0 (図 4 M ~ 図 4 R)、及び M V 4 ; 1 1 (図 4 S ~ 図 4 X) から得られる上清を、I F N (図 4 A、図 4 B、図 4 G、図 4 H、図 4 M、図 4 N、図 4 S 及び図 4 T)、I L - 2 (図 4 C、図 4 D、図 4 I、図 4 J、図 4 O、図 4 P、図 4 U 及び図 4 V)、及び T N F (図 4 E、図 4 F、図 4 K、図 4 L、図 4 Q、図 4 R、図 4 W 及び図 4 X) の産生について L u m i n e x (E M D M i l l i p o r e) によって分析した。

【 0 2 3 8 】

C D 3 陰性細胞による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 F L T 3 C A R T 細胞を 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) の標的細胞と、共培養から 1 6 時

10

【 0 2 3 9 】

実施例 2

種々の C A R 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ファクターを V i r a P o w e r L e n t i v i r a l P a c k a g i n g M i x (L i f e T e c h n o l o g i e s) 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、D N A 1 5 µ g と、O p t i M E M 培地 6 0 0 µ l 中のポリエチレンイミン 2 2 . 5 µ l (P o l y s c i e n c e s 、 1 m g / m l) とを混合することにより、トランスフ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 2 9 3 T 細胞 (A T C C) をトリプシン処理し、計数し、トランスフェクションミックスを含む T 7 5 フラスコに合計 1 0 × 1 0 ⁶ 個の細胞を播種した。トランスフェクションから 3 日後、上清を収集し、0 . 4 5 µ m フィルターで濾過し、使用まで - 8 0 にて保管した。製造業者の使用説明書の通り、f i c o l l - p a q u e 密度遠心分離を使用して健康なドナーのロイコパック (H e m a c a r e) から P B M C を単離した。R 1 0 培地 + I L - 2 (3 0 0 I U / m l 、 P R O L E U K I N (商標)、P R O M E T H E U S (商標) T h e r a p e u t i c s a n d D i a g n o s t i c s) 中、O K T 3 (5 0 n g / m l 、 M i l t e n y i B i o t e c) を使用して P B M C を刺激した。刺激から 4 8 時間後、M O I = 1 0 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 × 1 0 ⁶ 個細胞 / m l ~ 2 . 0 × 1 0 ⁶ 個細胞 / m l で維持した。C A R 発現を調べるため、4 にて 3 0 分間、染色バッファー (B D P h a r m i n g e n) 中、F L T - 3 - H I S (S i n o B i o l o g i c a l I n c .) 又はビオチン化

20

30

【 0 2 4 0 】

1 0 E 3、8 B 5、又は 1 1 F 1 1 の結合分子、及び完全ヒンジドメイン (「 C H D 」)、短縮ヒンジドメイン (「 T H D 」)、及び C D 8 ヒンジ領域から選択されるヒンジ領域を含む、抗 F L T 3 C A R 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、R 1 0 培地中 1 : 1 の E : T 比で標的細胞と共培養した。共培養から 1 6 時間後、上清を I F N (図 7 A 及び図 7 B)、T N F (図 7 C 及び図 7 D) 及び I L - 2 (図 7 E 及び図 7 F) の産生について L u m i n e x (E M D M i l l i p o r e) によって分析した。

40

【 0 2 4 1 】

標的細胞の生存率を、C D 3 陰性細胞による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評価した。N a m a l w a (図 8 A)、E o L 1 (図 8 B)、M V 4 ; 1 1 (図 8 C) 及び H L 6 0 (図 8 D) の標的細胞と共培養した、レンチウイルスで形質導入された C A R 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。

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 希釈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 1 0 A ~ 図 1 0 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 2 0 0 μ l 中の 6×10^6 個の T 細胞 (約 5 0 % 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 1 0 E ~ 図 1 0 G) 。対照 (モック) 、又は 1 0 E 3 - C H D (図 1 0 H) 、1 0 E 3 - T H D (図 1 0 I) 若しくは 8 B 5 - T H D (図 1 0 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。

【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 1 1 A ~ 図 1 1 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 (S i g m a ; 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 1 2 A) 、I F N (図 1 2 B) 及び T N F (図 1 2 C) の産生について L u m i n e x (E M D M i l l i p o r e) により上清を分析した。

【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 1 3 A) 、M V 4 ; 1 1 (図 1 3 B) 、E o L - 1 (図 1 3 C) 、H L - 6 0 (図 1 3 D) 、又は U 9 3 7 (図 1 3 E) の標的細胞と共培養した。予想通り、抗 C L L - 1 C A R T 細胞と共培養した 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 1 3 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 1 3 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 1 3 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 1 3 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 1 3 E) 。

【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

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N a m a l w a、U937、HL-60、E o L-1、K G 1 a及びM V 4; 11の標的細胞と共培養した。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N a m a l w a、HL-60又はM V A; 11細胞とのエフェクター10E3__T H D C A R T細胞及び24C1__L H__T H D C A R T細胞の共培養物における、サイトカインI F N (図14A)、I L-2(図14B)、及びT N F (図14C)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。

【0247】

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__L H__T H D C A R T細胞をN a m a l w a、U937、HL-60、E o L-1、K G 1 a、又はM V 4; 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__L H__T H D C A R T細胞とのN a m a l w a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N a m a l w a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、M V 4; 11(図15B)又はHL-60(図15C)のいずれかの標的細胞と共培養したC1__24C1__L H__T H D C A R 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(「T H D」)を含む抗B C M A C A Rコンストラクトで形質導入されたC A R 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、E o L-1(Sigma; B C M A陰性)、N C I-H929(Molecular Imaging; B C M A陽性)及びM M 1 S(Molecular Imaging; B C M A陽性)を含んだ。共培養の16時間後、サイトカインI F N (図16A及び図16B)、T N F (図16C及び図16D)及びI L-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、L u m i n e x (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B C M A C A R T細胞に対するN C I-H929及びM M 1 Sの標的細胞共培養物の上清中、I F N (図16A及び図16B)、T N F (図16C及び図16D)及びI L-2(図16E及び図16F)が観察されたが、I R陰性対照T細胞に対するバックグラウンド上でのE o L-1標的細胞共培養物の上清中においてのみ(図16A)、I F N (図16A及び図16B)、T N F (図16C及び図16D)及びI L-2(図16E及び図16F)が観察された。

【0249】

標的細胞の生存率を、C D 3陰性細胞の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評価した。抗B C M A C A R 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、E o L-1(図17A及び図17B)、N C I-H929(図17C及び図17D)又はM M 1 S(図17E及び図17F)の標的細胞と共培養した。抗B C M A C A R T細胞については、細胞溶解活性は、いかなる期間でもE o L-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B C M A C A R T細胞、及びN C I-H929又はM M 1 Sの標的細胞の共培養は、各々の抗B C M A C A R 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E o L-1、N C I-H929、又はM M 1 Sの標的細胞との共培養に先立って、抗B C M A C A R 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(C F S E)で標識化した。5日後、T細胞増殖を、C F S E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CFx96 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10 μMの組み換えCAR ECDタンパク質及び5 x 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50 mMのNaClを含む又は含まないPBS中で行った。

【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。

10

20

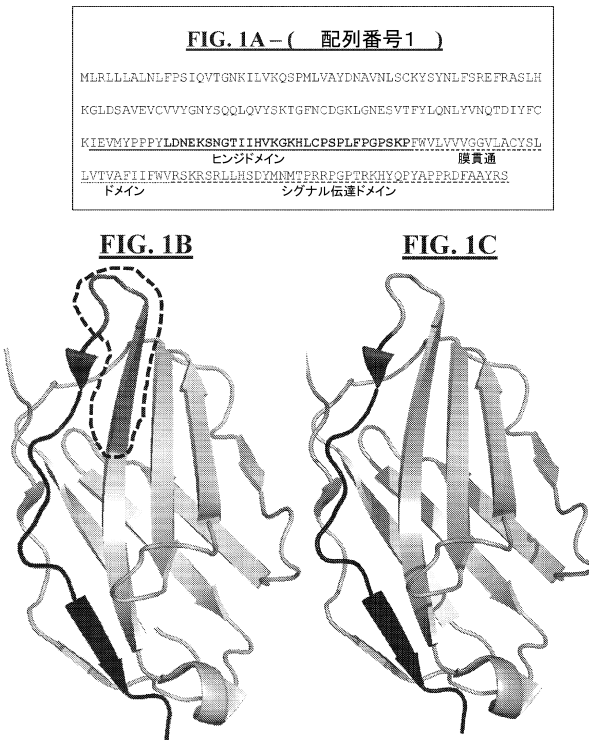
30

40

50

【図面】

【図 1】



【図 2 - 1】

FIG. 2A - 抗CLL-1結合分子

	FR1	CDR1	FR2	CDR2
24C1_VH	QVQLQESGGFLVHPESSTLSLTCTVSSGSISS--YVWSMTQPPKQKLEWIGYVYSGS-T			
24C8_VH	QVQLQESGGFLVHPESSTLSLTCTVSSGSISSGHHYWSMTQPPKQKLEWIGYVYSGS-T			
20C5.1_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSSYTLT--EISNHWVRQAPGKLEWVGSDPEDSGST			
20C5.2_VH	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTTSS--YSSHWVRQAPGKLEWYAVSYDGSSEK			
	***** : * : : * : : : * : : : *			
	FR3	CDR3	FR4	
24C1_VH	NNFSLKSRVTVISVDTSKNQPSLKLSSVTAADTAVYVCGLVYGGGDCYSGGDSWQSGSTL			
24C8_VH	HNPFSLKSRVTVISVDTSKNQPSLKLSSVTAADTAVYVCGLVYGGGDCYSGGDSWQSGSTL			
20C5.1_VH	IYAQKPGQGVTVTSDSTCTAYMELSSLSRSEDATVYVCATDSRGIG--WELFDNHWQCTL			
20C5.2_VH	YVDSVKSRPTTISPDNSKNRLYLQNSLRAEDTAVYVCARERYSG-----RDHWQSTL			
	* .. : * . * : : * : * : : : : * : : : * : : : *			
	FR4			
24C1_VH	VTVSS			
24C8_VH	VTVSS			
20C5.1_VH	VTVSS			
20C5.2_VH	VTVSS			

FIG. 2B

	配列番号			
	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 - 2】

FIG. 2C - 抗CLL-1結合分子

	FR1	CDR1	FR2	CDR2	FR3
24C1_VL	DIQLTQSPSSLSASVGDVRSFTCAASQDINNFLNMYQQKPGKAPKLLIDASNLETVPS				
24C8_VL	DIQLTQSPSSLSASVGDVRSFTCAASQDINNFLNMYQQKPGKAPKLLIDASNLETVPS				
20C5.1_VL	DIQMTQSPSSLSASVGDVRSFTCAASQSISSILNMYQQKPGKAPKLLISGASLKSIVPS				
20C5.2_VL	EIVMTQSPATLSPGGERATLSCAASQSVSSLLNMYQQKPGQAPKLLIHSASTRASIP				
	: * : ***** : * : * : : : * : : : : * : : : * : : : *				
	FR3	CDR3	FR4		
24C1_VL	RFSGSGSGTDFTFTISSLPQEDIAITYCQQYGNLFPTSGGGTKVEIKR				
24C8_VL	RFSGSGSGTDFTFTISSLPQEDIAITYCQQYGNLFPTSGGGTKVEIKR				
20C5.1_VL	RFSGSGSGTDFTFTISSLPQEDIAITYCQQYSYTFITSGGTRLEIKR				
20C5.2_VL	RFSGSGSGTGFTLTITSSLSQSEDAVYICQQYDTWTFITSGPGTKVDFKR				
	***** : * : * : : * : * : : * : * : : * : * : : * : * : *				

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
20C5.2_VL	132	108	112	116

【図 2 - 3】

FIG. 2E - 抗BCMA結合分子

	FR1	CDR1	FR2	CDR2
FS-21495_VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG--FTFSSAMSVVRQAPGKLEWYATISGSGST			
PC-21497_VH	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASG--FTFSSAMSVVRQAPGKLEWYATISGSGST			
AJ-21508_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSS--YTTSYMHVVRQAPGKLEWIGYVYSGS-T			
NM-21517_VH	QVQLQESGGFLVHPESSTLSLTCTVSSGSISSSYVWSMTQPPKQKLEWIGYVYSGS-T			
TS-21522_VH	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASG--FTFSSAMSVVRQAPGKLEWYATISGSGST			
RY-21527_VH	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASG--FTFSSAMSVVRQAPGKLEWYATISGSGST			
PP-21528_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSS--GTFSSAMSVVRQAPGKLEWIGYVYSGS-T			
RD-21530_VH	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASG--FTFSSAMSVVRQAPGKLEWYATISGSGST			
	: : : * : * : : : * : : : : : * : : : : * : : : : * : : *			
	CDR2	FR3	CDR3	
FS-21495_VH	YYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQNSLRAEDTAVYYCAR--RNT-----GAVFDHWQ			
PC-21497_VH	YYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQNSLRAEDTAVYYCAR--RNT-----GAVFDHWQ			
AJ-21508_VH	YSAQKPGQGRVIMTRDTSTSTVYELSSLSRAEDTAVYYCAR-----ESWPMVHWQ			
NM-21517_VH	YVNSLKSRYTISVDTSKNQPSLKLSSVTAADTAVYYCARGRGYATS-----LAFDHWQ			
TS-21522_VH	YYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQNSLRAEDTAVYYCAR-----HLFDHWQ			
RY-21527_VH	YYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQNSLRAEDTAVYYCARDFWSGSP-----HLFDHWQ			
PP-21528_VH	NYAQKPGQGRVITITADESTSTAYMELSSLSRAEDTAVYYCARTEYSSSIHHYVGMVHWQ			
RD-21530_VH	YYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQNSLRAEDTAVYYCARVGLQSEFFY-----DYGMVHWQ			
	* .. : * : * : : * : : : : : * : : : : * : : : : * : *			
	FR4			
FS-21495_VH	GTMVTVSS			
PC-21497_VH	GTMVTVSS			
AJ-21508_VH	GTMVTVSS			
NM-21517_VH	GTMVTVSS			
TS-21522_VH	GTMVTVSS			
RY-21527_VH	GTMVTVSS			
PP-21528_VH	GTMVTVSS			
RD-21530_VH	GTMVTVSS			

FIG. 2F

	配列番号			
	VH	CDR1	CDR2	CDR3
FS-21495_VH	77	13	21	29
PC-21497_VH	76	14	22	30
AJ-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
RD-21530_VH	84	20	28	36

10

20

30

40

50

【図 2 - 4】

FIG. 2G — 抗BCMA結合分子

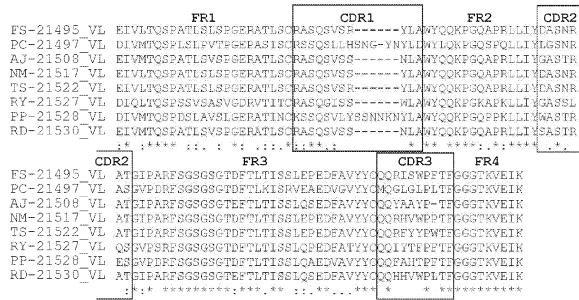
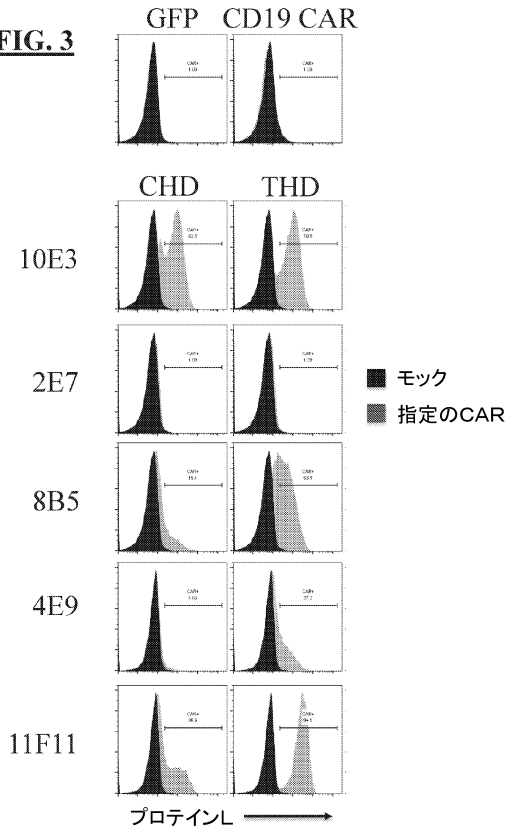


FIG. 2H

	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



【図 4 - 1】

FIG. 4A

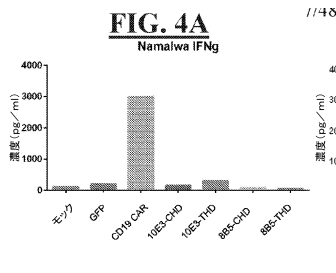
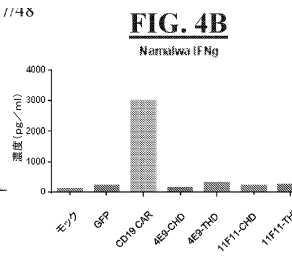


FIG. 4B



【図 4 - 2】

FIG. 4G

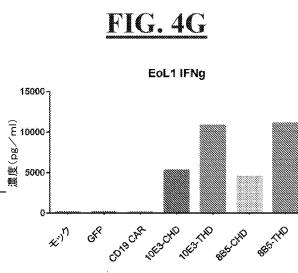


FIG. 4H

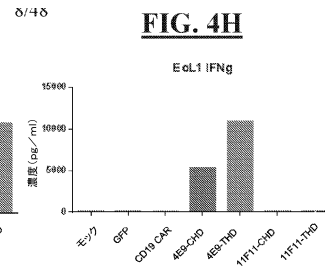


FIG. 4C

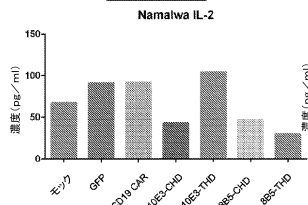


FIG. 4D

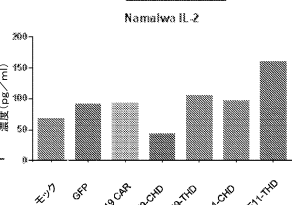


FIG. 4I

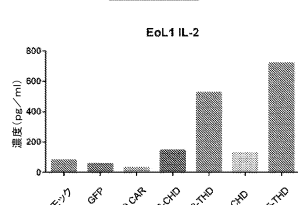


FIG. 4J

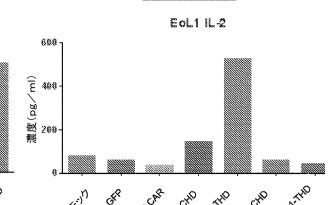


FIG. 4E

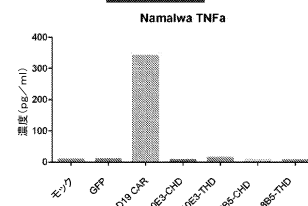


FIG. 4F

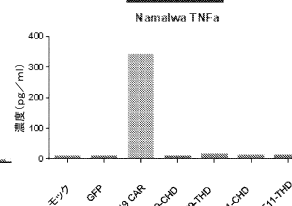


FIG. 4K

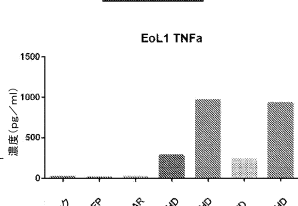
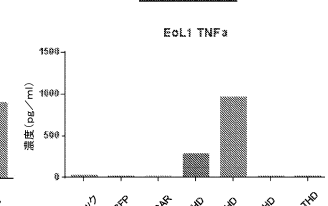


FIG. 4L



10

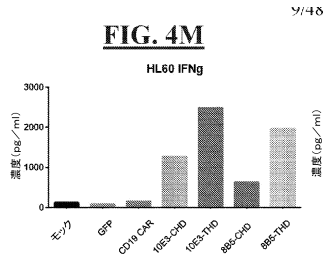
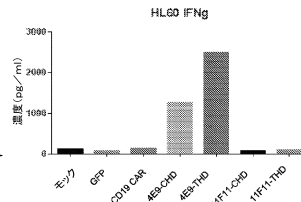
20

30

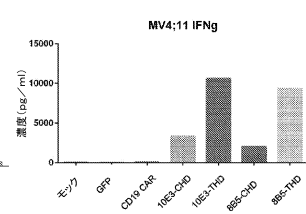
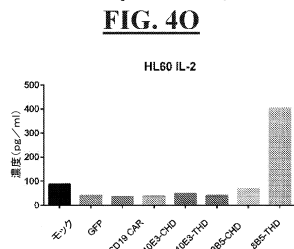
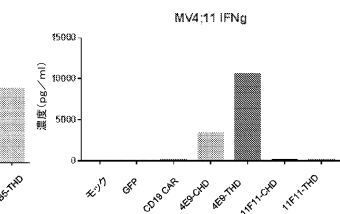
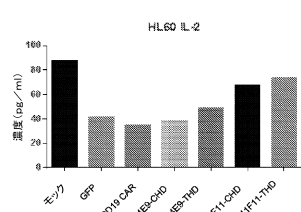
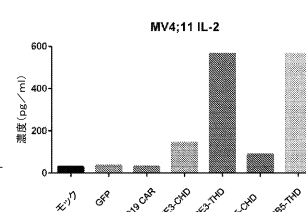
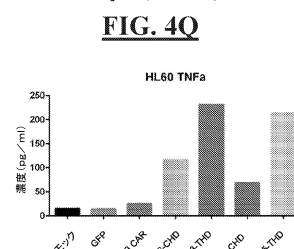
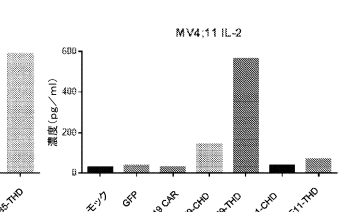
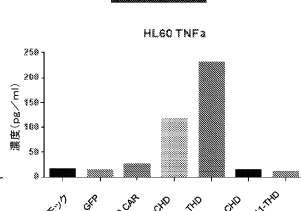
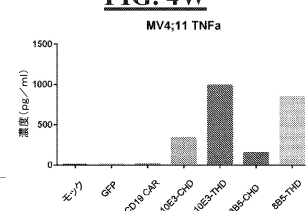
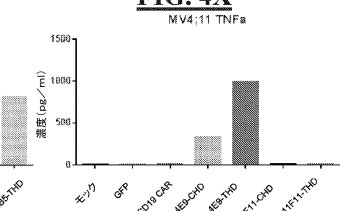
40

50

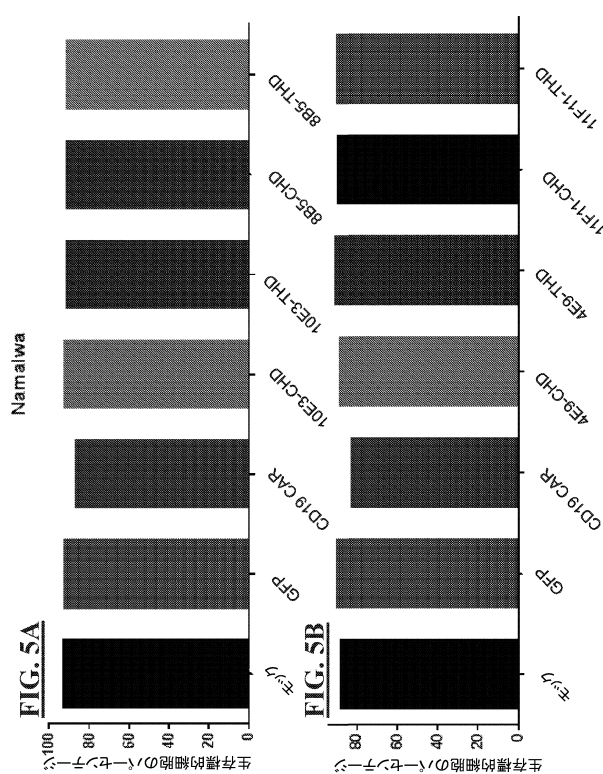
【図 4 - 3】

**FIG. 4N**

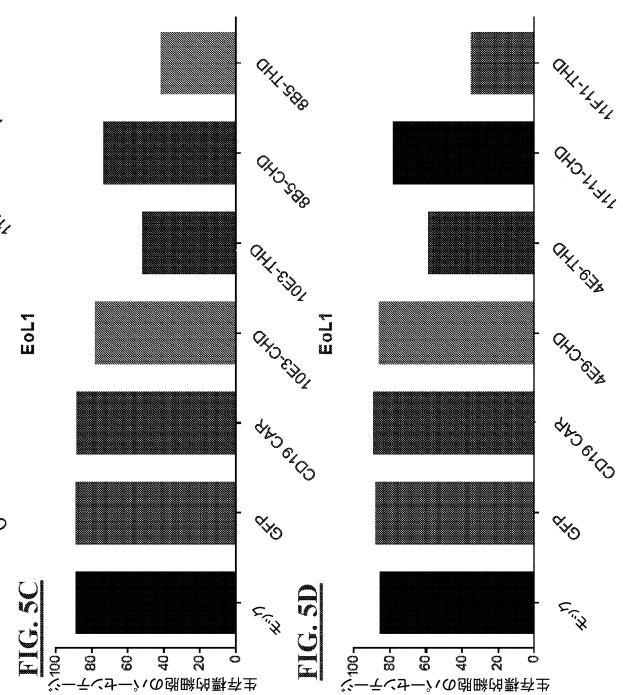
【図 4 - 4】

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

【図 5 - 1】



【図 5 - 2】



10

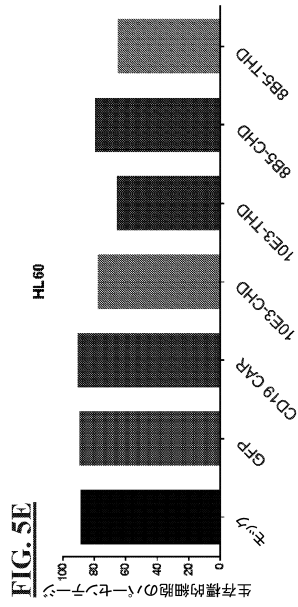
20

30

40

50

【図 5 - 3】



【図 5 - 4】

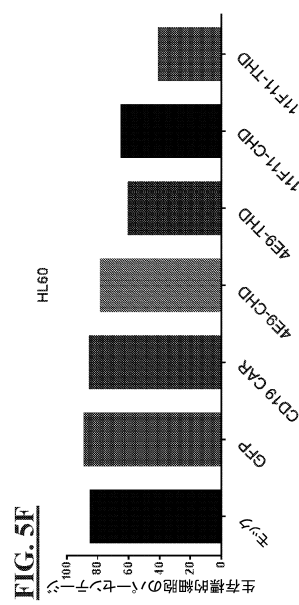


FIG. 5G

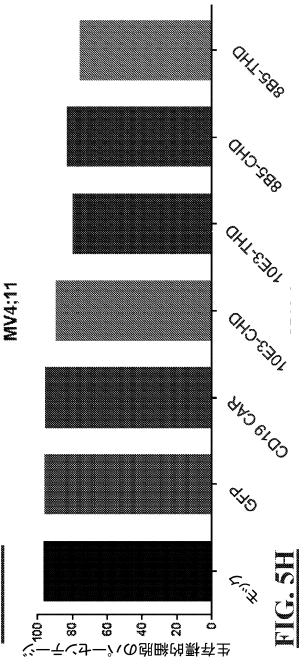
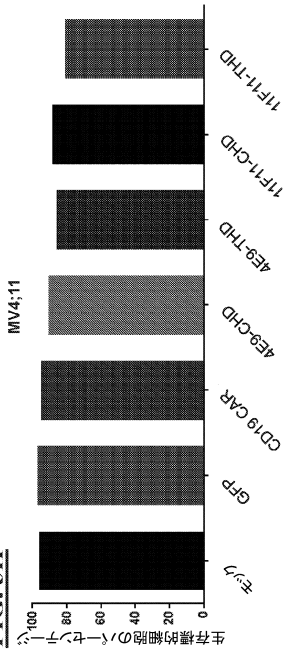


FIG. 5H



【図 6】

FIG. 6A

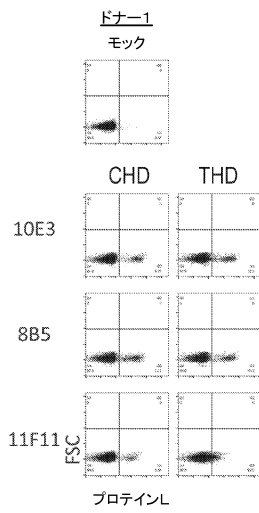
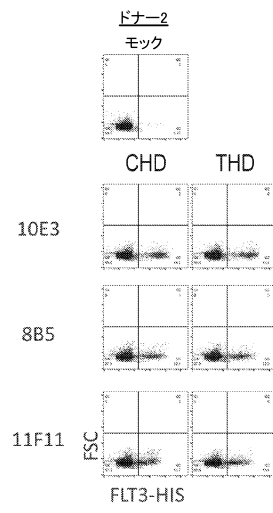
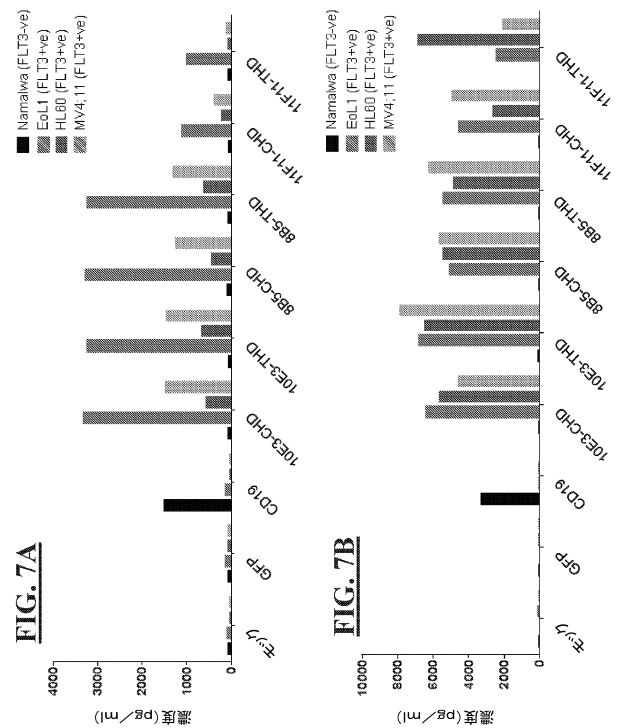


FIG. 6B



【図 7 - 1】



10

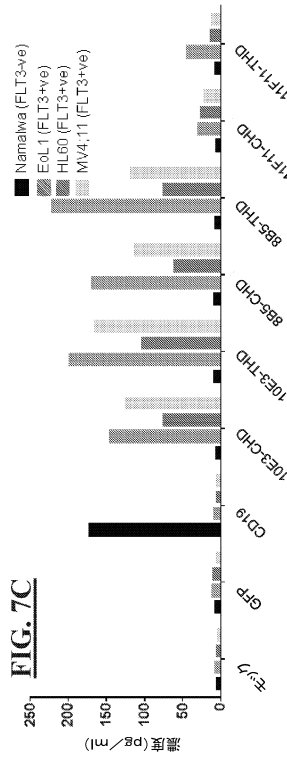
20

30

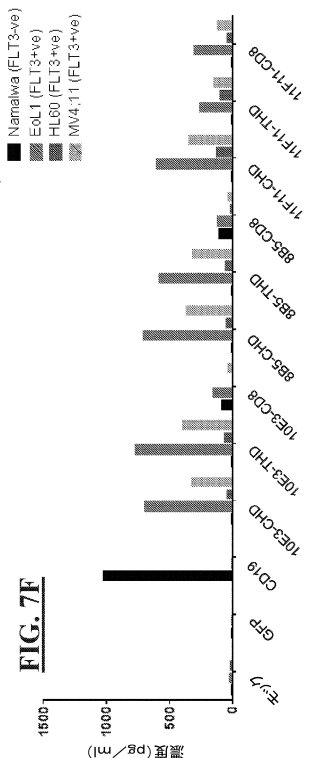
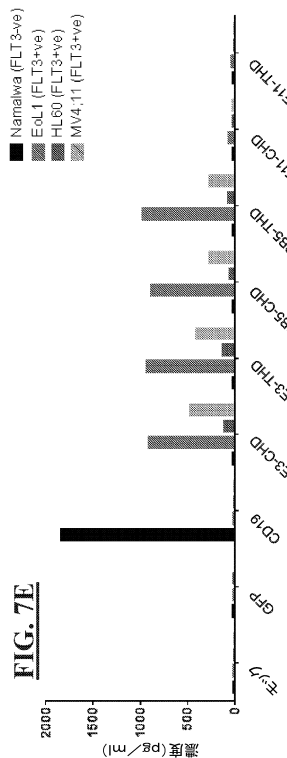
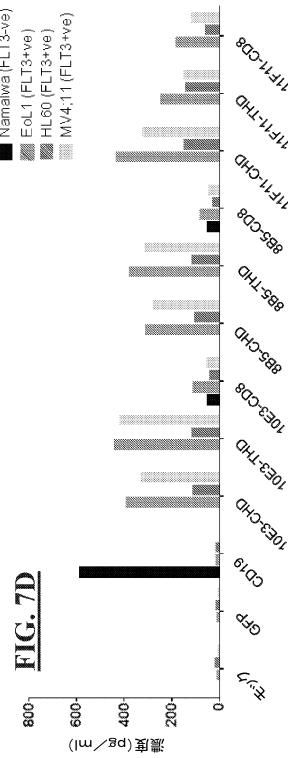
40

50

【図 7 - 2】

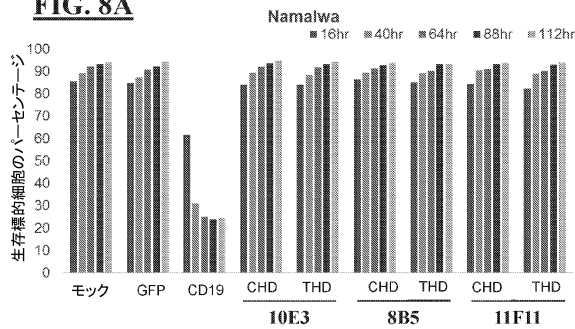


【図 7 - 3】



【図 8 - 1】

FIG. 8A



【図 8 - 2】

FIG. 8C

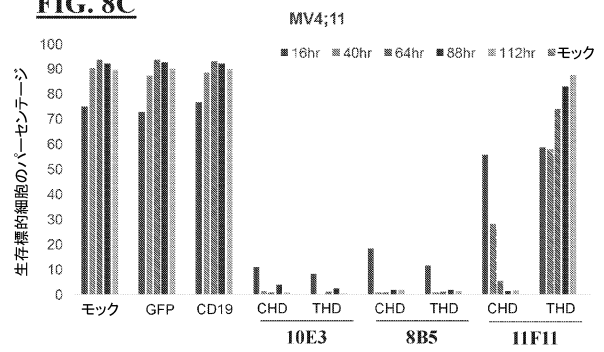


FIG. 8B

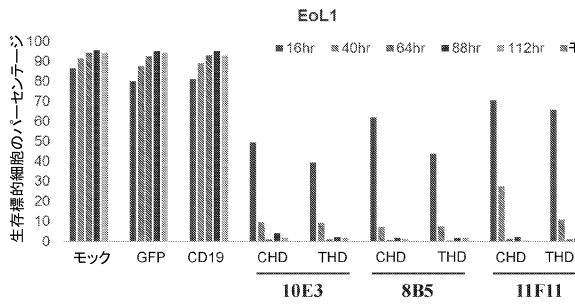
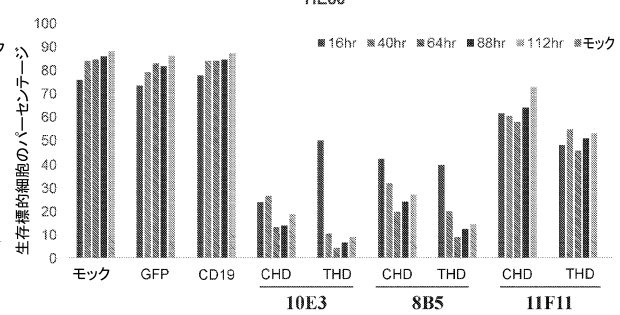


FIG. 8D



10

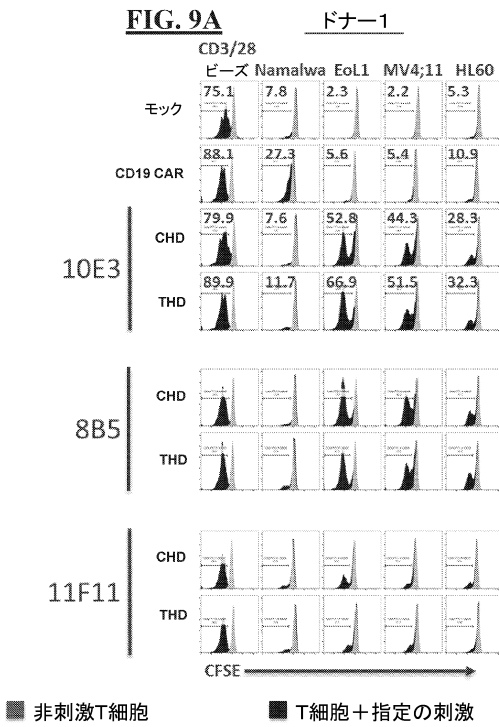
20

30

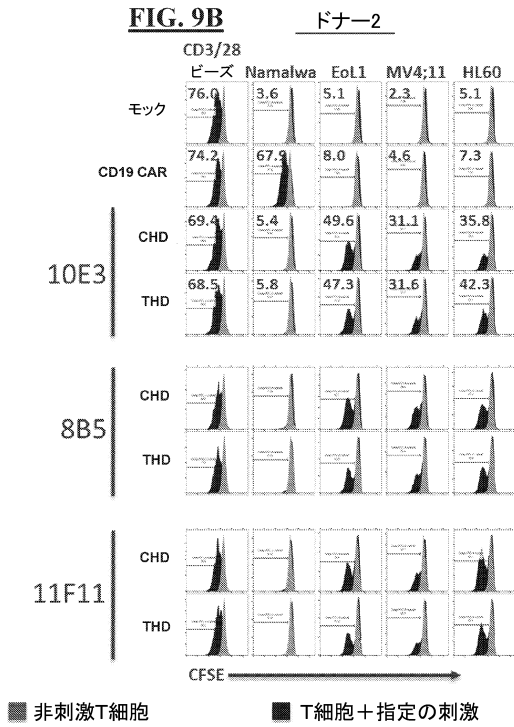
40

50

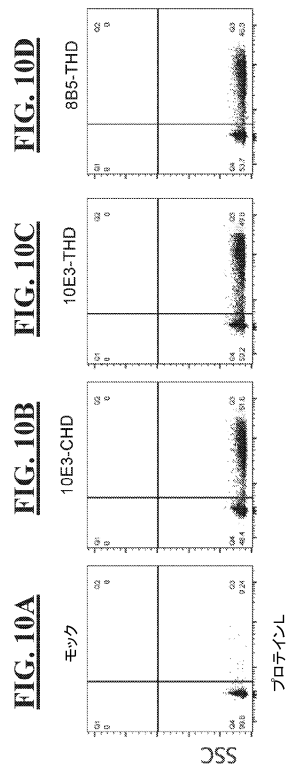
【図 9 - 1】



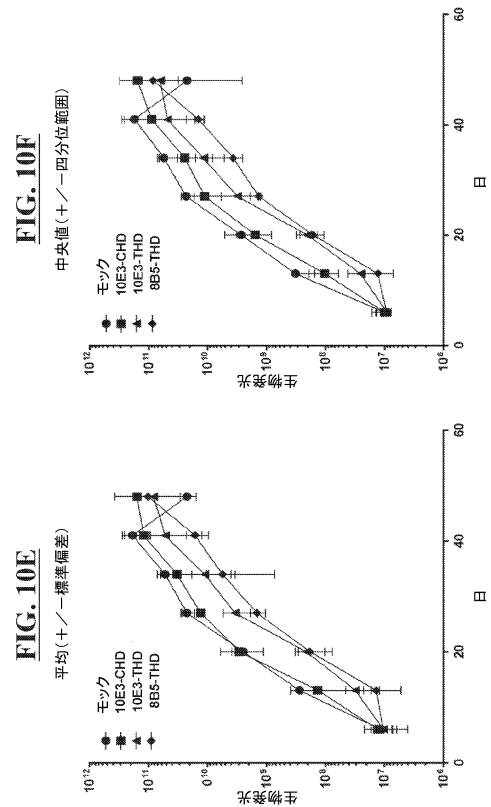
【図 9 - 2】



【図 10 - 1】



【図 10 - 2】



10

20

30

40

50

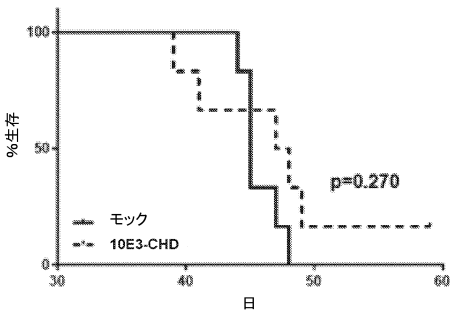
【 図 1 0 - 3 】

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	0.959
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

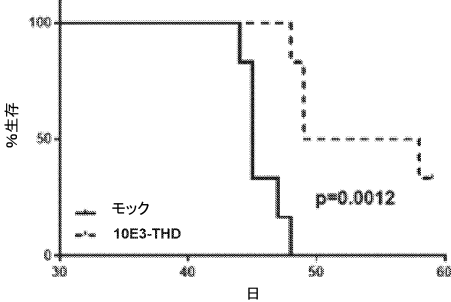
【 図 1 0 - 4 】

FIG. 10H



10

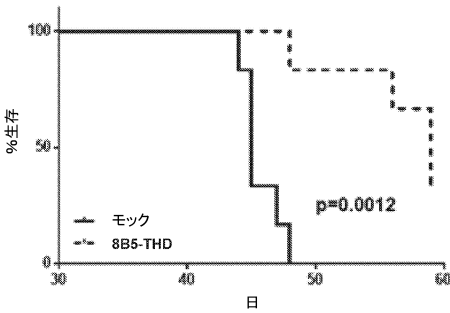
FIG. 10I



20

【 図 1 0 - 5 】

FIG. 10J



【 図 1 1 】

FIG. 11A

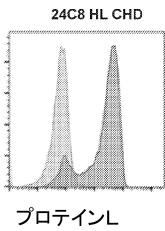
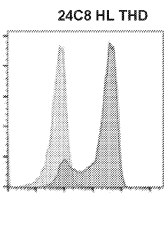
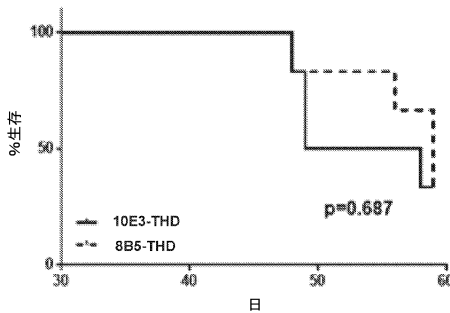


FIG. 11B



30

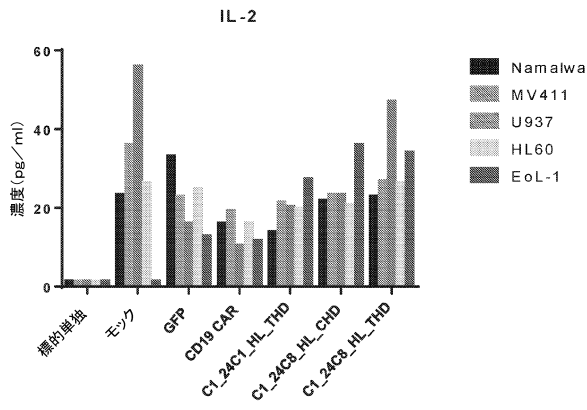
FIG. 10K



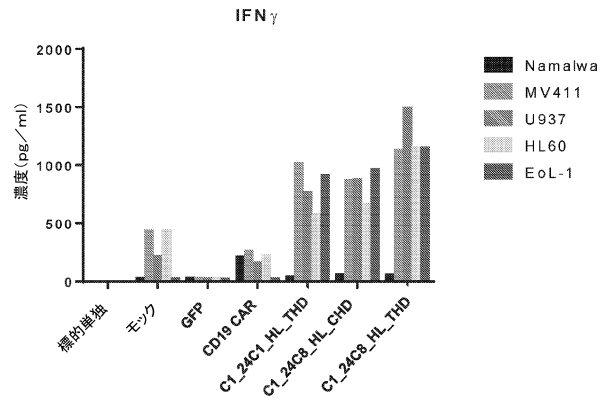
40

50

【図 12 - 1】

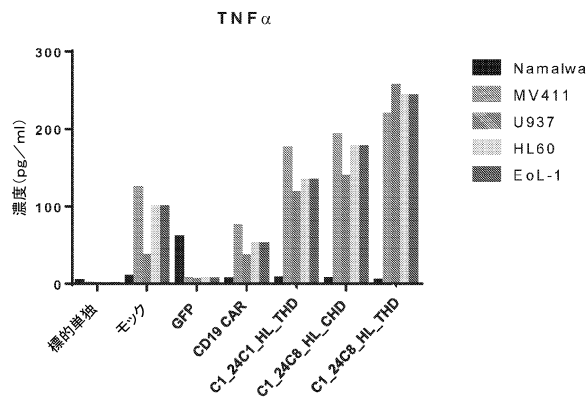
FIG. 12A

【図 12 - 2】

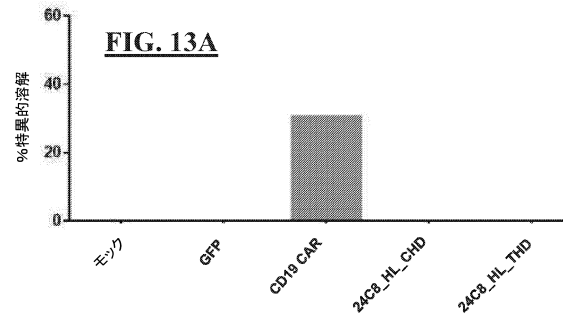
FIG. 12B

10

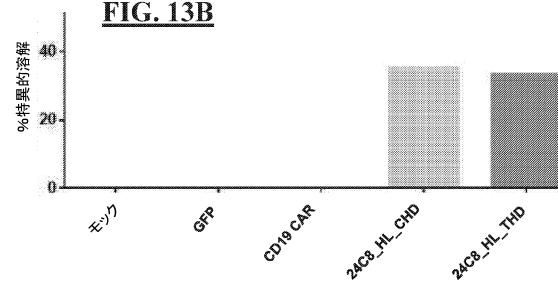
【図 12 - 3】

FIG. 12C

【図 13 - 1】

FIG. 13A

20

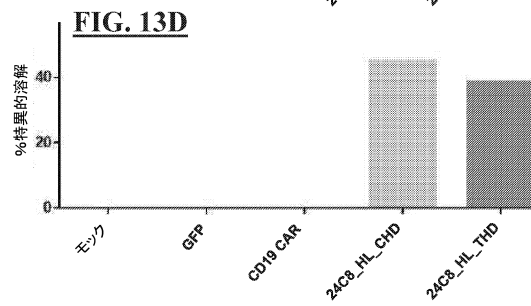
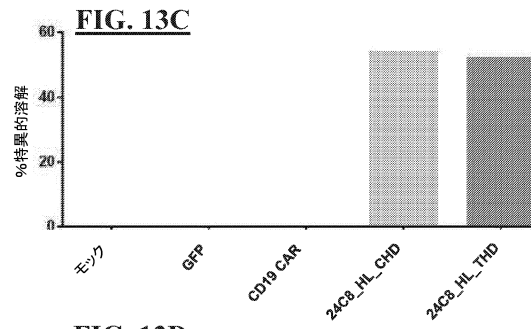
FIG. 13B

30

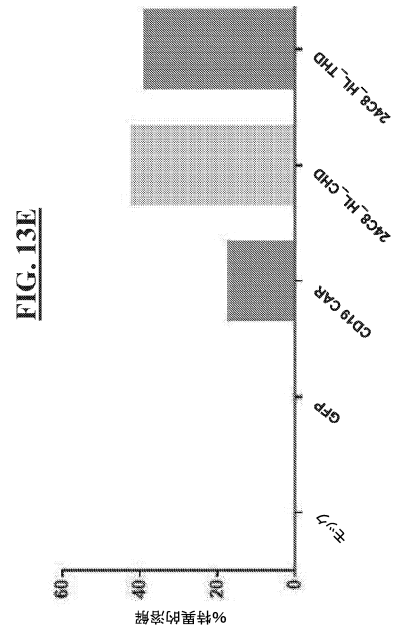
40

50

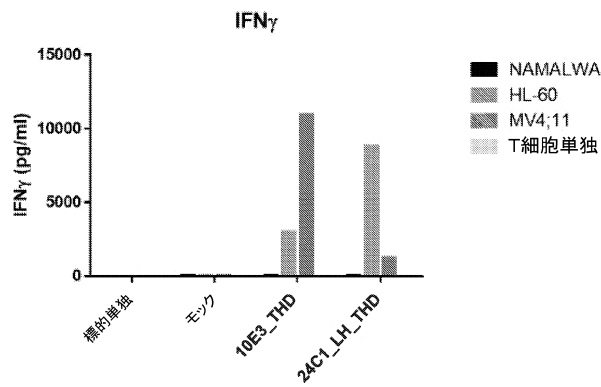
【図 13 - 2】



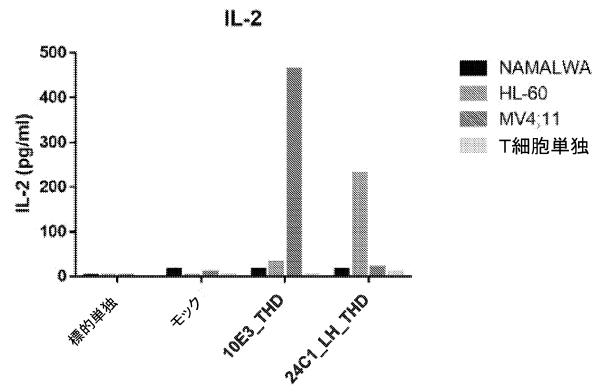
【図 13 - 3】



【図 14 - 1】

FIG. 14A

【図 14 - 2】

FIG. 14B

10

20

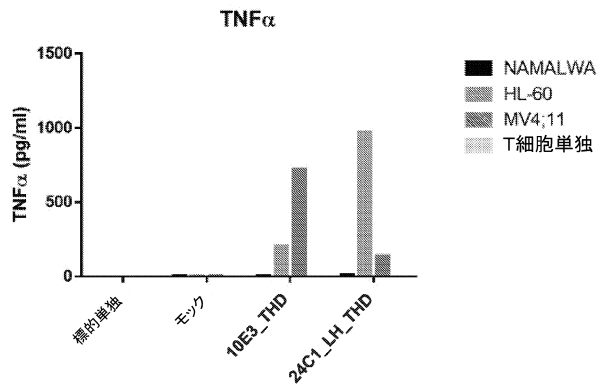
30

40

50

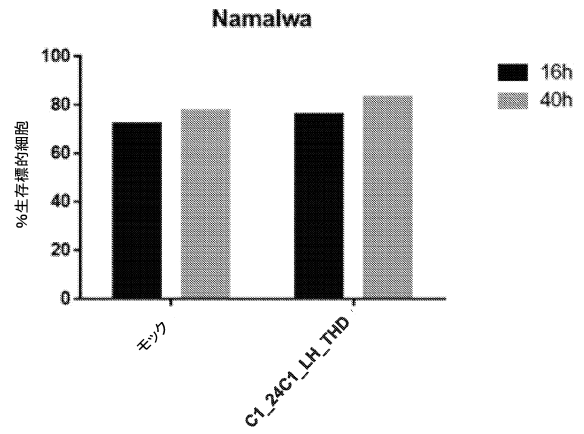
【図 14 - 3】

FIG. 14C



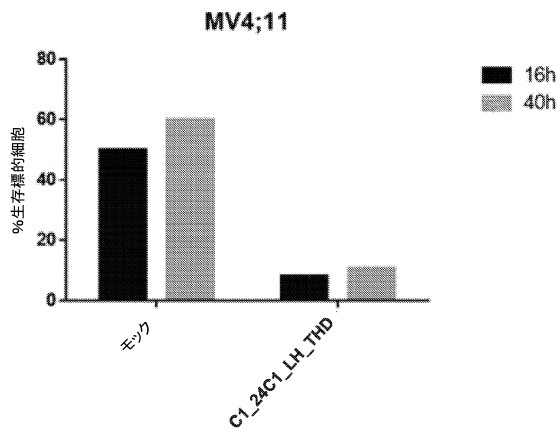
【図 15 - 1】

FIG. 15A



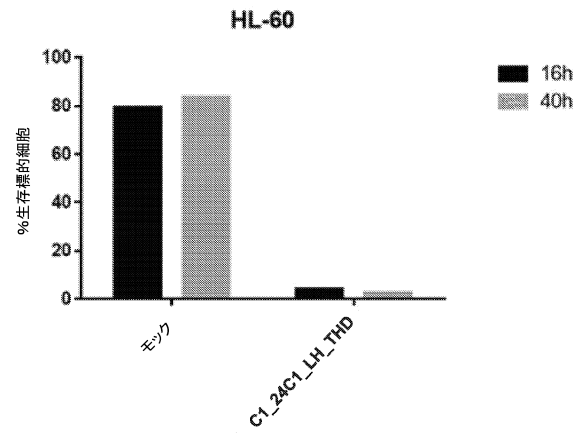
【図 15 - 2】

FIG. 15B



【図 15 - 3】

FIG. 15C



10

20

30

40

50

【図 16 - 1】

FIG. 16A

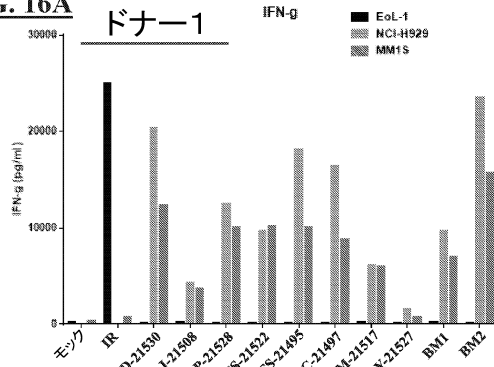
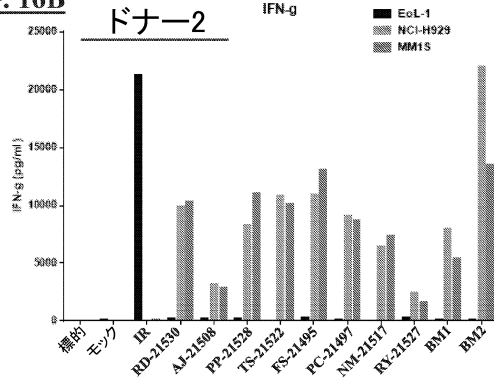


FIG. 16B



【図 16 - 2】

FIG. 16C

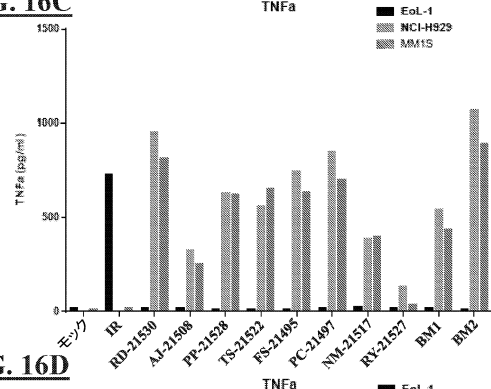
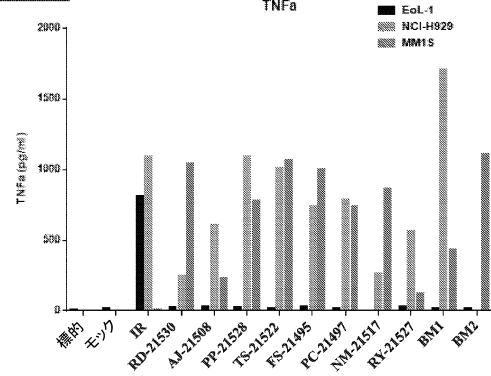


FIG. 16D



【図 16 - 3】

FIG. 16E

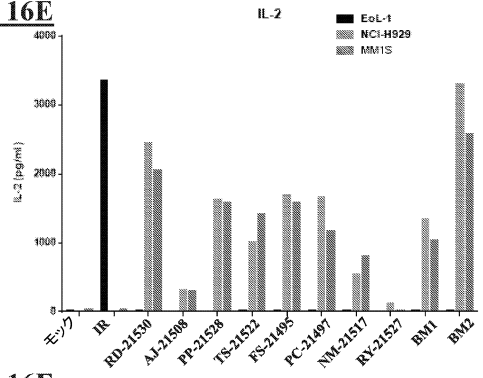
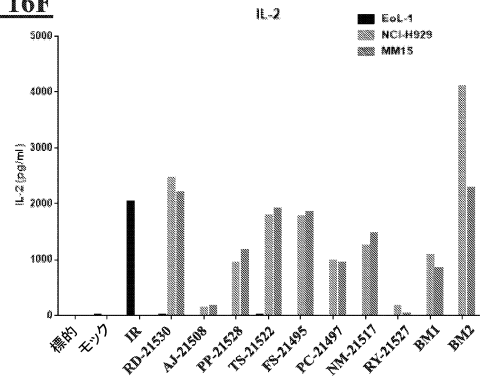


FIG. 16F



【図 17 - 1】

FIG. 17A

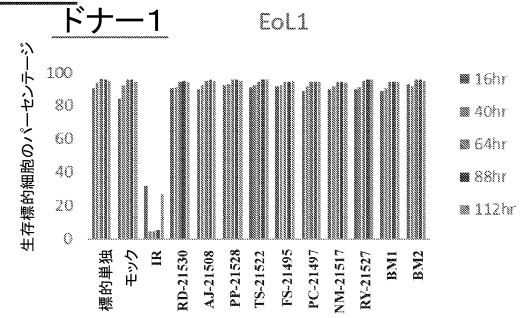
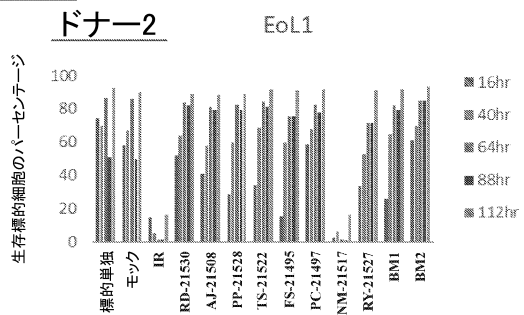


FIG. 17B



10

20

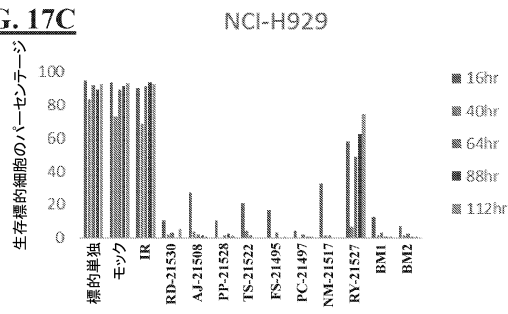
30

40

50

【図 17 - 2】

FIG. 17C



【図 17 - 3】

FIG. 17E

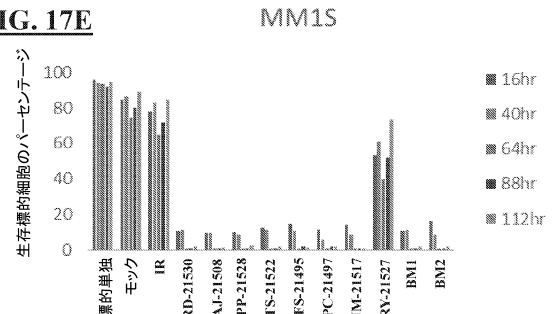


FIG. 17D

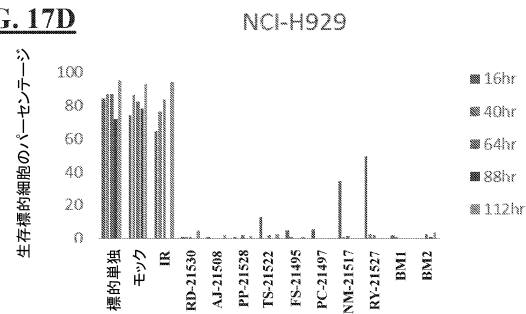
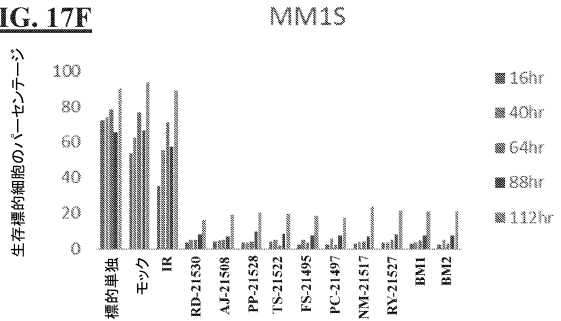


FIG. 17F



【図 18】

FIG. 18A

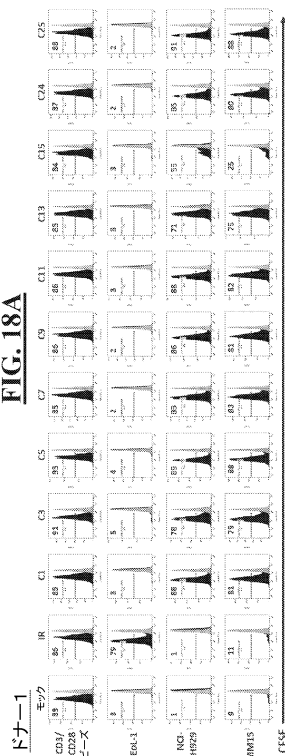
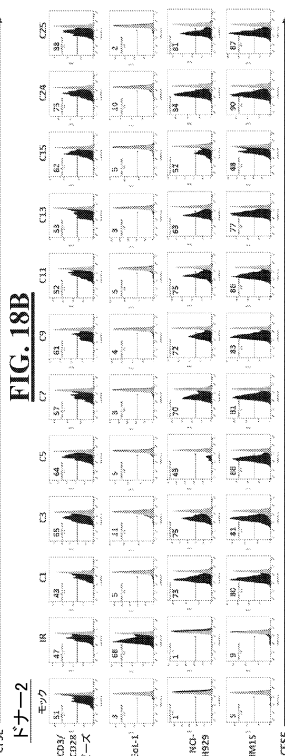


FIG. 18B



【図 19】

FIG. 19A

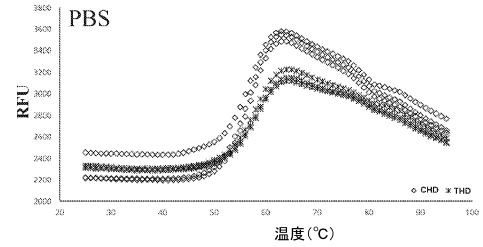
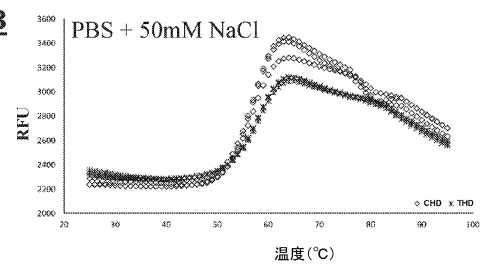


FIG. 19B



10

20

30

40

50

【 図 20 】

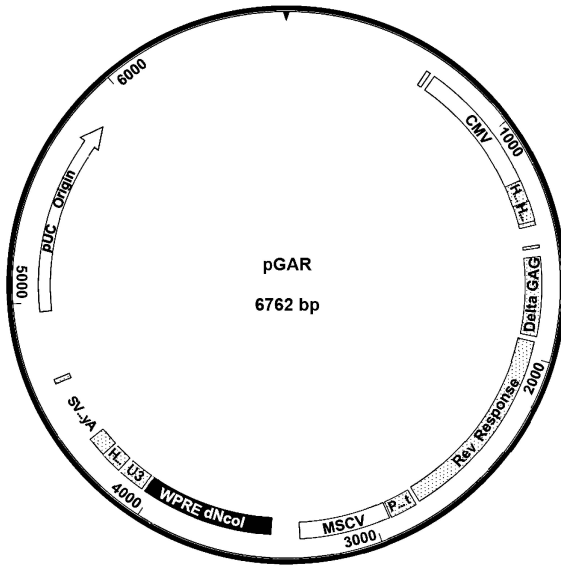


FIG. 20

【 配列表 】

[0007034934000001.app](#)

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

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

(56)参考文献

中国特許出願公開第 1 0 5 3 8 4 8 2 5 (C N , A)

国際公開第 2 0 1 5 / 0 7 7 7 8 9 (W O , A 1)

特表 2 0 1 5 - 5 1 9 3 3 7 (J P , A)

米国特許出願公開第 2 0 1 5 / 0 2 2 5 4 8 0 (U S , A 1)

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 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)*