

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第1区分

【発行日】令和5年3月13日(2023.3.13)

【国際公開番号】WO2020/178740

【公表番号】特表2022-523553(P2022-523553A)

【公表日】令和4年4月25日(2022.4.25)

【年通号数】公開公報(特許)2022-074

【出願番号】特願2021-552599(P2021-552599)

【国際特許分類】

10

C 1 2 N 15/12(2006.01)

C 1 2 N 15/113(2010.01)

C 1 2 N 15/13(2006.01)

C 1 2 N 15/31(2006.01)

C 1 2 N 15/62(2006.01)

C 1 2 N 15/86(2006.01)

C 1 2 N 15/861(2006.01)

C 1 2 N 15/863(2006.01)

C 1 2 N 15/864(2006.01)

C 1 2 N 15/866(2006.01)

20

C 1 2 N 15/867(2006.01)

C 1 2 N 15/869(2006.01)

C 1 2 N 5/0783(2010.01)

C 1 2 N 5/10(2006.01)

A 6 1 K 38/17(2006.01)

A 6 1 K 35/17(2015.01)

A 6 1 K 39/00(2006.01)

A 6 1 P 37/02(2006.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 P 35/02(2006.01)

30

【F I】

C 1 2 N 15/12 Z N A

C 1 2 N 15/113 Z

C 1 2 N 15/13

C 1 2 N 15/31

C 1 2 N 15/62 Z

C 1 2 N 15/86 Z

C 1 2 N 15/861 Z

C 1 2 N 15/863 Z

C 1 2 N 15/864 Z

40

C 1 2 N 15/864 1 0 0 Z

C 1 2 N 15/866 Z

C 1 2 N 15/867 Z

C 1 2 N 15/869 Z

C 1 2 N 5/0783

C 1 2 N 5/10

A 6 1 K 38/17

A 6 1 K 35/17 Z

A 6 1 K 39/00 H

A 6 1 P 37/02

50

A 6 1 P 35 / 00

A 6 1 P 35 / 02

## 【手続補正書】

【提出日】令和5年3月3日(2023.3.3)

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

10

【特許請求の範囲】

【請求項1】

(i) ヒトNY - ESO - 1に特異的に結合する組換えT細胞受容体(TCR)またはその抗原結合部分(「抗NY - ESO - 1 TCR」)をコードする第1のヌクレオチド配列と; (ii) 第2のヌクレオチド配列であって、前記第2のヌクレオチド配列または前記第2のヌクレオチド配列によってコードされるポリペプチドが、内因性TCRの発現を阻害する、前記第2のヌクレオチド配列と、を含み、前記抗NY - ESO - 1 TCRが、アルファ鎖及びベータ鎖を含む参照TCRと、ヒトNY - ESO - 1に対する結合について交差競合し、前記アルファ鎖が配列番号1に示されるアミノ酸配列を含み、前記ベータ鎖が配列番号2に示されるアミノ酸配列を含む、核酸分子。

20

【請求項2】

前記抗NY - ESO - 1 TCRが、配列番号13に示されるアミノ酸配列からなるNY - ESO - 1のエピトープに結合する、請求項1に記載の核酸分子。

【請求項3】

前記エピトープが、HLA - A、HLA - B、HLA - C、HLA - E、HLA - F、及びHLA - G対立遺伝子から選択されるHLAクラスI分子と複合体を形成している、請求項2に記載の核酸分子。

【請求項4】

前記HLAクラスI分子が、HLA - B \* 07 : 02対立遺伝子、HLA - B \* 07 : 03対立遺伝子、HLA - B \* 03 : 04対立遺伝子、HLA - B \* 07 : 05対立遺伝子、及びHLA - B \* 07 : 06対立遺伝子から必要に応じて選択されるHLA - B \* 07対立遺伝子である、請求項4に記載の核酸分子。

30

【請求項5】

前記抗NY - ESO - 1 TCRがアルファ鎖及びベータ鎖を含み、前記アルファ鎖がアルファ鎖CDR1、アルファ鎖CDR2、及びアルファ鎖CDR3を含む可変領域を含み;

前記ベータ鎖が、ベータ鎖CDR1、ベータ鎖CDR2、及びベータ鎖CDR3を含む可変ドメインを含み;

(i) 前記抗NY - ESO - 1 TCRの前記ベータ鎖CDR3が、配列番号10に示されるアミノ酸配列を含む、

40

(ii) 前記抗NY - ESO - 1 TCRの前記ベータ鎖CDR2が、配列番号9に示されるアミノ酸配列を含む、

(iii) 前記抗NY - ESO - 1 TCRの前記ベータ鎖CDR1が、配列番号8に示されるアミノ酸配列を含む、

(iv) 前記抗NY - ESO - 1 TCRの前記アルファ鎖CDR3が、配列番号7に示されるアミノ酸配列を含む、

(v) 前記抗NY - ESO - 1 TCRの前記アルファ鎖CDR2が、配列番号6に示されるアミノ酸配列を含む、

(vi) 前記抗NY - ESO - 1 TCRの前記アルファ鎖CDR1が、配列番号5に示

50

されるアミノ酸配列を含む、または  
( v i i ) ( i ) ~ ( v i ) のいずれかの組合せである、  
 請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の核酸分子。

【請求項 6】

( i ) 前記抗 N Y - E S O - 1 T C R の前記アルファ鎖可変ドメインが、配列番号 1 に示されるアミノ酸配列に存在する可変ドメインのアミノ酸配列を含む、  
( i i ) 前記抗 N Y - E S O - 1 T C R の前記ベータ鎖可変ドメインが、配列番号 2 に示されるアミノ酸配列に存在する可変ドメインのアミノ酸配列を含む、または  
( i i i ) ( i ) 及び ( i i ) の両方である、  
 請求項 5 に記載の核酸分子。

10

【請求項 7】

前記抗 N Y - E S O - 1 T C R の前記アルファ鎖が、定常領域をさらに含み、前記定常領域が、アルファ鎖の内因性定常領域とは異なり、  
( i ) 前記アルファ鎖定常領域が、配列番号 1 に示されるアミノ酸配列に存在する定常領域に対して、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 %、または少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、または  
( i i ) 前記アルファ鎖定常領域が、配列番号 1 に示されるアルファ鎖アミノ酸配列に存在する定常領域に対して、少なくとも 1、少なくとも 2、少なくとも 3、少なくとも 4、または少なくとも 5 個のアミノ酸置換を含むアミノ酸配列を含む、  
 請求項 5 または 6 に記載の核酸分子。

20

【請求項 8】

前記抗 N Y - E S O - 1 T C R の前記ベータ鎖が、定常領域をさらに含み、前記定常領域が、前記ベータ鎖の内因性定常領域とは異なり、  
( i ) 前記ベータ鎖定常領域が、配列番号 2 に示されるアミノ酸配列に存在する定常領域に対して、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 %、または少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、または  
( i i ) 前記ベータ鎖定常領域が、配列番号 2 に示されるアミノ鎖配列に存在する定常領域に対して、少なくとも 1、少なくとも 2、少なくとも 3、少なくとも 4、または少なくとも 5 個のアミノ酸置換を含むアミノ酸配列を含む、  
 請求項 5 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の核酸分子。

30

【請求項 9】

( i ) 前記抗 N Y - E S O - 1 T C R の前記アルファ鎖が、配列番号 1 に示されるアミノ酸配列を含む、  
( i i ) 前記抗 N Y - E S O - 1 T C R の前記ベータ鎖が、配列番号 2 に示されるアミノ酸配列を含む、または  
( i i i ) ( i ) 及び ( i i ) の両方である、  
 請求項 5 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の核酸分子。

【請求項 10】

前記第 2 のヌクレオチド配列が、  
( i ) 内因性 T C R の発現を低下させる 1 つ以上の s i R N A であり、前記 1 つ以上の s i R N A が、前記内因性 T C R の定常領域をコードするヌクレオチド配列内の標的配列に相補的である、  
( i i ) C a s 9 をコードする、または  
( i i i ) ( i ) 及び ( i i ) の両方である、  
 請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の核酸分子。

40

【請求項 11】

前記 1 つ以上の s i R N A が、配列番号 5 3 ~ 5 6 からなる群より選択される 1 つ以上のヌクレオチド配列を含む、請求項 10 に記載の核酸分子。

50

## 【請求項 1 2】

前記抗 NY - E S O - 1 T C R が、アルファ鎖定常領域、ベータ鎖定常領域、またはその両方を含み；ここで、前記アルファ鎖定常領域、前記ベータ鎖定常領域、またはその両方が、内因性 T C R の前記対応するアミノ酸配列に対して前記標的配列内に、少なくとも 1、少なくとも 2、少なくとも 3、少なくとも 4、または少なくとも 5 個の置換を有するアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の核酸分子。

## 【請求項 1 3】

請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の前記核酸分子を含むベクター。

## 【請求項 1 4】

請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の核酸分子、または請求項 1 3 に記載のベクターを含む細胞であって、T 細胞、ナチュラルキラー ( N K ) 細胞、ナチュラルキラー T ( N K T ) 細胞、または I L C 細胞から必要に応じて選択される、細胞。

10

## 【請求項 1 5】

請求項 1 4 に記載の細胞を含む、がんの治療を必要とする対象においてそれを行うための組成物。

## 【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 4 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

20

【0 0 4 7】

本開示の特定の態様は、インビトロで単離された T 細胞の集団を、配列番号 1 1 に示されるアミノ酸配列からなるペプチドと接触させることを含む、腫瘍細胞を標的とし得る T 細胞を選択する方法に関する。いくつかの実施形態では、T 細胞は、腫瘍浸潤リンパ球 ( T I L ) である。

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

( 項目 1 )

( i ) ヒト NY - E S O - 1 に特異的に結合する組換え T 細胞受容体 ( T C R ) またはその抗原結合部分 ( 「抗 NY - E S O - 1 T C R」 ) をコードする第 1 のヌクレオチド配列と； ( i i ) 第 2 のヌクレオチド配列であって、前記第 2 のヌクレオチド配列または前記第 2 のヌクレオチド配列によってコードされるポリペプチドが、内因性 T C R の発現を阻害する、前記第 2 のヌクレオチド配列と、を含み、前記抗 NY - E S O - 1 T C R が、アルファ鎖及びベータ鎖を含む参照 T C R と、ヒト NY - E S O - 1 に対する結合について交差競合し、前記アルファ鎖が配列番号 1 に示されるアミノ酸配列を含み、前記ベータ鎖が配列番号 2 に示されるアミノ酸配列を含む、核酸分子。

30

( 項目 2 )

( i ) ヒト NY - E S O - 1 に特異的に結合する組換え T 細胞受容体 ( T C R ) またはその抗原結合部分 ( 「抗 NY - E S O - 1 T C R」 ) をコードする第 1 のヌクレオチド配列と； ( i i ) 第 2 のヌクレオチド配列であって、前記第 2 のヌクレオチド配列または前記第 2 のヌクレオチド配列によってコードされる前記ポリペプチドが、内因性 T C R の発現を阻害する、前記第 2 のヌクレオチド配列と、を含み、前記抗 NY - E S O - 1 T C R が、アルファ鎖及びベータ鎖を含む参照 T C R と同じヒト NY - E S O - 1 のエピトープまたは重複するエピトープに結合し、前記アルファ鎖が配列番号 1 に示されるアミノ酸配列を含み、前記ベータ鎖が配列番号 2 に示されるアミノ酸配列を含む、核酸分子。

40

( 項目 3 )

前記抗 NY - E S O - 1 T C R が、配列番号 1 3 に示されるアミノ酸配列からなる NY - E S O - 1 のエピトープに結合する、項目 1 または 2 に記載の核酸分子。

( 項目 4 )

50

前記エピトープがHLAクラスI分子と複合体を形成している、項目2または3に記載の核酸分子。

(項目5)

前記HLAクラスI分子が、HLA-A、HLA-B、HLA-C、HLA-E、HLA-F、またはHLA-G対立遺伝子である、項目4に記載の核酸分子。

(項目6)

前記HLAクラスI分子が、HLA-B\*07対立遺伝子である、項目4に記載の核酸分子。

(項目7)

前記HLAクラスI分子が、HLA-B\*07:02対立遺伝子、HLA-B\*07:03対立遺伝子、HLA-B\*03:04対立遺伝子、HLA-B\*07:05対立遺伝子、及びHLA-B\*07:06対立遺伝子から選択される、項目4~6のいずれか1項に記載の核酸分子。

10

(項目8)

前記HLAクラスI分子が、HLA-B\*07:02対立遺伝子である、項目4~7のいずれか1項に記載の核酸分子。

(項目9)

前記抗NY-ESO-1 TCRがアルファ鎖及びベータ鎖を含み、前記アルファ鎖が、アルファ鎖CDR1、アルファ鎖CDR2、及びアルファ鎖CDR3を含む可変領域を含み、

20

前記ベータ鎖が、ベータ鎖CDR1、ベータ鎖CDR2、及びベータ鎖CDR3を含む可変ドメインを含み、

前記アルファ鎖CDR3が、配列番号7に示されるアミノ酸配列を含む、項目1~8のいずれか1項に記載の核酸分子。

(項目10)

前記抗NY-ESO-1 TCRの前記ベータ鎖CDR3が、配列番号10に示されるアミノ酸配列を含む、項目9に記載の核酸分子。

(項目11)

前記抗NY-ESO-1 TCRがアルファ鎖及びベータ鎖を含み、前記アルファ鎖がアルファ鎖CDR1、アルファ鎖CDR2、及びアルファ鎖CDR3を含む可変領域を含み、

30

前記ベータ鎖が、ベータ鎖CDR1、ベータ鎖CDR2、及びベータ鎖CDR3を含む可変ドメインを含み、

前記抗NY-ESO-1 TCRの前記ベータ鎖CDR3が、配列番号10に示されるアミノ酸配列を含む、項目1~8のいずれか1項に記載の核酸分子。

(項目12)

前記抗NY-ESO-1 TCRの前記アルファ鎖CDR3が、配列番号7に示されるアミノ酸配列を含む、項目11に記載の核酸分子。

(項目13)

前記抗NY-ESO-1 TCRの前記アルファ鎖CDR1が、配列番号5に示されるアミノ酸配列を含む、項目9~12のいずれか1項に記載の核酸分子。

40

(項目14)

前記抗NY-ESO-1 TCRの前記ベータ鎖CDR1が、配列番号8に示されるアミノ酸配列を含む、項目9~13のいずれか1項に記載の核酸分子。

(項目15)

前記抗NY-ESO-1 TCRの前記アルファ鎖CDR2が、配列番号6に示されるアミノ酸配列を含む、項目9~14のいずれか1項に記載の核酸分子。

(項目16)

前記抗NY-ESO-1 TCRの前記ベータ鎖CDR2が、配列番号9に示されるアミノ酸配列を含む、項目9~15のいずれか1項に記載の核酸分子。

50

(項目 17)

前記抗 N Y - E S O - 1 T C R の前記アルファ鎖可変ドメインが、配列番号 1 に示されるアミノ酸配列に存在する可変ドメインのアミノ酸配列を含む、項目 9 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の核酸分子。

(項目 18)

前記抗 N Y - E S O - 1 T C R の前記ベータ鎖可変ドメインが、配列番号 2 に示されるアミノ酸配列に存在する可変ドメインのアミノ酸配列を含む、項目 9 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の核酸分子。

(項目 19)

前記抗 N Y - E S O - 1 T C R の前記アルファ鎖が、定常領域をさらに含み、前記定常領域が、アルファ鎖の内因性定常領域とは異なる、項目 9 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の核酸分子。

10

(項目 20)

前記抗 N Y - E S O - 1 T C R の前記アルファ鎖が定常領域を含み、前記アルファ鎖定常領域が、配列番号 1 に示されるアミノ酸配列に存在する定常領域に対して、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 %、または少なくとも約 99 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、項目 9 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の核酸分子。

(項目 21)

前記アルファ鎖定常領域が、配列番号 1 に示されるアルファ鎖アミノ酸配列に存在する定常領域に対して、少なくとも 1、少なくとも 2、少なくとも 3、少なくとも 4、または少なくとも 5 個のアミノ酸置換を含むアミノ酸配列を含む、項目 19 または 20 のいずれか 1 項に記載の核酸分子。

20

(項目 22)

前記抗 N Y - E S O - 1 T C R の前記ベータ鎖が、定常領域をさらに含み、前記定常領域が、前記ベータ鎖の内因性定常領域とは異なる、項目 9 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の核酸分子。

(項目 23)

前記抗 N Y - E S O - 1 T C R の前記ベータ鎖がさらに定常領域を含み、前記ベータ鎖定常領域が、配列番号 2 に示されるアミノ酸配列に存在する定常領域に対して、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 %、または少なくとも約 99 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、項目 9 ~ 22 のいずれか 1 項に記載の核酸分子。

30

(項目 24)

前記ベータ鎖定常領域が、配列番号 2 に示されるアミノ酸配列に存在する定常領域に対して、少なくとも 1、少なくとも 2、少なくとも 3、少なくとも 4、または少なくとも 5 個のアミノ酸置換を含むアミノ酸配列を含む、項目 22 または 23 のいずれか 1 項に記載の核酸分子。

(項目 25)

前記抗 N Y - E S O - 1 T C R の前記アルファ鎖が、配列番号 1 に示されるアミノ酸配列を含む、項目 9 ~ 24 のいずれか 1 項に記載の核酸分子。

40

(項目 26)

前記抗 N Y - E S O - 1 T C R の前記ベータ鎖が、配列番号 2 に示されるアミノ酸配列を含む、項目 9 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の核酸分子。

(項目 27)

前記第 2 のヌクレオチド配列が、内因性 T C R の発現を低下させる 1 つ以上の s i R N A である、項目 1 ~ 26 のいずれか 1 項に記載の核酸分子。

(項目 28)

前記 1 つ以上の s i R N A が、前記内因性 T C R の定常領域をコードするヌクレオチド配列内の標的配列に相補的である、項目 27 に記載の核酸分子。

50

(項目 29)

前記1つ以上の s i R N A が、配列番号 53 ~ 56 からなる群より選択される1つ以上のヌクレオチド配列を含む、項目 27 または 28 のいずれか1項に記載の核酸分子。

(項目 30)

前記第2のヌクレオチド配列が C a s 9 をコードする、項目 1 ~ 29 のいずれか1項に記載の核酸分子。

(項目 31)

前記抗 N Y - E S O - 1 T C R が、アルファ鎖定常領域、ベータ鎖定常領域、またはその両方を含み；ここで、前記アルファ鎖定常領域、前記ベータ鎖定常領域、またはその両方が、内因性 T C R の前記対応するアミノ酸配列に対して前記標的配列内に、少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、または少なくとも5個の置換を有するアミノ酸配列を含む、項目 1 ~ 30 のいずれか1項に記載の核酸分子。

10

(項目 32)

項目 1 ~ 31 のいずれか1項に記載の前記核酸分子を含むベクター。

(項目 33)

ウイルスベクター、哺乳動物ベクターまたは細菌ベクターである、項目 32 に記載のベクター。

(項目 34)

レトロウイルスベクターである、項目 32 または 33 に記載のベクター。

(項目 35)

アデノウイルスベクター、レンチウイルス、センダイウイルスベクター、パキキュロウイルスベクター、エプスタインバーウイルスベクター、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、ハイブリッドベクター、及びアデノ随伴ウイルス ( A A V ) ベクターからなる群より選択される、項目 32 ~ 34 のいずれか1項に記載のベクター。

20

(項目 36)

レンチウイルスである、項目 32 ~ 35 のいずれか1項に記載のベクター。

(項目 37)

項目 9 ~ 31 のいずれか1項に記載の抗 N Y - E S O - 1 T C R の前記アルファ鎖可変ドメイン及び項目 9 ~ 31 のいずれか1項に記載の前記抗 N Y - E S O - 1 T C R の前記ベータ鎖可変ドメインを含む T 細胞受容体 ( T C R ) またはその抗原結合部分。

30

(項目 38)

ヒト N Y - E S O - 1 に特異的に結合する組換え T 細胞受容体 ( T C R ) またはその抗原結合部分 ( 「抗 N Y - E S O - 1 T C R 」 ) であって、ヒト N Y - E S O - 1 への結合について参照 T C R と交差競合し；

前記参照 T C R は、アルファ鎖及びベータ鎖を含み、前記アルファ鎖は配列番号 1 に示されるアミノ酸配列を含み、前記ベータ鎖は配列番号 2 に示されるアミノ酸配列を含み；前記抗 N Y - E S O - 1 T C R は、アルファ鎖及びベータ鎖を含み、前記アルファ鎖は定常領域を含み、前記ベータ鎖は定常領域を含み；ここで

( i ) 前記アルファ鎖定常領域は、配列番号 1 に示される前記アミノ酸配列に存在する定常領域に対して、少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、または少なくとも5個のアミノ酸置換を有するアミノ酸配列を含むか、または

40

( i i ) 前記ベータ鎖定常領域は、配列番号 2 のアミノ酸配列に存在する定常領域に対して、少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、または少なくとも5個のアミノ酸置換を有するアミノ酸配列を含む、前記組換え T 細胞受容体 ( T C R ) またはその抗原結合部分。

(項目 39)

ヒト N Y - E S O - 1 に特異的に結合する組換え T 細胞受容体 ( T C R ) またはその抗原結合部分 ( 「抗 N Y - E S O - 1 T C R 」 ) であって、参照 T C R と同じヒト N Y - E S O - 1 のエピトープまたは重複するエピトープに結合し；

50

前記参照 T C R はアルファ鎖及びベータ鎖を含み、前記アルファ鎖は配列番号 1 に示されるアミノ酸配列を含み、前記ベータ鎖が配列番号 2 に示されるアミノ酸配列を含み；

前記抗 N Y - E S O - 1 T C R はアルファ鎖及びベータ鎖を含み、前記アルファ鎖は定常領域を含み、前記ベータ鎖は定常領域を含み；ここで

( i ) 前記アルファ鎖定常領域は、配列番号 1 に示されるアミノ酸配列に存在する定常領域に対して、少なくとも 1、少なくとも 2、少なくとも 3、少なくとも 4、もしくは少なくとも 5 個のアミノ酸置換を有するアミノ酸配列を含むか、または

( i i ) 前記ベータ鎖定常領域は、配列番号 2 に示されるアミノ酸配列に存在する定常領域に対して、少なくとも 1、少なくとも 2、少なくとも 3、少なくとも 4、または少なくとも 5 個のアミノ酸置換を有するアミノ酸配列を含む、前記組換え T 細胞受容体 ( T C R ) またはその抗原結合部分。

10

( 項目 4 0 )

配列番号 1 3 に示されるアミノ酸配列からなる N Y - E S O - 1 のエピトープに結合する、項目 3 8 または 3 9 のいずれか 1 項に記載の抗 N Y - E S O - 1 T C R。

( 項目 4 1 )

前記エピトープが H L A クラス I 分子と複合体を形成している、項目 3 9 または 4 0 のいずれか 1 項に記載の抗 N Y - E S O - 1 T C R。

( 項目 4 2 )

前記 H L A クラス I 分子が、H L A - A、H L A - B、H L A - C、H L A - E、H L A - F、または H L A - G 対立遺伝子である、項目 4 1 に記載の抗 N Y - E S O - 1 T C R。

20

( 項目 4 3 )

前記 H L A クラス I 分子が H L A - B \* 0 7 対立遺伝子である、項目 4 1 または 4 2 のいずれか 1 項に記載の抗 N Y - E S O - 1 T C R。

( 項目 4 4 )

前記 H L A クラス I 分子が、H L A - B \* 0 7 : 0 2 対立遺伝子、H L A - B \* 0 7 : 0 3 対立遺伝子、H L A - B \* 0 7 : 0 4 対立遺伝子、H L A - B \* 0 7 : 0 5 対立遺伝子、及び H L A - B \* 0 7 : 0 6 対立遺伝子から選択される、項目 4 1 ~ 4 3 のいずれか 1 項に記載の抗 N Y - E S O - 1 T C R。

( 項目 4 5 )

前記 H L A クラス I 分子が H L A - B \* 0 7 : 0 2 対立遺伝子である、項目 4 1 または 4 4 のいずれか 1 項に記載の抗 N Y - E S O - 1 T C R。

30

( 項目 4 6 )

前記抗 N Y - E S O - 1 T C R の前記アルファ鎖が、アルファ鎖 C D R 1、アルファ鎖 C D R 2、及びアルファ鎖 C D R 3 を含む可変ドメインを含み；

前記抗 N Y - E S O - 1 T C R の前記ベータ鎖が、ベータ鎖 C D R 1、ベータ鎖 C D R 2、及びベータ鎖 C D R 3 を含む可変ドメインを含み；

前記抗 N Y - E S O - 1 T C R の前記アルファ鎖 C D R 3 が、配列番号 7 に示されるアミノ酸配列を含む、項目 3 8 ~ 4 5 のいずれか 1 項に記載の抗 N Y - E S O - 1 T C R。

40

( 項目 4 7 )

前記抗 N Y - E S O - 1 T C R の前記ベータ鎖 C D R 3 が、配列番号 1 0 に示されるアミノ酸配列を含む、項目 4 6 に記載の抗 N Y - E S O - 1 T C R。

( 項目 4 8 )

前記抗 N Y - E S O - 1 T C R の前記アルファ鎖が、アルファ鎖 C D R 1、アルファ鎖 C D R 2、及びアルファ鎖 C D R 3 を含む可変ドメインを含み；

前記抗 N Y - E S O - 1 T C R の前記ベータ鎖が、ベータ鎖 C D R 1、ベータ鎖 C D R 2、及びベータ鎖 C D R 3 を含む可変ドメインを含み；

前記抗 N Y - E S O - 1 T C R の前記ベータ鎖 C D R 3 が、配列番号 1 0 に示されるアミノ酸配列を含む、項目 3 8 ~ 4 5 のいずれか 1 項に記載の抗 N Y - E S O - 1 T C

50

R。

(項目 4 9)

前記抗 NY - E S O - 1 T C R の前記アルファ鎖 C D R 3 が、配列番号 7 に示されるアミノ酸配列を含む、項目 4 8 に記載の抗 NY - E S O - 1 T C R。

(項目 5 0)

前記抗 NY - E S O - 1 T C R の前記アルファ鎖 C D R 1 が、配列番号 5 に示されるアミノ酸配列を含む、項目 4 9 に記載の抗 NY - E S O - 1 T C R。

(項目 5 1)

前記抗 NY - E S O - 1 T C R の前記ベータ鎖 C D R 1 が、配列番号 8 に示されるアミノ酸配列を含む、項目 4 6 ~ 5 0 のいずれか 1 項に記載の抗 NY - E S O - 1 T C R。

10

(項目 5 2)

前記抗 NY - E S O - 1 T C R の前記アルファ鎖 C D R 2 が、配列番号 6 に示されるアミノ酸配列を含む、項目 4 6 ~ 5 1 のいずれか 1 項に記載の抗 NY - E S O - 1 T C R。

(項目 5 3)

前記抗 NY - E S O - 1 T C R の前記ベータ鎖 C D R 2 が、配列番号 9 に示されるアミノ酸配列を含む、項目 4 6 ~ 5 2 のいずれか 1 項に記載の抗 NY - E S O - 1 T C R。

(項目 5 4)

前記抗 NY - E S O - 1 T C R の前記アルファ鎖可変ドメインが、配列番号 1 に示される前記アミノ酸配列に存在する可変ドメインのアミノ酸配列を含む、項目 4 6 ~ 5 3 の

20

いずれか 1 項に記載の抗 NY - E S O - 1 T C R。

(項目 5 5)

前記抗 NY - E S O - 1 T C R の前記ベータ鎖可変ドメインが、配列番号 2 に示されるアミノ酸配列に存在する可変ドメインのアミノ酸配列を含む、項目 4 6 ~ 5 4 のいずれか 1 項に記載の抗 NY - E S O - 1 T C R。

(項目 5 6)

前記アルファ鎖定常領域が、配列番号 1 に示される前記アミノ酸配列に存在する定常領域のアミノ酸配列に対して、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 %、または少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、項目 3 8 ~ 5 5 のいずれか 1 項に記載の抗 NY - E S O - 1 T C R。

30

(項目 5 7)

前記ベータ鎖定常領域が、配列番号 2 に示されるアミノ酸配列に存在する定常領域のアミノ酸配列に対して、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 %、または少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、項目 3 8 ~ 5 6 のいずれか 1 項に記載の抗 NY - E S O - 1 T C R。

(項目 5 8)

前記抗 NY - E S O - 1 T C R の前記アルファ鎖が、配列番号 1 に示されるアミノ酸配列を含む、項目 3 8 ~ 5 7 のいずれか 1 項に記載の抗 NY - E S O - 1 T C R。

40

(項目 5 9)

前記抗 NY - E S O - 1 T C R の前記ベータ鎖が、配列番号 2 に示されるアミノ酸配列を含む、項目 3 8 ~ 5 8 のいずれか 1 項に記載の抗 NY - E S O - 1 T C R。

(項目 6 0)

第 1 の抗原結合ドメイン及び第 2 の抗原結合ドメインを含む二重特異性 T C R であって、前記第 1 の抗原結合ドメインは、項目 3 7 に記載の T C R もしくはその抗原結合部分、または項目 3 8 ~ 5 9 のいずれか 1 項に記載の T C R もしくはその抗原結合部分を含む、前記二重特異性 T C R。

(項目 6 1)

前記第 1 の抗原結合ドメインが、単鎖可変フラグメント (「s c F v」) を含む、項目

50

60に記載の二重特異性TCR。

(項目62)

前記第2の抗原結合ドメインが、T細胞の表面に発現されるタンパク質に特異的に結合する、項目60または61のいずれか1項に記載の二重特異性TCR。

(項目63)

前記第2の抗原結合ドメインが、CD3に特異的に結合する、項目60～62のいずれか1項に記載の二重特異性TCR。

(項目64)

前記第2の抗原結合ドメインが、scFvを含む、項目60～63のいずれか1項に記載の二重特異性TCR。

(項目65)

前記第1の抗原結合ドメイン及び前記第2の抗原結合ドメインが、共有結合によって連結または結合されている、項目60～64のいずれか1項に記載の二重特異性TCR。

(項目66)

前記第1の抗原結合ドメイン及び前記第2の抗原結合ドメインが、ペプチド結合によって連結されている、項目60～65のいずれか1項に記載の二重特異性TCR。

(項目67)

項目1～31のいずれか1項に記載の核酸分子、項目32～36のいずれか1項に記載のベクター、項目37に記載のTCR、項目38～59のいずれか1項に記載の組み換えTCR、または項目60～66のいずれか1項に記載の二重特異性TCRを含む細胞。

(項目68)

CD3をさらに発現する項目67に記載の細胞。

(項目69)

T細胞、ナチュラルキラー(NK)細胞、ナチュラルキラーT(NKT)細胞、またはILC細胞からなる群より選択される、項目67または68に記載の細胞。

(項目70)

それを必要とする対象においてがんを治療する方法であって、項目67～69のいずれか1項に記載の前記細胞を前記対象に投与することを含む、前記方法。

(項目71)

項目70に記載の方法であって、前記がんが、黒色腫、骨癌、膵臓癌、皮膚癌、頭頸部癌、子宮癌、卵巣癌、直腸癌、肛門領域の癌、胃癌、精巣癌、子宮癌、卵管の癌腫、子宮内膜の癌腫、子宮頸癌、膣の癌腫、外陰部の癌腫、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫(NHL)、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫(PMBCL)、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、濾胞性リンパ腫(FL)、形質転換濾胞性リンパ腫、脾臓辺縁帯リンパ腫(SMZL)、食道癌、小腸の癌、内分泌系の癌、甲状腺の癌、副甲状腺の癌、副腎の癌、軟組織の肉腫、尿道の癌、陰茎の癌、慢性または急性の白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、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)、小児固形腫瘍、リンパ球性リンパ腫、膀胱癌、腎臓または尿管の癌、腎盂の癌腫、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、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、カポジ肉腫、類表皮癌、扁平上皮癌、T細胞リンパ腫、アスベストによって誘発されるものを含む環境誘発癌、その他のB細胞悪性腫瘍、及び前記がんの組み合わせからなる群より選択される、前記方法。

(項目72)

前記がんが、難治性または再発性多発性である、項目70または項目71のいずれか1項に記載の方法。

(項目73)

前記がんが、局所的に進行している、項目70～72のいずれか1項に記載の方法。

(項目74)

前記がんが、進行している、項目70～73のいずれか1項に記載の方法。

(項目75)

10

20

30

40

50

前記がんが、転移性である、項目70～74のいずれか1項に記載の方法。

(項目76)

前記細胞が前記対象から得られる、項目70～75のいずれか1項に記載の方法。

(項目77)

前記細胞が前記対象以外のドナーから得られる、項目70～76のいずれか1項に記載の方法。

(項目78)

前記対象が細胞の投与前にプレコンディショニングされる、項目70～77のいずれか1項に記載の方法。

(項目79)

前記プレコンディショニングが、化学療法、サイトカイン、タンパク質、小分子、またはそれらの任意の組み合わせを前記対象に投与することを含む、項目68～78のいずれか1項に記載の方法。

(項目80)

前記プレコンディショニングがインターロイキンを投与することを含む、項目78または79に記載の方法。

(項目81)

前記プレコンディショニングが、IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15、IL-21、またはそれらの任意の組み合わせを投与することを含む、項目78～80のいずれか1項に記載の方法。

(項目82)

前記プレコンディショニングが、シクロホスファミド、フルダラビン、ビタミンC、AKT阻害剤、ATRA、ラパマイシン、またはそれらの任意の組み合わせからなる群より選択されるプレコンディショニング剤を投与することを含む、項目78～81のいずれか1項に記載の方法。

(項目83)

前記プレコンディショニングが、シクロホスファミド、フルダラビン、またはその両方を投与することを含む、項目78～82のいずれか1項に記載の方法。

(項目84)

T細胞治療を必要とする対象から収集された細胞に、項目1～31のいずれか1項に記載の前記核酸分子または項目32～36のいずれか1項に記載の前記ベクターを形質導入することを含む、抗原標的化細胞を操作する方法。

(項目85)

前記抗原標的化細胞がCD3をさらに発現する、項目84に記載の方法。

(項目86)

前記細胞がT細胞またはナチュラルキラー(NK)細胞である、項目84または85のいずれか1項に記載の方法。

(項目87)

ペプチドと複合体を形成したHLAクラスI分子であって、前記HLAクラスI分子が、1ドメイン、2ドメイン、3ドメイン、及び2mを含み、前記ペプチドが、配列番号14に示されるアミノ酸配列からなる、前記HLAクラスI分子。

(項目88)

HLA-A、HLA-B、HLA-C、HLA-E、HLA-F、またはHLA-Gである、項目87に記載のHLAクラスI分子。

(項目89)

HLA-Bである、項目87または88のいずれか1項に記載のHLAクラスI分子。

(項目90)

HLA-B\*07対立遺伝子である、項目87～89のいずれか1項に記載のHLAクラスI分子。

(項目91)

10

20

30

40

50

前記HLAクラスI分子が、HLA-B\*07:02対立遺伝子、HLA-B\*07:03対立遺伝子、HLA-B\*07:04対立遺伝子、HLA-B\*07:05対立遺伝子、及びHLA-B\*07:06対立遺伝子から選択される、項目87~90のいずれか1項に記載のHLAクラスI分子。

(項目92)

前記HLAクラスI分子が、HLA-B\*07:02対立遺伝子である、項目87~91のいずれか1項に記載のHLAクラスI分子。

(項目93)

前記HLAクラスI分子が、HLA-B\*07:03対立遺伝子である、項目87~92のいずれか1項に記載のHLAクラスI分子。

(項目94)

単量体である、項目87~93のいずれか1項に記載のHLAクラスI分子。

(項目95)

二量体である、項目87~93のいずれか1項に記載のHLAクラスI分子。

(項目96)

三量体である、項目87~93のいずれか1項に記載のHLAクラスI分子。

(項目97)

四量体である、項目87~93のいずれか1項に記載のHLAクラスI分子。

(項目98)

五量体である、項目87~93のいずれか1項に記載のHLAクラスI分子。

(項目99)

項目87~98のいずれか1項に記載のHLAクラスI分子を含む抗原提示細胞(APC)。

(項目100)

前記HLAクラスI分子が、前記APCの前記表面上に発現される、項目99に記載のAPC。

(項目101)

ヒト対象から得られるT細胞の標的集団を濃縮する方法であって、前記T細胞を項目87~98のいずれか1項に記載のHLAクラスI分子または項目99もしくは100に記載のAPCと接触させることを含み、前記接触の後、前記濃縮されたT細胞集団は、前記接触前にHLAクラスI分子に結合し得るT細胞の数に対して、HLAクラスI分子に結合し得るT細胞をより多数含む、前記方法。

(項目102)

ヒト対象から得られるT細胞の標的集団を濃縮する方法であって、インビトロで前記T細胞をペプチドと接触させることを含み、前記ペプチドは、配列番号13に記載されるアミノ酸配列からなり、前記接触に続いて、前記濃縮されたT細胞集団は、前記接触前に腫瘍細胞を標的し得るT細胞の数に対して、腫瘍細胞を標的し得るT細胞をより多数含む、前記方法。

(項目103)

前記ヒト対象から得られた前記T細胞が、腫瘍浸潤リンパ球(TIL)である、項目101または102のいずれか1項に記載の方法。

(項目104)

それを必要とする対象において腫瘍を治療する方法であって、前記対象に項目101~102のいずれか1項に記載の前記濃縮T細胞を投与することを含む、前記方法。

(項目105)

配列番号13に示されるアミノ酸配列を有するペプチドを対象に投与することを含む、がん罹患している前記対象におけるがん細胞の細胞傷害性T細胞媒介性標的を増強する方法。

(項目106)

配列番号13に示されるアミノ酸配列を有するペプチドを含むがんワクチン。

10

20

30

40

50

(項目 107)

単離されたT細胞の集団を、配列番号11に示されるアミノ酸配列からなるペプチドとインビトロで接触させることを含む、腫瘍細胞を標的とし得るT細胞を選択する方法。

(項目 108)

前記T細胞が腫瘍浸潤性リンパ球(TIL)である、項目107に記載の方法。

10

20

30

40

50