

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7289028号

(P7289028)

(45)発行日 令和5年6月9日(2023.6.9)

(24)登録日 令和5年6月1日(2023.6.1)

(51)国際特許分類

F I

C 1 2 N 15/12 (2006.01)

C 1 2 N 15/12

Z N A

C 1 2 N 15/63 (2006.01)

C 1 2 N 15/63

Z

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

C 1 2 N 5/10

C 1 2 N 15/867(2006.01)

C 1 2 N 15/867

Z

C 1 2 N 15/86 (2006.01)

C 1 2 N 15/86

Z

請求項の数 18 (全82頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-513255(P2021-513255)

(86)(22)出願日 令和1年9月4日(2019.9.4)

(65)公表番号 特表2021-535752(P2021-535752
A)

(43)公表日 令和3年12月23日(2021.12.23)

(86)国際出願番号 PCT/US2019/049484

(87)国際公開番号 WO2020/086158

(87)国際公開日 令和2年4月30日(2020.4.30)

審査請求日 令和3年3月25日(2021.3.25)

(31)優先権主張番号 62/727,485

(32)優先日 平成30年9月5日(2018.9.5)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 506115514

ザ リージェンツ オブ ザ ユニバーシテ
ィ オブ カリフォルニアThe Regents of the U
niversity of Califo
rniaアメリカ合衆国、カリフォルニア州 9
4 6 0 7 - 5 2 0 0, オークランド, フ
ランクリン ストリート 1 1 1 1, 1 2
番 フロア

(73)特許権者 305053547

カリフォルニア インスティテュート オ
ブ テクノロジーアメリカ合衆国 9 1 1 2 5 カリフォル
ニア、バサデナ、 イースト カリフォル
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 複数の主要組織適合遺伝子複合体分子に制限したNY - ESO - 1 - 特異的T細胞受容体の組成物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ベクターに配置するポリヌクレオチドであって：

前記ポリヌクレオチドは、3 A 1 V α T細胞受容体ポリペプチド(配列番号3)、及び、3 A 1 V β T細胞受容体ポリペプチド(配列番号4)をコードする；ならびに

前記V α T細胞受容体ポリペプチド、及び、前記V β T細胞受容体ポリペプチドを含むV α / V β T細胞受容体をCD 8 + T細胞で発現する場合、前記V α / V β T細胞受容体は：

ヒト白血球抗原 A 2 ；

ヒト白血球抗原 B 0 7 ；

ヒト白血球抗原 B 1 8 ；または

ヒト白血球抗原 C 0 3、

と関連するNY - ESO - 1 ペプチドを認識する、前記ポリヌクレオチド。

【請求項 2】

前記ベクターが、CD 8 + T細胞での前記ポリペプチドの発現を調節するポリヌクレオチド配列を含む、請求項1に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 3】

前記ベクターが、センダイウイルスベクター、アデノウイルスベクター、アデノ随伴ウイルスベクター、レトロウイルスベクター、または、レンチウイルスベクターである、請求項2に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 4】

前記 $V\alpha / V\beta$ T 細胞受容体 (TCR) が、 $CD8^+$ T 細胞の表面で発現する、請求項 1 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 5】

請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載のベクターで形質導入した宿主細胞を含む物質の組成物。

【請求項 6】

前記宿主細胞が、ヒト $CD8^+$ T 細胞である、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 7】

前記組成物が、緩衝剤、抗菌剤、等張化剤、湿潤剤、洗剤、及び、pH 調整剤からなる群から選択される 1 つ以上の医薬として許容可能な賦形剤を含む医薬組成物である、請求項 6 に記載の組成物。

10

【請求項 8】

前記 $CD8^+$ T 細胞を、NY-ESO-1 抗原を発現する、がんの診断を受けた個人から得る；及び

前記 $CD8^+$ T 細胞を、TCR $V\alpha$ ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを、TCR $V\beta$ ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドと共に含むベクターで形質導入し、その結果、異種 TCR を、 $CD8^+$ T 細胞の表面で発現させ、前記異種 TCR は、前記がんの細胞の表面に発現するヒト白血球抗原に関連する NY-ESO-1 ペプチドを認識する、請求項 7 に記載の組成物。

20

【請求項 9】

前記ベクターが、レトロウイルスベクターである、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 10】

NY-ESO-1 抗原を発現するがん細胞を死滅させる方法における使用のための請求項 6 に記載の組成物であって、前記方法は、異種 TCR を、前記 $CD8^+$ T 細胞の表面で発現することを許容し、かつ、前記がんの細胞の表面に発現するヒト白血球抗原に関連する NY-ESO-1 ペプチドを認識し、その結果、前記がん細胞を認識して死滅させる条件下で、前記がん細胞を、前記 $CD8^+$ T 細胞と組み合わせる、ことを含む前記組成物。

【請求項 11】

30

前記方法が、前記 $CD8^+$ T 細胞を注入した患者に、インビボで実施されることを特徴とする、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 12】

前記がん細胞が、固形腫瘍を形成する、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 13】

前記がん細胞が、神経芽細胞腫細胞、骨髄腫細胞、転移性黒色腫細胞、滑膜肉腫細胞、膀胱癌細胞、食道癌細胞、肝細胞癌細胞、頭頸部癌細胞、非小細胞肺癌細胞、卵巣癌細胞、前立腺癌細胞、または、乳癌細胞である、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 14】

前記方法が、第 1 のヒト白血球抗原に関連する NY-ESO-1 ペプチドを標的とする第 1 の改変した $CD8^+$ T 細胞を、第 2 のヒト白血球抗原に関連する NY-ESO-1 ペプチドを標的とする第 2 の $CD8^+$ T 細胞と組み合わせて投与することを含む、請求項 10 に記載の組成物。

40

【請求項 15】

がんの治療のための医薬の製造のための請求項 1 に記載のポリヌクレオチド、または、請求項 6 に記載の組成物の使用。

【請求項 16】

前記がんが、黒色腫、神経芽細胞腫、骨髄腫、転移性黒色腫、滑膜肉腫、膀胱癌、食道癌、肝細胞癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、卵巣癌、前立腺癌、または、乳癌である、請求項 15 に記載の使用。

50

【請求項 17】

がんの治療のための組成物であって、請求項 1 に記載のポリヌクレオチドまたは請求項 6 に記載の組成物を含む組成物。

【請求項 18】

前記がんが、黒色腫、神経芽細胞腫、骨髄腫、転移性黒色腫、滑膜肉腫、膀胱癌、食道癌、肝細胞癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、卵巣癌、前立腺癌、または、乳癌である、請求項 17 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

10

関連出願への相互参照

本出願は、2018年9月5日に出願し、かつ、発明の名称が「複数の主要組織適合遺伝子複合体分子に制限したNY-ESO-1-特異的T細胞受容体の組成物」であり、本明細書の一部を構成するものとして、その内容を援用する、係属中で、かつ、同一出願人による米国仮特許出願第62/727,485号の35U.S.C.119(e)に基づいた利益を主張する。

【0002】

連邦政府から資金提供を受けた研究及び開発に関する陳述

本発明は、National Institute of Healthより、補助金交付番号第CA132681号、及び、第CA197633号の下で、合衆国政府の支援を受けて完成した。合衆国政府は、本発明について、一定の権利を有する。

20

【0003】

配列表

本出願は、ASCII形式で電子的に提出した、本明細書の一部を構成するものとして、その全内容を援用する配列表を含む。2019年8月28日に作成した当該ASCIIコピーは、名称が30435__364-WO-U1__SL.txtであり、サイズが101,375バイトである。

【0004】

技術分野

本発明は、 $\alpha\beta$ T細胞受容体遺伝子治療において有用な方法と材料に関する。

30

【背景技術】

【0005】

$\alpha\beta$ T細胞受容体(TCR)は、それぞれのナイーブT細胞に固有の特異性を決定する。T細胞表面にCD3シグナル伝達タンパク質が集まると、TCRは、主要組織適合遺伝子複合体(MHC)分子が有核細胞の表面に提示するペプチドリガンドを監視する。ペプチド-MHC複合体に対するTCRの特異性は、提示したMHC分子と、提示したペプチドの両方で決まる。MHC遺伝子座(ヒトでの別名は、ヒト白血球抗原(HLA)遺伝子座である)は、ヒトゲノムで最大の複対立遺伝子の遺伝子座であり、民族サブグループ間で頻度が大きく異なる18,000超のMHCクラスI及びII対立遺伝子を含む(1、2)。MHCクラスI分子が提示するリガンドは、主に内因的に発現する抗原のプロテアソーム開裂に由来する。感染細胞、及び、がん性細胞は、CD8+ T細胞が、外来または異常として認識するペプチドを提示し、その結果、提示細胞のT細胞が媒介する死滅を招く。

40

【0006】

T細胞は、腫瘍反応性 $\alpha\beta$ TCR遺伝子の導入を通じて、腫瘍細胞を死滅させるように操作することができる(3)。この手法の鍵は、患者が、治療用TCRの制限を受けているMHC対立遺伝子を発現しており、そして、標的ペプチドが、腫瘍関連または腫瘍特異的抗原に由来していることである。腫瘍特異的変異に起因するプライベート(患者特異的)な新抗原は、そのような標的の潜在的な供給源である(4)。しかしながら、個別のTCR遺伝子治療の実現は、配列決定を介して変異を識別し、変異反応性を示す患者固有

50

の T C R を分離し、そして、要望に応じて、患者の T 細胞に遺伝子操作を施す必要がある
ので、なかなか複雑である。このことは、入手不可能な腫瘍は配列決定すら行うことが
できず、また、新抗原が殆ど無い、または、皆無である低変異担持腫瘍に関しては、なお
さら困難になる（５）。特に、これらの最後のタイプの腫瘍では、市販の T C R を使用し
て、パブリックな（患者特異的でない）腫瘍制限抗原を標的とする有力な選択肢が残され
ている。

【 0 0 0 7 】

クリニックでの T C R 遺伝子治療で最初に標的となったパブリック抗原は、メラニン細
胞抗原 M A R T 1 / M e l a n - A であり、15名の転移性黒色腫患者の内の2名で客観
的な反応を示した（６）。親和性がさらに大きな M A R T 1 反応性 T C R （ F 5 ）を使用
すると、反応率は30%にまで上がったが、皮膚、眼、及び、中耳での健康なメラニン細
胞での M A R T 1 発現が故に、白斑、ブドウ膜炎、及び、一過性難聴などの様々な副作用
も招いた（７）。その他のパブリック抗原を標的とする T 細胞療法も、オン標的 / オフ腫
瘍反応性に起因して、同様の罹患率、または、その他の重篤な有害事象を招いた。例えば
、癌胎児性抗原を標的とする、正常な大腸組織との反応性に起因して、転移性大腸癌の
患者は、重い大腸炎を発症する（８）。さらに深刻なことに、E R B B 2、または、M A
G E - A 3 を標的とした T 細胞療法では、それぞれにおいて、重要な臓器での標的抗原（
または、同様の変異体）の発現が得られないことが原因で死に至った（９、１０）。した
がって、これらの研究は、特に、治療を成功させる上で必要な十分に発現した高い親和性
の標的受容体を使用する場合（７、１２）に、厳密に腫瘍特異的であるパブリック抗原を
同定することの重要性を明示している（１１）。

N Y - E S O - 1 - C T A G 1 B 遺伝子の産物 - は、既存の T C R 遺伝子治療での有
力な標的である。一般的な癌精巢抗原として、N Y - E S O - 1 は、正常な非生殖細胞組
織では発現しないが、数多くの腫瘍では異常な発現をする（１３）。異常な発現の頻度は
、固形腫瘍では10～50%、黒色腫では25～50%、滑膜肉腫では最大80%の範囲
であり（１３～１８）、悪性度が大きな転移性腫瘍組織では、発現の高まりが認められる
（１４、１５、１９）。さらに、N Y - E S O - 1 は、免疫原性が大きく、そして、様々
な M H C 対立遺伝子が提示する複数のエピトープに対する自発的、及び、ワクチン誘発性
の T 細胞免疫応答を促す（２０～２３）。その結果、H L A - A * 0 2 : 0 1 が提示した
エピトープ N Y - E S O - 1 1 5 7 - 1 6 5 (S L L M W I T Q C、(配列番号36))
は、遺伝子治療試験において、同種の1 G 4 T C R を標的とし、転移性黒色腫と滑膜肉
腫の患者で、それぞれ、55%と61%の客観的反応率を示し、そして、標的化に関連す
る有害事象は認められなかった（２４、２５）。多発性骨髄腫の患者でのレンチウイルス
を介した T C R 遺伝子治療において、この同じ A 2 に制限したエピトープを標的にすると
、同様に、重大な安全上の懸念も無いままに、70%の完全な応答、または、概ね完全な
応答を得た（２６）。しかしながら、残念なことに、治療に応答した患者の大多数は、数
ヶ月以内に再発するに至っており、そして、M H C I 遺伝子座でのヘテロ接合性の喪失は
、腫瘍が、H L A - A * 0 2 : 0 1 / N Y - E S O - 1 1 5 7 - 1 6 5 を標的とする養子
T 細胞治療から逃れるメカニズムとして報告されている（２７）。したがって、N Y - E
S O - 1 は、様々な種類の腫瘍で発現して、クリニックで安全に標的化することができる
が、単一の H L A サブタイプを介した標的化をしてしまうと容易に消失する腫瘍特異的な
免疫原性パブリック抗原である。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【 0 0 0 8 】

【文献】Robinson J, et al. (2015) The IPD and
IMGT/HLA database: allele variant databas
es. Nucleic Acids Res 43(Database issue):
D423-431.

Gonzalez-Galarza FF, et al. (2015) Allele

10

20

30

40

50

frequency net 2015 update: new features for HLA epitopes, KIR and disease and HLA adverse drug reaction associations. *Nucleic Acids Res* 43(Database issue):D784-788.

Johnson LA, et al. (2006) Gene transfer of tumor-reactive TCR confers both high avidity and tumor reactivity to nonreactive peripheral blood mononuclear cells and tumor-infiltrating lymphocytes. *J Immunol* 177(9):6548-6559.

10

Schumacher TN & Schreiber RD (2015) Neoantigens in cancer immunotherapy. *Science* 348(6230):69-74.

Bethune MT & Joglekar AV (2017) Personalized T cell-mediated cancer immunotherapy: progress and challenges. *Current opinion in biotechnology* 48:142-152.

Morgan RA, et al. (2006) Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes. *Science* 314(5796):126-129.

20

Johnson LA, et al. (2009) Gene therapy with human and mouse T-cell receptors mediates cancer regression and targets normal tissues expressing cognate antigen. *Blood* 114(3):535-546.

Parkhurst MR, et al. (2011) T cells targeting carcinoembryonic antigen can mediate regression of metastatic colorectal cancer but induce severe transient colitis. *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy* 19(3):620-626.

30

Morgan RA, et al. (2010) Case report of a serious adverse event following the administration of T cells transduced with a chimeric antigen receptor recognizing ERBB2. *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy* 18(4):843-851.

Morgan RA, et al. (2013) Cancer regression and neurological toxicity following anti-MAGE-A3 TCR gene therapy. *Journal of immunotherapy (Hagerstown, Md. : 1997)* 36(2):133-151.

40

Anonymous (2013) Do no harm. *Nat Biotechnol* 31(5):365.

Jorritsma A, et al. (2007) Selecting highly affine and well-expressed TCRs for gene therapy of melanoma. *Blood* 110(10):3564-3572.

Chen YT, et al. (1997) A testicular antigen

50

n aberrantly expressed in human cancers detected by autologous antibody screening. Proc Natl Acad Sci U S A 94(5):1914-1918.

Goydos JS, Patel M, & Shih W (2001) NY-ESO-1 and CTP11 expression may correlate with stage of progression in melanoma. The Journal of surgical research 98(2):76-80.

Sharma P, et al. (2003) Frequency of NY-ESO-1 and LAGE-1 expression in bladder cancer and evidence of a new NY-ESO-1 T-cell epitope in a patient with bladder cancer. Cancer immunity 3:19.

Li M, et al. (2005) Expression profile of cancer-testis genes in 121 human colorectal cancer tissue and adjacent normal tissue. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research 11(5):1809-1814.

Gure AO, et al. (2005) Cancer-testis genes are coordinately expressed and are markers of poor outcome in non-small cell lung cancer. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research 11(22):8055-8062.

Jungbluth AA, et al. (2001) Monophasic and biphasic synovial sarcomas abundantly express cancer/testis antigen NY-ESO-1 but not MAGE-A1 or CT7. International journal of cancer 94(2):252-256.

Aung PP, et al. (2014) Expression of New York esophageal squamous cell carcinoma-1 in primary and metastatic melanoma. Human pathology 45(2):259-267.

Ademuyiwa FO, et al. (2012) NY-ESO-1 cancer testis antigen demonstrates high immunogenicity in triple negative breast cancer. PloS one 7(6):e38783.

Ebert LM, et al. (2009) A long, naturally presented immunodominant epitope from NY-ESO-1 tumor antigen: implications for cancer vaccine design. Cancer research 69(3):1046-1054.

Jackson H, et al. (2006) Striking immunodominance hierarchy of naturally occurring CD8+ and CD4+ T cell responses to tumor antigen NY-ESO-1. J Immunol 176(10):5908-5917.

Zhao RY, et al. (2012) A novel HLA-B18 restricted CD8+ T cell epitope is efficiently cross-presented by dendritic cells from s

10

20

30

40

50

oluble tumor antigen. PloS one 7(9):e44707.
Robbins PF, et al. (2011) Tumor regression in patients with metastatic synovial cell sarcoma and melanoma using genetically engineered lymphocytes reactive with NY-ESO-1. J Clin Oncol 29(7):917-924.

Robbins PF, et al. (2015) A pilot trial using lymphocytes genetically engineered with an NY-ESO-1-reactive T-cell receptor: long-term follow-up and correlates with response. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research 21(5):1019-1027.

Rapoport AP, et al. (2015) NY-ESO-1-specific TCR-engineered T cells mediate sustained antigen-specific antitumor effects in myeloma. Nat Med 21(8):914-921.

Klippel ZK, et al. (2014) Immune escape from NY-ESO-1-specific T-cell therapy via loss of heterozygosity in the MHC. Gene therapy 21(3):337-342.

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

上記した理由により、当該技術分野では、NY-ESO-1 TCR遺伝子治療に有用である、さらなる方法と材料が待望されている。

【課題を解決するための手段】

【0010】

上記した通り、Tリンパ球は、腫瘍特異的T細胞受容体(TCR)遺伝子を発現し、それにより、がん細胞を死滅させるように操作することができる。この手法-TCR遺伝子治療と称する-は、効果的ではあるが、標的が、健康な非がん性組織でも発現していると、重篤な有害事象を引き起こし得る。NY-ESO-1は、黒色腫、滑膜肉腫、及び、骨髄腫のTCR遺伝子治療を介して、首尾良く安全に標的化した腫瘍特異的抗原である。しかしながら、これまでの試験では、HLA-A*02:01に提示した単一のNY-ESO-1由来エピトープだけに焦点が当てられていたので、用途は、その対立遺伝子を発現している患者に限られていた。後述するように、我々は、複数のMHC対立遺伝子が提示する複数のNY-ESO-1由来エピトープを集合的に認識する新規のTCRを開発した。これにより、我々は、標的免疫療法を、より多様なMHCハプロタイプにまで拡大する一般的な手法を提供する。

【0011】

本発明の実施形態は、特定の $\alpha\beta$ T細胞受容体ポリペプチドをコードする核酸を含む改変したCD8⁺ T細胞を作り出す、及び、使用するための方法及び材料を含む。本発明の実施形態は、例えば、ベクターに配置するポリヌクレオチドを含み、当該ポリヌクレオチドは、V α T細胞受容体ポリペプチド、及び/または、V β T細胞受容体ポリペプチドをコードする。一般的な実施形態では、V α T細胞受容体ポリペプチド、及び/または、V β T細胞受容体ポリペプチドを含むV α /V β T細胞受容体を、CD8⁺ T細胞で発現すると、CD8⁺ T細胞の表面で発現する異種V α /V β T細胞受容体は、ヒト白血球抗原A2、ヒト白血球抗原B07、ヒト白血球抗原B18、または、ヒト白血球抗原C03に関連するNY-ESO-1ペプチドを認識する。本明細書で開示した本発明の例示的な実施形態において、異種T細胞受容体は、名称「3A1」、「4A2」、「

10

20

30

40

50

「5 G 6」、「9 D 2」、「1 E 4」、「2 B 8」、または、「3 C 7」を与えた $V\alpha/V\beta$ T細胞受容体を含む。

【0012】

また、本発明の実施形態は、本明細書で開示した数多くの異なるTCR核酸とポリペプチド（例えば、 $\alpha\beta$ TCR核酸、及び、名称「3 A 1」、「4 A 2」、「5 G 6」、「9 D 2」、「1 E 4」、「2 B 8」、及び、「3 C 7」のTCRをコードするポリペプチド）を含む。例えば、本発明の実施形態は、TCR $V\alpha$ 、及び/または、TCR $V\beta$ ポリヌクレオチド：少なくとも3 A 1 TCR $V\alpha$ ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド（配列番号3）；少なくとも3 A 1 TCR $V\beta$ ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド（配列番号4）；少なくとも4 A 2 TCR $V\alpha$ ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド（配列番号7）；少なくとも4 A 2 TCR $V\beta$ ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド（配列番号37）；少なくとも5 G 6 TCR $V\alpha$ ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド（配列番号10）；少なくとも5 G 6 TCR $V\beta$ ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド（配列番号11）；少なくとも9 D 2 TCR $V\alpha$ ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド（配列番号14）；少なくとも9 D 2 TCR $V\beta$ ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド（配列番号15）；少なくとも1 E 4 TCR $V\alpha$ ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド（配列番号18）；少なくとも1 E 4 TCR $V\beta$ ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド（配列番号19）；少なくとも2 B 8 TCR $V\alpha$ ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド（配列番号22）；少なくとも2 B 8 TCR $V\beta$ ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド（配列番号23）；少なくとも3 C 7 TCR $V\alpha$ ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド（配列番号26）；または、少なくとも3 C 7 TCR $V\beta$ ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド（配列番号27）をコードする1つ以上のポリヌクレオチド（一般的には、1つ以上のベクターに配置するポリヌクレオチド）を含む物質の組成物を含む。本発明の一般的な実施形態では、これらのポリヌクレオチドは、アルファ、及び/または、ベータポリペプチドの定常領域、TMドメイン、短い細胞質尾部などのさらなるアミノ酸を、さらにコードする。本発明の例示的な実施形態では、組成物は、TCR $V\alpha$ ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを、TCR $V\beta$ ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドと共に含んでおり、そのようなポリヌクレオチドを、1つ以上のベクターに配置して、その結果、 $V\alpha/V\beta$ TCRは、これらのベクター（複数可）で形質導入した哺乳動物細胞（例えば、CD8⁺ T細胞）の表面で発現することができ、この発現した異種 $V\alpha/V\beta$ TCRは、ヒト白血球抗原に関連するNY-ESO-1ペプチドを認識する。

【0013】

別の態様では、本発明は、本明細書で開示したTCRポリペプチドをコードする核酸を、T細胞（例えば、NY-ESO-1抗原を発現する、がんと診断された個体から得たCD8⁺ T細胞）に導入することを含む、改変したCD8⁺ T細胞を生成する方法を含む。別の態様では、本発明は、本明細書に記載した方法に従って生成した改変したCD8⁺ T細胞を含む組成物を含む。別の態様では、本発明は、NY-ESO-1の発現を特徴とする疾患または病態を治療する方法を含む。この治療方法論は、本明細書に記載した改変したCD8⁺ T細胞（複数可）の有効量を、それを必要とする対象に対して投与することを含む。本発明の一般的な実施形態では、対象は、がんを有している。本発明の特定の実施形態では、がん細胞は、固形腫瘍を形成する。本発明の一部の実施形態では、がんは、黒色腫、神経芽細胞腫、骨髄腫、転移性黒色腫、滑膜肉腫、膀胱癌、食道癌、肝細胞癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、卵巣癌、前立腺癌、または、乳癌である。

【0014】

本発明のその他の目的、特徴、及び、利点は、以下の詳細な説明から、当業者には自明である。しかしながら、詳細な説明、及び、特定の実施例は、本発明の一部の実施形態を例示するものであり、限定を意図しておらず、例示目的のものである、ことを理解されたい。本発明の範囲内での数多くの変更と修正は、その技術思想から逸脱せずとも行うことができ、本発明は、そのような改変のすべてをも含んでいる。

10

20

30

40

50

特定の実施形態では、例えば、以下が提供される：

(項目1)

ベクターに配置するポリヌクレオチドであって：

前記ポリヌクレオチドは、 $V\alpha$ T細胞受容体ポリペプチド、及び/または、 $V\beta$ T細胞受容体ポリペプチドをコードする；ならびに

前記 $V\alpha$ T細胞受容体ポリペプチド、及び/または、前記 $V\beta$ T細胞受容体ポリペプチドを含む $V\alpha/V\beta$ T細胞受容体をCD8⁺ T細胞で発現する場合、前記 $V\alpha/V\beta$ T細胞受容体は：

ヒト白血球抗原A2；

ヒト白血球抗原B07；

ヒト白血球抗原B18；または

ヒト白血球抗原C03、

と関連するNY-ESO-1ペプチドを認識する、前記ポリヌクレオチド。

(項目2)

前記T細胞受容体が：

3A1 T細胞受容体；

4A2 T細胞受容体；

5G6 T細胞受容体；

9D2 T細胞受容体；

1E4 T細胞受容体；

2B8 T細胞受容体；または

3C7 T細胞受容体を含む、項目1に記載のポリヌクレオチド。

(項目3)

前記ベクターが：

(a) 3A1 $V\alpha$ ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド(配列番号3)；

(b) 3A1 $V\beta$ ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド(配列番号4)；

(c) 4A2 $V\alpha$ ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド(配列番号7)；

(d) 4A2 $V\beta$ ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド(配列番号37)；

(e) 5G6 $V\alpha$ ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド(配列番号10)；

(f) 5G6 $V\beta$ ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド(配列番号11)；

(g) 9D2 $V\alpha$ ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド(配列番号14)；

(h) 9D2 $V\beta$ ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド(配列番号15)；

(i) 1E4 $V\alpha$ ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド(配列番号18)；

(j) 1E4 $V\beta$ ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド(配列番号19)；

(k) 2B8 $V\alpha$ ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド(配列番号22)；

(l) 2B8 $V\beta$ ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド(配列番号23)；

(m) 3C7 $V\alpha$ ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド(配列番号26)；または

(n) 3C7 $V\beta$ ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド(配列番号27)、の少なくとも1つを含む、項目2に記載のポリヌクレオチド。

(項目4)

前記ベクターが、CD8⁺ T細胞での前記ポリペプチドの発現を調節するポリヌクレオチド配列を含む、項目3に記載のポリヌクレオチド。

(項目5)

前記ベクターが、センダイウイルスベクター、アデノウイルスベクター、アデノ随伴ウイルスベクター、レトロウイルスベクター、または、レンチウイルスベクターである、項目4に記載のポリヌクレオチド。

(項目6)

前記ベクターが、 $V\alpha$ ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、または、 $V\beta$ ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含む、項目1に記載のポリヌクレオチド。

(項目7)

10

20

30

40

50

前記ベクターが、 $V\alpha$ ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを、前記ベクターに配置する $V\beta$ ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドと共に含み、その結果、 $V\alpha/V\beta$ T細胞受容体 (TCR) が、 $CD8^{+}$ T細胞の表面で発現する、項目 1 に記載のポリヌクレオチド。

(項目 8)

項目 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載のベクターで形質導入した宿主細胞を含む物質の組成物。

(項目 9)

前記宿主細胞が、ヒト $CD8^{+}$ T細胞である、項目 8 に記載の組成物。

(項目 10)

前記組成物が、緩衝剤、抗菌剤、等張化剤、湿潤剤、洗剤、及び、pH調整剤からなる群から選択される 1 つ以上の医薬として許容可能な賦形剤を含む医薬組成物である、項目 9 に記載の組成物。

(項目 11)

前記 $CD8^{+}$ T細胞を、NY-ESO-1 抗原を発現する、がんの診断を受けた個人から得る；及び

前記 $CD8^{+}$ T細胞を、TCR $V\alpha$ ポリペプチドをコードするポリペプチドを、TCR $V\beta$ ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドと共に含むベクターで形質導入し、その結果、異種 TCR を、 $CD8^{+}$ T細胞の表面で発現させ、前記異種 TCR は、前記がんの細胞の表面に発現するヒト白血球抗原に関連する NY-ESO-1 ペプチドを認識する、項目 10 に記載の組成物。

(項目 12)

前記ベクターが、レトロウイルスベクターである、項目 11 に記載の組成物。

(項目 13)

NY-ESO-1 抗原を発現するがん細胞を死滅させる方法であって、異種 TCR を、前記 $CD8^{+}$ T細胞の表面で発現することを許容し、かつ、前記がんの細胞の表面に発現するヒト白血球抗原に関連する NY-ESO-1 ペプチドを認識し、その結果、前記がん細胞を認識して死滅させる条件下で、前記がん細胞を、項目 9 に記載の $CD8^{+}$ T細胞と組み合わせる、ことを含む前記方法。

(項目 14)

前記方法を、前記 $CD8^{+}$ T細胞を注入した患者に、インビボで実施する、項目 13 に記載の方法。

(項目 15)

前記がん細胞が、固形腫瘍を形成する、項目 13 に記載の方法。

(項目 16)

前記がん細胞が、神経芽細胞腫細胞、骨髄腫細胞、転移性黒色腫細胞、滑膜肉腫細胞、膀胱癌細胞、食道癌細胞、肝細胞癌細胞、頭頸部癌細胞、非小細胞肺癌細胞、卵巣癌細胞、前立腺癌細胞、または、乳癌細胞である、項目 13 に記載の方法。

(項目 17)

前記方法が、第 1 のヒト白血球抗原に関連する NY-ESO-1 ペプチドを標的とする第 1 の改変した $CD8^{+}$ T細胞を、第 2 のヒト白血球抗原に関連する NY-ESO-1 ペプチドを標的とする第 2 の $CD8^{+}$ T細胞と組み合わせて投与することを含む、項目 13 に記載の方法。

(項目 18)

がんの治療のための医薬の製造のための項目 1 に記載のポリヌクレオチド、または、項目 7 に記載の $CD8^{+}$ T細胞の使用。

(項目 19)

前記ポリヌクレオチドが：

(a) 3A1 $V\alpha$ ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド (配列番号 3)；

(b) 3A1 $V\beta$ ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド (配列番号 4)；

10

20

30

40

50

(c) 4 A 2 V α ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド (配列番号 7) ;
 (d) 4 A 2 V β ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド (配列番号 3 7) ;
 (e) 5 G 6 V α ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド (配列番号 1 0) ;
 (f) 5 G 6 V β ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド (配列番号 1 1) ;
 (g) 9 D 2 V α ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド (配列番号 1 4) ;
 (h) 9 D 2 V β ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド (配列番号 1 5) ;
 (i) 1 E 4 V α ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド (配列番号 1 8) ;
 (j) 1 E 4 V β ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド (配列番号 1 9) ;
 (k) 2 B 8 V α ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド (配列番号 2 2) ;
 (l) 2 B 8 V β ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド (配列番号 2 3) ;
 (m) 3 C 7 V α ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド (配列番号 2 6) ; または
 (n) 3 C 7 V β ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド (配列番号 2 7) 、 の少
 なくとも 1 つを含む、項目 1 8 に記載の使用。

10

(項目 2 0)

前記がんが、黒色腫、神経芽細胞腫、骨髄腫、転移性黒色腫、滑膜肉腫、膀胱癌、食道癌、肝細胞癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、卵巣癌、前立腺癌、または、乳癌である、項目 1 9 に記載の使用。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 1 5 】

【図 1 A】NY - E S O - 1 - 特異的 T 細胞クローンの増殖と単離に関する開示である。P B M C は、転移性黒色腫の患者から得た。代表的な H L A - A 2 ⁺、H L A - C w 3 ⁺ ドナーの T 細胞クローニング方法を示している。NY - E S O - 1 - 反応性 T 細胞クローンを同定するための増殖、及び、試験の方法の概要を示している。P B M C を、2 8 個の NY - E S O - 1 1 8 マーのペプチド (1 2 個のアミノ酸が重複している) とインキュベーションを行い、1 0 日間かけて増殖させた後に、B F A の存在下で、個々のペプチドで再刺激した。患者の M H C 対立遺伝子が提示するエピトープは、完全なエピトープ配列を含むペプチドでは、赤色、青色、及び、緑色に着色している。

20

【図 1 B】NY - E S O - 1 - 特異的 T 細胞クローンの増殖と単離に関する開示である。P B M C は、転移性黒色腫の患者から得た。代表的な H L A - A 2 ⁺、H L A - C w 3 ⁺ ドナーの T 細胞クローニング方法を示している。個々の NY - E S O - 1 に由来する 1 8 - マーのペプチドで再刺激して増殖した P B M C での I F N - γ の細胞内染色の代表的なフローサイトメトリー測定を示している。

30

【図 1 C】NY - E S O - 1 - 特異的 T 細胞クローンの増殖と単離に関する開示である。P B M C は、転移性黒色腫の患者から得た。代表的な H L A - A 2 ⁺、H L A - C w 3 ⁺ ドナーの T 細胞クローニング方法を示している。T 細胞応答の誘発を招くために検証した個々の 9 - マー、または、1 0 - マーのペプチドを使用した再増殖方法の概要を示している。

【図 1 D】NY - E S O - 1 - 特異的 T 細胞クローンの増殖と単離に関する開示である。P B M C は、転移性黒色腫の患者から得た。代表的な H L A - A 2 ⁺、H L A - C w 3 ⁺ ドナーの T 細胞クローニング方法を示している。選別前の C D 3 ⁺ C D 8 ⁺ T 細胞の NY - E S O - 1 反応性亜集団を示す代表的なフローサイトメトリーデータを示している。選別した細胞を、I L - 2、及び、照射済の自己 P B M C の存在下で増殖した。

40

【図 1 E】NY - E S O - 1 - 特異的 T 細胞クローンの増殖と単離に関する開示である。P B M C は、転移性黒色腫の患者から得た。代表的な H L A - A 2 ⁺、H L A - C w 3 ⁺ ドナーの T 細胞クローニング方法を示している。選別後の C D 3 ⁺ C D 8 ⁺ T 細胞の NY - E S O - 1 反応性亜集団を示す代表的なフローサイトメトリーデータを提供している。

【図 2 A】NY - E S O - 1 - 特異的 T 細胞受容体のクローニングと機能的スクリーニングに関する開示を提供する。機能的な T C R クローニング方法の概略図を示している。それぞれの T C R に関して、ヒトまたはマウスの T C R 定常ドメインを組み込んだ 2 つの構築物を調製した。

50

【図 2 B】NY - ESO - 1 - 特異的 T 細胞受容体のクローニングと機能的スクリーニングに関する開示を提供する。NY - ESO - 1 のタンパク質配列と、この研究に関連するエピトープを示している（配列番号 28）。

【図 2 C】NY - ESO - 1 - 特異的 T 細胞受容体のクローニングと機能的スクリーニングに関する開示を提供する。ベクター主鎖だけでトランスフェクトした HEK 293 T 細胞での HLA - A2 / NY 157 - 165 デキストラマー結合、従前に報告された 1 G 4 TCR、及び、新規の A2 に制限した NY - ESO - 1 - 特異的 TCR を比較するフローサイトメトリーヒストグラムを示している。

【図 2 D】NY - ESO - 1 - 特異的 T 細胞受容体のクローニングと機能的スクリーニングに関する開示を提供する。ベクター主鎖だけでトランスフェクトした HEK 293 T 細胞でのペプチド - MHC デキストラマー結合、または、HLA - A2 以外の MHC 対立遺伝子に制限した新規の NY - ESO - 1 - 特異的 TCR を比較するフローサイトメトリーヒストグラムを示している。トランスフェクション実験は 2 回実施し、それぞれ 2 回ずつ行った。代表的なヒストグラムを示す。

10

【図 3 A】A2 に制限した NY - ESO - 1 - 特異的 TCR の機能に関する開示を提供する。ヒトまたはマウスの定常ドメインを有する A2 に制限した TCR を発現する Jurkat 細胞と、CD8⁺ Jurkat 細胞での A2 / NY - ESO - 157 - 165 デキストラマー結合を比較する代表的なフローサイトメトリープロットのオーバーレイを示している。

【図 3 B】A2 に制限した NY - ESO - 1 - 特異的 TCR の機能に関する開示を提供する。A と同様に、2 つの独立した実験でデキストラマー結合平均蛍光強度測定値を示している。

20

【図 3 C】A2 に制限した NY - ESO - 1 - 特異的 TCR の機能に関する開示を提供する。B での 2 つの独立した実験で得たデキストラマー結合平均蛍光強度測定値の比率を示している。

【図 3 D】A2 に制限した NY - ESO - 1 - 特異的 TCR の機能に関する開示を提供する。A2 / MART 26 - 35、または、A2 / NY - ESO - 157 - 165 一本鎖トリマーを発現する K562 標的細胞と、48 時間の共インキュベーションをした後に、TCR を形質導入した Jurkat 細胞からの IL - 2 の分泌を測定する ELISA を示している。実験は 3 回繰り返しており、それぞれ 2 回の技術的複製を行った。代表的な実験の平均値 ± SD を示している。

30

【図 3 E】A2 に制限した NY - ESO - 1 - 特異的 TCR の機能に関する開示を提供する。黒色腫細胞株 M257、または、A2⁺ 誘導体との 48 時間の共インキュベーションをした後に、TCR を形質導入した PBMC からの IFN - γ の分泌を測定する ELISA を示している。実験は少なくとも 3 回繰り返しており、それぞれ 2 回の技術的複製を行った。代表的な実験の平均値 ± SD を示している。

【図 3 F】A2 に制限した NY - ESO - 1 - 特異的 TCR の機能に関する開示を提供する。TCR を形質導入した T 細胞が媒介した GFP⁺ A2⁺ M257 細胞の死滅に関する測定値として、緑色オブジェクトの経時的総面積の IncuCyte 測定値を示している。4 つの技術的複製に関する平均 ± SD を示している。

40

【図 4 A】NY - ESO - 1 TCR で操作したヒト T 細胞のインビボ抗腫瘍効果に関する開示を提供する。（A 及び B）は、（A）NY - ESO - 1 TCR で操作したヒト T 細胞を生成するための実験計画、及び、（B）NSG マウスヒト前立腺腫瘍異種移植モデルにおいて、操作したこれらの T 細胞の抗腫瘍効果を研究するための実験計画の概略図を示している。PBMC：末梢血単核細胞；NSG：免疫不全 NOD / SCID / γc^{-/-} マウス。

【図 4 B】NY - ESO - 1 TCR で操作したヒト T 細胞のインビボ抗腫瘍効果に関する開示を提供する。（A 及び B）は、（A）NY - ESO - 1 TCR で操作したヒト T 細胞を生成するための実験計画、及び、（B）NSG マウスヒト前立腺腫瘍異種移植モデルにおいて、操作したこれらの T 細胞の抗腫瘍効果を研究するための実験計画の概略図を

50

示している。P B M C：末梢血単核細胞；N S G：免疫不全N O D / S C I D / γ c^{-/-}マウス。

【図4 C】N Y - E S O - 1 T C Rで操作したヒトT細胞のインビボ抗腫瘍効果に関する開示を提供する。(C)は、養子T細胞移植をして14日後の実験マウスの末梢血に存在する操作したヒトT細胞を特徴決定するための代表的なフローサイトメトリープロットを示している。

【図4 D】N Y - E S O - 1 T C Rで操作したヒトT細胞のインビボ抗腫瘍効果に関する開示を提供する。(D)は、実験マウスの末梢血での操作したヒトT細胞(L N G F R⁺ h C D 4 5⁺としてゲートした)の持続性を示す時間経過を示している。

【図4 E】N Y - E S O - 1 T C Rで操作したヒトT細胞のインビボ抗腫瘍効果に関する開示を提供する。(E)は、養子T細胞移植をして14日後のマウスT C Rの平均蛍光強度測定値を示している。

10

【図4 F】N Y - E S O - 1 T C Rで操作したヒトT細胞のインビボ抗腫瘍効果に関する開示を提供する。(F)は、養子T細胞移植をして14日後の実験マウスの末梢血での操作したヒトT細胞のH L A - A 2 / N Y - E S O - 1 デキストラマーの平均蛍光強度測定値を示している。

【図4 G】N Y - E S O - 1 T C Rで操作したヒトT細胞のインビボ抗腫瘍効果に関する開示を提供する。(G 及び H)は、(G) P C - 3 / H L A - A 2 腫瘍、及び、(H) P C - 3 / H L A - A 2 / N Y - E S O - 1 腫瘍の断面積の測定値を示している。

【図4 H】N Y - E S O - 1 T C Rで操作したヒトT細胞のインビボ抗腫瘍効果に関する開示を提供する。(G 及び H)は、(G) P C - 3 / H L A - A 2 腫瘍、及び、(H) P C - 3 / H L A - A 2 / N Y - E S O - 1 腫瘍の断面積の測定値を示している。

20

【図4 I】N Y - E S O - 1 T C Rで操作したヒトT細胞のインビボ抗腫瘍効果に関する開示を提供する。代表的な腫瘍切片を示す免疫組織像を示している。C D 3⁺細胞を、赤色で染色している。上部パネルのスケールバー：500 μ m；下部パネルのスケールバー：50 μ m。

【図4 J】N Y - E S O - 1 T C Rで操作したヒトT細胞のインビボ抗腫瘍効果に関する開示を提供する。腫瘍断面積全体に対するC D 3⁺細胞面積の割合を示している。2つの実験の代表値。データを、平均 $\pm$ S E Mとして表す(n = 4 ~ 5)。n s、有意ではない、* P < 0 . 0 5 ; ** P < 0 . 0 1、*** P < 0 . 0 0 1、**** P < 0 . 0 0 0 1、一元配置分散分析による。

30

【図5 A】H L A - A 2 以外のM H C 対立遺伝子に制限したN Y - E S O - 1 - 特異的T C Rの機能に関する開示を提供する。ヒト、または、マウスの定常ドメインを有する新規のT C Rを発現するJ u r k a t、及び、C D 8⁺ J u r k a t 細胞がもたらす特異的なデキストラマー結合を比較する代表的なフローサイトメトリープロットのオーバーレイを示している。

【図5 B】H L A - A 2 以外のM H C 対立遺伝子に制限したN Y - E S O - 1 - 特異的T C Rの機能に関する開示を提供する。(B)は、(A)のように、2つの独立した実験から、そこに示したデキストラマー結合平均蛍光強度測定値を示している。

【図5 C】H L A - A 2 以外のM H C 対立遺伝子に制限したN Y - E S O - 1 - 特異的T C Rの機能に関する開示を提供する。(C)は、(B)での2つの独立した実験から得た、それぞれのデキストラマー結合平均蛍光強度測定値の比率を示している。

40

【図5 D】H L A - A 2 以外のM H C 対立遺伝子に制限したN Y - E S O - 1 - 特異的T C Rの機能に関する開示を提供する。(D 及び E)は、(D) T C Rを形質導入したJ u r k a t 細胞からのI L - 2 分泌、または、(E)そこで認められた一本鎖トリマーを表現するK 5 6 2 標的細胞と48時間の共インキュベーションした後に、T C Rを形質導入したP B M CからのI F N - γ 分泌を測定するE L I S Aを提供する。

【図5 E】H L A - A 2 以外のM H C 対立遺伝子に制限したN Y - E S O - 1 - 特異的T C Rの機能に関する開示を提供する。(D 及び E)は、(D) T C Rを形質導入したJ u r k a t 細胞からのI L - 2 分泌、または、(E)そこで認められた一本鎖トリマーを表

50

現する K 5 6 2 標的細胞と 4 8 時間の共インキュベーションした後に、T C R を形質導入した P B M C からの I F N - γ 分泌を測定する E L I S A を提供する。

【図 6 A】複数の M H C 対立遺伝子に制限した N Y - E S O - 1 エピトープの標的化に関する開示を提供しており、T C R 遺伝子治療の適用を拡大し、そして、M H C 遺伝子座でのヘテロ接合性の喪失に対して安定させる。L N G F R 単独、A 2 に制限した 3 A 1 T C R、または、B 7 に制限した 1 E 4 T C R を形質導入した T 細胞、- または、3 A 1 を形質導入した T 細胞と、1 E 4 を形質導入した T 細胞との 1 : 1 混合物を、H L A - A 2 * e G F P + 標的細胞、H L A - B 7 * e G F P + 標的細胞、または、1 : 1 の標的細胞混合物と、4 8 時間、共インキュベーションした。(A 及び B) は、e G F P、及び、H L A - A * 0 2 : 0 1、または、H L A - B * 0 7 : 0 2 を発現するように操作した (A) M 2 5 7 腫瘍細胞株、または、(B) P C - 3 腫瘍細胞株と、4 8 時間、共インキュベーションした後に T C R を形質導入した P B M C からの I F N - γ の分泌を測定する E L I S A を提供する。M 2 5 7 株は、内因性 N Y - E S O - 1 を発現する。実験は 3 回繰り返しており、それぞれ 2 回の技術的複製を行った。代表的な実験の平均値 $\pm$ S D を示している。

10

【図 6 B】複数の M H C 対立遺伝子に制限した N Y - E S O - 1 エピトープの標的化に関する開示を提供しており、T C R 遺伝子治療の適用を拡大し、そして、M H C 遺伝子座でのヘテロ接合性の喪失に対して安定させる。L N G F R 単独、A 2 に制限した 3 A 1 T C R、または、B 7 に制限した 1 E 4 T C R を形質導入した T 細胞、- または、3 A 1 を形質導入した T 細胞と、1 E 4 を形質導入した T 細胞との 1 : 1 混合物を、H L A - A 2 * e G F P + 標的細胞、H L A - B 7 * e G F P + 標的細胞、または、1 : 1 の標的細胞混合物と、4 8 時間、共インキュベーションした。(A 及び B) は、e G F P、及び、H L A - A * 0 2 : 0 1、または、H L A - B * 0 7 : 0 2 を発現するように操作した (A) M 2 5 7 腫瘍細胞株、または、(B) P C - 3 腫瘍細胞株と、4 8 時間、共インキュベーションした後に T C R を形質導入した P B M C からの I F N - γ の分泌を測定する E L I S A を提供する。M 2 5 7 株は、内因性 N Y - E S O - 1 を発現する。実験は 3 回繰り返しており、それぞれ 2 回の技術的複製を行った。代表的な実験の平均値 $\pm$ S D を示している。

20

【図 6 C】複数の M H C 対立遺伝子に制限した N Y - E S O - 1 エピトープの標的化に関する開示を提供しており、T C R 遺伝子治療の適用を拡大し、そして、M H C 遺伝子座でのヘテロ接合性の喪失に対して安定させる。L N G F R 単独、A 2 に制限した 3 A 1 T C R、または、B 7 に制限した 1 E 4 T C R を形質導入した T 細胞、- または、3 A 1 を形質導入した T 細胞と、1 E 4 を形質導入した T 細胞との 1 : 1 混合物を、H L A - A 2 * e G F P + 標的細胞、H L A - B 7 * e G F P + 標的細胞、または、1 : 1 の標的細胞混合物と、4 8 時間、共インキュベーションした。(C 及び D) は、I n c u C y t e 生細胞分析を使用して、経時的に測定した (C) M 2 5 7 腫瘍細胞株誘導体、及び、(D) P C - 3 腫瘍細胞株誘導体の T 細胞が媒介する死滅を示している。4 8 時間にわたって測定したそれぞれの時点での緑色オブジェクトの総面積 (腫瘍細胞密度を示す) を、L N G F R を形質導入した T 細胞による治療と比較して、それぞれの治療について正規化した。実験を 3 回繰り返し、それぞれ 4 回または 8 回繰り返した。代表的な 8 回の反復実験の結果を示している。

30

40

【図 6 D】複数の M H C 対立遺伝子に制限した N Y - E S O - 1 エピトープの標的化に関する開示を提供しており、T C R 遺伝子治療の適用を拡大し、そして、M H C 遺伝子座でのヘテロ接合性の喪失に対して安定させる。L N G F R 単独、A 2 に制限した 3 A 1 T C R、または、B 7 に制限した 1 E 4 T C R を形質導入した T 細胞、- または、3 A 1 を形質導入した T 細胞と、1 E 4 を形質導入した T 細胞との 1 : 1 混合物を、H L A - A 2 * e G F P + 標的細胞、H L A - B 7 * e G F P + 標的細胞、または、1 : 1 の標的細胞混合物と、4 8 時間、共インキュベーションした。(C 及び D) は、I n c u C y t e 生細胞分析を使用して、経時的に測定した (C) M 2 5 7 腫瘍細胞株誘導体、及び、(D) P C - 3 腫瘍細胞株誘導体の T 細胞が媒介する死滅を示している。4 8 時間にわたって

50

測定したそれぞれの時点での緑色オブジェクトの総面積（腫瘍細胞密度を示す）を、L N G F Rを形質導入したT細胞による治療と比較して、それぞれの治療について正規化した。実験を3回繰り返し、それぞれ4回または8回繰り返した。代表的な8回の反復実験の結果を示している。

【図7A】NY - E S O - 1 - 特異的T C RのE C 5 0の決定に関する開示を提供する。
（A及びB）は、H L A - A * 0 2 : 0 1を発現するように操作したK 5 6 2と、48時間、共インキュベーションした後に、様々な濃度の（A）M A R T 1 2 6 - 3 5、または、（B）N Y E S O 1 1 5 7 - 1 6 5 ペプチドとパルスをして得たT C Rを形質導入したP B M CからのI F N - γ の分泌を測定するE L I S Aを提供する。

【図7B】NY - E S O - 1 - 特異的T C RのE C 5 0の決定に関する開示を提供する。
（A及びB）は、H L A - A * 0 2 : 0 1を発現するように操作したK 5 6 2と、48時間、共インキュベーションした後に、様々な濃度の（A）M A R T 1 2 6 - 3 5、または、（B）N Y E S O 1 1 5 7 - 1 6 5 ペプチドとパルスをして得たT C Rを形質導入したP B M CからのI F N - γ の分泌を測定するE L I S Aを提供する。

【図7C】NY - E S O - 1 - 特異的T C RのE C 5 0の決定に関する開示を提供する。
（C～E）は、（C）H L A - B * 0 7 : 0 2、（D）H L A - B * 1 8 : 0 1、または、（E）H L A - C * 0 3 : 0 4を発現するように操作したK 5 6 2と、48時間、共インキュベーションした後に、そこに示した様々な濃度のペプチドとパルスをして得たT C Rを形質導入したP B M CからのI F N - γ の分泌を測定するE L I S Aを提供する。2つの技術的複製の平均値 $\pm$ S Dを示している。非線形曲線適合によって決定したE C 5 0値と、関連する誤差を示している。

【図7D】NY - E S O - 1 - 特異的T C RのE C 5 0の決定に関する開示を提供する。
（C～E）は、（C）H L A - B * 0 7 : 0 2、（D）H L A - B * 1 8 : 0 1、または、（E）H L A - C * 0 3 : 0 4を発現するように操作したK 5 6 2と、48時間、共インキュベーションした後に、そこに示した様々な濃度のペプチドとパルスをして得たT C Rを形質導入したP B M CからのI F N - γ の分泌を測定するE L I S Aを提供する。2つの技術的複製の平均値 $\pm$ S Dを示している。非線形曲線適合によって決定したE C 5 0値と、関連する誤差を示している。

【図7E】NY - E S O - 1 - 特異的T C RのE C 5 0の決定に関する開示を提供する。
（C～E）は、（C）H L A - B * 0 7 : 0 2、（D）H L A - B * 1 8 : 0 1、または、（E）H L A - C * 0 3 : 0 4を発現するように操作したK 5 6 2と、48時間、共インキュベーションした後に、そこに示した様々な濃度のペプチドとパルスをして得たT C Rを形質導入したP B M CからのI F N - γ の分泌を測定するE L I S Aを提供する。2つの技術的複製の平均値 $\pm$ S Dを示している。非線形曲線適合によって決定したE C 5 0値と、関連する誤差を示している。

【図8A】異種移植腫瘍株の確立と、インビボ実験のための投入したT細胞の機能に関する開示を提供する。（A）は、（左側）H L A - A * 0 2 : 0 1と、NY - E S O - 1完全タンパク質、（中央）H L A - A * 0 2 : 0 1のみ、または、（右側）NY - E S O - 1完全タンパク質のみを発現するように操作したP C - 3前立腺癌細胞株の誘導体と、48時間、共インキュベーションした後のT C Rを形質導入したP B M CからのI F N - γ の分泌を測定するE L I S Aを提供する。2つの技術的複製の平均値 $\pm$ S Dを示している。

【図8B】異種移植腫瘍株の確立と、インビボ実験のための投入したT細胞の機能に関する開示を提供する。（B）は、そこに示したM 2 5 7またはP C - 3標的細胞と、48時間、共インキュベーションした後のT C Rを形質導入したP B M CからのI F N - γ の分泌を比較するE L I S Aを提供する。形質導入して4日後に、T C Rを形質導入したP B M Cを、C D 3 + / L N G F R +で選別し、次いで、13日間増殖させた後に、共インキュベーション/E L I S Aアッセイと、インビボ実験を行った。2つの技術的複製を用いた代表的な実験の平均 $\pm$ S Dが示している。

【図8C】異種移植腫瘍株の確立と、インビボ実験のための投入したT細胞の機能に関する開示を提供する。（C）は、インビボ実験に使用したT C Rを形質導入したP B M Cで

10

20

30

40

50

の形質導入 (L N G F R +) レベルを比較するフローサイトメトリー等高線図を示している。

【発明を実施するための形態】

【0016】

実施形態の説明では、添付した図面を参照することができ、これらの図面は、本明細書の一部を構成するものであり、本発明を実施し得る特定の実施形態を例示するものである。本発明の範囲から逸脱せずとも、その他の実施形態を利用し、また、構成の変更を行い得ることを理解されたい。本明細書に記載した、または、本明細書で参照した技術及び手順の多くは、当業者であれば、十分に理解しており、また、一般的に利用もされている。特に断りのない限り、本明細書で使用するすべての技術用語、表記法、及び、その他の科学用語または術語は、本発明に係る当業者が、一般に理解している意味を有するものである、ことを意図している。一部の事例では、一般的に理解されている意味を持つ用語は、明確ならしめるため、及び/または、直ちに参照するために、本明細書で定義しており、また、本明細書にそのような定義を含めることが、当該技術分野で一般的に理解されているものとの必ずしも実質的に相違している、と解釈すべきではない。

【0017】

NY - ESO - 1 は、生殖細胞と胎盤細胞での発現が制限されており、また、腫瘍細胞で再発現する癌精巢抗原の典型的な例である。NY - ESO - 1 の発現は、神経芽細胞腫、骨髄腫、転移性黒色腫、滑膜肉腫、膀胱癌、食道癌、肝細胞癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、卵巣癌、前立腺癌、及び、乳癌などの広範囲のタイプの腫瘍で報告されている。自発的な体液性、及び、細胞性の免疫応答を誘発するそれらの能力は、その制限した発現パターンと共に、がん免疫療法の優れた候補標的となる。例えば、Thomas et al . , Front Immunol . 2018 ; 9 : 947 . doi : 10.3389 / fimmu . 2018 . 00947 を参照されたい。

【0018】

本明細書の開示は、NY - ESO - 1 TCR 遺伝子治療において有用な方法と材料に関連する2つの重要な目標の達成を実証している。まず、強度と親和性が大きいTCRが効果的であるので、我々は、臨床で採用している1G4 TCRと同等以上の感度でA2 / NY - ESO - 1 157 - 165 を標的とする新規のTCRを同定しようとした。親和性が大きなTCRは、交差反応性することができるので(28 ~ 30)、我々は、患者の血液から直接に抗原反応性TCRを分離するプロトコルを確立した。これらの新規のTCRの内の2つは、腫瘍死滅アッセイにおいて、インビトロ及びインビボの両方で、1G4と同等以上の感度を示した。第二に、TCR 遺伝子治療標的としてのNY - ESO - 1 の臨床的有用性を広げるために、我々は、分離プロトコルを使用して、HLA - A * 02 : 01 以外の一般的なMHC 対立遺伝子が提示するNY - ESO - 1 エピトープを標的とするTCRを同定した。複数のNY - ESO - 1 エピトープを標的のすると、より多くの患者集団での治療が可能となり、そして、腫瘍の消失に向けた治療を、より強力に行い得るようになる。

【0019】

本明細書に記載したように、本発明は、特定のT細胞受容体ポリペプチドをコードする核酸を含む修飾T細胞を作り出す、及び、使用するための方法と材料を提供する。本明細書で使用する用語「T細胞受容体」または「TCR」とは、抗原の提示に応答してT細胞の活性化に関与する膜タンパク質の複合体のことを指す。TCRは、主要組織適合遺伝子複合体分子に結合した抗原を認識する役割を果たす。TCRは、アルファ(α)鎖とベータ(β)鎖のヘテロダイマーから構成されているが、一部の細胞では、TCRは、ガンマ鎖とデルタ鎖から構成されている。TCRは、アルファ/ベータ、及び、ガンマ/デルタの形態で存在し得るものであり、それらは、構造的には類似しているが、解剖学的な位置と機能において相違している。それぞれの鎖は、可変ドメインと、定常ドメインの2つの細胞外ドメインからなる。本発明の実施形態は、幾つかの異なるTCRアルファ/ベータ核酸、及び、それらがコードしたポリペプチド(例えば、名称「3A1」、「4A2」、

「５Ｇ６」、「９Ｄ２」、「１Ｅ４」、「２Ｂ８」、及び、「３Ｃ７」のＴＣＲに関するＴＣＲ核酸と、コードしたポリペプチド)を含む。

【００２０】

本発明の実施形態は、本明細書に開示したＴＣＲポリヌクレオチドを含む１つ以上のベクターを含む物質の組成物を含む。「ベクター」は、単離した核酸を含む物質の組成物であり、かつ、単離した核酸を、細胞の内部に送達するために使用することができる。線状ポリヌクレオチド、イオン性、または、両親媒性化合物に関連するポリヌクレオチド、プラスミド、及び、ウイルスなど、これらに限定されない数多くのベクターが、当該技術分野で公知である。したがって、用語「ベクター」とは、自律的に複製するプラスミドまたはウイルスを含む。また、この用語は、例えば、ポリリジン化合物、リボソームなど、細胞への核酸の移動を容易ならしめる非プラスミド、及び、非ウイルス化合物を含むと解釈すべきである。ウイルスベクターの例として、センダイウイルスベクター、アデノウイルスベクター、アデノ随伴ウイルスベクター、レトロウイルスベクター、レンチウイルスベクターなどがあるが、これらに限定されない。

10

【００２１】

一般的に、ベクターは、発現ベクターである。本明細書で使用する用語「発現」は、そのプロモーターによって駆動する特定のヌクレオチド配列の転写、及び／または、翻訳として定義する。この文脈では、用語「発現ベクター」とは、発現するヌクレオチド配列に作動可能に連結した発現制御配列を含む組換えポリヌクレオチドを含むベクターのことを指す。発現ベクターは、発現に十分なシス作用要素を含む；発現のためのその他の要素は、宿主細胞によって、または、インビトロ発現系において供給され得る。発現ベクターとして、組換えポリヌクレオチドに組み込まれる、コスミド、プラスミド（例えば、裸のもの、または、リボソームに含有されたもの）、及び、ウイルス（例えば、センダイウイルス、レンチウイルス、レトロウイルス、アデノウイルス、及び、アデノ随伴ウイルス）などの当該技術分野で公知のすべてのものがある。

20

【００２２】

本発明の実施形態は、例えば、発現ベクターに配置するポリヌクレオチドを含んでおり、ポリヌクレオチドは、 $V\alpha$ Ｔ細胞受容体ポリペプチド、及び／または、 $V\beta$ Ｔ細胞受容体ポリペプチドをコードする。そのような実施形態では、 $V\alpha$ Ｔ細胞受容体ポリペプチド、及び／または、 $V\beta$ Ｔ細胞受容体ポリペプチドを含む $V\alpha/V\beta$ Ｔ細胞受容体が、 $CD8^+$ Ｔ細胞で発現すると、 $V\alpha/V\beta$ Ｔ細胞受容体は、ヒト白血球抗原Ａ２、ヒト白血球抗原Ｂ０７、ヒト白血球抗原Ｂ１８、または、ヒト白血球抗原Ｃ０３に関連しているＮＹ－ＥＳＯ－１ペプチドを認識する。本明細書で開示した本発明の実用的な実施形態では、改変した $CD8^+$ Ｔ細胞受容体は、３Ａ１ Ｔ細胞受容体、４Ａ２ Ｔ細胞受容体、５Ｇ６ Ｔ細胞受容体、９Ｄ２ Ｔ細胞受容体、１Ｅ４ Ｔ細胞受容体、２Ｂ８ Ｔ細胞受容体、または、３Ｃ７ Ｔ細胞受容体を含む。

30

【００２３】

本発明の一般的な実施形態では、ベクターは：３Ａ１ ＴＣＲ $V\alpha$ ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド（配列番号３）；３Ａ１ ＴＣＲ $V\beta$ ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド（配列番号４）；４Ａ２ ＴＣＲ $V\alpha$ ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド（配列番号７）；４Ａ２ ＴＣＲ $V\beta$ ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド（配列番号３７）；５Ｇ６ ＴＣＲ $V\alpha$ ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド（配列番号１０）；５Ｇ６ ＴＣＲ $V\beta$ ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド（配列番号１１）；９Ｄ２ ＴＣＲ $V\alpha$ ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド（配列番号１４）；９Ｄ２ ＴＣＲ $V\beta$ ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド（配列番号１５）；１Ｅ４ ＴＣＲ $V\alpha$ ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド（配列番号１８）；１Ｅ４ ＴＣＲ $V\beta$ ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド（配列番号１９）；２Ｂ８ ＴＣＲ $V\alpha$ ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド（配列番号２２）；２Ｂ８ ＴＣＲ $V\beta$ ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド（配列番号２３）；３Ｃ７ ＴＣＲ $V\alpha$ ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド（配列番号２６）；または、３Ｃ７

40

50

T C R V β ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド（配列番号 27）の少なくとも 1 つを含む。後出の表 1 は、これらの T C R ポリペプチドをコードする例示的なポリヌクレオチド配列を開示している。

【 0 0 2 4 】

一般的には、本発明の組成物は、1 つ以上の V α / V β ポリペプチド、例えば、T C R V α ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを、T C R V β ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドと共に含んでおり、その結果、V α / V β T C R は、これらのベクター（複数可）で形質導入した哺乳動物細胞（例えば、C D 8 $^{+}$ T 細胞）の表面で発現することができ、この V α / V β T C R は、H L A に関連する N Y - E S O - 1 ペプチドを認識する。本明細書で使用する用語「形質導入した」または「トランスフェクトした」または「形質転換した」とは、外因性核酸を、宿主細胞に移入または導入するプロセスのことを指す。「トランスフェクトした」または「形質導入した」または「形質導入した」細胞とは、外因性核酸で、トランスフェクト、形質転換、または、形質導入した細胞のことである。細胞は、初代の対象細胞と、その子孫を含む。

10

【 0 0 2 5 】

別の態様では、本発明は、本明細書で開示した T C R をコードする 1 つ以上の核酸（例えば、レンチウイルスベクターに配置した核酸）を、T 細胞（例えば、N Y - E S O - 1 抗原を発現する、がんの診断を受けた方から得た C D 8 $^{+}$ T 細胞）に導入する、ことを含む改変した T 細胞を生成する方法を含む。また、本発明は、遺伝子発現をダウンレギュレートまたはノックアウトした改変した T 細胞（例えば、ノックアウトした内因性 T 細胞受容体、及び、H L A に関連する N Y - E S O - 1 ペプチドを認識する外因性の / 導入した T 細胞受容体を有する改変した T 細胞）も含む。本明細書で使用する用語「ノックダウン」とは、1 つ以上の遺伝子の遺伝子発現を抑制することを指す。本明細書で使用する用語「ノックアウト」とは、1 つ以上の遺伝子の遺伝子発現を排除することを指す。

20

【 0 0 2 6 】

本明細書に記載した改変した T 細胞を、治療レジメンでの使用のために組成物に含み得る。組成物は、医薬組成物を含み得るものであり、さらに、医薬として許容可能な担体を含み得る。改変した T 細胞を含む治療有効量の医薬組成物を投与し得る。本発明の医薬組成物は、1 つ以上の医薬として、または、生理学的に許容可能な担体、希釈剤、または、賦形剤と組み合わせて、本明細書に記載した改変した T 細胞を含み得る。そのような組成物は、中性緩衝生理食塩水、リン酸緩衝生理食塩水などの緩衝剤；グルコース、マンノース、スクロース、または、デキストラン、マンニトールなどの炭水化物；タンパク質；ポリペプチド、または、グリシンなどのアミノ酸；抗酸化剤；E D T A やグルタチオンなどのキレート剤；アジュバント（例えば、水酸化アルミニウム）；及び、防腐剤を含み得る。本発明の組成物は、好ましくは、静脈内投与用に製剤する。

30

【 0 0 2 7 】

抗原特異的 T C R を担持する T 細胞を用いた養子免疫療法は、がんの治療において、治療の可能性を有している。特定の T C R を用いた C D 8 $^{+}$ T 細胞の遺伝子操作では、T 細胞を、N Y - E S O - 1 抗原などの選択した抗原に再指向させるという利点がある。このことに関連して、ある態様では、本発明は、対象の標的細胞または組織に対する T 細胞媒介性免疫応答を刺激する方法を含んでおり、同方法は、対象に対して、有効量の改変した C D 8 $^{+}$ T 細胞を投与することを含む。この実施形態では、C D 8 $^{+}$ T 細胞は、本明細書のその他の箇所に記載したようにして改変する。また、本発明の実施形態は、複数の N Y - E S O - 1 エピトープを標的とする複数の改変した C D 8 $^{+}$ T 細胞を投与することを含む。例えば、本発明の実施形態は、少なくとも 2 つの異なる改変した C D 8 $^{+}$ T 細胞、例えば、第 1 のヒト白血球抗原に関連する N Y - E S O - 1 ペプチドを標的とする第 1 の改変した C D 8 $^{+}$ T 細胞と、第 2 のヒト白血球抗原に関連する N Y - E S O - 1 ペプチドを標的とする第 2 の C D 8 $^{+}$ T 細胞との組み合わせを投与することを含む。

40

【 0 0 2 8 】

本発明の実施形態は、一般的な癌精巢抗原である N Y - E S O - 1 の発現を特徴とする

50

、疾患または病態を治療する方法を含む。治療方法論は、本明細書に記載した改変したT細胞を含む有効量の医薬組成物を、それを必要とする対象に対して投与することを含む。用語「対象」は、免疫応答を誘発することができる生物（例えば、哺乳動物）を含む、ことを意図している。本明細書で使用する「対象」または「患者」を、ヒト、または、非ヒト哺乳動物とし得る。非ヒト哺乳動物として、例えば、ヒツジ、ウシ、ブタ、イヌ、ネコ、及び、ネズミ哺乳動物などの家畜やペットがある。好ましくは、対象は、ヒトである。本発明の一般的な実施形態では、ヒトは、NY - ESO - 1抗原を発現するがんを有する。本発明の一部の実施形態では、がん細胞は、固形腫瘍を形成する。本発明の例示的な実施形態では、がん細胞は、神経芽細胞腫細胞、骨髄腫細胞、転移性黒色腫細胞、滑膜肉腫細胞、膀胱癌細胞、食道癌細胞、肝細胞癌細胞、頭頸部癌細胞、非小細胞肺癌細胞、卵巣癌細胞、前立腺癌細胞、または、乳癌細胞である。

10

【0029】

本発明の関連する実施形態は、がんと診断した、がんを有する疑いがある、または、がんの発症または再発のリスクがあると診断した個体での予防、及び/または、治療のための方法を含み、当該がんは、NY - ESO - 1抗原を発現するがん細胞を含む。この手法は、TCRをコードする組換えポリヌクレオチドを含む個々の改変したヒトT細胞に投与することを含み、T細胞は、NY - ESO - 1抗原を発現するがん細胞を直接に認識することができ、そして、がん細胞の直接的な認識は、がん細胞が発現するNY - ESO - 1抗原に対するTCRのHLAクラスII制限結合を含む。

【0030】

20

本発明の操作したCD8⁺ T細胞の使用に関して、この方法は、一般的に、CD8⁺ T細胞を含む有効量の組成物を（例えば、静脈内または腹腔内注射で）、それを必要とする個体に対して投与することを含む。適切な医薬組成物は、非経口（皮下、筋肉内、または、静脈内など）、経腸（経口、または、直腸など）、吸入、または、鼻腔内経路などのあらゆる適切な経路の投与に適合させ得る。そのような組成物は、例えば、無菌条件下で、有効成分を、担体（複数可）または賦形剤（複数可）と混合して、医薬分野で公知のあらゆる方法で調製することができる。

【0031】

別の態様では、本発明は、NY - ESO - 1の発現を特徴とする疾患または病態を治療するための医薬を必要とする対象において、NY - ESO - 1の発現を特徴とする疾患または病態を治療するための医薬の製造のための本明細書に記載したポリヌクレオチド、または、改変したCD8⁺ T細胞の使用を含む。本発明の例示的な実施形態では、疾患は、NY - ESO - 1抗原を発現するがん、例えば、黒色腫、神経芽細胞腫、骨髄腫、転移性黒色腫、滑膜肉腫、膀胱癌、食道癌、肝細胞癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、卵巣癌、前立腺癌、または、乳癌である。

30

【0032】

この分野での技術開発は相当に進んでおり、そして、当該技術分野で公知の数多くの方法と材料を、本明細書に開示した本発明での使用に適合させることができる。そのような方法と材料は、例えば、米国特許公開第20190247432号、第20190119350号、第20190002523号、第20190002522号、第20180371050号、第20180057560号、第20170029483号、第20160024174号、及び、第20150141347号に開示されており、それらの内容を、参照により、援用する。

40

【実施例】

【0033】

本発明のさらなる態様と実施形態を、以下の実施例で提供する。

【0034】

実施例1：NY - ESO - 1 - 特異的T細胞クローンの増殖と単離。

以前に、我々は、転移性黒色腫の患者の血液に、様々なNY - ESO - 1由来エピトープと反応するT細胞が存在していることを報告した（22）。これらの反応性T細胞を濃

50

縮するために、我々は、完全なNY - ESO - 1タンパク質配列を集合的に構成する28個の重複する18 - マーのパネルで、患者の末梢血単核細胞(PBMC)の増殖を刺激した(図1A)。次いで、我々は、個々のペプチドで増殖細胞を再刺激し、IFN - γ の細胞内染色を行って増殖を促したペプチドを決定し、そして、予測アルゴリズムを使用して刺激ペプチドを分析して、それぞれの患者のMHCハプロタイプに関連する最小エピトープを特定した(31)(図1B)。反応性T細胞を、免疫刺激性エピトープに対応する個々の9 ~ 10 - マーのペプチドの存在下で再増殖し(図1C)、そして、同種ペプチド - MHCテトラマーを使用して、蛍光活性化細胞選別装置(FACS)を介した選別を行った(図1D)。これらの単一細胞種から増殖した細胞株は、クローン性であり、そして、それらの同種エピトープに対して反応性を示した(図1E)。合計で、HLA - A*02 : 01 / NY - ESO - 1₁₅₇₋₁₆₅と反応する4つの細胞株、及び、HLA - BとHLA - C対立遺伝子が提示するエピトープと反応する4つの細胞株を、さらなる研究のために選択した。

【0035】

実施例2 : NY - ESO - 1 - 特異的TCRのクローニングとスクリーニング

すべてのヒトTRA V及びTRBV遺伝子セグメントを標的とする所定の多重プライマーを備えた市販のRT - PCRキットを使用して、選別した単一細胞から対になったTCR α 及びTCR β 遺伝子をクローニングした。得られたV α 及びV β cDNAを、ヒトまたはマウスのTCR定常領域を有するレトロウイルスベクター主鎖にサブクローニングした(図2A)。クローニングしたTCRの特異性を検証するために、我々は、CD3⁺ HEK293T細胞に、それぞれの完全ヒトTCRをトランスフェクトし、そして、トランスフェクトした細胞を、標的となるそれぞれのNY - ESO - 1エピトープのペプチド - MHCデキストラマー試薬で染色した(図2B)。4つすべてのHLA - A2に制限したTCRは、予想していた反応性を示した(図2C)。分析した事象を、同様のトランスフェクションレベルでゲートしたが、新規のTCRは、非常に多様なデキストラマー結合を示した。9D2 TCRのデキストラマー結合は、バックグラウンドからほとんど識別できなかったが、3A1 TCRは、臨床的に使用されている1G4 TCRと比較して優れたデキストラマー結合を示した。4A2及び5G6 TCRのデキストラマー結合は、9D2と1G4の中間の程度のものであった。

【0036】

加えて、HLA - A2以外のMHC対立遺伝子に制限した4つのTCRの内の3つが、それらの標的に対して特異的に結合することを確認した(図2D)。B7 / NY - ESO - 1₆₀₋₇₂特異的1E4 TCR、B18 / NY - ESO - 1₈₈₋₉₆特異的2B8 TCR、または、Cw3 / NY - ESO - 1₉₆₋₁₀₄特異的3C7 TCRを発現するトランスフェクトした293T細胞は、いずれも、それぞれのデキストラマーには結合したが、トランスフェクトされていない細胞には結合しなかった。9G2 TCRでトランスフェクトした — Cw3 / NY - ESO - 1₉₂₋₁₀₀と反応するT細胞からクローニングした — 細胞は、トランスフェクトしていない細胞と比較して、同種のデキストラマーに検出可能な結合を示さなかった。このことについて考え得る理由は、HEK293T細胞が、CD8共受容体を発現しないことにある。CD8は、MHC Iに直接に結合することで、TCR - pMHC相互作用の結合力を高め、親和性の小さなTCRの関与を不可能にする(32)。したがって、Jurkat T細胞でのCD8依存性をさらに分析するために、このTCRを利用した。

【0037】

実施例3 : A2に制限したNY - ESO - 1 - 特異的TCRの機能特性

TCRを形質導入したT細胞の感度は、その同種ペプチド - MHCに対するTCRの単量体親和性(K_d 約0.1 ~ 400 μ M)(33)、ならびに、細胞表面のTCRの密度(12)に応じて変化する。形質導入したTCRは、T細胞表面に広範なレベルで発現しており、これは、当該TCRが、折り畳まれて、二量体化し、そして、制限を受けているCD3鎖を有する集合体に関して内因性TCRと競合する(TCR「強度」と呼ばれる

10

20

30

40

50

特性) 効率の変動に起因するものである(34、35)。したがって、TCRを形質導入したT細胞の最適な細胞傷害性機能は、TCR親和性と、表面発現に相関しており(3、12)、遺伝子治療のために、親和性が大きな、効率的に取り出したTCRを選択することの重要性を明示している(7)。

【0038】

親和性が大きいTCR - pMHC相互作用は、CD8の関与にあまり依存していないので、我々は、CD8の共発現の有無に関係なく、TCRを形質導入したJurkat T細胞のデキストラマー結合を比較することで、親和性が大きなTCRを同定できると考えた。加えて、ヒトTCRの表面発現の強度は、マウス定常ドメインでの置換を介して強めることができるので(36)、我々は、それぞれのTCRを、完全ヒト、または、マウス化誘導体として発現させて、それぞれのTCRの強度を評価した。ビヒクル単独で、または、ミスマッチしたTCR(MART1特異的F5 TCR)で形質導入した細胞は、A2/NY-ESO-1₁₅₇₋₁₆₅デキストラマーに対する結合を示さなかった(図3A、3B)。対照的に、十分に確立した1G4TCR($K_D = 9.3 \mu M$)(37)で形質導入した細胞は、1G4が、完全にヒトである、または、マウス化しているかに関係なく、及び、CD8の存在の有無に関係なく、同種のデキストラマーに結合した。1G4のマウス化は、muTCRが示すデキストラマー結合の強度を、親のhuTCRの1.4倍にまで高めており、このことは、強度の適度な改善を示している(図3B、3C)。CD8の存在は、1G4 muTCRのデキストラマー結合を、3.8倍にも高めた。新規TCR 4A2、及び、5G6でのデキストラマー結合は、大きさ、及び、比較指標の両方で、1G4と類似していた(図3A~3C)。3A1 TCRは、CD8の存在下で、デキストラマー結合を1.9倍も高めており、このことは、このTCRが、1G4よりも大きな親和性で、A2/NY-ESO-1₁₅₇₋₁₆₅に結合することを示している。このことは、1G4、4A2、及び、5G6 muTCRを形質導入したCD8⁺細胞と比較して(図3Aでの緑色集団の勾配を比較して)、3A1 muTCRを形質導入したCD8⁺細胞間でのCD8レベルに関するデキストラマー結合の依存性が低下している、ことから裏付けられている。最後に、9D2は、CD8の非存在下では、Jurkat細胞でのデキストラマーに対して検出可能な結合を示しておらず、CD8の共発現時に弱い結合だけを示した。9D2のマウス化は、デキストラマーに対するその結合を増やさなかった。

【0039】

新規のA2/NY-ESO-1-特異的TCRを発現するT細胞の機能的感受性を比較するために、TCRを形質導入したJurkat T細胞を、A*02:01/NY-ESO-1₁₅₇₋₁₆₅、または、A*02:01/MART1₂₇₋₃₅一本鎖トリマーのいずれかを発現するK562細胞と共インキュベーションして(38)、分泌型インターロイキン-2(IL-2)を測定した。すべてのTCRは、期待したペプチド特異性を示した：コントロールMART1特異的F5 TCRは、MART1提示だけに対して応答して、IL-2放出を媒介し、そして、すべてのNY-ESO-1-特異的TCRは、NY-ESO-1提示だけに応答してIL-2放出を媒介した(図3D)。マウス化は、1G4以外のすべてのTCRの機能的感度を改善した。デキストラマー染色の結果と一致して、1G4、及び、3A1 muTCRは、4A2、及び、5G6 muTCRよりも好ましい結果を示した。対照的に、デキストラマーに対する弱度の結合にもかかわらず、9D2は、同種のリガンドに対して、3A1に匹敵する高い機能的感受性を示した。この観察結果を定量するために、我々は、様々な濃度のNY-ESO-1₁₅₇₋₁₆₅、または、MART1₂₇₋₃₅ペプチドを、A2⁺K562細胞とパルスし、次いで、ペプチドパルス標的と共インキュベーションしたTCRを形質導入した初代T細胞から分泌されたIFN- γ を測定した(図7A、7B)。一本鎖三量体標的で認められたように、3A1、9D2、及び、1G4は、NY-ESO-1₁₅₇₋₁₆₅ペプチドに対して最大の感度を示した。9D2の機能的感度は、4A2より10倍も大きかったが、4A2結合デキストラマーは、9D2より18倍も大きなMFIを示した(図3A、3B)。内因的に処理して提示した抗原に対する応答を評価するために、TCRを形質導入した初代T細胞を、ヒト

黒色腫細胞株 A2⁺M257 と共インキュベーションした (図 3 E)。この場合でも、3A1、9D2、及び、1G4 で形質導入した T 細胞は、互いに同等に応答しており、そして、5G6、及び、4A2 で形質導入した T 細胞よりも高い感度で応答した。TCR を形質導入した T 細胞は、HLA-A*02:01 を欠いた M257 株には応答しなかった。最後に、インビトロ細胞傷害性は、サイトカイン放出と密接に符合した: 9D2 または 3A1 を発現する T 細胞は、A2⁺M257 腫瘍細胞を最も効率的に死滅させ、続いて、1G4、5G6、そして、最も効率が悪い 4A2 で形質導入した T 細胞を死滅させた (図 3 F)。

【0040】

腫瘍異種移植モデルでの TCR 機能の評価を可能ならしめるために、我々は、PC-3 ヒト前立腺癌細胞株を操作して、NY-ESO-1、及び、HLA-A*02:01 を発現させ、次いで、この株が、抗原依存的かつ MHC 制限的に、機能的応答を TCR-形質導入 T 細胞から誘発することを確認した。(図 8 A)。新規 NY-ESO-1 反応性 TCR のパネルでの A2⁺NY⁺PC-3 に対する相対的応答は、A2⁺M257 で誘発したものと同じでいた (図 3 E、及び、図 8 B)。これらの結果に基づいて、我々は、インビボでのさらなる機能面での特徴決定のために、1G4、3A1、及び、9D2 mTTCR を選択した。我々は、活性化したヒト PBMC に対して、それぞれのマウス化 TCR をコードするベクターと、形質導入マーカー (低親和性神経成長因子受容体 (LNGFR)) を形質導入した (図 4 A)。我々は、形質導入した (CD3⁺LNGFR⁺) T 細胞の選別を行い (図 8 C)、そして、PC-3/HLA-A2 (コントロール)、及び、PC-3/HLA-A2/NY-ESO (標的) 腫瘍を予め反対側腹部に接種している放射線治療を受けた NOD/SCID/γc^{-/-} (NSG) マウスに対して、これらの T 細胞を、後眼窩叢に静脈注射した (図 4 B)。次に、我々は、T 細胞を注射して 2 週間後に、実験が終了するまで、T 細胞の生着と腫瘍の大きさをモニタリングした。

【0041】

1G4 または 9D2 TCR を形質導入した T 細胞は、末梢血で持続的に、または、最小限に増殖したが、3A1 で形質導入した T 細胞では有意に増殖した (図 4 C、及び、4 D)。対照的に、LNGFR だけで形質導入した T 細胞は、実験の過程で収縮してしまい、TCR を形質導入した T 細胞の増殖が、抗原駆動型であることを示唆している。マウス TCRβ (mTCRβ) の発現レベルは、実験の時間経過にわたって安定しており、また、異なるマウス化 TCR を形質導入した T 細胞の間では同等であった (図 4 C、及び、4 E)。A*02:01/NY157-165 デキストラマー⁺を有するそれぞれの TCR を形質導入した T 細胞コホートのそれぞれの染色レベルも経時的に安定していたが、インビトロの結果から予想した通り、TCR 間で有意に相違していた。1G4 または 3A1 で形質導入したヒト T 細胞の約 90% は、高い MFI を有する デキストラマー⁺であった。対照的に、9D2 を形質導入した T 細胞の約 1% だけが、デキストラマー⁺であり、そして、染色の MFI は、LNGFR を形質導入したコントロールと有意差は無かった (図 4 C、及び、4 F)。にもかかわらず、1G4、3A1、または、9D2 で形質導入した T 細胞は、腫瘍サイズを同等に、かつ、抗原特異的に縮小したが、LNGFR で形質導入した T 細胞は、腫瘍増殖を制御できなかった (図 4 G、及び、4 H)。

【0042】

実験の終わりに、我々は、マウスを殺して、免疫組織化学によって T 細胞浸潤について腫瘍を分析した。免疫組織化学的染色は、TCR を形質導入した T 細胞を投与したすべてのコホートでの標的腫瘍だけに抗原特異的 T 細胞が浸潤していることを明確にした (図 4 I、及び、4 J)。浸潤は、1G4 または 9D2 を形質導入した T 細胞を投与したマウスと比較して、3A1 を形質導入した T 細胞を投与したマウスで有意に顕著であった。

【0043】

実施例 4: HLA-B、及び、HLA-C 対立遺伝子に制限した NY-ESO-1-特異的 TCR の機能的特徴の決定

NY-ESO-1 を標的とする大半の免疫療法は、A2 に制限した NY-ESO-1 1

10

20

30

40

50

57-165 エピトープに注目している。NY-ESO-1 を標的とした免疫療法の利用を
 広範囲に拡大するために、我々は、4つの非A2に制限したT細胞クローンからTCRを
 クローニングし、そして、トランスフェクトしたCD3⁺ 293Tで、これらの内の3
 つに対するNY-ESO-1 反応性を検証した(図2D)。第4のTCR-Cw3/NY-
 ESO-192-100 反応性T細胞からクローニングした9G2-は、CD8を共発現
 させても、形質導入したJurkat T細胞に関して、Cw3/NY-ESO-192-
 100に特異性を付与することではなく(図5A、5B)、そして、研究は、それ以上は続け
 なかった。Jurkat、または、CD8⁺ Jurkatで発現した、ヒトまたはマウ
 スのTCRとして検証を行った3つのTCRがもたらすデキストラマー結合を比較するこ
 とで、強度と親和性の差異が明確になった(図5A、5B、5C)。B7/NY-ESO
 -160-72-特異的1E4 TCRは、強度は大きい、親和性が小さく、Jurka
 t細胞表面で、huTCRまたはmuTCRとして同等に発現はするが、CD8⁺だけの
 存在下では、デキストラマーに結合する。これらのCD8⁺、1E4を形質導入した細胞
 に対するデキストラマー結合は、発現したCD8のレベルに大きく依存していた。対照的
 に、B18/NY-ESO-188-96特異的2B8 TCRは、CD8⁺の非存在下で
 、デキストラマーに結合したが、結合は、マウス化したTCRの方が実質的に強かった。
 最後に、Cw3/NY-ESO-196-104特異的3C7 TCRは、2B8に匹敵す
 る中程度の強度の表面発現と親和性指数を示した。

【0044】

TCRの強度と親和性でのこれらの差異は、機能アッセイに反映していた。3つすべての
 TCRに関して、TCR定常領域をマウス化すると、同種の標的細胞と共インキューベ
 ションしたTCRを形質導入したJurkat細胞由来のIL-2の生産が増えた。しか
 しながら、この増加は、1E4、及び、3C7のそれぞれの完全ヒトTCRの1.6倍と
 3.0倍にすぎず、2B8では、18.6倍にまで及んでおり、後者の強度の低さと符合
 する(図5D)。ペプチド滴定アッセイでは、1E4 TCRは、3C7、または、2B
 8よりも、形質導入したCD8⁺ T細胞の同種ペプチドに対して、低い感度を付与して
 おり(図7C、7D、7E)、厳密にCD8依存性であるデキストラマー結合に基づいた
 、1E4の推定低親和性と符合する。

【0045】

それぞれのTCRを形質導入した初代PBMCは、ペプチド特異的、かつ、MHC制限
 的な方法で、NY-ESO-1由来エピトープの提示に応答した(図5E)。そのため、
 複数のMHCに制限したNY-ESO-1-特異的TCRを使用するTCR遺伝子治療は
 、患者のハプロタイプ全体に対して広範に適用することができ、かつ、MHC I 遺伝子座
 でのヘテロ接合性の喪失を介した腫瘍の回避に対して、より堅実になる、ものと我々は考
 えている。このことを試験するために、我々は、NY-ESO-1を発現するヒトがん細胞
 に、HLA-A2またはHLA-B7を形質導入した。次いで、我々は、これらの腫瘍
 標的の一方または両方を、A2に制限した3A1 TCRを形質導入したヒトT細胞、B
 7に制限した1E4 TCRを形質導入したT細胞、または、3A1と1E4を形質導入
 したT細胞の混合物と、共インキューベーションした(図6)。予想した通りに、3A1及
 び1E4を形質導入したT細胞の混合物を使用した併用標的化は、両方のMHC対立遺伝
 子、または、いずれかのMHC対立遺伝子だけを発現する腫瘍細胞集団の認識を可能にし
 た(図6A、6B)。対照的に、単一のNY-ESO-1 エピトープを標的とするT細胞
 は、同種のMHC対立遺伝子を欠いているNY-ESO-1 発現腫瘍細胞に応答しなかつ
 た。さらに、腫瘍標的が、異なるMHC対立遺伝子を発現する(ハプロ不全に起因する腫
 瘍の不均一性を模倣する)細胞の混合物を含む場合では、両方のNY-ESO-1 エピト
 ープを標的とするT細胞は、いずれか一方の単一エピトープを標的とするT細胞よりも、
 より完璧に腫瘍細胞を死滅させた(図6C、6D)。

【0046】

考察

T細胞を介した免疫療法は、かつては難治性であったがんに対して臨床的に浸透してい

10

20

30

40

50

る。最も成功した2つの免疫療法は、チェックポイント阻害と、がん特異的T細胞の養子移入である。チェックポイント阻害は、腫瘍の突然変異の発生の高まりに応じて良好な臨床反応を引き出しており(39~41)、患者のMHC分子の補体が提示するネオエピトープを偶然にも生成しない限り、非同義の突然変異を免疫系が検出しない、ことを示唆している。この解釈は、チェックポイント阻害が、HLA-A、HLA-B、及び、HLA-C遺伝子座にヘテロ接合がある黒色腫患者全体の生存率を高め、したがって、これらのMHC I遺伝子座の1つ以上にホモ接合がある患者よりも、ずっと多様なエピトープの配列を提示する、という最近の発見によって裏付けられている(42)。多様に標的化した抗腫瘍免疫応答の重要性は、養子T細胞療法の結果によって同様に裏付けられており、このことは、ヘテロ接合性の喪失が、その他の免疫原性抗原の発現を続けながら、腫瘍の単一特異性免疫認識を回避できるメカニズムである、ことを示している(43)。したがって、これらの研究で明らかになった事項は、複数のMHC対立遺伝子が提示する複数のエピトープの多様な標的化が、免疫療法を首尾良く進める上で望ましい、ということである。2つ目のポイントは、腫瘍特異的なパブリック抗原に由来する複数のエピトープを標的にすることは、突然変異の発生が少ないがんのネオエピトープを標的としており、有望な代替手段になり得るということである。

【0047】

標的上、腫瘍外でのT細胞反応性に起因する深刻な罹患率または死亡を招かずに腫瘍の退縮を媒介する腫瘍関連パブリック抗原を特定することは困難である、ことが証明されている。NY-ESO-1は、1)がん細胞と免疫特権のある生殖細胞だけで発現する；2)様々な腫瘍タイプの数多くの患者で発現する；3)複数の一般的なMHC対立遺伝子に対する親和性が大きなリガンドを保有している；4)十分に精査されており、特異性に関連する有害事象を招かずに、幾つかの腫瘍タイプの患者に客観的な反応をもたらす；5)研究の大半が、A2に制限したNY-ESO-1₁₅₇₋₁₆₅エピトープに対してのみT細胞応答を動員することに注目しているので、未だ十分に活用されていない、との基準に基づいて、パブリック抗原標的に注目して選択した。

【0048】

転移性黒色腫患者の末梢血からNY-ESO-1-反応性T細胞を分離するために、我々は、抗原特異的増殖プロトコルを採用した。この手法を使用して、我々は、幾つかのHLA-A2に制限したTCRをクローニングし、そして、表面発現の強さ、親和性(すなわち、CD8に対する標的結合の依存性)、及び、機能(抗原誘発性サイトカイン放出、及び、腫瘍標的の死滅)に関して、それらを比較した。4つの候補から、我々は、臨床的に使用されている1G4 TCRと同等以上であるNY-ESO-1を発現するがん細胞を認識して死滅させた2つを同定した。TCR候補を同定するためのこの増殖をベースとした手法は、単離の速度が重要なパラメーターではないため、パブリックエピトープを標的にする上で理想的である；一旦同定してしまうと、これらのTCRは、必要とするMHC対立遺伝子が発現するあらゆる患者での既存の標的受容体として使用できる。末梢血由来の新抗原反応性T細胞の抗原特異的増殖も実証している(44、45)。しかしながら、プライベートネオエピトープを標的としたTCRのオンデマンド分離では、本明細書で使用した手法よりも迅速な手法(例えば、血液由来の抗原特異的T細胞の直接的な捕捉、または、迅速性のために最適化した増殖プロトコル)が必要となる。IFN-γの放出は、細胞傷害性と強く相関している(46)、IFN-γの放出を、より複雑な腫瘍異種移植片アッセイの代わりに使用することで、候補の評価を迅速に行うことができる。

【0049】

単離したHLA-A2/NY-ESO-1反応性TCRの1つ-9D2-は、同種の多量体では染色が不十分であったが、同種の抗原提示標的細胞に対しては、大きな機能的結合力を示した。これは、マルチマー染色が、機能的なT細胞サブセットを過小評価するという観察結果と符合しており(47)、T細胞活性化の親和性閾値と比較して、マルチマー結合の親和性閾値が大きいことで説明できる(48)。しかしながら、別の単離したA2に制限したTCR-4A2-は、明確な多量体染色を示したが、細胞をベースとしたア

10

20

30

40

50

ッセイでは、機能が不十分であり、この親和性閾値の説明と矛盾があるようである。我々は、この後者の結果に関する説明はしないが、どちらの結果も、免疫療法の候補を絞る際に多量体染色に過度に依存しない、ことを警告している。

【0050】

H L A - A * 0 2 : 0 1 対立遺伝子は、米国での白人 (4 5 %)、及び、ヒスパニック (4 1 %) の集団において最も一般的な M H C I 対立遺伝子であるが、米国でのアジア人 (1 5 %)、及び、アフリカ人 (1 6 %) の集団では、あまり一般的ではない (2)。これらの後者の集団は、T C R 遺伝子治療の標的を、H L A - A 2 以外にも、標的可能な M H C 対立遺伝子をさらに広範なパネルへと拡大することで、特に、首尾良く機能する。H L A - A 2 に制限した T C R に加えて、我々は、様々な H L A - B、及び、H L A - C 対立遺伝子に制限した N Y - E S O - 1 - 特異的 T C R を分離し、そして、機能面の特徴決定をした。そうすることで、我々は、原則として、T C R 遺伝子治療を、患者 / ハプロタイプのより大きなサブセットにまで適用拡大できること、そして、併用した場合に、同じ抗原由来の複数のエピトープを認識する T C R が、(例えば、体細胞のヘテロ接合性の喪失に起因して) 異種 M H C 発現を伴う腫瘍をより強力に死滅させることを実証した。民族グループ全体の 8 0 % 以上の人々が、3 つの M H C I スーパータイプ (A 2、A 3、及び、B 7、その内の 2 つを、本明細書に記載している) の少なくとも 1 つの対立遺伝子を発現しており、そして、9 9 % 超の人々が、9 つの M H C I スーパータイプの少なくとも 1 つの対立遺伝子を発現している (4 9)。つまり、T C R 遺伝子治療の包括的な適用を可能にするパブリック抗原特異的 T C R 試薬のパネルを得るには限界があるが、克服可能な課題である。

【0051】

材料及び方法

材料

ペプチドは、A n a s p e c (F r e m o n t , C A)、T h e r m o F i s h e r S c i e n t i f i c (W a l t h a m , M A)、及び、M i m o t o p e s (V i c t o r i a , A u s t r a l i a) から購入した。フローサイトメトリーに使用する蛍光抗体、及び、7 - A A D は、B D B i o s c i e n c e s (S a n J o s e , C A)、B i o L e g e n d (S a n D i e g o , C A)、または、e B i o s c i e n c e (S a n D i e g o , C A) から購入した。蛍光ペプチド - M H C マルチマーは、T C M e t r i x (E p a l i n g e s , S w i t z e r l a n d) から購入する、あるいは、(5 0) に記載されているようにしてビオチン化モノマーから自前で調製した (N I H T e t r a m e r C o r e , A t l a n t a , G A から入手する、あるいは、(5 1) に記載されているようにして、自前で、E . c o l i . で異種発現させ、リフォールディングし、そして、ビオチン化をした)。プライマーは、I n t e g r a t e d D N A T e c h n o l o g i e s (C o r a l v i l l e , I A) から購入した。K O D ポリメラーゼマスターミックスと、ポリブレンは、E M D M i l l i p o r e (D a r m s t a d t , G e r m a n y) から購入した。配列決定は、R e t r o g e n I n c (S a n D i e g o , C A) で行った。抗 C D 3 (O K T 3)、及び、抗 C D 2 8 (C D 2 8 . 2) 活性化抗体は、e B i o s c i e n c e から購入した。サイトカインは、P e p r o t e c h , I n c . (R o c k y H i l l , N J) から購入した。B i o T トランスフェクション試薬は、B i o l a n d S c i e n t i f i c (P a r a m o u n t , C A) から購入した。細胞培養培地、抗生物質、及び、ウシ胎児血清は、C o r n i n g (C o r n i n g , N Y) から購入した。ヒト A B 血清は、O m e g a S c i e n t i f i c (T a r z a n a , C A) から購入した。ポリ - L - リジン、及び、P H A - L (フィトヘマグルチニン - L) は、S i g m a (S t . L o u i s , M O) から購入した。

【0052】

細胞

細胞株 (2 9 3 T / 1 7 , J u r k a t E 6 - 1、及び、K 5 6 2) は、A m e r i c a n T y p e C u l t u r e C o l l e c t i o n (M a n a s s a s , V A) か

10

20

30

40

50

ら購入した。293T細胞は、抗生物質（ペニシリン/ストレプトマイシン）と、10%（v/v）ウシ胎児血清（FBS）を補充したDulbecco's Modified Eagle Medium（DMEM）で培養した。Jurkat、及び、K562細胞は、抗生物質、10%（v/v）FBS、10mM HEPES、50μM β-メルカプトエタノール、1×MEM NEAA、及び、1mMピルビン酸ナトリウムを補充したRPMI 1640培地で培養した。細胞を、2～3日ごとに分けて、付着細胞を、サブコンフルエントに維持するか、あるいは、非付着細胞を、 $<10^6$ 個の細胞/mLの密度に維持した。Jurkat、及び、K562細胞に、非複製ウイルスベクターを形質導入し、フローサイトメトリーで分析し、そして、細胞アッセイで直接使用する、あるいは、FACSで選別して、そこに示したような誘導細胞株を確立した。機能アッセイで使用する初代ヒトPBMCは、UCLA AIDS InstituteのCFAR Virology Core Labから購入し、そして、前掲のようにして、刺激、形質導入、そして、培養をした（52）。T細胞は、新たにサイトカインを添加したT細胞培地（5%熱不活化ヒトAB血清、55μM β-メルカプトエタノール、及び、4mM L-グルタミンを補充したAIM-V培地）で、PBMCから増殖させた。すべての細胞を増殖させ、そして、37℃、5%大気CO₂でアッセイした。

10

【0053】

NY-ESO-1-特異的CD8⁺ Tリンパ球クローンの生成と培養

様々なHLA制限を有するNY-ESO-1のエピトープに特異的なCD8⁺ Tリンパ球クローン（157-165/HLA-A*02:01（53）、60-72/HLA-B*07:02（21）、88-96/HLA-B*18:01（23）、92-100/HLA-C*03:04（54）、96-104/HLA-C*03:04（22）、124-133/HLA-C*03:04（22））を、HLA型の黒色腫患者から生成した。選択した全患者は、Grade III/IVの転移性黒色腫を有しており、エクスピボで、関連するTリンパ球エピトープに対するNY-ESO-1応答を予め記録した（55）。患者のPBMCに、12個のアミノ酸が重複する28×18-マーを含み、NY-ESO-1タンパク質配列に集団で貫通する、プールした1μMのペプチド（Mimotopes）の存在下で刺激を与え、次いで、25IU/ml IL-2（PeproTech）の存在下で、10日間培養した。

20

【0054】

10日目に、ブレフェルジンAの存在下で、1μMの個々のペプチドで細胞を再刺激し、そして、それぞれのペプチドに応答したCD8⁺ T細胞の活性化を、細胞内サイトカイン染色（ICS）で決定した。簡潔に説明すると、製造業者の指示に従って、細胞を、固定可能な生/死バイオレット染色（Invitrogen）で標識し、次いで、CD3及びCD8に対する抗体と、4℃で、15分間、インキュベーションした。試料を洗浄し、そして、固定/透過処理試薬（BD biosciences）で、4℃で、20分間、固定した。細胞を、抗IFNγ（eBiosciences）を含む透過処理/洗浄溶液（BD biosciences）で、4℃で、25分間、染色した。ゲーティング方法は：SSC/LD⁻；CD3⁺/CD8⁺；CD8⁺/IFNγ⁺であった。少なくとも100,000個の染色細胞でのデータを、FACSCantoで取得し、そして、FlowJoソフトウェアで分析した。データの収集と分析は、MIATAガイドライン（56）に従った。

30

40

【0055】

NY-ESO-1-反応性T細胞を、同定した同種の9～10マーエピトープの存在下で増殖し、次いで、関連するペプチドとHLA分子（TCMatrix, Epalinges, Switzerland）を含む蛍光四量体で標識し、そして、MoFlo細胞選別装置を使用して、単一細胞に選別した。クローンを、支持細胞として、プールした同種異系の健康なドナーPBMC、1μg/ml PHA-L、及び、600IU/ml IL-2（Cetus）で再増殖した。約20日後に、上記した通り、支持細胞としての同種異系PBMC、PHA-L、及び、IL-2の存在下で、1～10×10³個のクローン

50

を再刺激した。クローンの特異性を、テトラマー染色で確認した。

【0056】

Tリンパ球クローン/株を、2 mM Glutamax、100 IU/ml ペニシリン、100 µg/ml ストレプトマイシン、20 mM HEPES、1% 非必須アミノ酸、1 mM ピルビン酸ナトリウム、55 µM β-メルカプトエタノール、及び、10% ヒト血清 (TCRPMI) を補充したRPMI 1640 培地で培養した。IL-2 (100 IU/ml) を加え、そして、3 日ごとに交換した。

【0057】

TCR 構築物のクローニング

単一のNY-ESO-1-反応性T細胞を、FACS Aria IIで抗原特異性について選別し、そして、RNase 阻害剤の存在下で、凍結融解して溶解した。Qiagen OneStep RT-PCRキット (Redwood City, CA) を使用したヒトTCR可変領域特異的プライマーのカスタムパネルを使用して、選別した単一のT細胞から新規TCR可変遺伝子をクローニングし、続いて、ネスティッドPCR増幅ステップを行った。増幅した可変遺伝子を、ヒトまたはマウスTCR定常ドメインのいずれかと、アルファ遺伝子とベータ遺伝子とを連結する2ARIボソームスキップペプチドとを含むTCR発現カセットに、アセンブリPCRと制限酵素とを利用したクローニングを介して組み込んだ。低親和性神経成長因子受容体 (LNGFR) の短縮型をコードするP2A結合遺伝子も、独立したトランスフェクション/形質導入マーカーとして、カセットに含めた。クローニングしたTCRの抗原特異性、及び、MHC制限は、(52)に記載されているようにして、TCR及びCD3遺伝子で共トランスフェクションした293T細胞で評価した。

【0058】

Jurkat T細胞でのTCRの取り出しとデキストラマー結合の評価

Jurkat T細胞を、LNGFRΔ-P2A-TCRα-F2A-TCRβの形式で、それぞれの新規TCRをコードするMSGVをベースとしたレトロウイルスを用いて形質導入した。(52)に記載されているようにして、ウイルスを、293T細胞で生産した。形質導入のために、Jurkat T細胞を、5 µg/mLのポリブレンを補充した未濃縮のウイルス上清を用いて、遠心分離した(1350 × g、30 で、90分間)。TCRを形質導入したJurkat細胞を、同種のpMHCデキストラマーで、室温で、15分間染色した後に、LNGFR及びCD8αに対する抗体で、4 で、15分間、共染色した。染色した細胞を、FACS Canto分析機を使用して、フローサイトメトリーで分析した。ここで示したデータは、LNGFR⁺(形質導入した)細胞でゲートしている。形質導入効率は、>95%であった。

【0059】

PBMCの活性化と形質導入

初代ヒトPBMCは、UCLA AIDS InstituteのCFAR Virology Core Labから購入した。報告した全実験で、同じPBMCドナーを使用した。初代ヒトPBMCを、(52)に記載されたようにして、新規TCRをコードするレトロウイルスで形質導入した。簡潔に説明すると、ウイルス形質導入の2日前に、抗CD3(クローンOKT3)、1 µg/mLの可溶性抗CD28を含むT細胞培地(クローンCD28.2)、及び、300 U/ml IL-2をプレートにコーティングを施した24ウェルプレートで、ウェルごとに、合計で1~2 × 10⁶個の解凍したPBMCを活性化した。活性化の48時間後に、培地の大部分を、10 µg/mLのポリブレンを補充した未濃縮のレトロウイルス上清と交換し、そして、細胞を、1350 × gで、30 で、90分間、遠心分離した。スピンフェクションした後に、レトロウイルス上清の大部分を、300 U/ml IL-2と、1 mg/mL抗CD28を含む新たな培地と交換した。形質導入を24時間繰り返した後に、細胞を、1 × PBSで洗浄し、次いで、最後の300 U/ml IL-2を含む新たな培地に戻し、さらに3~4日間培養した後に、抗原刺激アッセイで使用した。共インキュベーションの前日または当日に、LNGFR、TCR

10

20

30

40

50

、及び／または、p M H C 多量体結合の発現レベルを評価するために、P B M C を F A C S で分析した。

【 0 0 6 0 】

機能的共培養アッセイ - サイトカイン E L I S A

J u r k a t T細胞をエフェクターとして使用した場合、10% F B S、100 I U / m l ペニシリン、100 μ g / m l ストレプトマイシン、及び、4 m M L - グルタミンを補充した R P M I で、共培養を行った。エフェクター細胞（50,000個の T C R を形質導入した J u r a t T細胞）を、96ウェル平底プレートで、標的細胞（同種またはコントロールの一本鎖三量体で形質導入した50,000個の K 5 6 2細胞）と共インキュベーションした。複製ウェル由来の上清を共培養の44~48時間後に収集し、そして、後述するようにして、酵素結合免疫吸着測定法（E L I S A）で分析した。

10

【 0 0 6 1 】

初代 P B M C をエフェクターとして使用した場合、300 U / m L I L - 2 を含む T 細胞培地で共培養を行った。エフェクター細胞（T C R を形質導入した50,000個の P B M C）を、96ウェル平底プレートで、標的細胞（50,000個の M 2 5 7、P C - 3、または、K 5 6 2細胞）と共インキュベーションした。一部の実験では、標的細胞に、ペプチドをパルスした。それぞれの条件の2~8倍の複製ウェル由来の上清を、共培養の44~48時間後に収集し、そして、後述するようにして、酵素結合免疫吸着測定法（E L I S A）で分析した。

【 0 0 6 2 】

標的細胞を、パルスしたペプチドで滴定する実験では、凍結乾燥ペプチドを、D M S O に10 m M になるまで溶解し、次いで、さらに水で、2 m M の常用原液にまで希釈した。使用時に、2 m M の原液を、細胞培地で250 μ M にまで希釈し、次いで、250 μ M ~ 3.2 n M まで5倍段階希釈した。96ウェルU底プレートに、それぞれの段階希釈液を、25 μ L / ウェルで添加し、続いて、100 μ l の培地に、50,000個の標的細胞を添加して、50 μ M ~ 0.64 n M の範囲の最終ペプチド濃度を得た。細胞を、ペプチドで、37 にて、2時間パルスし、インキュベーションの最後に、100 μ l / ウェルの培地で希釈し、遠心分離し、そして、上清を除去した。細胞を、200 μ l の培地で洗浄した後に、100 μ l の培地に再懸濁した。次いで、100 μ l の培地で調製した5万個の P B M C を、それぞれのウェルに加えて共インキュベーションした。

20

30

【 0 0 6 3 】

一般的に、E L I S A の結果は、検量線と比較した補間によって濃度（n g / m L）に変換され、そして、反復 E L I S A アッセイで得た濃度を平均化した。E L I S A 分析のために、上清を、50~100倍に希釈した。時折、検量線の範囲内にシグナルを配置するために、さらなる希釈を必要とした。E L I S A 分析用のすべての試薬は、B D B i o s c i e n c e s のものとした：O p t E I A R e a g e n t S e t B（550534）は、希釈と洗浄のために使用しており、そして、O p t E I A ヒト I F N - γ E L I S A キット（555142）とO p t E I A ヒト I L - 2 E L I S A キット（555190）を、それぞれ、I F N - γ と I L - 2 放出の測定に使用した。

【 0 0 6 4 】

機能的共培養アッセイ - I n c u C y t e 細胞死滅アッセイ

I n c u C y t e 死滅アッセイでの共培養の前に、96ウェル平底プレートを、0.001% ポリ - L - リジンを含む P B S の100 μ l で、37 で、1時間、コーティングし、それぞれ200 μ l P B S で、2回の洗浄を行い、そして、手短に風乾した。エフェクター細胞を加える前に、標的細胞を加え、そして、室温で、3時間沈降させた。共培養では、通常、96ウェルプレートに、ウェルあたり、25,000個の P B M C と、25,000個の標的細胞を使用した。複数の（異なる T C R を有する）エフェクター集団、または、複数の（異なる M H C を有する）標的を混合したアッセイでは、それぞれの細胞タイプの25,000個を使用して、ウェルあたり、（それぞれ、単一／混合、または、混合／混合について）合計で75,000個、または、100,000個の細胞を生成

40

50

した。すべてのウェルの総量を、 $200\mu\text{L}$ に調整した。緑色オブジェクトの総面積 (μm^2 /ウェル) を定量し、その減少分を、GFP⁺標的細胞の死滅として解釈した。細胞を、2時間ごとに、ウェルごとに、2つの位置で画像化し、そして、これら2つの画像を、1つのデータポイントで一緒に合わせた。それぞれのエフェクター/標的の組み合わせに関して、4~8回の反復共培養から得たデータポイントを使用して、グラフ曲線をプロットし、標準偏差を計算した。

【0065】

動物

NOD.Cg-PrkdcSCIDIL-2rgtm1Wjl/SzJ (NOD/SCID/IL-2Rg^{-/-}、NSG) マウスを、Jackson Laboratory から購入し、そして、University of California, Los Angeles (UCLA) の動物施設で飼育した。成体 (16週齢) の雄マウスを、インビボ腫瘍接種実験に使用した。すべての動物実験は、UCLAのInstitutional Animal Care and Use Committeeの承認を受けたものである。

【0066】

ヒト前立腺腫瘍異種移植マウスモデル

異種移植腫瘍移植に関して、 10×10^6 個のPC-3/HLA-A2細胞 (HLA-A2を過剰発現するPC-3細胞株) を、それぞれのマウスの脇腹の一方に皮下注射し、そして、 10×10^6 個のPC-3/HLA-A2/NY-ESO-1細胞 (HLA-A2とNYESOを過剰発現するPC-3細胞株) を、脇腹の他方に皮下注射した。マウスについては、1週間の期間にわたって、固形腫瘍の成長を許容した。腫瘍を注射して8日後に、マウスに放射線 (100ラド) を照射し、続いて、LNGFRだけを発現する、または、NY-ESO-1-特異的TCR (1G4、3A1、または、9D2) を一緒に発現するようにデザインした 8×10^6 個の精製T細胞を、後眼窩叢に静脈注射した。フローサイトメトリー分析のために、3、7、10、及び、14日目に、マウスから採血した。14日目に、マウスを安楽死させ、免疫組織学分析のために腫瘍を収集した。

【0067】

免疫組織学

実験マウスから解剖して得た固形腫瘍を、10%中性緩衝ホルマリンで固定し、そして、切片化のためにパラフィンに包埋し (厚さ4mm)、続いて、標準手順 (UCLA Translational Pathology Core Laboratory) を使用して、ヘマトキシリン及びエオシン (H/E) 染色、または、抗体染色 (ヒトCD3εの場合) を行った。これらの切片を、Optronics Macrofire CCDカメラ (AU Optronics) を備えたOlympus BX51直立顕微鏡を使用して、4倍及び40倍の倍率で画像化した。これらの画像を、Optronics Picture Frameソフトウェア (AU Optronics)、及び、Image Jソフトウェア (バージョン 1.51J8) を使用して分析した。Image JヒトCD3抗体を使用して、色の閾値の設定を済ませてから、染色したスライドのCD3⁺面積を測定して定量した。使用するパラメーターは次の通りである。閾値処理方法: デフォルト; 閾値の色: 赤; 色空間: HSB; 明るさ: 168~215。

【0068】

統計分析

腫瘍異種移植実験の統計分析を、一元配置分散分析と、それに続くテューキーの多重比較検定を使用して行った。データを、平均 $\pm$ SEMとして表している。 $P < 0.05$ は、有意であると見なした。ns、有意ではない。*、 $P < 0.05$; **、 $P < 0.01$; ***、 $P < 0.001$; **** $P < 0.0001$ 。すべての統計分析は、GraphPad PRISMソフトウェア (バージョン6.0) を使用して行った。

【0069】

表1: TCR α / β ポリヌクレオチド及びポリペプチド配列

以下の開示は、本発明の様々な実施形態でのポリヌクレオチド配列と、それらがコード

する可変領域 T C R タンパク質配列 (例えば、配列番号 1 のポリヌクレオチド配列は、配列番号 3 の可変領域 T C R タンパク質をコードする) を提供する。

【 0 0 7 0 】

3 A 1 T C R V α D N A 配列

GGTCAACAGCTGAATCAGAGTCCCTCAATCTATGTTTTATCC
AGGAAGGAGAGAAGATGTCTCCATGAACTGCACCTTCTTCAAG
CATATTTTAACACCTGGCTATGGTACAAGCAGGACCCCTGGG
GAAGGTCTCTGTCTCTTGATAGCCTTATATAAGGCTGGTG
AATTGACCTCAAATGGAAGACTGACTGCTCAGTTTGGTAT
AACCAGAAAGGACAGCTTCTCTGAATATCTCAGCATCCATA
CCTAGTGATGTAGGCATCTACTTCTGTGCTGGATTCTCTGG
ATAGCAACTATCAGTTAATCTGGGGCGCTGGGACCAAGCT
AATTATAAAGCCAGAT (配列番号 1)

10

【 0 0 7 1 】

3 A 1 T C R V β D N A 配列

GAAGCCCAAGTGACCCAGAACCCCAAGATACCTCATCACAG
TGACTGGAAAGAAGTTAACAGTGACTTGTTCTCAGAATAT
GAACCATGAGTATATGTCTCTGGTATCGACAAGACCCAGGG
CTGGGGCTTAAGGCAGATCTACTATTCAATGAATGTTGAGG
TGACTGATAAGGGAGATGTTCTCTGAAGGGGTACAAAGTCTC
TCGAAAAGAGAAAGAGGAATTTCCCCCTGATCCTGGAGTCG
CCCAGCCCCAACCAAGACCTCTCTGTACTTCTGTGCCAGCG
CTAGCGGGGTACCGCACAGATACGCAGTATTTTGGGCCCAGG
CACCCGGCTGACAGTGCTCGAGGGAC (配列番号 2)

20

【 0 0 7 2 】

3 A 1 T C R V α タンパク質配列

GQQLNQSPQSMFIQEGEDVSMNCTSSSIFNTWLWYKQDPG
EGPVL LIALYKAGELTSNGRLTAQFGITRKDSFLNISASI
PSDVGIYFCAGFLDSNYQLIWGAGTKLIIKPD (配列番号 3)

30

【 0 0 7 3 】

3 A 1 T C R V β タンパク質配列

EAQVTQNPRYLITVTGKKLTVTCSQNMNHEYMSWYRQDPG
LGLRQIYYSMNVEVTDKGDVPEGYKVS RKEKRNFP L I L E S
PSPNQTS L Y F C A S A S G Y R T D T Q Y F G P G T R L T V L E D (配列番号 4)

【 0 0 7 4 】

4 A 2 T C R V α D N A 配列

GCTCAGTCAGTGGCTCAGCCGGAAGATCAGGTCAACGTTG
CTGAAGGGAATCCTCTGACTGTGAAATGCACCTATTCAAGT
CTCTGGAAACCCCTTATCTTTTTTTGGTATGTTCAATACCCC
AACCGAGGCCTCCAGTTCTCTTCTGAAATACATCACAGGGG
ATAACCTGGTTAAAGGCAGCTATGGCTTTGAAGCTGAATT
TAACAAGAGCCAAACCTCCTTCCACCTGAAGAAACCATCT
GCCCTTGTGAGCGACTCCGCTTTGTACTTCTGTGCTGTGA
GAGACAGTCGGTCTGGGGCTGGGAGTTACCAACTCACTTT
CGGGAAAGGGGACCAAACTCTCGGTCATACCAAAT (配列番号 5)

40

【 0 0 7 5 】

4 A 2 T C R V β D N A 配列

GGTGCTGTCTGTCTCTCAACATCCGAGCTGGGTTATCTGTA
AGAGTGGAACCTCTGTGAAGATCGAGTGCCGTTCCCTGGA

50

CTTTCAGGCCACAACCTATGTTTTGGTATCGTTCAGTTCCCG
AAACAGAGTCTCATGCTGATGGCAACTTCCAATGAGGGCT
CCAAGGCCACATACGAGCAAGGCGTCGAGAAGGACAAGTT
TCTCATCAACCATGCAAGCCTGACCTTGTCCACTCTGACA
GTGACCCAGTGCCCATCCTGAAGACAGCAGCTTCTACATCT
GCAGTGCTCCCCCAAGGTTATGGGGGACACAGATACGCAGTA
TTTTTGGCCCCAGGCCACCCGGCTGACAGTGCTCGAGGAC (配列
番号6)

【0076】

4A2 TCR V α タンパク質配列

10

AQSVAPQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYP
NRGLQFLLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPS
ALVSDSALYFC AVRDSRSGAGSYQLTFGKGTKLSVIPN (配
列番号7)

【0077】

4A2 TCR V β タンパク質配列

GAVVSQHPSWVICKSGT SVKIECRSLDFQATTMFWRQFP
KQSLMLMATSNEGSKATYEQGV EKDKFLINHASLTLSLT
VTS AHPEDSSFYIC SAPQG YGGTDTQYFGPGTR LTVLED (配
列番号37)

20

【0078】

5G6 TCR V α DNA配列

GATGCTAAGACCAACAGCCAAATTC AATGGAGAGTAACG
AAGAAAGAGCCTGTTCACTTGCCCTTGTAACCACTCCACAAT
CAGTGGAACCTGATTACATACATTGGTATCGACAGCTTCCC
TCCCAGGGTCCAGAGTACGTGATT CATGGTCTTACAAGCA
ATGTGAACAACAGAATGGCCTCTCTGGCAATCGCTGAAGA
CAGAAAGTCCAGTACCTTGATCCTGCACCGTGCTACCTTG
AGAGATGCTGCTGTGTACTACTGCATCCTGAGAACCTCTG
GGGCTGGGAGTTACCAACTCACTTTTCGGGAAGGGGACCAA
ACTCTCGGTCATACCAAAT (配列番号8)

30

【0079】

5G6 TCR V β DNA配列

AGTGCTGT CATCTCTCAAAAGCCAAGCAGGGATATCTGTCTC
AACGTGGAACCTCCCTGACGATCCAGTGTC AAGTCGATAG
CCAAGTCAACCATGATGTTCTGGTACCGTCAGCAACCTGGA
CAGAGCCTGACACTGATCGCAACTGCA AATCAGGGGCTCTG
AGGCCACATATGAGAGTGGATTTGTCA TTGACAAGTTTCC
CATCAGCCGCCCCAAACCTAACATTTCTCAACTCTGACTGTG
AGCAACATGAGCCCTGAAGACAGCAGCATATATCTCTGCA
GCGCGGGAGGAGCGGGAGCGT CAGATACGCAGTATTTTGG
CCCAGGCCACCCGGCTGACAGTGCTCGAGGAC (配列番号9)

40

【0080】

5G6 TCR V α タンパク質配列

DAKTTQPNSMESNEEE PVHLP CNHSTISGTDYIHWYRQLP
SQGP EYVIHGLTSNVNNRMASLAIAEDRKSSSTLILHRATL
RDA AVYYC I LRTSGAGSYQLTFGKGTKLSVIPN (配列番号10)

【0081】

5G6 TCR V β タンパク質配列

SAVISQKPSRDICQRGTS LTIQCQVDSQVTMMFWYRQQPG

50

Q S L T L I A T A N Q G S E A T Y E S G F V I D K F P I S R P N L T F S T L T V
S N M S P E D S S I Y L C S A G G A G A S D T Q Y F G P G T R L T V L E D (配列
番号 1 1)

【 0 0 8 2 】

9 D 2 T C R V α D N A 配列

C A G A A G G A G G T G G A G C A G A A T T C T G G A C C C C T C A G T G T T C
C A G A G G G A G C C A T T G C C T C T C T C A A C T G C A C T T A C A G T G A
C C G A G G T T C C C A G T C C T T C T T C T G G T A C A G A C A A T A T T C T
G G G A A A A G C C C T G A G T T G A T A A T G T T C A T A T A C T C C A A T G
G T G A C A A A G A A G A T G G A A G G T T T A C A G C A C A G C T C A A T A A
A G C C A G C C A G T A T G T T T C T C T G C T C A T C A G A G A C T C C C A G
C C C A G T G A T T C A G C C A C C T A C C T C T G T G C C G T A G A T G A C A
A G A T C A T C T T T T G G A A A A G G G A C A C G A C T T C A T A T T C T C C C
C A A T (配列番号 1 2)

10

【 0 0 8 3 】

9 D 2 T C R V β D N A 配列

G A T G C T G G A G T T A T C C A G T C A C C C C G G C A C G A G G T G A C A G
A G A T G G G A C A A G A A G T G A C T C T G A G A T G T A A A C C A A T T T C
A G G A C A C G A C T A C C T T T T C T G G T A C A G A C A G A C C A T G A T G
C G G G G A C T G G A G T T G C T C A T T T A C T T T A A C A A C A A C G T T C
C G A T A G A T G A T T C A G G G A T G C C C G A G G A T C G A T T C T C A G C
T A A G A T G C C T A A T G C A T C A T T C T C C A C T C T G A A G A T C C A G
C C C T C A G A A C C C A G G G A C T C A G C T G T G T A C T T C T G T G C C A
G C A G T T T T G G G A C A G C C A A G C A C A G A T A C G C A G T A T T T T G G
C C C A G G C A C C C G G C T G A C A G T G C T C G A G G A C (配列番号 1 3)

20

【 0 0 8 4 】

9 D 2 T C R V α タンパク質配列

Q K E V E Q N S G P L S V P E G A I A S L N C T Y S D R G S Q S F F W Y R Q Y S
G K S P E L I M F I Y S N G D K E D G R F T A Q L N K A S Q Y V S L L I R D S Q
P S D S A T Y L C A V D D K I I F G K G T R L H I L P N (配列番号 1 4)

30

【 0 0 8 5 】

9 D 2 T C R V β タンパク質配列

D A G V I Q S P R H E V T E M G Q E V T L R C K P I S G H D Y L F W Y R Q T M M
R G L E L L I Y F N N N V P I D D S G M P E D R F S A K M P N A S F S T L K I Q
P S E P R D S A V Y F C A S S L G Q P S T D T Q Y F G P G T R L T V L E D (配列
番号 1 5)

【 0 0 8 6 】

1 E 4 T C R V α D N A 配列

A A A C A G G A G G T G A C G C A G A T T C C T G C A G C T C T G A G T G T C C
C A G A A G G A G A A A A C T T G G T T C T C A A C T G C A G T T T C A C T G A
T A G C G C T A T T T A C A A C C T C C A G T G G T T T A G G C A G G A C C C T
G G G A A A G G T C T C A C A T C T C T G T T G C T T A T T C A G T C A A G T C
A G A G A G A G C A A A C A A G T G G A A G A C T T A A T G C C T C G C T G G A
T A A A T C A T C A G G A C G T A G T A C T T T A T A C A T T G C A G C T T C T
C A G C C T G G T G A C T C A G C C A C C T A C C T C T G T G C T G T G A G T A
C T G C G T A T T C A G G A G G A G G T G C T G A C G G A C T C A C C T T T G G
C A A A G G G A C T C A T C T A A T C A T C C A G C C C T A T (配列番号 1 6)

40

【 0 0 8 7 】

1 E 4 T C R V β D N A 配列

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

50

AGAGGGGACAGAAATGTAACCTTTTCAGGTGTGATCCAATTTTC
TGAACACAACCGCCTTTATTGGTACCGACAGACCCCTGGGG
CAGGGCCAGAGTTTCTGACTTACTTCCAGAAATGAAGCTC
AACTAGAAAAATCAAGGCTGCTCAGTGATCGGTTCCTCTGC
AGAGAGGCTTAAGGGATCTTTCTCCACCTTGGAGATCCAG
CGCACAGAGCAGGGGGGACTCGGGCCATGTATCTCTGTGCCA
GCAGCCCCCGACTGTTCGGGTCTATGGCTACACCTTTCGG
TTCGGGGGACCCAGGTTAACC GTTGTAGAGGAC (配列番号17)

【0088】

1E4 TCR V α タンパク質配列

10

KQEV TQIPAA LSVPEGENLV LNC SF TDSA IYNLQWFRQDP
GKGLTSL LLIQSSQREQ TSGRLNAS LDKSSGRSTLYIAAS
QPGDSATYLC AVSTAYSGGGADGLTFGKGTHLIIQPY (配列
番号18)

【0089】

1E4 TCR V β タンパク質配列

DTGVSQNP RHKITKRGQNV TFRCDPISEHNRLYWYRQTLG
QGPEFLT YFQNEAQLEKSRLLSDRFSAERP KGSFSTLEIQ
RTEQGDSAMYLC ASSPPTVRVYGYTFGSGTRLTVVED (配列
番号19)

20

【0090】

2B8 TCR V α DNA配列

GGACAACAGGTAA TGCAAATTCCTCAGTACCAGCATGTAC
AAGAAGGAGAA GACTTTCACCACTGCAATTCCTCAAC
TACTTTTAAGCAATATACAGTG GTATAAGCAAAGGCCTGGT
GGACATCCC GTTTTTTTTGATACAGTTAGTGAAGAGTGGAG
AAGTGAAGAAGCAGAAAAGACTGACATTTTCAGTTTGGAGA
AGCAAAAAAGAACAGCTCCCTGCACATCACAGCCACCCAG
ACTACAGATGTAGGAACCTACTTCTGTGCGGACCCCTAACT
TTGGAAATGAGAAATTAACCTTTGGGACTGGAACAAGACT
CACCATCATACCCAAT (配列番号20)

30

【0091】

2B8 TCR V β DNA配列

GAAGCCCAAGTGACCCAGAACCCCAAGATACCTCATCACAG
TGACTGGAAAGAAGTTAACAGTGACTTGTTCTCAGAATAT
GAACCATGAGTATATGTCCTGGTATCGACAAGACCCAGGG
CTGGGCTTAAGGCAGATCTACTATTCAATGAATGTTGAGG
TGACTGATAAGGGAGATGTTCCCTGAAGGGTACAAAGTCTC
TCGAAAAGAGAAAGAGGAATTTCCCCCTGATCCTGGAGTCG
CCCAGCCCCAACCAAGACCTCTCTGTACTTCTGTGCCAGCA
GTTTGAATCCCTTTGCAACTAATGAAAAACTGTTTTTTTG
CAGTGGAAACCCAGCTCTCTGTCTTGGAGGAC (配列番号21)

40

【0092】

2B8 TCR V α タンパク質配列

GQQVMQIPQYQH VQEGEDFTTYCNSSTT LSNIQWKQRP G
GHPVFLIQLVKSGEVKKQKRLTFQFGEAKKNSSLHITATQ
TTDVGTYFCADPNFGNEKLTFGTGTRLTIIPN (配列番号22)

【0093】

2B8 TCR V β タンパク質配列

EAQVTQNP RYLITVTGKKLTVTCSQNMNHEYMSWYRQDPG

50

L G L R Q I Y Y S M N V E V T D K G D V P E G Y K V S R K E K R N F P L I L E S
P S P N Q T S L Y F C A S S L N P F A T N E K L F F G S G T Q L S V L E D (配列
番号 2 3)

【 0 0 9 4 】

3 C 7 T C R V α D N A 配列

G G A C A A A A C A T T G A C C A G C C C A C T G A G A T G A C A G C T A C G G
A A G G T G C C A T T G T C C A G A T C A A C T G C A C G T A C C A G A C A T C
T G G G T T C A A C G G G C T G T T C T G G T A C C A G C A A C A T G C T G G C
G A A G C A C C T A C A T T T C T G T C T T A C A A T G T T C T G G A T G G T T
T G G A G G A G A A A G G T C G T T T T T C T T C A T T C C T T A G T C G G T C
T A A A G G G T A C A G T T A C C T C C T T T T G A A G G A G C T C C A G A T G
A A A G A C T C T G C C T C T T A C C T C T G T G C T G T G A G A G G C G A C T
A C A A G C T C A G C T T T G G A G C C G G A A C C A C A G T A A C T G T A A G
A G C A A A T (配列番号 2 4)

10

【 0 0 9 5 】

3 C 7 T C R V β D N A 配列

G A T T C T G G A G T C A C A C A A A C C C C A A A G C A C C T G A T C A C A G
C A A C T G G A C A G C G A G T G A C G C T G A G A T G C T C C C C T A G G T C
T G G A G A C C T C T C T G T G T A C T G G T A C C A A C A G A G C C T G G A C
C A G G G C C T C C A G T T C C T C A T T C A G T A T T A T A A T G G A G A A G
A G A G A G C A A A A G G A A A C A T T C T T G A A C G A T T C T C C G C A C A
A C A G T T C C C T G A C T T G C A C T C T G A A C T A A A C C T G A G C T C T
C T G G A G C T G G G G G A C T C A G C T T T G T A T T T C T G T G C C A G C A
G C T C G A T A C A C G G T G T C T C T G G G G C C A A C G T C C T G A C T T T
C G G G G C C G G C A G C A G G C T G A C C G T G C T G G A G G A C (配列番号 2
5)

20

【 0 0 9 6 】

3 C 7 T C R V α タンパク質配列

G Q N I D Q P T E M T A T E G A I V Q I N C T Y Q T S G F N G L F W Y Q Q H A G
E A P T F L S Y N V L D G L E E K G R F S S F L S R S K G Y S Y L L L K E L Q M
K D S A S Y L C A V R G D Y K L S F G A G T T V T V R A N (配列番号 2 6)

30

【 0 0 9 7 】

3 C 7 T C R V β タンパク質配列

D S G V T Q T P K H L I T A T G Q R V T L R C S P R S G D L S V Y W Y Q Q S L D
Q G L Q F L I Q Y Y N G E E R A K G N I L E R F S A Q Q F P D L H S E L N L S S
L E L G D S A L Y F C A S S S I H G V S G A N V L T F G A G S R L T V L E D (配
列番号 2 7)

【 0 0 9 8 】

N Y - E S O - 1 タンパク質 (ホモサピエンス) : G e n B a n k : C A A 0 5 9 0 8 . 1

M Q A E G R G T G G S T G D A D G P G G P G I P D G P G G N A G G P G E A G A T
G G R G P R G A G A A R A S G P G G G A P R G P H G G A A S G L N G C C R C G A
R G P E S R L L E F Y L A M P F A T P M E A E L A R R S L A Q D A P P L P V P G
V L L K E F T V S G N I L T I R L T A A D H R Q L Q L S I S S C L Q Q L S L L M
W I T Q C F L P V F L A Q P P S G Q R R (配列番号 2 8)

40

【 0 0 9 9 】

本開示で使用した術語、例えば、「A 2 / N Y — E S O - 1 1 5 7 - 1 6 5」は、上記し
たタンパク質配列 (すなわち、S L L M W I T Q C (配列番号 3 6)) のアミノ酸 1 5 7
~ 1 6 5 を含む N Y - E S O - 1 ペプチドに関連する H L A A 2 のことを指す。

【 0 1 0 0 】

以下の配列は、ベクターに配置する本発明のポリヌクレオチド実施形態を含む。

50

【 0 1 0 1 】

pMTB1328 (MSGV - L N G F R - P 2 A - G B 4 A 2 T C R マウス定常部)

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 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 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 c c g a t a g a c t g c g t c g c c
 c g g g t a c c c g t a t t c c c a a t a a a g c c t c t t g c t g t t t g c a
 t c c g a a t c g t g g a c t c g c t g a t c c c t t g g g a g g g t c t c c t c
 a g a t t g a t t g a c t g c c c a c c t c g g g g g t c t t t c a t t t g g a
 g g t t c c a c c g a g a t t t g g a g a c c c c t g c c t a g g g a c c a c c
 g a c c c c c c g c c g g g a g g t a a g c t g g c c a g c g g t c g t t t c
 g t g t c t g t c t c t g t c t t t g t g c g t g t t t g t g c c g g c a t c t
 a a t g t t t g c g c c t g c g t c t g t a c t a g t t a g c t a a c t a g c t
 c t g t a t c t g g c g g a c c c g t g g t g g a a c t g a c g a g t t c g g a
 a c a c c c g g c c g c a a c c c t g g g a g a c g t c c c a g g g a c t t c g
 g g g g c c g t t t t t g t g g c c c g a c c t g a g t c c t a a a a t c c c g
 a t c g t t t a g g a c t c t t t g g t g c a c c c c c c t t a g a g g a g g g
 a t a t g t g g t t c t g g t a g g a g a c g a g a a c c t a a a a c a g t t c
 c c g c c t c c g t c t g a a t t t t t g c t t t c g g t t t g g g a c c g a a
 g c c g c g c c g c g c g t c t t g t c t g c t g c a g c a t c g t t c t g t g
 t t g t c t c t g t c t g a c t g t g t t t c t g t a t t t g t c t g a a a a t
 a t g g g c c c g g g c t a g c c t g t t a c c a c t c c c t t a a g t t t g a
 c c t t a g g t c a c t g g a a a g a t g t c g a g c g g a t c g c t c a c a a
 c c a g t c g g t a g a t g t c a a g a a g a g a c g t t g g g t t a c c t t c
 t g c t c t g c a g a a t g g c c a a c c t t t a a c g t c g g a t g g c c g c
 g a g a c g g c a c c t t t a a c c g a g a c c t c a t c a c c c a g g t t a a
 g a t c a a g g t c t t t t c a c c t g g c c c g c a t g g a c a c c c a g a c
 c a g g t c c c c t a c a t c g t g a c c t g g g a a g c c t t g g c t t t t g
 a c c c c c c t c c c t g g g t c a a g c c c t t t g t a c a c c c t a a g c c
 t c c g c c t c c t c t t c c t c c a t c c g c c c c g t c t c t c c c c c t t
 g a a c c t c c t c g t t c g a c c c c g c c t c g a t c c t c c c t t t a t c
 c a g c c c t c a c t c c t t c t c t a g g c g c c c c c a t a t g g c c a t a
 t g a g a t c t t a t a t g g g g c a c c c c c g c c c c t t g t a a a c t t c
 c c t g a c c c t g a c a t g a c a a g a g t t a c t a a c a g c c c c t c t c
 t c c a a g c t c a c t t a c a g g c t c t c t a c t t a g t c c a g c a c g a
 a g t c t g g a g a c c t c t g g c g g c a g c c t a c c a a g a a c a a c t g
 g a c c g a c c g g t g g t a c c t c a c c c t t a c c g a g t c g g c g a c a
 c a g t g t g g g t c c g c c g a c a c c a g a c t a a g a a c c t a g a a c c
 t c g c t g g a a a g g a c c t t a c a c a g t c c t g c t g a c c a c c c c
 a c c g c c c t c a a a g t a g a c g g c a t c g c a g c t t g g a t a c a c g
 c c g c c c a c g t g a a g g c t g c c g a c c c c g g g g g t g g a c c a t c
 c t c t a g a c c g c c a t g t c g g g g g c a g g t g c c a c c g g c c g c g
 c c a t g g a c g g g c c g c g c c t g c t g c t g t t g c t g c t t c t g g g
 g g t g t c c c t t g g a g g t g c c a a g g a g g c a t g c c c c a c a g g c

10

20

30

40

50

c t g t a c a c a c a c a g c g g t g a g t g c t g c a a a g c c t g c a a c c
t g g g c g a g g g t g t g g c c c a g c c t t g t g g a g c c a a c c a g a c
c g t g t g t g a g c c c t g c c t g g a c a g c g t g a c g t t c t c c g a c
g t g g t g a g c g c g a c c g a g c c g t g c a a g c c g t g c a c c g a g t
g c g t g g g g c t c c a g a g c a t g t c g g c g c c a t g c g t g g a g g c
c g a c g a c g c c g t g t g c c g c t g c g c c t a c g g c t a c t a c c a g
g a t g a g a c g a c t g g g c g c t g c g a g g c g t g c c g c g t g t g c g
a g g c g g g c t c g g g c c t c g t g t t c t c c t g c c a g g a c a a g c a
g a a c a c c g t g t g c g a g g a g t g c c c c g a c g g c a c g t a t t c c
g a c g a g g c c a a c c a c g t g g a c c c g t g c c t g c c c t g c a c c g
t g t g c g a g g a c a c c g a g c g c c a g c t c c g c g a g t g c a c a c g
c t g g g c c g a c g c c g a g t g c g a g g a g a t c c c t g g c c g t t g g
a t t a c a c g g t c c a c a c c c c a g a g g g c t c g g a c a g c a c a g
c c c c c a g c a c c c a g g a g c c t g a g g c a c c t c c a g a a c a a g a
c c t c a t a g c c a g c a c g g t g g c a g g t g t g g t g a c c a c a g t g
a t g g g c a g c t c c c a g c c c g t g g t g a c c c g a g g c a c c a c c g
a c a a c c t c a t c c c t g t c t a t t g c t c c a t c c t g g c t g c t g t
g g t t g t g g g t c t t g t g g c c t a c a t a g c c t t c a a g a g g t g g
a a c a g c t c c g g c t c c g g a g c c a c c a a c t t c a g c c t g c t g a
a g c a g g c c g g c g a c g t g g a g g a g a a c c c c g g c c c c g c g g c
c g c c a t g g c g a c g g g t t c a a g a a c t t c c c t a c t t c t t g c a
t t t g g c c t g c t t t g t t t g c c g t g g t t a c a g g a a g c c t c a g
c a g c t c a g t c a g t g g c t c a g c c g g a a g a t c a g g t c a a c g t
t g c t g a a g g g a a t c c t c t g a c t g t g a a a t g c a c c t a t t c a
g t c t c t g g a a a c c c t t a t c t t t t t g g t a t g t t c a a t a c c
c c a a c c g a g g c c t c c a g t t c c t t c t g a a a t a c a t c a c a g g
g g a t a a c c t g g t t a a a g g c a g c t a t g g c t t t g a a g c t g a a
t t t a a c a a g a g c c a a a c c t c c t t c c a c c t g a a g a a a c c a t
c t g c c c t t g t g a g c g a c t c c g c t t t g t a c t t c t g t g c t g t
g a g a g a c a g t c g g t c t g g g g c t g g g a g t t a c c a a c t c a c t
t t c g g g a a g g g g a c c a a a c t c t c g g t c a t a c c a a a t a t c c
a g a a c c c c g a g c c c g c c g t g t a c c a g c t g a a g g a c c c c a g
a a g c c a g g a c a g c a c c c t g t g c c t g t t c a c c g a c t t c g a c
a g c c a g a t c a a c g t g c c c a a g a c c a t g g a g a g c g g c a c c t
t c a t c a c c g a c a a g a c c g t g c t g g a c a t g a a g g c c a t g g a
c a g c a a g a g c a a c g g c g c c a t c g c c t g g t c c a a c c a g a c c
a g c t t c a c a t g c c a g g a c a t c t t c a a g g a g a c c a a c g c c a
c c t a c c c c a g c a g c g a c g t g c c c t g c g a c g c c a c c c t g a c
c g a g a a g a g c t t c g a g a c c g a c a t g a a c c t g a a c t t c c a g
a a c c t g a g c g t g a t g g g c c t g a g a a t c c t g c t g c t g a a g g
t g g c c g g c t t c a a c c t g c t g a t g a c c c t g a g g c t g t g g a g
c a g c a g g g c a a a a c g t t c g g g t t c g g g t g c g c c a g t a a a g
c a g a c a t t a a a c t t t g a t t t g c t g a a a c t t g c a g g t g a t g
t a g a g t c a a a t c c a g g t c c a a t g g c a a c a g g g a g c c g a a c
c t c t c t g c t c c t t g c t t t c g g g c t c c t t t g c c t a c c g t g c
c t g c a g g a g g g c t c g g c a g g t g c t g t c g t c t c t c a a c a t c
c g a g c t g g g t t a t c t g t a a g a g t g g a a c c t c t g t g a a g a t
c g a g t g c c g t t c c c t g g a c t t t c a g g c c a c a a c t a t g t t t
t g g t a t c g t c a g t t c c c g a a a c a g a g t c t c a t g c t g a t g g
c a a c t t c c a a t g a g g g c t c c a a g g c c a c a t a c g a g c a a g g

10

20

30

40

50

c g t c g a g a a g g a c a a g t t t c t c a t c a a c c a t g c a a g c c t g
a c c t t g t c c a c t c t g a c a g t g a c c a g t g c c c a t c c t g a a g
a c a g c a g c t t c t a c a t c t g c a g t g c t c c c c a a g g t t a t g g
g g g c a c a g a t a c g c a g t a t t t t g g c c c a g g c a c c c g g c t g
a c a g t g c t c g a g g a c c t g a g g a a c g t g a c c c c c c c a a g g
t g t c c c t g t t c g a g c c c a g c a a g g c c g a g a t c g c c a a c a a
g c a g a a g g c c a c c c t g g t g t g c c t g g c c a g g g g c t t c t t c
c c c g a c c a c g t g g a g c t g t c t t g g t g g g t g a a c g g c a a g g
a g g t g c a c a g c g g c g t g a g c a c c g a c c c c c a g g c c t a c a a
g g a g a g c a a c t a c a g c t a c t g c c t g a g c a g c a g g c t g a g a
g t g a g c g c c a c c t t c t g g c a c a a c c c c a g g a a c c a c t t c c
g c t g t c a g g t g c a g t t c c a c g g c c t g a g c g a g g a g g a c a a
g t g g c c c g a g g g c a g c c c c a a g c c c g t g a c c c a g a a c a t c
a g c g c c g a g g c c t g g g g c a g a g c c g a c t g c g g c a t c a c c a
g c g c c a g c t a c c a c c a g g g c g t g c t g t c c g c c a c c a t c c t
g t a c g a g a t c c t g c t g g g c a a g g c c a c a c t g t a c g c c g t g
c t g g t g t c c g g c c t g g t g c t g a t g g c c a t g g t g a a g a a g a
a g a a c a g c t a a a g g a t c c g a t a a a a t a a a a g a t t t t a t t t
a g t c t c c a g a a a a g g g 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 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 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 c c g a t a g a c t g c g t c g c c c g g g t a c c c g t g t a t c c a a
t a a a c c c t c t t g c a g t t g c a t c c g a c t t g t g g t c t c g c t g t
t c c t t g g g a g g g t c t c c t c t g a g t g a t t g a c t a c c c g t c a
g c g g g g g t c t t t c a t g g g t a a c a g t t t c t t g a a g t t g g a g
a a c a a c a t t c t g a g g g t a g g a g t c g a a t a t t a a g t a a t c c
t g a c t c a a t t a g c c a c t g t t t t g a a t c c a c a t a c t c c a a t
a c t c c t g a a a t c c a t c g a t g g a g t t c a t t a t g g a c a g c g c
a g a a a g a g c t g g g g a g a a t 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 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 a c a g a
a t c a g g g g a t a a c g c a g g a a a g a a c a t g t g a g c a a a a g g c
c a g c a a a a g g c c a g g a a c c g t a a a a a g g c c g c g t t g c t g g
c g t t t t c c a t a g g c t c c g c c c c c c t g a c g a g c a t c a c a a
a a a t c g a c g c t c a a g t c a g a g g t g g c g a a a c c c g a c a g g a
c t a t a a a g a t a c c a g g c g t t t c c c c c t g g a a g c t c c c t c g
t g c g c t c t c c t g t t c c g a c c c t g c c g c t t a c c g g a t a c c t
g t c c g c c t t t c t c c c t t c g g g a a g c g t g g c g c t t t c t c a t

10

20

30

40

50

a g c t c a c g c t g t a g g t a t c t c a g t t c g g t g t a g g t c g t t c
g c t c c a a g c t g g g c t g t g t g c a c g a a c c c c c g t t c a g c c
c g a c c g c t g c g c c t t a t c c g g t a a c t a t c g t c t t g a g t c c
a a c c c g g t a a g a c a c g a c t t a t c g c c a c t g g c a g c a g c c a
c t g g t a a c a g g a t t a g c a g a g c g a g g t a t g t a g g c g g t g c
t a c a g a g t t c t t g a a g t g g t g g c c t a a c t a c g g c t a c a c t
a g a a g g a c a g t a t t t g g t a t c t g c g c t c t g c t g a a g c c a g
t t a c c t t c g g a a a a g a g t t g g t a g c t c t t g a t c c g g c a a
a c a a a c c a c c g c t g g t a g c g g t g g t t t t t t g t t t g c a a g
c a g c a g a t t a c g c g c a g a a a a a a g g a t c t c a a g a a g a t c
c t t t g a t c t t t t c t a c g g g g t c t g a c g c t c a g t g g a a c g a
a a a c t c a c g t t a a g g g a t t t t g g t c a t g a g a t t a t c a a a a
a g g a t c t t c a c c t a g a t c c t t t t a a a t t a a a a a t g a a g t t
t t a a a t c a a t c t a a a g t a t a t a t g a g t a a a c t t g g t c t g a
c a g t t a c c a a t g c t t a a t c a g t g a g g c a c c t a t c t c a g c g
a t c t g t c t a t t t c g t t c a t c c a t a g t t g c c t g a c t c c c g
t c g t g t a g a t a a c t a c g a t a c g g g a g g g c t t a c c a t c t g g
c c c c a g t g c t g c a a t g a t a c c g c g a g a c c c a c g c t c a c c g
g c t c c a g a t t t a t c a g c a a t a a a c c a g c c a g c c g g a a g g g
c c g a g c g c a g a a g t g g t c c t g c a a c t t t a t c c g c c t c c a t
c c a g t c t a t t a a t t g t t g c c g g g a a g c t a g a g t a a g t a g t
t c g c c a g t t a a t a g t t t g c g c a a c g t t g t t g c c a t t g c t a
c a g g c a t c g t g g t g t c a c g c t c g t c g t t t g g t a t g g c t t c
a t t c a g c t c c g g t t c c c a a c g a t c a a g g c g a g t t a c a t g a
t c c c c c a t g t t g t g c a a a a a a g c g g t t a g c t c c t t c g g t c
c t c c g a t c g t t g t c a g a a g t a a g t t g g c c g c a g t g t t a t c
a c t c a t g g t t a t g g c a g c a c t g c a t a a t t c t c t t a c t g t c
a t g c c a t c c g t a a g a t g c t t t t c t g t g a c t g g t g a g t a c t
c a a c c a a g t c a t t c t g a g a a t a g t g t a t g c g g c g a c c g a g
t t g c t c t t g c c c g g c g t c a a t a c g g g a t a a t a c c g c g c c a
c a t a g c a g a a c t t t a a a a g t g c t c a t c a t t g g a a a a c g t t
c t t c g g g g c g a a a a c t c t c a a g g a t c t t a c c g c t g t t g a g
a t c c a g t t c g a t g t a a c c c a c t c g t g c a c c c a a c t g a t c t
t c a g c a t c t t t t a c t t t c a c c a g c g t t t c t g g g t g a g c a a
a a a c a g g a a g g c a a a a t g c c g c a a a a a a g g g a a t a a g g g c
g a c a c g g a a a t g t t g a a t a c t c a t a c t c t t c c t t t t c a a
t a t t a t t g a a g c a t t t a t c a g g g t t a t t g t c t c a t g a g c g
g a t a c a t a t t t g a a t g t a t t t a g a a a a a t a a a c a a a t a g g
g g t t c c g c g c a c a t t t c c c c g a a a a g t g c c a c c t g a c g t c
t a a g a a a c c a t t a t t a t c a t g a c a t t a a c c t a t a a a a a t a
g g c g t a t c a c g a g g c c c t t t c g t c t c g c g c g t t t c g g t g a
t g a c g g t g a a a a c c t c t g a c a c a t g c a g c t c c c g g a g a c g
g t c a c a g c t t g t c t g t a a g c g g a t g c c g g g a g c a g a c a a g
c c c g t c a g g g c g c g t c a g c g g g t g t t g g c g g g t g t c g g g g
c t g g c t t a a c t a t g c g g c a t c a g a g c a g a t t g t a c t g a g a
g t g c a c c a t a t g c g g t g t g a a a t a c c g c a c a g a t g c g t a a
g g a g a a a a t a c c g c a t c a g g c g c c a t t c g c c a t t c a g g c t
g c g c a a c t g t t g g g a a g g g c g a t c g g t g c g g g c c t c t t c g
c t a t t a c g c c a g c t g g c g a a a g g g g a t g t g c t g c a a g g c
g a t t a a g t t g g g t a a c g c c a g g g t t t t c c c a g t c a c g a c g

10

20

30

40

50

t t g t a a a a c g a c g g c c a g t g c c a c g c t c t c c c t t a t g c g a
c t c c t g c a t t a g g a a g c a g c c c a g t a g t a g g t t g a g g c c g
t t g a g c a c c g c c g c c g c a a g g a a t g g t g c a t g c a a g g a g a
t g g c g c c c a a c a g t c c c c c g g c c a c g g g g c c t g c c a c c a t
a c c c a c g c c g a a a c a a g c g c t c a t g a g c c c g a a g t g g c g a
g c c c g a t c t t c c c c a t c g g t g a t g t c g g c g a t a t a g g c g c
c a g c a a c c g c a c c t g t g g c g c c g g t g a t g c c g g c c a c g a t
g c g t c c g g c g t a g a g g c g a t t t a a a g a c a g g a t a t c a g t g
g t c c a g g c t c t a g t t t t g a c t c a a c a a t a t c a c c a g c t g a
a g c c t a t a g a g t a c g a g c c a t a g a t a a a a t a a a a g a t t t t
a t t t a g t c t c c a g a a a a g g g g g a a (配列番号29)

10

【0102】

pMTB1329 (MSGV - L N G F R - P2A - GB5G6 TCRマウス定常部)
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 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 c c g a t a g a c t g c g t c g c c
c g g g t a c c c g t a t t c c c a a t a a a g c c t c t t g c t g t t t g c a
t c c g a a t c g t g g a c t c g c t g a t c c t t g g g a g g g t c t c c t c
a g a t t g a t t g a c t g c c c a c c t c g g g g g t c t t t c a t t t g g a
g g t t c c a c c g a g a t t t g g a g a c c c c t g c c t a g g g a c c a c c
g a c c c c c c g c c g g g a g g t a a g c t g g c c a g c g g t c g t t t c
g t g t c t g t c t c t g t c t t t g t g c g t g t t t g t g c c g g c a t c t
a a t g t t t g c g c c t g c g t c t g t a c t a g t t a g c t a a c t a g c t
c t g t a t c t g g c g g a c c c g t g g t g g a a c t g a c g a g t t c g g a
a c a c c c g g c c g c a a c c c t g g g a g a c g t c c c a g g g a c t t c g
g g g g c c g t t t t t g t g g c c c g a c c t g a g t c c t a a a a t c c c g
a t c g t t t a g g a c t c t t t g g t g c a c c c c c c t t a g a g g a g g g
a t a t g t g g t t c t g g t a g g a g a c g a g a a c c t a a a a c a g t t c
c c g c c t c c g t c t g a a t t t t t g c t t t c g g t t t g g g a c c g a a
g c c g c g c c g c g c g t c t t g t c t g c t g c a g c a t c g t t c t g t g
t t g t c t c t g t c t g a c t g t g t t t c t g t a t t t g t c t g a a a a t
a t g g g c c c g g g c t a g c c t g t t a c c a c t c c c t t a a g t t t g a
c c t t a g g t c a c t g g a a a g a t g t c g a g c g g a t c g c t c a c a a
c c a g t c g g t a g a t g t c a a g a a g a g a c g t t g g g t t a c c t t c
t g c t c t g c a g a a t g g c c a a c c t t t a a c g t c g g a t g g c c g c
g a g a c g g c a c c t t t a a c c g a g a c c t c a t c a c c c a g g t t a a
g a t c a a g g t c t t t t c a c c t g g c c c g c a t g g a c a c c c a g a c
c a g g t c c c c t a c a t c g t g a c c t g g g a a g c c t t g g c t t t t g
a c c c c c c t c c c t g g g t c a a g c c c t t t g t a c a c c c t a a g c c
t c c g c c t c c t c t t c c t c c a t c c g c c c c g t c t c t c c c c t t
g a a c c t c c t c g t t c g a c c c c g c c t c g a t c c t c c c t t t a t c
c a g c c c t c a c t c c t t c t c t a g g c g c c c c c a t a t g g c c a t a
t g a g a t c t t a t a t g g g g c a c c c c c g c c c c t t g t a a a c t t c

20

30

40

50

c c t g a c c c t g a c a t g a c a a g a g t t a c t a a c a g c c c c t c t c
t c c a a g c t c a c t t a c a g g c t c t c t a c t t a g t c c a g c a c g a
a g t c t g g a g a c c t c t g g c g g c a g c c t a c c a a g a a c a a c t g
g a c c g a c c g g t g g t a c c t c a c c c t t a c c g a g t c g g c g a c a
c a g t g t g g g t c c g c c g a c a c c a g a c t a a g a a c c t a g a a c c
t c g c t g g a a a g g a c c t t a c a c a g t c c t g c t g a c c a c c c c c
a c c g c c c t c a a a g t a g a c g g c a t c g c a g c t t g g a t a c a c g
c c g c c c a c g t g a a g g c t g c c g a c c c c g g g g g t g g a c c a t c
c t c t a g a c c g c c a t g t c g g g g g c a g g t g c c a c c g g c c g c g
c c a t g g a c g g g c c g c g c c t g c t g c t g t t g c t g c t t c t g g g
g g t g t c c c t t g g a g g t g c c a a g g a g g c a t g c c c c a c a g g c
c t g t a c a c a c a c a g c g g t g a g t g c t g c a a a g c c t g c a a c c
t g g g c g a g g g t g t g g c c c a g c c t t g t g g a g c c a a c c a g a c
c g t g t g t g a g c c c t g c c t g g a c a g c g t g a c g t t c t c c g a c
g t g g t g a g c g c g a c c g a g c c g t g c a a g c c g t g c a c c g a g t
g c g t g g g g c t c c a g a g c a t g t c g g c g c c a t g c g t g g a g g c
c g a c g a c g c c g t g t g c c g c t g c g c c t a c g g c t a c t a c c a g
g a t g a g a c g a c t g g g c g c t g c g a g g c g t g c c g c g t g t g c g
a g g c g g g c t c g g g c c t c g t g t t c t c c t g c c a g g a c a a g c a
g a a c a c c g t g t g c g a g g a g t g c c c c g a c g g c a c g t a t t c c
g a c g a g g c c a a c c a c g t g g a c c c g t g c c t g c c c t g c a c c g
t g t g c g a g g a c a c c g a g c g c c a g c t c c g c g a g t g c a c a c g
c t g g g c c g a c g c c g a g t g c g a g g a g a t c c c t g g c c g t t g g
a t t a c a c g g t c c a c a c c c c c a g a g g g c t c g g a c a g c a c a g
c c c c a g c a c c c a g g a g c c t g a g g c a c c t c c a g a a c a a g a
c c t c a t a g c c a g c a c g g t g g c a g g t g t g g t g a c c a c a g t g
a t g g g c a g c t c c c a g c c c g t g g t g a c c c g a g g c a c c a c c g
a c a a c c t c a t c c c t g t c t a t t g c t c c a t c c t g g c t g c t g t
g g t t g t g g g t c t t g t g g c c t a c a t a g c c t t c a a g a g g t g g
a a c a g c t c c g g c t c c g g a g c c a c c a a c t t c a g c c t g c t g a
a g c a g g c c g g c g a c g t g g a g g a g a a c c c c g g c c c c g c g g c
c g c c a t g g c g a c g g g t t c a a g a a c t t c c c t a c t t c t t g c a
t t t g g c c t g c t t t g t t t g c c g t g g t t a c a g g a a g c c t c a g
c a g a t g c t a a g a c c a c a c a g c c a a a t t c a a t g g a g a g t a a
c g a a g a a g a g c c t g t t c a c t t g c c t t g t a a c c a c t c c a c a
a t c a g t g g a a c t g a t t a c a t a c a t t g g t a t c g a c a g c t t c
c c t c c c a g g g t c c a g a g t a c g t g a t t c a t g g t c t t a c a a g
c a a t g t g a a c a a c a g a a t g g c c t c t c t g g c a a t c g c t g a a
g a c a g a a a g t c c a g t a c c t t g a t c c t g c a c c g t g c t a c c t
t g a g a g a t g c t g c t g t g t a c t a c t g c a t c c t g a g a a c c t c
t g g g g c t g g g a g t t a c c a a c t c a c t t t c g g g a a g g g g a c c
a a a c t c t c g g t c a t a c c a a a t a t c c a g a a c c c c g a g c c c g
c c g t g t a c c a g c t g a a g g a c c c c a g a a g c c a g g a c a g c a c
c c t g t g c c t g t t c a c c g a c t t c g a c a g c c a g a t c a a c g t g
c c c a a g a c c a t g g a g a g c g g c a c c t t c a t c a c c g a c a a g a
c c g t g c t g g a c a t g a a g g c c a t g g a c a g c a a g a g c a a c g g
c g c c a t c g c c t g g t c c a a c c a g a c c a g c t t c a c a t g c c a g
g a c a t c t t c a a g g a g a c c a a c g c c a c c t a c c c c a g c a g c g
a c g t g c c c t g c g a c g c c a c c c t g a c c g a g a a g a g c t t c g a
g a c c g a c a t g a a c c t g a a c t t c c a g a a c c t g a g c g t g a t g

10

20

30

40

50

g g c c t g a g a a t c c t g c t g c t g a a g g t g g c c g g c t t c a a c c
t g c t g a t g a c c c t g a g g c t g t g g a g c a g c a g g g c a a a a c g
t t c g g g t t c g g g t g c g c c a g t a a a g c a g a c a t t a a a c t t t
g a t t t g c t g a a a c t t g c a g g t g a t g t a g a g t c a a a t c c a g
g t c c a a t g g c a a c a g g g a g c c g a a c c t c t c t g c t c c t t g c
t t t c g g g c t c c t t t g c c t a c c g t g c c t g c a g g a g g g c t c g
g c a a g t g c t g t c a t c t c t c a a a a g c c a a g c a g g g a t a t c t
g t c a a c g t g g a a c c t c c c t g a c g a t c c a g t g t c a a g t c g a
t a g c c a a g t c a c c a t g a t g t t c t g g t a c c g t c a g c a a c c t
g g a c a g a g c c t g a c a c t g a t c g c a a c t g c a a a t c a g g g c t
c t g a g g c c a c a t a t g a g a g t g g a t t t g t c a t t g a c a a g t t
t c c c a t c a g c c g c c c a a a c c t a a c a t t c t c a a c t c t g a c t
g t g a g c a a c a t g a g c c c t g a a g a c a g c a g c a t a t a t c t c t
g c a g c g c g g g a g g a g c g g g a g c g t c a g a t a c g c a g t a t t t
t g g c c c a g g c a c c c g g c t g a c a g t g c t c g a g g a c c t g a g g
a a c g t g a c c c c c c c a a g g t g t c c c t g t t c g a g c c c a g c a
a g g c c g a g a t c g c c a a c a a g c a g a a g g c c a c c c t g g t g t g
c c t g g c c a g g g g c t t c t t c c c g a c c a c g t g g a g c t g t c t
t g g t g g g t g a a c g g c a a g g a g g t g c a c a g c g g c g t g a g c a
c c g a c c c c a g g c c t a c a a g g a g a g c a a c t a c a g c t a c t g
c c t g a g c a g c a g g c t g a g a g t g a g c g c c a c c t t c t g g c a c
a a c c c c a g g a a c c a c t t c c g c t g t c a g g t g c a g t t c c a c g
g c c t g a g c g a g g a g g a c a a g t g g c c c g a g g g c a g c c c a a
g c c c g t g a c c c a g a a c a t c a g c g c c g a g g c c t g g g g c a g a
g c c g a c t g c g g c a t c a c c a g c g c c a g c t a c c a c c a g g g c g
t g c t g t c c g c c a c c a t c c t g t a c g a g a t c c t g c t g g g c a a
g g c c a c a c t g t a c g c c g t g c t g g t g t c c g g c c t g g t g c t g
a t g g c c a t g g t g a a g a a g a a g a a c a g c t a a a g g a t c c g a t
a a a a t a a a a g a t t t t a t t t a g t c t c c a g a a a a a g g g g 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 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 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 c c g a t a g a c t g c g t c g c c
c g g g t a c c c g t g t a t c c a a t a a a c c c t c t t g c a g t t g c a t
c c g a c t t g t g g t c t c g c t g t t c c t t g g g a g g g t c t c c t c t g
a g t g a t t g a c t a c c c g t c a g c g g g g g t c t t t c a t g g g t a a
c a g t t t c t t g a a g t t g g a g a a c a a c a t t c t g a g g g t a g g a
g t c g a a t a t t a a g t a a t c c t g a c t c a a t t a g c c a c t g t t t
t g a a t c c a c a t a c t c c a a t a c t c c t g a a a t c c a t c g a t g g
a g t t c a t t a t g g a c a g c g c a g a a a g a g c t g g g g a g a a t 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

10

20

30

40

50

t c g g c c a a c g c g c 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 a c a g a a t c a g g g g a t a a c g c a g g a a a
g a a c a t g t g a g c a a a a g g c c a g c a a a a g g c c a g g a a c c g t
a a a a a g g c c g c g t t g c t g g c g t t t t t c c a t a g g c t c c g c c
c c c c t g a c g a g c a t c a c a a a a a t c g a c g c t c a a g t c a g a g
g t g g c g a a a c c c g a c a g g a c t a t a a a g a t a c c a g g c g t t t
c c c c c t g g a a g c t c c c t c g t g c g c t c t c c t g t t c c g a c c c
t g c c g c t t a c c g g a t a c c t g t c c g c c t t t c t c c c t t c g g g
a a g c g t g g c g c t t t c t c a t a g c t c a c g c t g t a g g t a t c t c
a g t t c g g t g t a g g t c g t t c g c t c c a a g c t g g g c t g t g t g c
a c g a a c c c c c g t t c a g c c c g a c c g c t g c g c c t t a t c c g g
t a a c t a t c g t c t t g a g t c c a a c c c g g t a a g a c a c g a c t t a
t c g c c a c t g g c a g c a g c c a c t g g t a a c a g g a t t a g c a g a g
c g a g g t a t g t a g g c g g t g c t a c a g a g t t c t t g a a g t g g t g
g c c t a a c t a c g g c t a c a c t a g a a g g a c a g t a t t t g g t a t c
t g c g c t c t g c t g a a g c c a g t t a c c t t c g g a a a a a g a g t t g
g t a g c t c t t g a t c c g g c a a a c a a a c c a c c g c t g g t a g c g g
t g g t t t t t t g t t t g c a a g c a g c a g a t t a c g c g c a g a a a a
a a a g g a t c t c a a g a a g a t c c t t t g a t c t t t t c t a c g g g g t
c t g a c g c t c a g t g g a a c g a a a a c t c a c g t t a a g g g a t t t t
g g t c a t g a g a t t a t c a a a a a g g a t c t t c a c c t a g a t c c t t
t t a a a t t a a a a a t g a a g t t t t a a a t c a a t c t a a a g t a t a t
a t g a g t a a a c t t g g t c t g a c a g t t a c c a a t g c t t a a t c a g
t g a g g c a c c t a t c t c a g c g a t c t g t c t a t t t c g t t c a t c c
a t a g t t g c c t g a c t c c c c g t c g t g t a g a t a a c t a c g a t a c
g g g a g g g c t t a c c a t c t g g c c c c a g t g c t g c a a t g a t a c c
g c g a g a c c c a c g c t c a c c g g c t c c a g a t t t a t c a g c a a t a
a a c c a g c c a g c c g g a a g g g c c g a g c g c a g a a g t g g t c c t g
c a a c t t t a t c c g c c t c c a t c c a g t c t a t t a a t t g t t g c c g
g g a a g c t a g a g t a a g t a g t t c g c c a g t t a a t a g t t t g c g c
a a c g t t g t t g c c a t t g c t a c a g g c a t c g t g g t g t c a c g c t
c g t c g t t t g g t a t g g c t t c a t t c a g c t c c g g t t c c c a a c g
a t c a a g g c g a g t t a c a t g a t c c c c c a t g t t g t g c a a a a a
g c g g t t a g c t c c t t c g g t c c t c c g a t c g t t g t c a g a a g t a
a g t t g g c c g c a g t g t t a t c a c t c a t g g t t a t g g c a g c a c t
g c a t a a t t c t c t t a c t g t c a t g c c a t c c g t a a g a t g c t t t
t c t g t g a c t g g t g a g t a c t c a a c c a a g t c a t t c t g a g a a t
a g t g t a t g c g g c g a c c g a g t t g c t c t t g c c c g g c g t c a a t
a c g g g a t a a t a c c g c g c c a c a t a g c a g a a c t t t a a a a g t g
c t c a t c a t t g g a a a a c g t t c t t c g g g g c g a a a a c t c t c a a
g g a t c t t a c c g c t g t t g a g a t c c a g t t c g a t g t a a c c c a c
t c g t g c a c c c a a c t g a t c t t c a g c a t c t t t t a c t t t c a c c
a g c g t t t c t g g g t g a g c a a a a a c a g g a a g g c a a a a t g c c g
c a a a a a a g g g a a t a a g g g c g a c a c g g a a a t g t t g a a t a c t
c a t a c t c t t c c t t t t t c a a t a t t a t t g a a g c a t t t a t c a g
g g t t a t t g t c t c a t g a g c g g a t a c a t a t t t g a a t g t a t t t
a g a a a a a t a a a c a a a t a g g g g t t c c g c g c a c a t t t c c c g
a a a a g t g c c a c c t g a c g t c t a a g a a a c c a t t a t t a t c a t g

10

20

30

40

50

a c a t t a a c c t a t a a a a a t a g g c g t a t c a c g a g g c c c t t t c
g t c t c g c g c g t t t c g g t g a t g a c g g t g a a a c c t c t g a c a
c a t g c a g c t c c c g g a g a c g g t c a c a g c t t g t c t g t a a g c g
g a t g c c g g g a g c a g a c a a g c c c g t c a g g g c g c g t c a g c g g
g t g t t g g c g g g t g t c g g g g c t g g c t t a a c t a t g c g g t g t g a a
a g a g c a g a t t g t a c t g a g a g t g c a c c a t a t g c g g t g t g a a
a t a c c g c a c a g a t g c g t a a g g a g a a a t a c c g c a t c a g g c
g c c a t t c g c c a t t c a g g c t g c g c a a c t g t t g g g a a g g g c g
a t c g g t g c g g g c c t c t t c g c t a t t a c g c c a g c t g g c g a a a
g g g g g a t g t g c t g c a a g g c g a t t a a g t t g g g t a a c g c c a g
g g t t t t c c c a g t c a c g a c g t t g t a a a a c g a c g g c c a g t g c
c a c g c t c t c c c t t a t g c g a c t c c t g c a t t a g g a a g c a g c c
c a g t a g t a g g t t g a g g c c g t t g a g c a c c g c c g c c g c a a g g
a a t g g t g c a t g c a a g g a g a t g g c g c c c a a c a g t c c c c c g g
c c a c g g g g c c t g c c a c c a t a c c c a c g c c g a a a c a a g c g c t
c a t g a g c c c g a a g t g g c g a g c c c g a t c t t c c c c a t c g g t g
a t g t c g g c g a t a t a g g c g c c a g c a a c c g c a c c t g t g g c g c
c g g t g a t g c c g g c c a c g a t g c g t c c g g c g t a g a g g c g a t t
t a a a g a c a g g a t a t c a g t g g t c c a g g c t c t a g t t t t g a c t
c a a c a a t a t c a c c a g c t g a a g c c t a t a g a g t a c g a g c c a t
a g a t a a a a t a a a a g a t t t t a t t t a g t c t c c a g a a a a a g g g
g g g a a (配列番号 30) :

【 0 1 0 3 】

P M T B 1 3 3 0 (M S G V - L N G R - P 2 A + H H D 2 T C R マウス定常部
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 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 c c g a t a g a c t g c g t c g c c
c g g g t a c c c g t a t t c c c a a t a a a g c c t c t t g c t g t t t g c a
t c c g a a t c g t g g a c t c g c t g a t c c t t g g g a g g g t c t c c t c
a g a t t g a t t g a c t g c c c a c c t c g g g g g t c t t t c a t t t g g a
g g t t c c a c c g a g a t t t g g a g a c c c c t g c c t a g g g a c c a c c
g a c c c c c c g c c g g g a g g t a a g c t g g c c a g c g g t c g t t t c
g t g t c t g t c t c t g t c t t t g t g c g t g t t t g t g c c g g c a t c t
a a t g t t t g c g c c t g c g t c t g t a c t a g t t a g c t a a c t a g c t
c t g t a t c t g g c g g a c c c g t g g t g g a a c t g a c g a g t t c g g a
a c a c c c g g c c g c a a c c c t g g g a g a c g t c c c a g g g a c t t c g
g g g g c c g t t t t t g t g g c c c g a c c t g a g t c c t a a a a t c c c g
a t c g t t t a g g a c t c t t t g g t g c a c c c c c t t a g a g g a g g g
a t a t g t g g t t c t g g t a g g a g a c g a g a a c c t a a a a c a g t t c
c c g c c t c c g t c t g a a t t t t t g c t t t c g g t t t g g g a c c g a a
g c c g c g c c g c g c g t c t t g t c t g c t g c a g c a t c g t t c t g t g
t t g t c t c t g t c t g a c t g t g t t t c t g t a t t t g t c t g a a a a t
a t g g g c c c g g g c t a g c c t g t t a c c a c t c c c t t a a g t t t g a

10

20

30

40

50

c c t t a g g t c a c t g g a a a g a t g t c g a g c g g a t c g c t c a c a a
c c a g t c g g t a g a t g t c a a g a a g a g a c g t t g g g t t a c c t t c
t g c t c t g c a g a a t g g c c a a c c t t t a a c g t c g g a t g g c c g c
g a g a c g g c a c c t t t a a c c g a g a c c t c a t c a c c c a g g t t a a
g a t c a a g g t c t t t t c a c c t g g c c c g c a t g g a c a c c c a g a c
c a g g t c c c c t a c a t c g t g a c c t g g g a a g c c t t g g c t t t t g
a c c c c c c t c c c t g g g t c a a g c c c t t t g t a c a c c c t a a g c c
t c c g c c t c c t c t t c c t c c a t c c g c c c c g t c t c t c c c c t t
g a a c c t c c t c g t t c g a c c c c g c c t c g a t c c t c c c t t t a t c
c a g c c c t c a c t c c t t c t c t a g g c g c c c c c a t a t g g c c a t a
t g a g a t c t t a t a t g g g g c a c c c c c g c c c c t t g t a a a c t t c
c c t g a c c c t g a c a t g a c a a g a g t t a c t a a c a g c c c c t c t c
t c c a a g c t c a c t t a c a g g c t c t c t a c t t a g t c c a g c a c g a
a g t c t g g a g a c c t c t g g c g g c a g c c t a c c a a g a a c a a c t g
g a c c g a c c g g t g g t a c c t c a c c c t t a c c g a g t c g g c g a c a
c a g t g t g g g t c c g c c g a c a c c a g a c t a a g a a c c t a g a a c c
t c g c t g g a a a g g a c c t t a c a c a g t c c t g c t g a c c a c c c c c
a c c g c c c t c a a a g t a g a c g g c a t c g c a g c t t g g a t a c a c g
c c g c c c a c g t g a a g g c t g c c g a c c c c g g g g g t g g a c c a t c
c t c t a g a c c g c c a t g t c g g g g g c a g g t g c c a c c g g c c g c g
c c a t g g a c g g g c c g c g c c t g c t g c t g t t g c t g c t t c t g g g
g g t g t c c c t t g g a g g t g c c a a g g a g g c a t g c c c c a c a g g c
c t g t a c a c a c a c a g c g g t g a g t g c t g c a a a g c c t g c a a c c
t g g g c g a g g g t g t g g c c c a g c c t t g t g g a g c c a a c c a g a c
c g t g t g t g a g c c c t g c c t g g a c a g c g t g a c g t t c t c c g a c
g t g g t g a g c g c g a c c g a g c c g t g c a a g c c g t g c a c c g a g t
g c g t g g g g c t c c a g a g c a t g t c g g c g c c a t g c g t g g a g g c
c g a c g a c g c c g t g t g c c g c t g c g c c t a c g g c t a c t a c c a g
g a t g a g a c g a c t g g g c g c t g c g a g g c g t g c c g c g t g t g c g
a g g c g g g c t c g g g c c t c g t g t t c t c c t g c c a g g a c a a g c a
g a a c a c c g t g t g c g a g g a g t g c c c c g a c g g c a c g t a t t c c
g a c g a g g c c a a c c a c g t g g a c c c g t g c c t g c c c t g c a c c g
t g t g c g a g g a c a c c g a g c g c c a g c t c c g c g a g t g c a c a c g
c t g g g c c g a c g c c g a g t g c g a g g a g a t c c c t g g c c g t t g g
a t t a c a c g g t c c a c a c c c c a g a g g g c t c g g a c a g c a c a g
c c c c a g c a c c c a g g a g c c t g a g g c a c c t c c a g a a c a a g a
c c t c a t a g c c a g c a c g g t g g c a g g t g t g g t g a c c a c a g t g
a t g g g c a g c t c c c a g c c c g t g g t g a c c c g a g g c a c c a c c g
a c a a c c t c a t c c c t g t c t a t t g c t c c a t c c t g g c t g c t g t
g g t t g t g g g t c t t g t g g c c t a c a t a g c c t t c a a g a g g t g g
a a c a g c t c c g g c t c c g g a g c c a c c a a c t t c a g c c t g c t g a
a g c a g g c c g g c g a c g t g g a g g a g a a c c c c g g c c c c g c g g c
c g c c a t g g c g a c g g g t t c a a g a a c t t c c c t a c t t c t t g c a
t t t g g c c t g c t t t g t t t g c c g t g g t t a c a g g a a g c c t c a g
c a c a g a a g g a g g t g g a g c a g a a t t c t g g a c c c c t c a g t g t
t c c a g a g g g a g c c a t t g c c t c t c t c a a c t g c a c t t a c a g t
g a c c g a g g t t c c c a g t c c t t c t t c t g g t a c a g a c a a t a t t
c t g g g a a a a g c c c t g a g t t g a t a a t g t t c a t a t a c t c c a a
t g g t g a c a a a g a a g a t g g a a g g t t t a c a g c a c a g c t c a a t
a a a g c c a g c c a g t a t g t t t c t c t g c t c a t c a g a g a c t c c c

10

20

30

40

50

a g c c c a g t g a t t c a g c c a c c t a c c t c t g t g c c g t a g a t g a
c a a g a t c a t c t t t g g a a a a g g g a c a c g a c t t c a t a t t c t c
c c c a a t a t c c a g a a c c c c g a g c c c g c c g t g t a c c a g c t g a
a g g a c c c c a g a a g c c a g g a c a g c a c c c t g t g c c t g t t c a c
c g a c t t c g a c a g c c a g a t c a a c g t g c c c a a g a c c a t g g a g
a g c g g c a c c t t c a t c a c c g a c a a g a c c g t g c t g g a c a t g a
a g g c c a t g g a c a g c a a g a g c a a c g g c g c c a t c g c c t g g t c
c a a c c a g a c c a g c t t c a c a t g c c a g g a c a t c t t c a a g g a g
a c c a a c g c c a c c t a c c c c a g c a g c g a c g t g c c c t g c g a c g
c c a c c c t g a c c g a g a a g a g c t t c g a g a c c g a c a t g a a c c t
g a a c t t c c a g a a c c t g a g c g t g a t g g g c c t g a g a a t c c t g
c t g c t g a a g g t g g c c g g c t t c a a c c t g c t g a t g a c c c t g a
g g c t g t g g a g c a g c a g g g c a a a a c g t t c g g g t t c g g g t g c
g c c a g t a a a g c a g a c a t t a a a c t t t g a t t t g c t g a a a c t t
g c a g g t g a t g t a g a g t c a a a t c c a g g t c c a a t g g c a a c a g
g g a g c c g a a c c t c t c t g c t c c t t g c t t t c g g g c t c c t t t g
c c t a c c g t g c c t g c a g g a g g g c t c g g c a g a t g c t g g a g t t
a t c c a g t c a c c c c g g c a c g a g g t g a c a g a g a t g g g a c a a g
a a g t g a c t c t g a g a t g t a a a c c a a t t t c a g g a c a c g a c t a
c c t t t t c t g g t a c a g a c a g a c c a t g a t g c g g g g a c t g g a g
t t g c t c a t t t a c t t t a a c a a c a a c g t t c c g a t a g a t g a t t
c a g g g a t g c c c g a g g a t c g a t t c t c a g c t a a g a t g c c t a a
t g c a t c a t t c t c c a c t c t g a a g a t c c a g c c c t c a g a a c c c
a g g g a c t c a g c t g t g t a c t t c t g t g c c a g c a g t t t g g g a c
a g c c a a g c a c a g a t a c g c a g t a t t t t g g c c c a g g c a c c c g
g c t g a c a g t g c t c g a g g a c c t g a g g a a c g t g a c c c c c c c c
a a g g t g t c c c t g t t c g a g c c c a g c a a g g c c g a g a t c g c c a
a c a a g c a g a a g g c c a c c c t g g t g t g c c t g g c c a g g g g c t t
c t t c c c c g a c c a c g t g g a g c t g t c t t g g t g g g t g a a c g g c
a a g g a g g t g c a c a g c g g c g t g a g c a c c g a c c c c a g g c c t
a c a a g g a g a g c a a c t a c a g c t a c t g c c t g a g c a g c a g g c t
g a g a g t g a g c g c c a c c t t c t g g c a c a a c c c a g g a a c c a c
t t c c g c t g t c a g g t g c a g t t c c a c g g c c t g a g c g a g g a g g
a c a a g t g g c c c g a g g g c a g c c c c a a g c c c g t g a c c c a g a a
c a t c a g c g c c g a g g c c t g g g g c a g a g c c g a c t g c g g c a t c
a c c a g c g c c a g c t a c c a c c a g g g c g t g c t g t c c g c c a c c a
t c c t g t a c g a g a t c c t g c t g g g c a a g g c c a c a c t g t a c g c
c g t g c t g g t g t c c g g c c t g g t g c t g a t g g c c a t g g t g a a g
a a g a a g a a c a g c t a a a g g a t c c g a t a a a a t a a a a g a t t t t
a t t t a g t c t c c a g a a a a a g g g 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 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 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 c c g a t a g a c t g c g t c g c c c g g g t a c c c g t g t a t

10

20

30

40

50

c c a a t a a a c c c t c t t g c a g t t g c a t c c g a c t t g t g g t c t c
g c t g t t c c t t g g g a g g g t c t c c t c t g a g t g a t t g a c t a c c c
g t c a g c g g g g g t c t t t c a t g g g t a a c a g t t t c t t g a a g t t
g g a g a a c a a c a t t c t g a g g g t a g g a g t c g a a t a t t a a g t a
a t c c t g a c t c a a t t a g c c a c t g t t t t g a a t c c a c a t a c t c
c a a t a c t c c t g a a a t c c a t c g a t g g a g t t c a t t a t g g a c a
g c g c a g a a a g a g c t g g g g a g a a t 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 a
c a g a a t c a g g g g a t a a c g c a g g a a a g a a c a t g t g a g c a a a
a g g c c a g c a a a a g g c c a g g a a c c g t a a a a a g g c c g c g t t g
c t g g c g t t t t t c c a t a g g c t c c g c c c c c t g a c g a g c a t c
a c a a a a a t c g a c g c t c a a g t c a g a g g t g g c g a a a c c c g a c
a g g a c t a t a a a g a t a c c a g g c g t t t c c c c c t g g a a g c t c c
c t c g t g c g c t c t c c t g t t c c g a c c c t g c c g c t t a c c g g a t
a c c t g t c c g c c t t t c t c c c t t c g g g a a g c g t g g c g c t t t c
t c a t a g c t c a c g c t g t a g g t a t c t c a g t t c g g t g t a g g t c
g t t c g c t c c a a g c t g g g c t g t g t g c a c g a a c c c c c g t t c
a g c c c g a c c g c t g c g c c t t a t c c g g t a a c t a t c g t c t t g a
g t c c a a c c c g g t a a g a c a c g a c t t a t c g c c a c t g g c a g c a
g c c a c t g g t a a c a g g a t t a g c a g a g c g a g g t a t g t a g g c g
g t g c t a c a g a g t t c t t g a a g t g g t g g c c t a a c t a c g g c t a
c a c t a g a a g g a c a g t a t t t g g t a t c t g c g c t c t g c t g a a g
c c a g t t a c c t t c g g a a a a a g a g t t g g t a g c t c t t g a t c c g
g c a a a c a a a c c a c c g c t g g t a g c g g t g g t t t t t t g t t t g
c a a g c a g c a g a t t a c g c g c a g a a a a a a a g g a t c t c a a g a a
g a t c c t t t g a t c t t t t c t a c g g g g t c t g a c g c t c a g t g g a
a c g a a a a c t c a c g t t a a g g g a t t t t g g t c a t g a g a t t a t c
a a a a a g g a t c t t c a c c t a g a t c c t t t t a a a t t a a a a a t g a
a g t t t t a a a t c a a t c t a a a g t a t a t a t g a g t a a a c t t g g t
c t g a c a g t t a c c a a t g c t t a a t c a g t g a g g c a c c t a t c t c
a g c g a t c t g t c t a t t t c g t t c a t c c a t a g t t g c c t g a c t c
c c c g t c g t g t a g a t a a c t a c g a t a c g g g a g g g c t t a c c a t
c t g g c c c c a g t g c t g c a a t g a t a c c g c g a g a c c c a c g c t c
a c c g g c t c c a g a t t t a t c a g c a a t a a a c c a g c c a g c c g g a
a g g g c c g a g c g c a g a a g t g g t c c t g c a a c t t t a t c c g c c t
c c a t c c a g t c t a t t a a t t g t t g c c g g g a a g c t a g a g t a a g
t a g t t c g c c a g t t a a t a g t t t g c g c a a c g t t g t t g c c a t t
g c t a c a g g c a t c g t g g t g t c a c g c t c g t c g t t t g g t a t g g
c t t c a t t c a g c t c c g g t t c c c a a c g a t c a a g g c g a g t t a c
a t g a t c c c c a t g t t g t g c a a a a a a g c g g t t a g c t c c t t c
g g t c c t c c g a t c g t t g t c a g a a g t a a g t t g g c c g c a g t g t
t a t c a c t c a t g g t t a t g g c a g c a c t g c a t a a t t c t c t t a c
t g t c a t g c c a t c c g t a a g a t g c t t t t c t g t g a c t g g t g a g
t a c t c a a c c a a g t c a t t c t g a g a a t a g t g t a t g c g g c g a c

10

20

30

40

50

c g a g t t g c t c t t g c c c g g c g t c a a t a c g g g a t a a t a c c g c
g c c a c a t a g c a g a a c t t t a a a a g t g c t c a t c a t t g g a a a a
c g t t c t t c g g g g c g a a a a c t c t c a a g g a t c t t a c c g c t g t
t g a g a t c c a g t t c g a t g t a a c c c a c t c g t g c a c c c a a c t g
a t c t t c a g c a t c t t t t a c t t t c a c c a g c g t t t c t g g g t g a
g c a a a a a c a g g a a g g c a a a a t g c c g c a a a a a g g g a a t a a
g g g c g a c a c g g a a a t g t t g a a t a c t c a t a c t c t t c c t t t t
t c a a t a t t a t t g a a g c a t t t a t c a g g g t t a t t g t c t c a t g
a g c g g a t a c a t a t t t g a a t g t a t t t a g a a a a a t a a a c a a a
t a g g g g t t c c g c g c a c a t t t c c c c g a a a a g t g c c a c c t g a
c g t c t a a g a a a c c a t t a t t a t c a t g a c a t t a a c c t a t a a a
a a t a g g c g t a t c a c g a g g c c c t t t c g t c t c g c g c g t t t c g
g t g a t g a c g g t g a a a a c c t c t g a c a c a t g c a g c t c c c g g a
g a c g g t c a c a g c t t g t c t g t a a g c g g a t g c c g g g a g c a g a
c a a g c c c g t c a g g g c g c g t c a g c g g g t g t t g g c g g g t g t c
g g g g c t g g c t t a a c t a t g c g g c a t c a g a g c a g a t t g t a c t
g a g a g t g c a c c a t a t g c g g t g t g a a a t a c c g c a c a g a t g c
g t a a g g a g a a a a t a c c g c a t c a g g c g c c a t t c g c c a t t c a
g g c t g c g c a a c t g t t g g g a a g g g c g a t c g g t g c g g g c c t c
t t c g c t a t t a c g c c a g c t g g c g a a a g g g g a t g t g c t g c a
a g g c g a t t a a g t t g g g t a a c g c c a g g g t t t t c c c a g t c a c
g a c g t t g t a a a a c g a c g g c c a g t g c c a c g c t c t c c c t t a t
g c g a c t c c t g c a t t a g g a a g c a g c c c a g t a g t a g g t t g a g
g c c g t t g a g c a c c g c c g c c g c a a g g a a t g g t g c a t g c a a g
g a g a t g g c g c c c a a c a g t c c c c c g g c c a c g g g g c c t g c c a
c c a t a c c c a c g c c g a a a c a a g c g c t c a t g a g c c c g a a g t g
g c g a g c c c g a t c t t c c c c a t c g g t g a t g t c g g c g a t a t a g
g c g c c a g c a a c c g c a c c t g t g g c g c c g g t g a t g c c g g c c a
c g a t g c g t c c g g c g t a g a g g c g a t t t a a a g a c a g g a t a t c
a g t g g t c c a g g c t c t a g t t t t g a c t c a a c a a t a t c a c c a g
c t g a a g c c t a t a g a g t a c g a g c c a t a g a t a a a a t a a a a g a
t t t t a t t t a g t c t c c a g a a a a a g g g g g a a (配列番号 31)

【 0 1 0 4 】

p M T B 1 3 3 1 (M S G V - L N G F R - P 2 A - B 0 7 N Y T C R マウス定常部)
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 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 c c g a t a g a c t g c g t c g c c
c g g g t a c c c g t a t t c c c a a t a a a g c c t c t t g c t g t t t g c a
t c c g a a t c g t g g a c t c g c t g a t c c t t g g g a g g g t c t c c t c
a g a t t g a t t g a c t g c c c a c c t c g g g g g t c t t t c a t t t g g a
g g t t c c a c c g a g a t t t g g a g a c c c c t g c c t a g g g a c c a c c
g a c c c c c c g c c g g g a g g t a a g c t g g c c a g c g g t c g t t t c
g t g t c t g t c t c t g t c t t t g t g c g t g t t t g t g c c g g c a t c t

10

20

30

40

50

a a t g t t t g c g c c t g c g t c t g t a c t a g t t a g c t a a c t a g c t
c t g t a t c t g g c g g a c c c g t g g t g g a a c t g a c g a g t t c g g a
a c a c c c g g c c g c a a c c c t g g g a g a c g t c c c a g g g a c t t c g
g g g g c c g t t t t t g t g g c c c g a c c t g a g t c c t a a a a t c c c g
a t c g t t t a g g a c t c t t t g g t g c a c c c c c c t t a g a g g a g g g
a t a t g t g g t t c t g g t a g g a g a c g a g a a c c t a a a a c a g t t c
c c g c c t c c g t c t g a a t t t t t g c t t t c g g t t t g g g a c c g a a
g c c g c g c c g c g c g t c t t g t c t g c t g c a g c a t c g t t c t g t g
t t g t c t c t g t c t g a c t g t g t t t c t g t a t t t g t c t g a a a a t
a t g g g c c c g g g c t a g c c t g t t a c c a c t c c c t t a a g t t t g a
c c t t a g g t c a c t g g a a a g a t g t c g a g c g g a t c g c t c a c a a
c c a g t c g g t a g a t g t c a a g a a g a g a c g t t g g g t t a c c t t c
t g c t c t g c a g a a t g g c c a a c c t t t a a c g t c g g a t g g c c g c
g a g a c g g c a c c t t t a a c c g a g a c c t c a t c a c c c a g g t t a a
g a t c a a g g t c t t t t c a c c t g g c c c g c a t g g a c a c c c a g a c
c a g g t c c c c t a c a t c g t g a c c t g g g a a g c c t t g g c t t t t g
a c c c c c c t c c c t g g g t c a a g c c c t t t g t a c a c c c t a a g c c
t c c g c c t c c t c t t c c t c c a t c c g c c c c g t c t c t c c c c t t
g a a c c t c c t c g t t c g a c c c c g c c t c g a t c c t c c c t t t a t c
c a g c c c t c a c t c c t t c t c t a g g c g c c c c c a t a t g g c c a t a
t g a g a t c t t a t a t g g g g c a c c c c c g c c c c t t g t a a a c t t c
c c t g a c c c t g a c a t g a c a a g a g t t a c t a a c a g c c c c t c t c
t c c a a g c t c a c t t a c a g g c t c t c t a c t t a g t c c a g c a c g a
a g t c t g g a g a c c t c t g g c g g c a g c c t a c c a a g a a c a a c t g
g a c c g a c c g g t g g t a c c t c a c c c t t a c c g a g t c g g c g a c a
c a g t g t g g g t c c g c c g a c a c c a g a c t a a g a a c c t a g a a c c
t c g c t g g a a a g g a c c t t a c a c a g t c c t g c t g a c c a c c c c
a c c g c c c t c a a a g t a g a c g g c a t c g c a g c t t g g a t a c a c g
c c g c c c a c g t g a a g g c t g c c g a c c c c g g g g g t g g a c c a t c
c t c t a g a c c g c c a t g t c g g g g g c a g g t g c c a c c g g c c g c g
c c a t g g a c g g g c c g c g c c t g c t g c t g t t g c t g c t t c t g g g
g g t g t c c c t t g g a g g t g c c a a g g a g g c a t g c c c c a c a g g c
c t g t a c a c a c a c a g c g g t g a g t g c t g c a a a g c c t g c a a c c
t g g g c g a g g g t g t g g c c c a g c c t t g t g g a g c c a a c c a g a c
c g t g t g t g a g c c c t g c c t g g a c a g c g t g a c g t t c t c c g a c
g t g g t g a g c g c g a c c g a g c c g t g c a a g c c g t g c a c c g a g t
g c g t g g g g c t c c a g a g c a t g t c g g c g c c a t g c g t g g a g g c
c g a c g a c g c c g t g t g c c g c t g c g c c t a c g g c t a c t a c c a g
g a t g a g a c g a c t g g g c g c t g c g a g g c g t g c c g c g t g t g c g
a g g c g g g c t c g g g c c t c g t g t t c t c c t g c c a g g a c a a g c a
g a a c a c c g t g t g c g a g g a g t g c c c c g a c g g c a c g t a t t c c
g a c g a g g c c a a c c a c g t g g a c c c g t g c c t g c c c t g c a c c g
t g t g c g a g g a c a c c g a g c g c c a g c t c c g c g a g t g c a c a c g
c t g g g c c g a c g c c g a g t g c g a g g a g a t c c c t g g c c g t t g g
a t t a c a c g g t c c a c a c c c c a g a g g g c t c g g a c a g c a c a g
c c c c a g c a c c c a g g a g c c t g a g g c a c c t c c a g a a c a a g a
c c t c a t a g c c a g c a c g g t g g c a g g t g t g g t g a c c a c a g t g
a t g g g c a g c t c c c a g c c c g t g g t g a c c c g a g g c a c c a c c g
a c a a c c t c a t c c c t g t c t a t t g c t c c a t c c t g g c t g c t g t
g g t t g t g g g t c t t g t g g c c t a c a t a g c c t t c a a g a g g t g g

10

20

30

40

50

a a c a g c t c c g g c t c c g g a g c c a c c a a c t t c a g c c t g c t g a
a g c a g g c c g g c g a c g t g g a g g a g a a c c c c g g c c c c g c g g c
c g c c a t g g c g a c g g g t t c a a g a a c t t c c c t a c t t c t t g c a
t t t g g c c t g c t t t g t t t g c c g t g g t t a c a g g a a g c c t c a g
c a a a a c a g g a g g t g a c g c a g a t t c c t g c a g c t c t g a g t g t
c c c a g a a g g a g a a a c t t g g t t c t c a a c t g c a g t t t c a c t
g a t a g c g c t a t t t a c a a c c t c c a g t g g t t t a g g c a g g a c c
c t g g g a a a g g t c t c a c a t c t c t g t t g c t t a t t c a g t c a a g
t c a g a g a g a g c a a a c a a g t g g a a g a c t t a a t g c c t c g c t g
g a t a a a t c a t c a g g a c g t a g t a c t t t a t a c a t t g c a g c t t
c t c a g c c t g g t g a c t c a g c c a c c t a c c t c t g t g c t g t g a g
t a c t g c g t a t t c a g g a g g a g g t g c t g a c g g a c t c a c c t t t
g g c a a a g g g a c t c a t c t a a t c a t c c a g c c c t a t a t c c a g a
a c c c c g a g c c c g c c g t g t a c c a g c t g a a g g a c c c c a g a a g
c c a g g a c a g c a c c c t g t g c c t g t t c a c c g a c t t c g a c a g c
c a g a t c a a c g t g c c c a a g a c c a t g g a g a g c g g c a c c t t c a
t c a c c g a c a a g a c c g t g c t g g a c a t g a a g g c c a t g g a c a g
c a a g a g c a a c g g c g c c a t c g c c t g g t c c a a c c a g a c c a g c
t t c a c a t g c c a g g a c a t c t t c a a g g a g a c c a a c g c c a c c t
a c c c c a g c a g c g a c g t g c c c t g c g a c g c c a c c c t g a c c g a
g a a g a g c t t c g a g a c c g a c a t g a a c c t g a a c t t c c a g a a c
c t g a g c g t g a t g g g c c t g a g a a t c c t g c t g c t g a a g g t g g
c c g g c t t c a a c c t g c t g a t g a c c c t g a g g c t g t g g a g c a g
c a g g g c a a a a c g t t c g g g t t c g g g t g c g c c a g t a a a g c a g
a c a t t a a a c t t t g a t t t g c t g a a a c t t g c a g g t g a t g t a g
a g t c a a a t c c a g g t c c a a t g g c a a c a g g g a g c c g a a c c t c
t c t g c t c c t t g c t t t c g g g c t c c t t t g c c t a c c g t g c c t g
c a g g a g g g c t c g g c a g a t a c t g g a g t c t c c c a g a a c c c c a
g a c a c a a g a t c a c a a a g a g g g g a c a g a a t g t a a c t t t c a g
g t g t g a t c c a a t t t c t g a a c a c a a c c g c c t t t a t t g g t a c
c g a c a g a c c c t g g g g c a g g g c c c a g a g t t t c t g a c t t a c t
t c c a g a a t g a a g c t c a a c t a g a a a a t c a a g g c t g c t c a g
t g a t c g g t t c t c t g c a g a g a g g c c t a a g g g a t c t t t c t c c
a c c t t g g a g a t c c a g c g c a c a g a g c a g g g g g a c t c g g c c a
t g t a t c t c t g t g c c a g c a g c c c c c g a c t g t t c g g g t c t a
t g g c t a c a c c t t c g g t t c g g g g a c c a g g t t a a c c g t t g t a
g a g g a c c t g a g g a a c g t g a c c c c c c c a a g g t g t c c c t g t
t c g a g c c c a g c a a g g c c g a g a t c g c c a a c a a g c a g a a g g c
c a c c c t g g t g t g c c t g g c c a g g g g c t t c t t c c c c g a c c a c
g t g g a g c t g t c t t g g t g g g t g a a c g g c a a g g a g g t g c a c a
g c g g c g t g a g c a c c g a c c c c c a g g c c t a c a a g g a g a g c a a
c t a c a g c t a c t g c c t g a g c a g c a g g c t g a g a g t g a g c g c c
a c c t t c t g g c a c a a c c c c a g g a a c c a c t t c c g c t g t c a g g
t g c a g t t c c a c g g c c t g a g c g a g g a g g a c a a g t g g c c c g a
g g g c a g c c c c a a g c c c g t g a c c c a g a a c a t c a g c g c c g a g
g c c t g g g g c a g a g c c g a c t g c g g c a t c a c c a g c g c c a g c t
a c c a c c a g g g c g t g c t g t c c g c c a c c a t c c t g t a c g a g a t
c c t g c t g g g c a a g g c c a c a c t g t a c g c c g t g c t g g t g t c c
g g c c t g g t g c t g a t g g c c a t g g t g a a g a a g a a g a a c a g c t
a a a g g a t c c g a t a a a a t a a a a g a t t t a t t t a g t c t c c a g

10

20

30

40

50

a a a a a g g g 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 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 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 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 c c g a t a
g a c t g c g t c g c c c g g g t a c c c g t g t a t c c a a t a a a c c c t c
t t g c a g t t g c a t c c g a c t t g t g g t c t c g c t g t t c c t t g g g a
g g g t c t c c t c t g a g t g a t t g a c t a c c c g t c a g c g g g g g t c
t t t c a t g g g t a a c a g t t t c t t g a a g t t g g a g a a c a a c a t t
c t g a g g g t a g g a g t c g a a t a t t a a g t a a t c c t g a c t c a a t
t a g c c a c t g t t t t g a a t c c a c a t a c t c c a a t a c t c c t g a a
a t c c a t c g a t g g a g t t c a t t a t g g a c a g c g c a g a a a g a g c
t g g g g a g a a t 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 a c a g a a t c a g g g g a
t a a c g c a g g a a a g a a c a t g t g a g c a a a a g g c c a g c a a a a g
g c c a g g a a c c g t a a a a a g g c c g c g t t g c t g g c g t t t t t c c
a t a g g c t c c g c c c c c t g a c g a g c a t c a c a a a a a t c g a c g
c t c a a g t c a g a g g t g g c g a a a c c c g a c a g g a c t a t a a a g a
t a c c a g g c g t t t c c c c c t g g a a g c t c c c t c g t g c g c t c t c
c t g t t c c g a c c c t g c c g c t t a c c g g a t a c c t g t c c g c c t t
t c t c c c t t c g g g a a g c g t g g c g c t t t c t c a t a g c t c a c g c
t g t a g g t a t c t c a g t t c g g t g t a g g t c g t t c g c t c c a a g c
t g g g c t g t g t g c a c g a a c c c c c c g t t c a g c c c g a c c g c t g
c g c c t t a t c c g g t a a c t a t c g t c t t g a g t c c a a c c c g g t a
a g a c a c g a c t t a t c g c c a c t g g c a g c a g c c a c t g g t a a c a
g g a t t a g c a g a g c g a g g t a t g t a g g c g g t g c t a c a g a g t t
c t t g a a g t g g t g g c c t a a c t a c g g c t a c a c t a g a a g g a c a
g t a t t t g g t a t c t g c g c t c t g c t g a a g c c a g t t a c c t t c g
g a a a a a g a g t t g g t a g c t c t t g a t c c g g c a a a c a a a c c a c
c g c t g g t a g c g g t g g t t t t t t g t t t g c a a g c a g c a g a t t
a c g c g c a g a a a a a a a g g a t c t c a a g a a g a t c c t t t g a t c t
t t t c t a c g g g g t c t g a c g c t c a g t g g a a c g a a a a c t c a c g
t t a a g g g a t t t t g g t c a t g a g a t t a t c a a a a a g g a t c t t c
a c c t a g a t c c t t t t a a a t t a a a a a t g a a g t t t t a a a t c a a
t c t a a a g t a t a t a t g a g t a a a c t t g g t c t g a c a g t t a c c a
a t g c t t a a t c a g t g a g g c a c c t a t c t c a g c g a t c t g t c t a
t t t c g t t c a t c c a t a g t t g c c t g a c t c c c c g t c g t g t a g a
t a a c t a c g a t a c g g g a g g g c t t a c c a t c t g g c c c c a g t g c
t g c a a t g a t a c c g c g a g a c c c a c g c t c a c c g g c t c c a g a t

10

20

30

40

50

t t a t c a g c a a t a a a c c a g c c a g c c g g a a g g g c c g a g c g c a
g a a g t g g t c c t g c a a c t t t a t c c g c c t c c a t c c a g t c t a t
t a a t t g t t g c c g g g a a g c t a g a g t a a g t a g t t c g c c a g t t
a a t a g t t t g c g c a a c g t t g t t g c c a t t g c t a c a g g c a t c g
t g g t g t c a c g c t c g t c g t t t g g t a t g g c t t c a t t c a g c t c
c g g t t c c c a a c g a t c a a g g c g a g t t a c a t g a t c c c c c a t g
t t g t g c a a a a a a g c g g t t a g c t c c t t c g g t c c t c c g a t c g
t t g t c a g a a g t a a g t t g g c c g c a g t g t t a t c a c t c a t g g t
t a t g g c a g c a c t g c a t a a t t c t c t t a c t g t c a t g c c a t c c
g t a a g a t g c t t t t c t g t g a c t g g t g a g t a c t c a a c c a a g t
c a t t c t g a g a a t a g t g t a t g c g g c g a c c g a g t t g c t c t t g
c c c g g c g t c a a t a c g g g a t a a t a c c g c g c c a c a t a g c a g a
a c t t t a a a a g t g c t c a t c a t t g g a a a a c g t t c t t c g g g g c
g a a a a c t c t c a a g g a t c t t a c c g c t g t t g a g a t c c a g t t c
g a t g t a a c c c a c t c g t g c a c c c a a c t g a t c t t c a g c a t c t
t t t a c t t t c a c c a g c g t t t c t g g g t g a g c a a a a a c a g g a a
g g c a a a a t g c c g c a a a a a a g g g a a t a a g g g c g a c a c g g a a
a t g t t g a a t a c t c a t a c t c t t c c t t t t c a a t a t t a t t g a
a g c a t t t a t c a g g g t t a t t g t c t c a t g a g c g g a t a c a t a t
t t g a a t g t a t t t a g a a a a a t a a a c a a a t a g g g g t t c c g c g
c a c a t t t c c c c g a a a a g t g c c a c c t g a c g t c t a a g a a a c c
a t t a t t a t c a t g a c a t t a a c c t a t a a a a a t a g g c g t a t c a
c g a g g c c c t t t c g t c t c g c g c g t t t c g g t g a t g a c g g t g a
a a a c c t c t g a c a c a t g c a g c t c c c g g a g a c g g t c a c a g c t
t g t c t g t a a g c g g a t g c c g g g a g c a g a c a a g c c c g t c a g g
g c g c g t c a g c g g g t g t t g g c g g g t g t c g g g g c t g g c t t a a
c t a t g c g g c a t c a g a g c a g a t t g t a c t g a g a g t g c a c c a t
a t g c g g t g t g a a a t a c c g c a c a g a t g c g t a a g g a g a a a a t
a c c g c a t c a g g c g c c a t t c g c c a t t c a g g c t g c g c a a c t g
t t g g g a a g g g c g a t c g g t g c g g g c c t c t t c g c t a t t a c g c
c a g c t g g c g a a a g g g g g a t g t g c t g c a a g g c g a t t a a g t t
g g g t a a c g c c a g g g t t t t c c c a g t c a c g a c g t t g t a a a a c
g a c g g c c a g t g c c a c g c t c t c c c t t a t g c g a c t c c t g c a t
t a g g a a a g c a g c c c a g t a g t a g g t t g a g g c c g t t g a g c a c c
g c c g c c g c a a g g a a t g g t g c a t g c a a g g a g a t g g c g c c c a
a c a g t c c c c g g c c a c g g g g c c t g c c a c c a t a c c c a c g c c
g a a a c a a g c g c t c a t g a g c c g a a g t g g c g a g c c c g a t c t
t c c c c a t c g g t g a t g t c g g c g a t a t a g g c g c c a g c a a c c g
c a c c t g t g g c g c c g g t g a t g c c g g c c a c g a t g c g t c c g g c
g t a g a g g c g a t t t a a a g a c a g g a t a t c a g t g g t c c a g g c t
c t a g t t t t g a c t c a a c a a t a t c a c c a g c t g a a g c c t a t a g
a g t a c g a g c c a t a g a t a a a a t a a a a g a t t t t a t t t a g t c t
c c a g a a a a a g g g g g a a (配列番号 3 2)

【 0 1 0 5 】

p M T B 1 3 3 2 (M S G V - L N G F R - P 2 A - B 1 8 N Y T C R マウス定常部)
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

10

20

30

40

50

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 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 c c g a t a g a c t g c g t c g c c
c g g g t a c c c g t a t t c c c a a t a a a g c c t c t t g c t g t t t g c a
t c c g a a t c g t g g a c t c g c t g a t c c t t g g g a g g g t c t c c t c
a g a t t g a t t g a c t g c c c a c c t c g g g g g t c t t t c a t t t g g a
g g t t c c a c c g a g a t t t g g a g a c c c c t g c c t a g g g a c c a c c
g a c c c c c c g c c g g g a g g t a a g c t g g c c a g c g g t c g t t t c
g t g t c t g t c t c t g t c t t t g t g c g t g t t t g t g c c g g c a t c t
a a t g t t t g c g c c t g c g t c t g t a c t a g t t a g c t a a c t a g c t
c t g t a t c t g g c g g a c c c g t g g t g g a a c t g a c g a g t t c g g a
a c a c c c g g c c g c a a c c c t g g g a g a c g t c c c a g g g a c t t c g
g g g g c c g t t t t t g t g g c c c g a c c t g a g t c c t a a a a t c c c g
a t c g t t t a g g a c t c t t t g g t g c a c c c c c t t a g a g g a g g g
a t a t g t g g t t c t g g t a g g a g a c g a g a a c c t a a a a c a g t t c
c c g c c t c c g t c t g a a t t t t t g c t t t c g g t t t g g g a c c g a a
g c c g c g c c g c g c g t c t t g t c t g c t g c a g c a t c g t t c t g t g
t t g t c t c t g t c t g a c t g t g t t t c t g t a t t t g t c t g a a a a t
a t g g g c c c g g g c t a g c c t g t t a c c a c t c c c t t a a g t t t g a
c c t t a g g t c a c t g g a a a g a t g t c g a g c g g a t c g c t c a c a a
c c a g t c g g t a g a t g t c a a g a a g a g a c g t t g g g t t a c c t t c
t g c t c t g c a g a a t g g c c a a c c t t t a a c g t c g g a t g g c c g c
g a g a c g g c a c c t t t a a c c g a g a c c t c a t c a c c c a g g t t a a
g a t c a a g g t c t t t t c a c c t g g c c c g c a t g g a c a c c c a g a c
c a g g t c c c c t a c a t c g t g a c c t g g g a a g c c t t g g c t t t t g
a c c c c c c t c c c t g g g t c a a g c c c t t t g t a c a c c c t a a g c c
t c c g c c t c c c t t c c t c c a t c c g c c c c g t c t c t c c c c c t t
g a a c c t c c t c g t t c g a c c c c g c c t c g a t c c t c c c t t t a t c
c a g c c c t c a c t c c t t c t c t a g g c g c c c c c a t a t g g c c a t a
t g a g a t c t t a t a t g g g g c a c c c c c g c c c c t t g t a a a c t t c
c c t g a c c c t g a c a t g a c a a g a g t t a c t a a c a g c c c c t c t c
t c c a a g c t c a c t t a c a g g c t c t c t a c t t a g t c c a g c a c g a
a g t c t g g a g a c c t c t g g c g g c a g c c t a c c a a g a a c a a c t g
g a c c g a c c g g t g g t a c c t c a c c c t t a c c g a g t c g g c g a c a
c a g t g t g g g t c c g c c g a c a c c a g a c t a a g a a c c t a g a a c c
t c g c t g g a a a g g a c c t t a c a c a g t c c t g c t g a c c a c c c c c
a c c g c c c t c a a a g t a g a c g g c a t c g c a g c t t g g a t a c a c g
c c g c c c a c g t g a a g g c t g c c g a c c c c g g g g g t g g a c c a t c
c t c t a g a c c g c c a t g t c g g g g g c a g g t g c c a c c g g c c g c g
c c a t g g a c g g g c c g c g c c t g c t g c t g t t g c t g c t t c t g g g
g g t g t c c c t t g g a g g t g c c a a g g a g g c a t g c c c c a c a g g c
c t g t a c a c a c a c a g c g g t g a g t g c t g c a a a g c c t g c a a c c
t g g g c g a g g g t g t g g c c c a g c c t t g t g g a g c c a a c c a g a c
c g t g t g t g a g c c c t g c c t g g a c a g c g t g a c g t t c t c c g a c
g t g g t g a g c g c g a c c g a g c c g t g c a a g c c g t g c a c c g a g t
g c g t g g g g c t c c a g a g c a t g t c g g c g c c a t g c g t g g a g g c
c g a c g a c g c c g t g t g c c g c t g c g c c t a c g g c t a c t a c c a g
g a t g a g a c g a c t g g g c g c t g c g a g g c g t g c c g c g t g t g c g

10

20

30

40

50

a g g c g g g c t c g g g c c t c g t g t t c t c c t g c c a g g a c a a g c a
g a a c a c c g t g t g c g a g g a g t g c c c c g a c g g c a c g t a t t c c
g a c g a g g c c a a c c a c g t g g a c c c g t g c c t g c c c t g c a c c g
t g t g c g a g g a c a c c g a g c g c c a g c t c c g c g a g t g c a c a c g
c t g g g c c g a c g c c g a g t g c g a g g a g a t c c c t g g c c g t t g g
a t t a c a c g g t c c a c a c c c c a g a g g g c t c g g a c a g c a c a g
c c c c c a g c a c c c a g g a g c c t g a g g c a c c t c c a g a a c a a g a
c c t c a t a g c c a g c a c g g t g g c a g g t g t g g t g a c c a c a g t g
a t g g g c a g c t c c c a g c c c g t g g t g a c c c g a g g c a c c a c c g
a c a a c c t c a t c c c t g t c t a t t g c t c c a t c c t g g c t g c t g t
g g t t g t g g g t c t t g t g g c c t a c a t a g c c t t c a a g a g g t g g
a a c a g c t c c g g c t c c g g a g c c a c c a a c t t c a g c c t g c t g a
a g c a g g c c g g c g a c g t g g a g g a g a a c c c c g g c c c c g c g g c
c g c c a t g g c g a c g g g t t c a a g a a c t t c c c t a c t t c t t g c a
t t t g g c c t g c t t t g t t t g c c g t g g t t a c a g g a a g c c t c a g
c a g g a c a a c a g g t a a t g c a a a t t c c t c a g t a c c a g c a t g t
a c a a g a a g g a g a a g a c t t c a c c a c g t a c t g c a a t t c c t c a
a c t a c t t t a a g c a a t a t a c a g t g g t a t a a g c a a a g g c c t g
g t g g a c a t c c c g t t t t t t g a t a c a g t t a g t g a a g a g t g g
a g a a g t g a a g a a g c a g a a a a g a c t g a c a t t t c a g t t t g g a
g a a g c a a a a a a g a a c a g c t c c c t g c a c a t c a c a g c c a c c c
a g a c t a c a g a t g t a g g a a c c t a c t t c t g t g c g g a c c c t a a
c t t t g g a a a t g a g a a a t t a a c c t t t g g g a c t g g a a c a a g a
c t c a c c a t c a t a c c c a a t a t c c a g a a c c c c g a g c c c g c c g
t g t a c c a g c t g a a g g a c c c c a g a a g c c a g g a c a g c a c c c t
g t g c c t g t t c a c c g a c t t c g a c a g c c a g a t c a a c g t g c c c
a a g a c c a t g g a g a g c g g c a c c t t c a t c a c c g a c a a g a c c g
t g c t g g a c a t g a a g g c c a t g g a c a g c a a g a g c a a c g g c g c
c a t c g c c t g g t c c a a c c a g a c c a g c t t c a c a t g c c a g g a c
a t c t t c a a g g a g a c c a a c g c c a c c t a c c c c a g c a g c g a c g
t g c c c t g c g a c g c c a c c c t g a c c g a g a a g a g c t t c g a g a c
c g a c a t g a a c c t g a a c t t c c a g a a c c t g a g c g t g a t g g g c
c t g a g a a t c c t g c t g c t g a a g g t g g c c g g c t t c a a c c t g c
t g a t g a c c c t g a g g c t g t g g a g c a g c a g g g c a a a a c g t t c
g g g t t c g g g t g c g c c a g t a a a g c a g a c a t t a a a c t t t g a t
t t g c t g a a a c t t g c a g g t g a t g t a g a g t c a a a t c c a g g t c
c a a t g g c a a c a g g g a g c c g a a c c t c t c t g c t c c t t g c t t t
c g g g c t c c t t t g c c t a c c g t g c c t g c a g g a g g g c t c g g c a
g a a g c c c a a g t g a c c c a g a a c c c a a g a t a c c t c a t c a c a g
t g a c t g g a a a g a a g t t a a c a g t g a c t t g t t c t c a g a a t a t
g a a c c a t g a g t a t a t g t c c t g g t a t c g a c a a g a c c c a g g g
c t g g g c t t a a g g c a g a t c t a c t a t t c a a t g a a t g t t g a g g
t g a c t g a t a a g g g a g a t g t t c c t g a a g g g t a c a a a g t c t c
t c g a a a a g a g a a g a g g a a t t t c c c c c t g a t c c t g g a g t c g
c c c a g c c c c a a c c a g a c c t c t c t g t a c t t c t g t g c c a g c a
g t t t g a a t c c c t t t g c a a c t a a t g a a a a a c t g t t t t t g g
c a g t g g a a c c c a g c t c t c t g t c t t g g a g g a c c t g a g g a a c
g t g a c c c c c c c a a g g t g t c c c t g t t c g a g c c c a g c a a g g
c c g a g a t c g c c a a c a a g c a g a a g g c c a c c c t g g t g t g c c t
g g c c a g g g g c t t c t t c c c c g a c c a c g t g g a g c t g t c t t g g

10

20

30

40

50

t g g g t g a a c g g c a a g g a g g t g c a c a g c g g c g t g a g c a c c g
a c c c c c a g g c c t a c a a g g a g a g c a a c t a c a g c t a c t g c c t
g a g c a g c a g g c t g a g a g t g a g c g c c a c c t t c t g g c a c a a c
c c c a g g a a c c a c t t c c g c t g t c a g g t g c a g t t c c a c g g c c
t g a g c g a g g a g g a c a a g t g g c c c g a g g g c a g c c c c a a g c c
c g t g a c c c a g a a c a t c a g c g c c g a g g c c t g g g g c a g a g c c
g a c t g c g g c a t c a c c a g c g c c a g c t a c c a c c a g g g c g t g c
t g t c c g c c a c c a t c c t g t a c g a g a t c c t g c t g g g c a a g g c
c a c a c t g t a c g c c g t g c t g g t g t c c g g c c t g g t g c t g a t g
g c c a t g g t g a a g a a g a a g a a c a g c t a a a g g a t c c g a t a a a
a t a a a a g a t t t t a t t t a g t c t c c a g a a a a g g g g 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 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 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 c c g a t a g a c t g c g t c g c c c g g
g t a c c c g t g t a t c c a a t a a a c c c t c t t g c a g t t g c a t c c g
a c t t g t g g t c t c g c t g t t c c t t g g g a g g g t c t c c t c t g a g t
g a t t g a c t a c c c g t c a g c g g g g g t c t t t c a t g g g t a a c a g
t t t c t t g a a g t t g g a g a a c a a c a t t c t g a g g g t a g g a g t c
g a a t a t t a a g t a a t c c t g a c t c a a t t a g c c a c t g t t t t g a
a t c c a c a t a c t c c a a t a c t c c t g a a a t c c a t c g a t g g a g t
t c a t t a t g g a c a g c g c a g a a a g a g c t g g g g a g a a t 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 a c a g a a t c a g g g g a t a a c g c a g g a a a g a a
c a t g t g a g c a a a g g c c a g c a a a a g g c c a g g a a c c g t a a a
a a g g c c g c g t t g c t g g c g t t t t t c c a t a g g c t c c g c c c c
c t g a c g a g c a t c a c a a a a a t c g a c g c t c a a g t c a g a g g t g
g c g a a a c c c g a c a g g a c t a t a a a g a t a c c a g g c g t t t c c c
c c t g g a a g c t c c c t c g t g c g c t c t c c t g t t c c g a c c c t g c
c g c t t a c c g g a t a c c t g t c c g c c t t t c t c c c t t c g g g a a g
c g t g g c g c t t t c t c a t a g c t c a c g c t g t a g g t a t c t c a g t
t c g g t g t a g g t c g t t c g c t c c a a g c t g g g c t g t g t g c a c g
a a c c c c c g t t c a g c c c g a c c g c t g c g c c t t a t c c g g t a a
c t a t c g t c t t g a g t c c a a c c c g g t a a g a c a c g a c t t a t c g
c c a c t g g c a g c a g c c a c t g g t a a c a g g a t t a g c a g a g c g a
g g t a t g t a g g c g g t g c t a c a g a g t t c t t g a a g t g g t g g c c
t a a c t a c g g c t a c a c t a g a a g g a c a g t a t t t g g t a t c t g c
g c t c t g c t g a a g c c a g t t a c c t t c g g a a a a g a g t t g g t a

10

20

30

40

50

g c t c t t g a t c c g g c a a a c a a a c c a c c g c t g g t a g c g g t g g
t t t t t t t g t t t g c a a g c a g c a g a t t a c g c g c a g a a a a a a a
g g a t c t c a a g a a g a t c c t t t g a t c t t t t c t a c g g g g t c t g
a c g c t c a g t g g a a c g a a a a c t c a c g t t a a g g g a t t t t g g t
c a t g a g a t t a t c a a a a a g g a t c t t c a c c t a g a t c c t t t t a
a a t t a a a a a t g a a g t t t t a a a t c a a t c t a a a g t a t a t a t g
a g t a a a c t t g g t c t g a c a g t t a c c a a t g c t t a a t c a g t g a
g g c a c c t a t c t c a g c g a t c t g t c t a t t t c g t t c a t c c a t a
g t t g c c t g a c t c c c c g t c g t g t a g a t a a c t a c g a t a c g g g
a g g g c t t a c c a t c t g g c c c c a g t g c t g c a a t g a t a c c g c g
a g a c c c a c g c t c a c c g g c t c c a g a t t t a t c a g c a a t a a a c
c a g c c a g c c g g a a g g g c c g a g c g c a g a a g t g g t c c t g c a a
c t t t a t c c g c c t c c a t c c a g t c t a t t a a t t g t t g c c g g g a
a g c t a g a g t a a g t a g t t c g c c a g t t a a t a g t t t g c g c a a c
g t t g t t g c c a t t g c t a c a g g c a t c g t g g t g t c a c g c t c g t
c g t t t g g t a t g g c t t c a t t c a g c t c c g g t t c c c a a c g a t c
a a g g c g a g t t a c a t g a t c c c c c a t g t t g t g c a a a a a a g c g
g t t a g c t c c t t c g g t c c t c c g a t c g t t g t c a g a a g t a a g t
t g g c c g c a g t g t t a t c a c t c a t g g t t a t g g c a g c a c t g c a
t a a t t c t c t t a c t g t c a t g c c a t c c g t a a g a t g c t t t t c t
g t g a c t g g t g a g t a c t c a a c c a a g t c a t t c t g a g a a t a g t
g t a t g c g g c g a c c g a g t t g c t c t t g c c c g g c g t c a a t a c g
g g a t a a t a c c g c g c c a c a t a g c a g a a c t t t a a a a g t g c t c
a t c a t t g g a a a a c g t t c t t c g g g g c g a a a a c t c t c a a g g a
t c t t a c c g c t g t t g a g a t c c a g t t c g a t g t a a c c c a c t c g
t g c a c c c a a c t g a t c t t c a g c a t c t t t t a c t t t c a c c a g c
g t t t c t g g g t g a g c a a a a a c a g g a a g g c a a a a t g c c g c a a
a a a a g g g a a t a a g g g c g a c a c g g a a a t g t t g a a t a c t c a t
a c t c t t c c t t t t t c a a t a t t a t t g a a g c a t t t a t c a g g g t
t a t t g t c t c a t g a g c g g a t a c a t a t t t g a a t g t a t t t a g a
a a a a t a a a c a a a t a g g g g t t c c g c g c a c a t t t c c c c g a a a
a g t g c c a c c t g a c g t c t a a g a a a c c a t t a t t a t c a t g a c a
t t a a c c t a t a a a a a t a g g c g t a t c a c g a g g c c c t t t c g t c
t c g c g c g t t t c g g t g a t g a c g g t g a a a a c c t c t g a c a c a t
g c a g c t c c c g g a g a c g g t c a c a g c t t g t c t g t a a g c g g a t
g c c g g g a g c a g a c a a g c c c g t c a g g g c g c g t c a g c g g g t g
t t g g c g g g t g t c g g g g c t g g c t t a a c t a t g c g g c a t c a g a
g c a g a t t g t a c t g a g a g t g c a c c a t a t g c g g t g t g a a a t a
c c g c a c a g a t g c g t a a g g a g a a a a t a c c g c a t c a g g c g c c
a t t c g c c a t t c a g g c t g c g c a a c t g t t g g g a a g g g c g a t c
g g t g c g g g c c t c t t c g c t a t t a c g c c a g c t g g c g a a a g g g
g g a t g t g c t g c a a g g c g a t t a a g t t g g g t a a c g c c a g g g t
t t t c c c a g t c a c g a c g t t g t a a a a c g a c g g c c a g t g c c a c
g c t c t c c c t t a t g c g a c t c c t g c a t t a g g a a g c a g c c c a g
t a g t a g g t t g a g g c c g t t g a g c a c c g c c g c c g c a a g g a a t
g g t g c a t g c a a g g a g a t g g c g c c c a a c a g t c c c c g g c c a
c g g g g c c t g c c a c c a t a c c c a c g c c g a a a c a a g c g c t c a t
g a g c c c g a a g t g g c g a g c c c g a t c t t c c c c a t c g g t g a t g
t c g g c g a t a t a g g c g c c a g c a a c c g c a c c t g t g g c g c c g g
t g a t g c c g g c c a c g a t g c g t c c g g c g t a g a g g c g a t t t a a

10

20

30

40

50

a g a c a g g a t a t c a g t g g t c c a g g c t c t a g t t t t g a c t c a a
c a a t a t c a c c a g c t g a a g c c t a t a g a g t a c g a g c c a t a g a
t a a a a t a a a a g a t t t t a t t t a g t c t c c a g a a a a a g g g g g
a a (配列番号 33)

【 0 1 0 6 】

p M T B 1 3 3 3 (M S G V - L N G F R - P 2 A - C 0 3 N Y 9 6 T C R マウス定常
部)

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 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 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 c c g a t a g a c t g c g t c g c c
c g g g t a c c c g t a t t c c c a a t a a a g c c t c t t g c t g t t t g c a
t c c g a a t c g t g g a c t c g c t g a t c c c t t g g g a g g g t c t c c t c
a g a t t g a t t g a c t g c c c a c c t c g g g g g t c t t t c a t t t g g a
g g t t c c a c c g a g a t t t g g a g a c c c c t g c c t a g g g a c c a c c
g a c c c c c c g c c g g g a g g t a a g c t g g c c a g c g g t c g t t t c
g t g t c t g t c t c t g t c t t t g t g c g t g t t t g t g c c g g c a t c t
a a t g t t t g c g c c t g c g t c t g t a c t a g t t a g c t a a c t a g c t
c t g t a t c t g g c g g a c c c g t g g t g g a a c t g a c g a g t t c g g a
a c a c c c g g c c g c a a c c c t g g g a g a c g t c c c a g g g a c t t c g
g g g g c c g t t t t t g t g g c c c g a c c t g a g t c c t a a a a t c c c g
a t c g t t t a g g a c t c t t t g g t g c a c c c c c c t t a g a g g a g g g
a t a t g t g g t t c t g g t a g g a g a c g a g a a c c t a a a a c a g t t c
c c g c c t c c g t c t g a a t t t t t g c t t t c g g t t t g g g a c c g a a
g c c g c g c c g c g c g t c t t g t c t g c t g c a g c a t c g t t c t g t g
t t g t c t c t g t c t g a c t g t g t t t c t g t a t t t g t c t g a a a a t
a t g g g c c c g g g c t a g c c t g t t a c c a c t c c c t t a a g t t t g a
c c t t a g g t c a c t g g a a a g a t g t c g a g c g g a t c g c t c a c a a
c c a g t c g g t a g a t g t c a a g a a g a g a c g t t g g g t t a c c t t c
t g c t c t g c a g a a t g g c c a a c c t t t a a c g t c g g a t g g c c g c
g a g a c g g c a c c t t t a a c c g a g a c c t c a t c a c c c a g g t t a a
g a t c a a g g t c t t t t c a c c t g g c c c g c a t g g a c a c c c a g a c
c a g g t c c c c t a c a t c g t g a c c t g g g a a g c c t t g g c t t t t g
a c c c c c c t c c c t g g g t c a a g c c c t t t g t a c a c c c t a a g c c
t c c g c c t c c t c t t c c t c c a t c c g c c c c g t c t c t c c c c t t
g a a c c t c c t c g t t c g a c c c c g c c t c g a t c c t c c c t t t a t c
c a g c c c t c a c t c c t t c t c t a g g c g c c c c c a t a t g g c c a t a
t g a g a t c t t a t a t g g g g c a c c c c c g c c c c t t g t a a a c t t c
c c t g a c c c t g a c a t g a c a a g a g t t a c t a a c a g c c c c t c t c
t c c a a g c t c a c t t a c a g g c t c t c t a c t t a g t c c a g c a c g a
a g t c t g g a g a c c t c t g g c g g c a g c c t a c c a a g a a c a a c t g
g a c c g a c c g g t g g t a c c t c a c c c t t a c c g a g t c g g c g a c a
c a g t g t g g g t c c g c c g a c a c c a g a c t a a g a a c c t a g a a c c
t c g c t g g a a a g g a c c t t a c a c a g t c c t g c t g a c c a c c c c c

10

20

30

40

50

a c c g c c c t c a a a g t a g a c g g c a t c g c a g c t t g g a t a c a c g
c c g c c c a c g t g a a g g c t g c c g a c c c c g g g g t g g a c c a t c
c t c t a g a c c g c c a t g t c g g g g g c a g g t g c c a c c g g c c g c g
c c a t g g a c g g g c c g c g c c t g c t g c t g t t g c t g c t t c t g g g
g g t g t c c c t t g g a g g t g c c a a g g a g g c a t g c c c c a c a g g c
c t g t a c a c a c a c a g c g g t g a g t g c t g c a a a g c c t g c a a c c
t g g g c g a g g g t g t g g c c c a g c c t t g t g g a g c c a a c c a g a c
c g t g t g t g a g c c c t g c c t g g a c a g c g t g a c g t t c t c c g a c
g t g g t g a g c g c g a c c g a g c c g t g c a a g c c g t g c a c c g a g t
g c g t g g g g c t c c a g a g c a t g t c g g c g c c a t g c g t g g a g g c
c g a c g a c g c c g t g t g c c g c t g c g c c t a c g g c t a c t a c c a g
g a t g a g a c g a c t g g g c g c t g c g a g g c g t g c c g c g t g t g c g
a g g c g g g c t c g g g c c t c g t g t t c t c c t g c c a g g a c a a g c a
g a a c a c c g t g t g c g a g g a g t g c c c c g a c g g c a c g t a t t c c
g a c g a g g c c a a c c a c g t g g a c c c g t g c c t g c c c t g c a c c g
t g t g c g a g g a c a c c g a g c g c c a g c t c c g c g a g t g c a c a c g
c t g g g c c g a c g c c g a g t g c g a g g a g a t c c c t g g c c g t t g g
a t t a c a c g g t c c a c a c c c c a g a g g g c t c g g a c a g c a c a g
c c c c c a g c a c c c a g g a g c c t g a g g c a c c t c c a g a a c a a g a
c c t c a t a g c c a g c a c g g t g g c a g g t g t g g t g a c c a c a g t g
a t g g g c a g c t c c c a g c c c g t g g t g a c c c g a g g c a c c a c c g
a c a a c c t c a t c c c t g t c t a t t g c t c c a t c c t g g c t g c t g t
g g t t g t g g g t c t t g t g g c c t a c a t a g c c t t c a a g a g g t g g
a a c a g c t c c g g c t c c g g a g c c a c c a a c t t c a g c c t g c t g a
a g c a g g c c g g c g a c g t g g a g g a g a a c c c c g g c c c c g c g g c
c g c c a t g g c g a c g g g t t c a a g a a c t t c c c t a c t t c t t g c a
t t t g g c c t g c t t t g t t t g c c g t g g t t a c a g g a a g c c t c a g
c a g g a c a a a a c a t t g a c c a g c c c a c t g a g a t g a c a g c t a c
g g a a g g t g c c a t t g t c c a g a t c a a c t g c a c g t a c c a g a c a
t c t g g g t t c a a c g g g c t g t t c t g g t a c c a g c a a c a t g c t g
g c g a a g c a c c t a c a t t t c t g t c t t a c a a t g t t c t g g a t g g
t t t g g a g g a g a a a g g t c g t t t t c t t c a t t c c t t a g t c g g
t c t a a a g g g t a c a g t t a c c t c c t t t t g a a g g a g c t c c a g a
t g a a a g a c t c t g c c t c t t a c c t c t g t g c t g t g a g a g g c g a
c t a c a a g c t c a g c t t t g g a g c c g g a a c c a c a g t a a c t g t a
a g a g c a a a t a t c c a g a a c c c c g a g c c c g c c g t g t a c c a g c
t g a a g g a c c c c a g a a g c c a g g a c a g c a c c c t g t g c c t g t t
c a c c g a c t t c g a c a g c c a g a t c a a c g t g c c c a a g a c c a t g
g a g a g c g g c a c c t t c a t c a c c g a c a a g a c c g t g c t g g a c a
t g a a g g c c a t g g a c a g c a a g a g c a a c g g c g c c a t c g c c t g
g t c c a a c c a g a c c a g c t t c a c a t g c c a g g a c a t c t t c a a g
g a g a c c a a c g c c a c c t a c c c a g c a g c g a c g t g c c c t g c g
a c g c c a c c c t g a c c g a g a a g a g c t t c g a g a c c g a c a t g a a
c c t g a a c t t c c a g a a c c t g a g c g t g a t g g g c c t g a g a a t c
c t g c t g c t g a a g g t g g c c g g c t t c a a c c t g c t g a t g a c c c
t g a g g c t g t g g a g c a g c a g g g c a a a a c g t t c g g g t t c g g g
t g c g c c a g t a a a g c a g a c a t t a a a c t t t g a t t t g c t g a a a
c t t g c a g g t g a t g t a g a g t c a a a t c c a g g t c c a a t g g c a a
c a g g g a g c c g a a c c t c t c t g c t c c t t g c t t t c g g g c t c c t
t t g c c t a c c g t g c c t g c a g g a g g g c t c g g c a g a t t c t g g a

10

20

30

40

50

g t c a c a c a a a c c c c a a a g c a c c t g a t c a c a g c a a c t g g a c
a g c g a g t g a c g c t g a g a t g c t c c c c t a g g t c t g g a g a c c t
c t c t g t g t a c t g g t a c c a a c a g a g c c t g g a c c a g g g c c t c
c a g t t c c t c a t t c a g t a t t a t a a t g g a g a a g a g a g a g c a a
a a g g a a a c a t t c t t g a a c g a t t c t c c g c a c a a c a g t t c c c
t g a c t t g c a c t c t g a a c t a a a c c t g a g c t c t c t g g a g c t g
g g g g a c t c a g c t t t g t a t t t c t g t g c c a g c a g c t c g a t a c
a c g g t g t c t c t g g g g c c a a c g t c c t g a c t t t c g g g g c c g g
c a g c a g g c t g a c c g t g c t g g a g g a c c t g a g g a a c g t g a c c
c c c c c c a a g g t g t c c c t g t t c g a g c c c a g c a a g g c c g a g a
t c g c c a a c a a g c a g a a g g c c a c c c t g g t g t g c c t g g c c a g
g g g c t t c t t c c c g a c c a c g t g g a g c t g t c t t g g t g g g t g
a a c g g c a a g g a g g t g c a c a g c g g c g t g a g c a c c g a c c c c
a g g c c t a c a a g g a g a g c a a c t a c a g c t a c t g c c t g a g c a g
c a g g c t g a g a g t g a g c g c c a c c t t c t g g c a c a a c c c c a g g
a a c c a c t t c c g c t g t c a g g t g c a g t t c c a c g g c c t g a g c g
a g g a g g a c a a g t g g c c c g a g g g c a g c c c c a a g c c c g t g a c
c c a g a a c a t c a g c g c c g a g g c c t g g g g c a g a g c c g a c t g c
g g c a t c a c c a g c g c c a g c t a c c a c c a g g g c g t g c t g t c c g
c c a c c a t c c t g t a c g a g a t c c t g c t g g g c a a g g c c a c a c t
g t a c g c c g t g c t g g t g t c c g g c c t g g t g c t g a t g g c c a t g
g t g a a g a a g a a g a a c a g c t a a a g g a t c c g a t a a a a t a a a a
g a t t t t a t t t a g t c t c c a g a a a a a g g g 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 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 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 c c g a t a g a c t g c g t c g c c c g g g t a c c c
g t g t a t c c a a t a a a c c c t c t t g c a g t t g c a t c c g a c t t g t
g g t c t c g c t g t t c c t t g g g a g g g t c t c c t c t g a g t g a t t g a
c t a c c c g t c a g c g g g g g t c t t t c a t g g g t a a c a g t t t c t t
g a a g t t g g a g a a c a a c a t t c t g a g g g t a g g a g t c g a a t a t
t a a g t a a t c c t g a c t c a a t t a g c c a c t g t t t t g a a t c c a c
a t a c t c c a a t a c t c c t g a a a t c c a t c g a t g g a g t t c a t t a
t g g a c a g c g c a g a a a g a g c t g g g g a g a a t 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 a c a g a a t c a g g g g a t a a c g c a g g a a a g a a c a t g t g
a g c a a a a g g c c a g c a a a a g g c c a g g a a c c g t a a a a a g g c c
g c g t t g c t g g c g t t t t t c c a t a g g c t c c g c c c c c c t g a c g

10

20

30

40

50

a g c a t c a c a a a a a t c g a c g c t c a a g t c a g a g g t g g c g a a a
c c c g a c a g g a c t a t a a a g a t a c c a g g c g t t t c c c c c t g g a
a g c t c c c t c g t g c g c t c t c c t g t t c c g a c c c t g c c g c t t a
c c g g a t a c c t g t c c g c c t t t c t c c c t t c g g g a a g c g t g g c
g c t t t c t c a t a g c t c a c g c t g t a g g t a t c t c a g t t c g g t g
t a g g t c g t t c g c t c c a a g c t g g g c t g t g t g c a c g a a c c c c
c c g t t c a g c c c g a c c g c t g c g c c t t a t c c g g t a a c t a t c g
t c t t g a g t c c a a c c c g g t a a g a c a c g a c t t a t c g c c a c t g
g c a g c a g c c a c t g g t a a c a g g a t t a g c a g a g c g a g g t a t g
t a g g c g g t g c t a c a g a g t t c t t g a a g t g g t g g c c t a a c t a
c g g c t a c a c t a g a a g g a c a g t a t t t g g t a t c t g c g c t c t g
c t g a a g c c a g t t a c c t t c g g a a a a a g a g t t g g t a g c t c t t
g a t c c g g c a a a c a a a c c a c c g c t g g t a g c g g t g g t t t t t t
t g t t t g c a a g c a g c a g a t t a c g c g c a g a a a a a a a g g a t c t
c a a g a a g a t c c t t t g a t c t t t t c t a c g g g t c t g a c g c t c
a g t g g a a c g a a a a c t c a c g t t a a g g g a t t t t g g t c a t g a g
a t t a t c a a a a a g g a t c t t c a c c t a g a t c c t t t t a a a t t a a
a a a t g a a g t t t t a a a t c a a t c t a a a g t a t a t a t g a g t a a a
c t t g g t c t g a c a g t t a c c a a t g c t t a a t c a g t g a g g c a c c
t a t c t c a g c g a t c t g t c t a t t t c g t t c a t c c a t a g t t g c c
t g a c t c c c g t c g t g t a g a t a a c t a c g a t a c g g g a g g g c t
t a c c a t c t g g c c c a g t g c t g c a a t g a t a c c g c g a g a c c c
a c g c t c a c c g g c t c c a g a t t t a t c a g c a a t a a a c c a g c c a
g c c g g a a g g g c c g a g c g c a g a a g t g g t c c t g c a a c t t t a t
c c g c c t c c a t c c a g t c t a t t a a t t g t t g c c g g g a a g c t a g
a g t a a g t a g t t c g c c a g t t a a t a g t t t g c g c a a c g t t g t t
g c c a t t g c t a c a g g c a t c g t g g t g t c a c g c t c g t c g t t t g
g t a t g g c t t c a t t c a g c t c c g g t t c c c a a c g a t c a a g g c g
a g t t a c a t g a t c c c c c a t g t t g t g c a a a a a a g c g g t t a g c
t c c t t c g g t c c t c c g a t c g t t g t c a g a a g t a a g t t g g c c g
c a g t g t t a t c a c t c a t g g t t a t g g c a g c a c t g c a t a a t t c
t c t t a c t g t c a t g c c a t c c g t a a g a t g c t t t t c t g t g a c t
g g t g a g t a c t c a a c c a a g t c a t t c t g a g a a t a g t g t a t g c
g g c g a c c g a g t t g c t c t t g c c c g g c g t c a a t a c g g g a t a a
t a c c g c g c c a c a t a g c a g a a c t t t a a a a g t g c t c a t c a t t
g g a a a a c g t t c t t c g g g g c g a a a a c t c t c a a g g a t c t t a c
c g c t g t t g a g a t c c a g t t c g a t g t a a c c c a c t c g t g c a c c
c a a c t g a t c t t c a g c a t c t t t t a c t t t c a c c a g c g t t t c t
g g g t g a g c a a a a a c a g g a a g g c a a a a t g c c g c a a a a a a g g
g a a t a a g g g c g a c a c g g a a a t g t t g a a t a c t c a t a c t c t t
c c t t t t t c a a t a t t a t t g a a g c a t t t a t c a g g g t t a t t g t
c t c a t g a g c g g a t a c a t a t t t g a a t g t a t t t a g a a a a a t a
a a c a a a t a g g g g t t c c g c g c a c a t t t c c c c g a a a a g t g c c
a c c t g a c g t c t a a g a a a c c a t t a t t a t c a t g a c a t t a a c c
t a t a a a a a t a g g c g t a t c a c g a g g c c c t t t c g t c t c g c g c
g t t t c g g t g a t g a c g g t g a a a a c c t c t g a c a c a t g c a g c t
c c c g g a g a c g g t c a c a g c t t g t c t g t a a g c g g a t g c c g g g
a g c a g a c a a g c c c g t c a g g g c g c g t c a g c g g g t g t t g g c g
g g t g t c g g g g c t g g c t t a a c t a t g c g g c a t c a g a g c a g a t
t g t a c t g a g a g t g c a c c a t a t g c g g t g t g a a a t a c c g c a c

10

20

30

40

50

a g a t g c g t a a g g a g a a a a t a c c g c a t c a g g c g c c a t t c g c
c a t t c a g g c t g c g c a a c t g t t g g g a a g g g c g a t c g g t g c g
g g c c t c t t c g c t a t t a c g c c a g c t g g c g a a a g g g g g a t g t
g c t g c a a g g c g a t t a a g t t g g g t a a c g c c a g g g t t t t c c c
a g t c a c g a c g t t g t a a a a c g a c g g c c a g t g c c a c g c t c t c
c c t t a t g c g a c t c c t g c a t t a g g a a g c a g c c c a g t a g t a g
g t t g a g g c c g t t g a g c a c c g c c g c c a a g g a a t g g t g c a
t g c a a g g a g a t g g c g c c c a a c a g t c c c c c g g c c a c g g g g c
c t g c c a c c a t a c c c a c g c c g a a a c a a g c g c t c a t g a g c c c
g a a g t g g c g a g c c c g a t c t t c c c a t c g g t g a t g t c g g c g
a t a t a g g c g c c a g c a a c c g c a c c t g t g g c g c c g g t g a t g c
c g g c c a c g a t g c g t c c g g c g t a g a g g c g a t t t a a a g a c a g
g a t a t c a g t g g t c c a g g c t c t a g t t t t g a c t c a a c a a t a t
c a c c a g c t g a a g c c t a t a g a g t a c g a g c c a t a g a t a a a a t
a a a a g a t t t t a t t t a g t c t c c a g a a a a g g g g g g a a (配列番
号 3 4)

10

【 0 1 0 7 】

pMTB1289 (MSGV - L N G F R - P 2 A - G B A 1 T C R マウス定常部)

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 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 c c g a t a g a c t g c g t c g c c
c g g g t a c c c g t a t t c c c a a t a a a g c c t c t t g c t g t t t g c a
t c c g a a t c g t g g a c t c g c t g a t c c t t g g g a g g g t c t c c t c
a g a t t g a t t g a c t g c c c a c c t c g g g g g t c t t t c a t t t g g a
g g t t c c a c c g a g a t t t g g a g a c c c c t g c c t a g g g a c c a c c
g a c c c c c c g c c g g g a g g t a a g c t g g c c a g c g g t c g t t t c
g t g t c t g t c t c t g t c t t t g t g c g t g t t t g t g c c g g c a t c t
a a t g t t t g c g c c t g c g t c t g t a c t a g t t a g c t a a c t a g c t
c t g t a t c t g g c g g a c c c g t g g t g g a a c t g a c g a g t t c g g a
a c a c c c g g c c g c a a c c c t g g g a g a c g t c c c a g g g a c t t c g
g g g g c c g t t t t t g t g g c c c g a c c t g a g t c c t a a a a t c c c g
a t c g t t t a g g a c t c t t t g g t g c a c c c c c t t a g a g g a g g g
a t a t g t g g t t c t g g t a g g a g a c g a g a a c c t a a a a c a g t t c
c c g c c t c c g t c t g a a t t t t t g c t t t c g g t t t g g g a c c g a a
g c c g c g c c g c g c g t c t t g t c t g c t g c a g c a t c g t t c t g t g
t t g t c t c t g t c t g a c t g t g t t t c t g t a t t t g t c t g a a a a t
a t g g g c c c g g g c t a g c c t g t t a c c a c t c c c t t a a g t t t g a
c c t t a g g t c a c t g g a a a g a t g t c g a g c g g a t c g c t c a c a a
c c a g t c g g t a g a t g t c a a g a a g a g a c g t t g g g t t a c c t t c
t g c t c t g c a g a a t g g c c a a c c t t t a a c g t c g g a t g g c c g c
g a g a c g g c a c c t t t a a c c g a g a c c t c a t c a c c c a g g t t a a
g a t c a a g g t c t t t t c a c c t g g c c c g c a t g g a c a c c c a g a c
c a g g t c c c c t a c a t c g t g a c c t g g g a a g c c t t g g c t t t t g

20

30

40

50

a c c c c c c t c c c t g g g t c a a g c c c t t t g t a c a c c c t a a g c c
t c c g c c t c c t c t t c c t c c a t c c g c c c c g t c t c t c c c c c t t
g a a c c t c c t c g t t c g a c c c c g c c t c g a t c c t c c c t t t a t c
c a g c c c t c a c t c c t t c t c t a g g c g c c c c c a t a t g g c c a t a
t g a g a t c t t a t a t g g g g c a c c c c c g c c c c t t g t a a a c t t c
c c t g a c c c t g a c a t g a c a a g a g t t a c t a a c a g c c c c t c t c
t c c a a g c t c a c t t a c a g g c t c t c t a c t t a g t c c a g c a c g a
a g t c t g g a g a c c t c t g g c g g c a g c c t a c c a a g a a c a a c t g
g a c c g a c c g g t g g t a c c t c a c c c t t a c c g a g t c g g c g a c a
c a g t g t g g g t c c g c c g a c a c c a g a c t a a g a a c c t a g a a c c
t c g c t g g a a a g g a c c t t a c a c a g t c c t g c t g a c c a c c c c c
a c c g c c c t c a a a g t a g a c g g c a t c g c a g c t t g g a t a c a c g
c c g c c c a c g t g a a g g c t g c c g a c c c c g g g g g t g g a c c a t c
c t c t a g a c c g c c a t g t c g g g g g c a g g t g c c a c c g g c c g c g
c c a t g g a c g g g c c g c g c c t g c t g c t g t t g c t g c t t c t g g g
g g t g t c c c t t g g a g g t g c c a a g g a g g c a t g c c c c a c a g g c
c t g t a c a c a c a c a g c g g t g a g t g c t g c a a a g c c t g c a a c c
t g g g c g a g g g t g t g g c c c a g c c t t g t g g a g c c a a c c a g a c
c g t g t g t g a g c c c t g c c t g g a c a g c g t g a c g t t c t c c g a c
g t g g t g a g c g c g a c c g a g c c g t g c a a g c c g t g c a c c g a g t
g c g t g g g g c t c c a g a g c a t g t c g g c g c c a t g c g t g g a g g c
c g a c g a c g c c g t g t g c c g c t g c g c c t a c g g c t a c t a c c a g
g a t g a g a c g a c t g g g c g c t g c g a g g c g t g c c g c g t g t g c g
a g g c g g g c t c g g g c c t c g t g t t c t c c t g c c a g g a c a a g c a
g a a c a c c g t g t g c g a g g a g t g c c c c g a c g g c a c g t a t t c c
g a c g a g g c c a a c c a c g t g g a c c c g t g c c t g c c c t g c a c c g
t g t g c g a g g a c a c c g a g c g c c a g c t c c g c g a g t g c a c a c g
c t g g g c c g a c g c c g a g t g c g a g g a g a t c c c t g g c c g t t g g
a t t a c a c g g t c c a c a c c c c c a g a g g g c t c g g a c a g c a c a g
c c c c c a g c a c c c a g g a g c c t g a g g c a c c t c c a g a a c a a g a
c c t c a t a g c c a g c a c g g t g g c a g g t g t g g t g a c c a c a g t g
a t g g g c a g c t c c c a g c c c g t g g t g a c c c g a g g c a c c a c c g
a c a a c c t c a t c c c t g t c t a t t g c t c c a t c c t g g c t g c t g t
g g t t g t g g g t c t t g t g g c c t a c a t a g c c t t c a a g a g g t g g
a a c a g c t c c g g c t c c g g a g c c a c c a a c t t c a g c c t g c t g a
a g c a g g c c g g c g a c g t g g a g g a g a a c c c c g g c c c c g c g g c
c g c c a t g g c g a c g g g t t c a a g a a c t t c c c t a c t t c t t g c a
t t t g g c c t g c t t t g t t t g c c g t g g t t a c a g g a a g c c t c a g
c a g g t c a a c a g c t g a a t c a g a g t c c c t c a a t c t a t g t t t a t
c c a g g a a g g a g a a g a t g t c t c c a t g a a c t g c a c t t c t t c a
a g c a t a t t t a a c a c c t g g c t a t g g t a c a a g c a g g a c c c t g
g g g a a g g t c c t g t c c t c t t g a t a g c c t t a t a t a a g g c t g g
t g a a t t g a c c t c a a a t g g a a g a c t g a c t g c t c a g t t t g g t
a t a a c c a g a a a g g a c a g c t t c c t g a a t a t c t c a g c a t c c a
t a c c t a g t g a t g t a g g c a t c t a c t t c t g t g c t g g a t t t c t
g g a t a g c a a c t a t c a g t t a a t c t g g g g c g c t g g g a c c a a g
c t a a t t a t a a a g c c a g a t a t c c a g a a c c c c g a g c c c g c c g
t g t a c c a g c t g a a g g a c c c c a g a a g c c a g g a c a g c a c c c t
g t g c c t g t t c a c c g a c t t c g a c a g c c a g a t c a a c g t g c c c
a a g a c c a t g g a g a g c g g c a c c t t c a t c a c c g a c a a g a c c g

10

20

30

40

50

t g c t g g a c a t g a a g g c c a t g g a c a g c a a g a g c a a c g g c g c
c a t c g c c t g g t c c a a c c a g a c c a g c t t c a c a t g c c a g g a c
a t c t t c a a g g a g a c c a a c g c c a c c t a c c c a g c a g c g a c g
t g c c c t g c g a c g c c a c c c t g a c c g a g a a g a g c t t c g a g a c
c g a c a t g a a c c t g a a c t t c c a g a a c c t g a g c g t g a t g g g c
c t g a g a a t c c t g c t g c t g a a g g t g g c c g g c t t c a a c c t g c
t g a t g a c c c t g a g g c t g t g g a g c a g c a g g g c a a a a c g t t c
g g g t t c g g g t g c g c c a g t a a a g c a g a c a t t a a a c t t t g a t
t t g c t g a a a c t t g c a g g t g a t g t a g a g t c a a a t c c a g g t c
c a a t g g c a a c a g g g a g c c g a a c c t c t c t g c t c c t t g c t t t
c g g g c t c c t t t g c c t a c c g t g c c t g c a g g a g g g c t c g g c a
g a a g c c c a a g t g a c c c a g a a c c c a a g a t a c c t c a t c a c a g
t g a c t g g a a a g a a g t t a a c a g t g a c t t g t t c t c a g a a t a t
g a a c c a t g a g t a t a t g t c c t g g t a t c g a c a a g a c c c a g g g
c t g g g c t t a a g g c a g a t c t a c t a t t c a a t g a a t g t t g a g g
t g a c t g a t a a g g g a g a t g t t c c t g a a g g g t a c a a a g t c t c
t c g a a a a g a g a a g a g g a a t t t c c c c c t g a t c c t g g a g t c g
c c c a g c c c c a a c c a g a c c t c t c t g t a c t t c t g t g c c a g c g
c t a g c g g g t a c c g c a c a g a t a c g c a g t a t t t t g g c c c a g g
c a c c c g g c t g a c a g t g c t c g a g g a c c t g a g g a a c g t g a c c
c c c c c a a g g t g t c c c t g t t c g a g c c c a g c a a g g c c g a g a
t c g c c a a c a a g c a g a a g g c c a c c c t g g t g t g c c t g g c c a g
g g g c t t c t t c c c c g a c c a c g t g g a g c t g t c t t g g t g g g t g
a a c g g c a a g g a g g t g c a c a g c g g c g t g a g c a c c g a c c c c c
a g g c c t a c a a g g a g a g c a a c t a c a g c t a c t g c c t g a g c a g
c a g g c t g a g a g t g a g c g c c a c c t t c t g g c a c a a c c c c a g g
a a c c a c t t c c g c t g t c a g g t g c a g t t c c a c g g c c t g a g c g
a g g a g g a c a a g t g g c c c g a g g g c a g c c c c a a g c c c g t g a c
c c a g a a c a t c a g c g c c g a g g c c t g g g g c a g a g c c g a c t g c
g g c a t c a c c a g c g c c a g c t a c c a c c a g g g c g t g c t g t c c g
c c a c c a t c c t g t a c g a g a t c c t g c t g g g c a a g g c c a c a c t
g t a c g c c g t g c t g g t g t c c g g c c t g g t g c t g a t g g c c a t g
g t g a a g a a g a a g a a c a g c t a a a g g a t c c g a t a a a a t a a a a
g a t t t t a t t t a g t c t c c a g a a a a a g g g 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 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 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 c c g a t a g a c t g c g t c g c c c g g g t a c c c
g t g t a t c c a a t a a a c c c t c t t g c a g t t g c a t c c g a c t t g t
g g t c t c g c t g t t c c t t g g g a g g g t c t c c t c t g a g t g a t t g a
c t a c c c g t c a g c g g g g g t c t t t c a t g g g t a a c a g t t t c t t
g a a g t t g g a g a a c a a c a t t c t g a g g g t a g g a g t c g a a t a t
t a a g t a a t c c t g a c t c a a t t a g c c a c t g t t t t g a a t c c a c
a t a c t c c a a t a c t c c t g a a a t c c a t c g a t g g a g t t c a t t a

10

20

30

40

50

t g g a c a g c g c a g a a a g a g c t g g g g a g a a t 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 a c a g a a t c a g g g g a t a a c g c a g g a a a g a a c a t g t g
a g c a a a a g g c c a g c a a a a g g c c a g g a a c c g t a a a a a g g c c
g c g t t g c t g g c g t t t t t c c a t a g g c t c c g c c c c c c t g a c g
a g c a t c a c a a a a a t c g a c g c t c a a g t c a g a g g t g g c g a a a
c c c g a c a g g a c t a t a a a g a t a c c a g g c g t t t c c c c c t g g a
a g c t c c c t c g t g c g c t c t c c t g t t c c g a c c c t g c c g c t t a
c c g g a t a c c t g t c c g c c t t t c t c c c t t c g g g a a g c g t g g c
g c t t t c t c a t a g c t c a c g c t g t a g g t a t c t c a g t t c g g t g
t a g g t c g t t c g c t c c a a g c t g g g c t g t g t g c a c g a a c c c c
c c g t t c a g c c c g a c c g c t g c g c c t t a t c c g g t a a c t a t c g
t c t t g a g t c c a a c c c g g t a a g a c a c g a c t t a t c g c c a c t g
g c a g c a g c c a c t g g t a a c a g g a t t a g c a g a g c g a g g t a t g
t a g g c g g t g c t a c a g a g t t c t t g a a a g t g g t g g c c t a a c t a
c g g c t a c a c t a g a a g g a c a g t a t t t g g t a t c t g c g c t c t g
c t g a a g c c a g t t a c c t t c g g a a a a a g a g t t g g t a g c t c t t
g a t c c g g c a a a c a a a c c a c c g c t g g t a g c g g t g g t t t t t t
t g t t t g c a a g c a g c a g a t t a c g c g c a g a a a a a a a g g a t c t
c a a g a a g a t c c t t t g a t c t t t t c t a c g g g g t c t g a c g c t c
a g t g g a a c g a a a a c t c a c g t t a a g g g a t t t t g g t c a t g a g
a t t a t c a a a a a g g a t c t t c a c c t a g a t c c t t t t a a a t t a a
a a a t g a a g t t t t a a a t c a a t c t a a a g t a t a t a t g a g t a a a
c t t g g t c t g a c a g t t a c c a a t g c t t a a t c a g t g a g g c a c c
t a t c t c a g c g a t c t g t c t a t t t c g t t c a t c c a t a g t t g c c
t g a c t c c c c g t c g t g t a g a t a a c t a c g a t a c g g g a g g g c t
t a c c a t c t g g c c c c a g t g c t g c a a t g a t a c c g c g a g a c c c
a c g c t c a c c g g c t c c a g a t t t a t c a g c a a t a a a c c a g c c a
g c c g g a a g g g c c g a g c g c a g a a g t g g t c c t g c a a c t t t a t
c c g c c t c c a t c c a g t c t a t t a a t t g t t g c c g g g a a g c t a g
a g t a a g t a g t t c g c c a g t t a a t a g t t t g c g c a a c g t t g t t
g c c a t t g c t a c a g g c a t c g t g g t g t c a c g c t c g t c g t t t g
g t a t g g c t t c a t t c a g c t c c g g t t c c c a a c g a t c a a g g c g
a g t t a c a t g a t c c c c c a t g t t g t g c a a a a a a g c g g t t a g c
t c c t t c g g t c c t c c g a t c g t t g t c a g a a g t a a g t t g g c c g
c a g t g t t a t c a c t c a t g g t t a t g g c a g c a c t g c a t a a t t c
t c t t a c t g t c a t g c c a t c c g t a a g a t g c t t t t c t g t g a c t
g g t g a g t a c t c a a c c a a g t c a t t c t g a g a a t a g t g t a t g c
g g c g a c c g a g t t g c t c t t g c c c g g c g t c a a t a c g g g a t a a
t a c c g c g c c a c a t a g c a g a a c t t t a a a a g t g c t c a t c a t t
g g a a a a c g t t c t t c g g g g c g a a a a c t c t c a a g g a t c t t a c
c g c t g t t g a g a t c c a g t t c g a t g t a a c c c a c t c g t g c a c c
c a a c t g a t c t t c a g c a t c t t t t a c t t t c a c c a g c g t t t c t
g g g t g a g c a a a a a c a g g a a g g c a a a a t g c c g c a a a a a g g

10

20

30

40

50

g a a t a a g g g c g a c a c g g a a a t g t t g a a t a c t c a t a c t c t t
c c t t t t t c a a t a t t a t t g a a g c a t t t a t c a g g g t t a t t g t
c t c a t g a g c g g a t a c a t a t t t g a a t g t a t t t a g a a a a a t a
a a c a a a t a g g g g t t c c g c g c a c a t t t c c c c g a a a a g t g c c
a c c t g a c g t c t a a g a a a c c a t t a t t a t c a t g a c a t t a a c c
t a t a a a a a t a g g c g t a t c a c g a g g c c c t t t c g t c t c g c g c
g t t t c g g t g a t g a c g g t g a a a a c c t c t g a c a c a t g c a g c t
c c c g g a g a c g g t c a c a g c t t g t c t g t a a g c g g a t g c c g g g
a g c a g a c a a g c c c g t c a g g g c g c g t c a g c g g g t g t t g g c g
g g t g t c g g g g c t g g c t t a a c t a t g c g g c a t c a g a g c a g a t
t g t a c t g a g a g t g c a c c a t a t g c g g t g t g a a a t a c c g c a c
a g a t g c g t a a g g a g a a a a t a c c g c a t c a g g c g c c a t t c g c
c a t t c a g g c t g c g c a a c t g t t g g g a a g g g c g a t c g g t g c g
g g c c t c t t c g c t a t t a c g c c a g c t g g c g a a a g g g g g a t g t
g c t g c a a g g c g a t t a a g t t g g g t a a c g c c a g g g t t t t c c c
a g t c a c g a c g t t g t a a a a c g a c g g c c a g t g c c a c g c t c t c
c c t t a t g c g a c t c c t g c a t t a g g a a g c a g c c c a g t a g t a g
g t t g a g g c c g t t g a g c a c c g c c g c c g c a a g g a a t g g t g c a
t g c a a g g a g a t g g c g c c c a a c a g t c c c c c g g c c a c g g g g c
c t g c c a c c a t a c c c a c g c c g a a a c a a g c g c t c a t g a g c c c
g a a g t g g c g a g c c c g a t c t t c c c c a t c g g t g a t g t c g g c g
a t a t a g g c g c c a g c a a c c g c a c c t g t g g c g c c g g t g a t g c
c g g c c a c g a t g c g t c c g g c g t a g a g g c g a t t t a a a g a c a g
g a t a t c a g t g g t c c a g g c t c t a g t t t t g a c t c a a c a a t a t
c a c c a g c t g a a g c c t a t a g a g t a c g a g c c a t a g a t a a a a t
a a a a g a t t t t a t t t a g t c t c c a g a a a a g g g g g g a a (配列番
号 3 5)

【 0 1 0 8 】

刊行物

本明細書に記載したすべての刊行物（例えば、本明細書において符号を付けて引用した文献）は、当該刊行物で引用している文献に関連する方法、及び／または、材料を開示、及び、説明するために、参照により、本明細書で援用する。本明細書で引用した刊行物は、本出願の出願日より先にされた開示を引用する。発明には最先の優先日、または、優先日があるので、本発明者らが、刊行物よりも先行している権利を有していないとの判断は、決して行うべきではない。さらに、実際の発行日は、表示されている日付と異なる場合があるので、独立した検証が必要である。以下の参考文献は、当該技術分野での方法と材料の説明を含む。

【 0 1 0 9 】

参考文献

1. Robinson J, et al. (2015) The IPD and IMGT/HLA database: allele variant databases. Nucleic Acids Res 43(Database issue): D423 - 431.
2. Gonzalez-Galarza FF, et al. (2015) Allele frequency net 2015 update: new features for HLA epitopes, KIR and disease and HLA adverse drug reaction associations. Nucleic Acids Res 43(Database issue): D784 - 788.
3. Johnson LA, et al. (2006) Gene transfer of tumor-reactive TCR confers both high av

10

20

30

40

50

idity and tumor reactivity to nonreactive peripheral blood mononuclear cells and tumor-infiltrating lymphocytes. *J Immunol* 177(9):6548-6559.

4. Schumacher TN & Schreiber RD (2015) Neoantigens in cancer immunotherapy. *Science* 348(6230):69-74.

5. Bethune MT & Joglekar AV (2017) Personalized T cell-mediated cancer immunotherapy: progress and challenges. *Current opinion in biotechnology* 48:142-152.

10

6. Morgan RA, et al. (2006) Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes. *Science* 314(5796):126-129.

7. Johnson LA, et al. (2009) Gene therapy with human and mouse T-cell receptors mediates cancer regression and targets normal tissues expressing cognate antigen. *Blood* 114(3):535-546.

20

8. Parkhurst MR, et al. (2011) T cells targeting carcinoembryonic antigen can mediate regression of metastatic colorectal cancer but induce severe transient colitis. *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy* 19(3):620-626.

9. Morgan RA, et al. (2010) Case report of a serious adverse event following the administration of T cells transduced with a chimeric antigen receptor recognizing ERBB2. *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy* 18(4):843-851.

30

10. Morgan RA, et al. (2013) Cancer regression and neurological toxicity following anti-MAGE-A3 TCR gene therapy. *Journal of immunotherapy (Hagerstown, Md. : 1997)* 36(2):133-151.

11. Anonymous (2013) Do no harm. *Nat Biotechnol* 31(5):365.

40

12. Jorritsma A, et al. (2007) Selecting highly affine and well-expressed TCRs for gene therapy of melanoma. *Blood* 110(10):3564-3572.

13. Chen YT, et al. (1997) A testicular antigen aberrantly expressed in human cancers detected by autologous antibody screening. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94(5):1914-1918.

14. Goydos JS, Patel M, & Shih W (2001) NY

50

- ESO - 1 and CTp11 expression may correlate with stage of progression in melanoma. The Journal of surgical research 98(2):76-80.
15. Sharma P, et al. (2003) Frequency of NY-ESO-1 and LAGE-1 expression in bladder cancer and evidence of a new NY-ESO-1 T-cell epitope in a patient with bladder cancer. Cancer immunity 3:19.
16. Li M, et al. (2005) Expression profile of cancer-testis genes in 121 human colorectal cancer tissue and adjacent normal tissue. Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research 11(5):1809-1814. 10
17. Gure AO, et al. (2005) Cancer-testis genes are coordinately expressed and are markers of poor outcome in non-small cell lung cancer. Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research 11(22):8055-8062. 20
18. Jungbluth AA, et al. (2001) Monophasic and biphasic synovial sarcomas abundantly express cancer/testis antigen NY-ESO-1 but not MAGE-A1 or CT7. International journal of cancer 94(2):252-256.
19. Aung PP, et al. (2014) Expression of New York esophageal squamous cell carcinoma-1 in primary and metastatic melanoma. Human pathology 45(2):259-267.
20. Ademuyiwa FO, et al. (2012) NY-ESO-1 cancer testis antigen demonstrates high immunogenicity in triple negative breast cancer. PloS one 7(6):e38783. 30
21. Ebert LM, et al. (2009) A long, naturally presented immunodominant epitope from NY-ESO-1 tumor antigen: implications for cancer vaccine design. Cancer research 69(3):1046-1054.
22. Jackson H, et al. (2006) Striking immunodominance hierarchy of naturally occurring CD8+ and CD4+ T cell responses to tumor antigen NY-ESO-1. J Immunol 176(10):5908-5917. 40
23. Zhao RY, et al. (2012) A novel HLA-B18 restricted CD8+ T cell epitope is efficiently cross-presented by dendritic cells from soluble tumor antigen. PloS one 7(9):e44707.
24. Robbins PF, et al. (2011) Tumor regression in patients with metastatic synovial 50

- cell sarcoma and melanoma using genetically engineered lymphocytes reactive with NY-ESO-1. *J Clin Oncol* 29(7):917-924.
25. Robbins PF, et al. (2015) A pilot trial using lymphocytes genetically engineered with an NY-ESO-1-reactive T-cell receptor: long-term follow-up and correlates with response. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 21(5):1019-1027. 10
26. Rapoport AP, et al. (2015) NY-ESO-1-specific TCR-engineered T cells mediate sustained antigen-specific antitumor effects in myeloma. *Nat Med* 21(8):914-921.
27. Klippel ZK, et al. (2014) Immune escape from NY-ESO-1-specific T-cell therapy via loss of heterozygosity in the MHC. *Gene therapy* 21(3):337-342.
28. Zhao Y, et al. (2007) High-affinity TCRs generated by phage display provide CD4+ T cells with the ability to recognize and kill tumor cell lines. *J Immunol* 179(9):5845-5854. 20
29. Cameron BJ, et al. (2013) Identification of a Titin-derived HLA-A1-presented peptide as a cross-reactive target for engineered MAGE A3-directed T cells. *Science translational medicine* 5(197):197ra103.
30. Linette GP, et al. (2013) Cardiovascular toxicity and titin cross-reactivity of affinity-enhanced T cells in myeloma and melanoma. *Blood* 122(6):863-871. 30
31. Andreatta M & Nielsen M (2016) Gapped sequence alignment using artificial neural networks: application to the MHC class I system. *Bioinformatics* 32(4):511-517.
32. Wooldridge L, et al. (2005) Interaction between the CD8 coreceptor and major histocompatibility complex class I stabilize T cell receptor-antigen complexes at the cell surface. *J Biol Chem* 280(30):27491-27501. 40
33. Aleksic M, et al. (2012) Different affinity windows for virus and cancer-specific T-cell receptors: implications for the therapeutic strategies. *European journal of immunology* 42(12):3174-3179.
34. Sommermeyer D, et al. (2006) Designer T cells by T cell receptor replacement. *European journal of immunology* 36(11):3052- 50

3059.

35. Klausner RD, Lippincott-Schwartz J, & Bonifacino JS (1990) The T cell antigen receptor: insights into organelle biology. Annual review of cell biology 6:403-431.

36. Cohen CJ, Zhao Y, Zheng Z, Rosenberg SA, & Morgan RA (2006) Enhanced antitumor activity of murine-human hybrid T-cell receptor (TCR) in human lymphocytes is associated with improved pairing and TCR/CD3 stability. Cancer research 66(17):8878-8886.

10

37. Robbins PF, et al. (2008) Single and dual amino acid substitutions in TCR CDRs can enhance antigen-specific T cell functions. J Immunol 180(9):6116-6131.

38. Hansen T, Yu YY, & Fremont DH (2009) Preparation of stable single-chain trimers engineered with peptide, beta2 microglobulin, and MHC heavy chain. Current protocols in immunology / edited by John E. Coligan ... [et al.] Chapter 17:Unit17 15.

20

39. Snyder A, et al. (2014) Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma. The New England journal of medicine 371(23):2189-2199.

40. Van Allen EM, et al. (2015) Genomic correlates of response to CTLA-4 blockade in metastatic melanoma. Science 350(6257):207-211.

41. Rizvi NA, et al. (2015) Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. Science 348(6230):124-128.

30

42. Chowell D, et al. (2018) Patient HLA class I genotype influences cancer response to checkpoint blockade immunotherapy. Science 359(6375):582-587.

43. Tran E, et al. (2016) T-Cell Transfer Therapy Targeting Mutant KRAS in Cancer. New England Journal of Medicine 375(23):2255-2262.

40

44. Gros A, et al. (2016) Prospective identification of neoantigen-specific lymphocytes in the peripheral blood of melanoma patients. Nat Med 22(4):433-438.

45. Stronen E, et al. (2016) Targeting of cancer neoantigens with donor-derived T cell receptor repertoires. Science 352(6291):1337-1341.

46. Ioannidou K, et al. (2017) Heterogeneity

50

ty assessment of functional T cell avidity . Scientific reports 7:44320 .

47. Rius C, et al. (2018) Peptide-MHC Class I Tetramers Can Fail To Detect Relevant Functional T Cell Clonotypes and Underestimate Antigen-Reactive T Cell Populations . J Immunol 200(7):2263-2279 .

48. Laugel B, et al. (2007) Different T cell receptor affinity thresholds and CD8 co receptor dependence govern cytotoxic T lymphocyte activation and tetramer binding properties . J Biol Chem 282(33):23799-23810 .

10

49. Sette A & Sidney J (1999) Nine major HLA class I supertypes account for the vast preponderance of HLA-A and -B polymorphism . Immunogenetics 50(3-4):201-212 .

50. Bethune MT, Comin-Anduix B, Hwang Fu Y H, Ribas A, & Baltimore D (2017) Preparation of peptide-MHC and T-cell receptor dextramers by biotinylated dextran doping . BioTechniques 62(3):123-130 .

20

51. Toebe M, et al. (2006) Design and use of conditional MHC class I ligands . Nat Med 12(2):246-251 .

52. Bethune MT, et al. (2016) Domain-swapped T cell receptors improve the safety of TCR gene therapy . eLife 5 .

53. Chen JL, et al. (2000) Identification of NY-ESO-1 peptide analogues capable of improved stimulation of tumor-reactive CTL . J Immunol 165(2):948-955 .

30

54. Gnjjatic S, et al. (2000) Strategy for monitoring T cell responses to NY-ESO-1 in patients with any HLA class I allele . Proc Natl Acad Sci U S A 97(20):10917-10922 .

55. Davis ID, et al. (2004) Recombinant NY-ESO-1 protein with ISCOMATRIX adjuvant induces broad integrated antibody and CD4(+) and CD8(+) T cell responses in humans . Proc Natl Acad Sci U S A 101(29):10697-10702 .

40

56. Britten CM, et al. (2012) T cell assay s and MIATA: the essential minimum for maximum impact . Immunity 37(1):1-2 .

【0110】

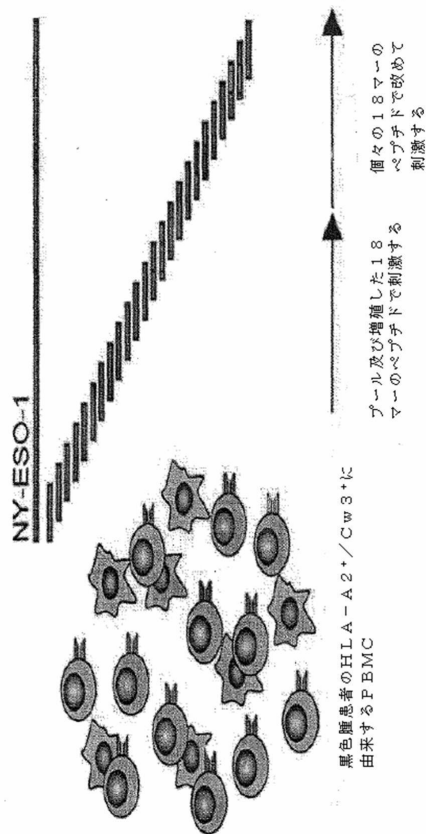
結語

これにて、本発明の例示的な実施形態の説明を終える。本発明の1つ以上の実施形態についての前出の説明は、例示及び説明の目的で提示している。包括的とすること、または、開示した正確な形態にまで本発明を限定することは意図していない。上記した教示に照らして、数多くの修正及び変更が可能である。

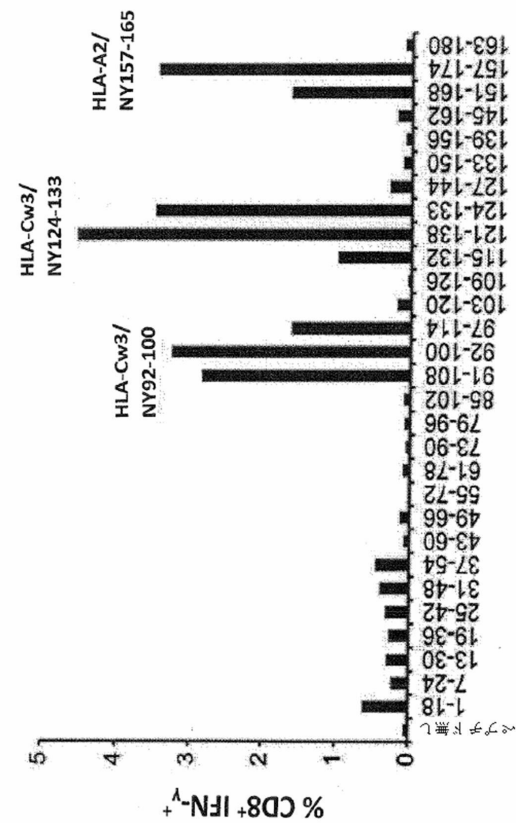
50

【図面】

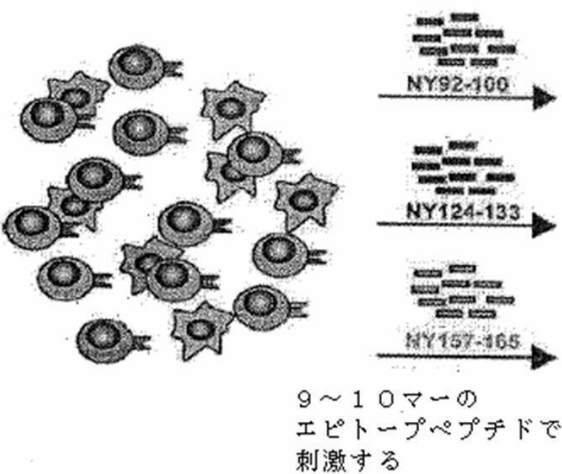
【図 1 A】



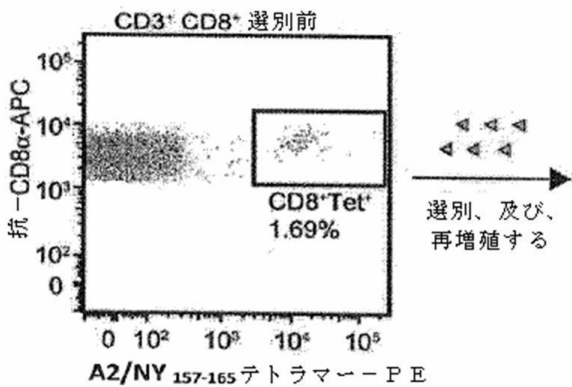
【図 1 B】



【図 1 C】



【図 1 D】



10

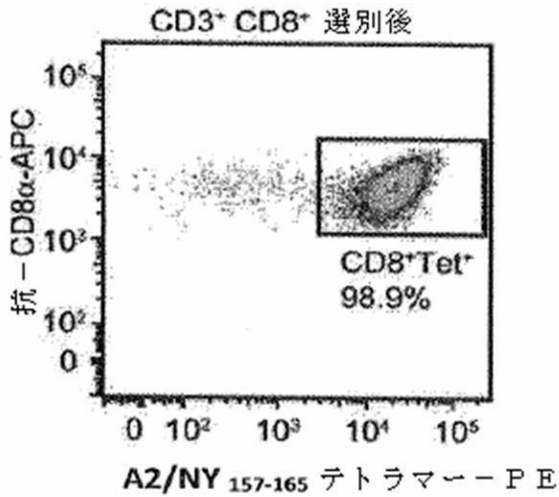
20

30

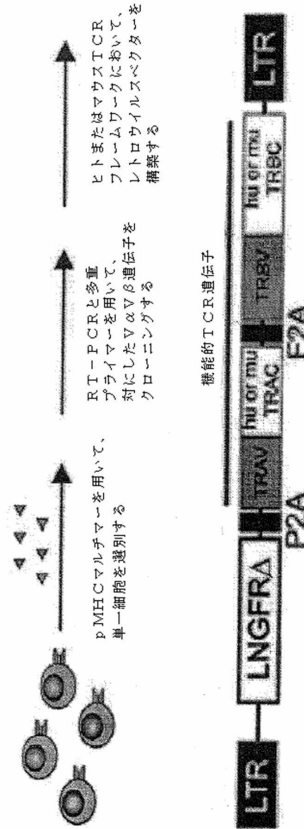
40

50

【図 1 E】



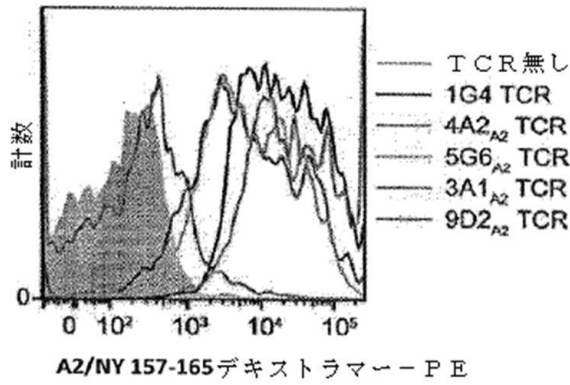
【図 2 A】



【図 2 B】

B*07:02
1 MQAEGRGSTGSDADGPGGPGIPDGPGGNAGGPGGEAGATGGRGPRGAGAARASGPGGGA 60
B*18:01
C*03:04
B*07:02
61 PRGPHGGAASGLNGCCRCGARGPESRLLEFYLPMPFATPMEAEELARRSLAQDAPPLPVP 120
C*03:04
A*02:01
121 VLLKEFTVSGNLTIRLTAAADHRQLQLSISSCLQQLSLLMWITQCFLPVFLAQPSPGQRR 180

【図 2 C】



10

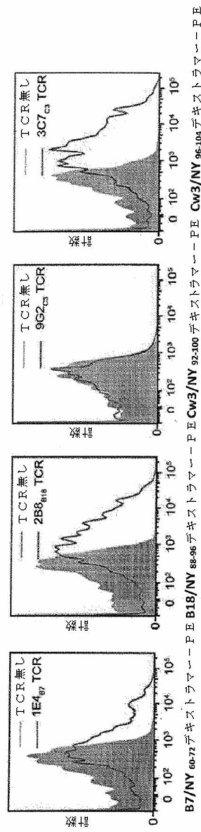
20

30

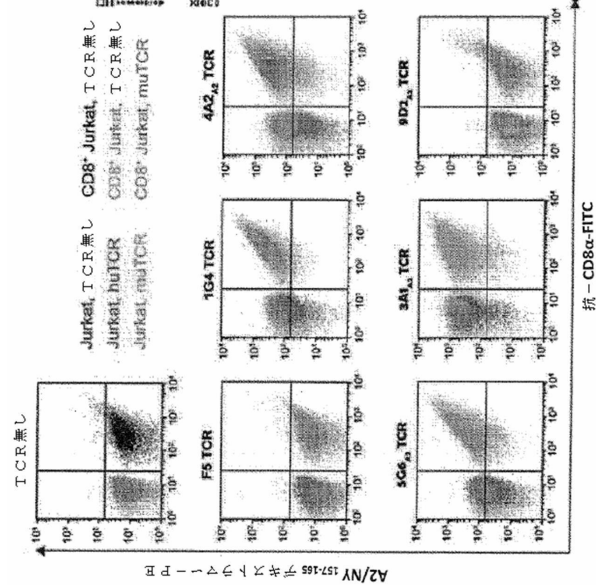
40

50

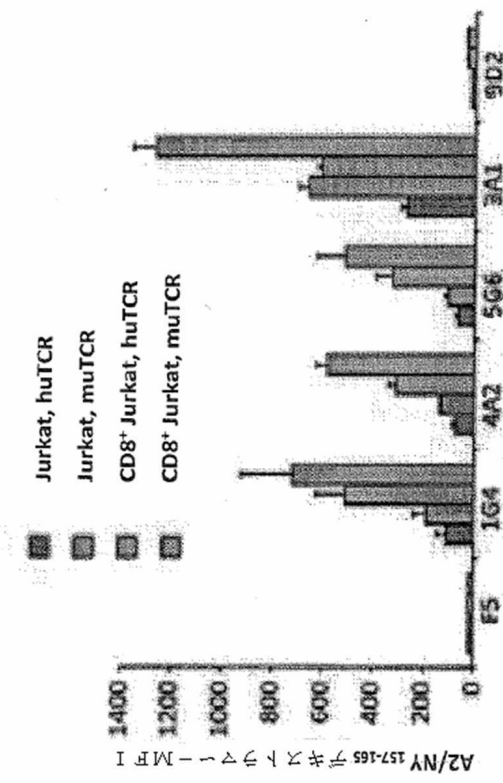
【図 2 D】



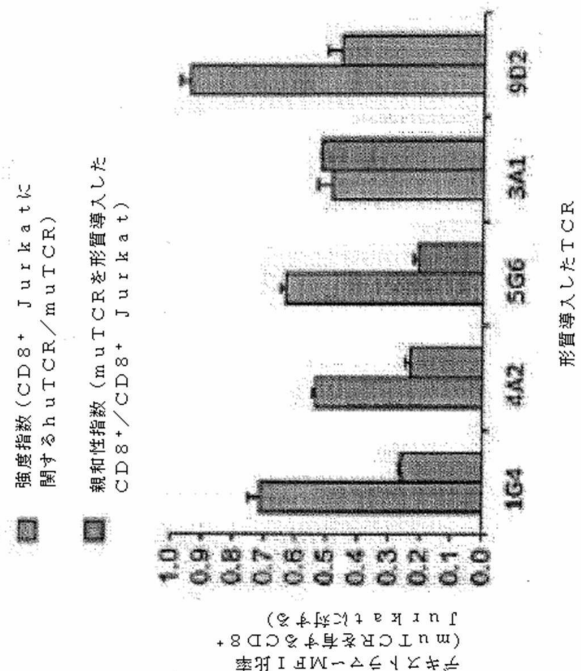
【図 3 A】



【図 3 B】



【図 3 C】



10

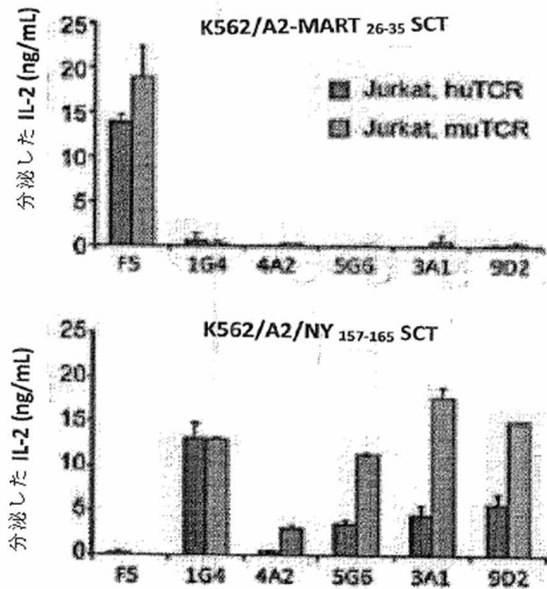
20

30

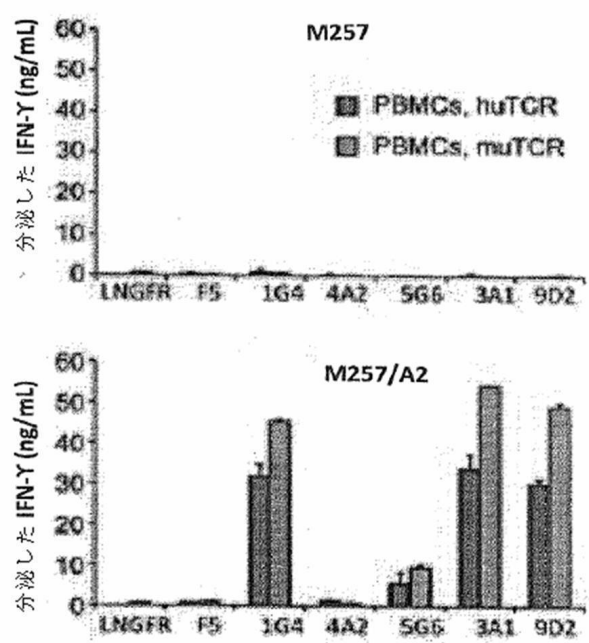
40

50

【図 3 D】



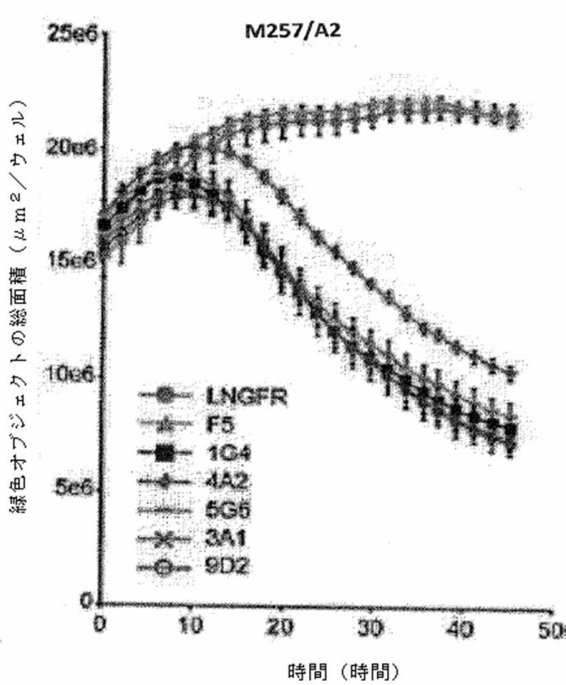
【図 3 E】



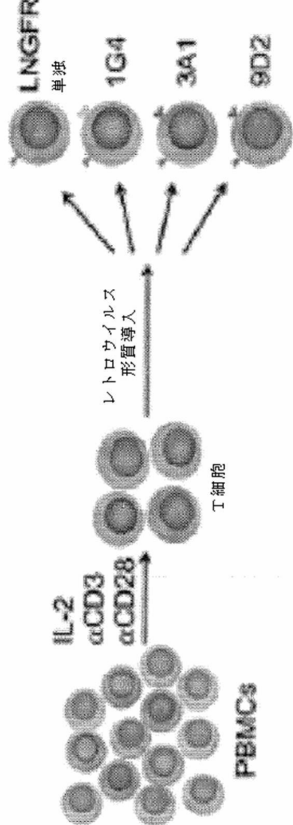
10

20

【図 3 F】



【図 4 A】

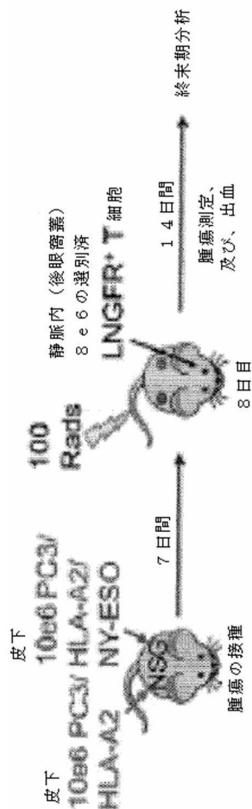


30

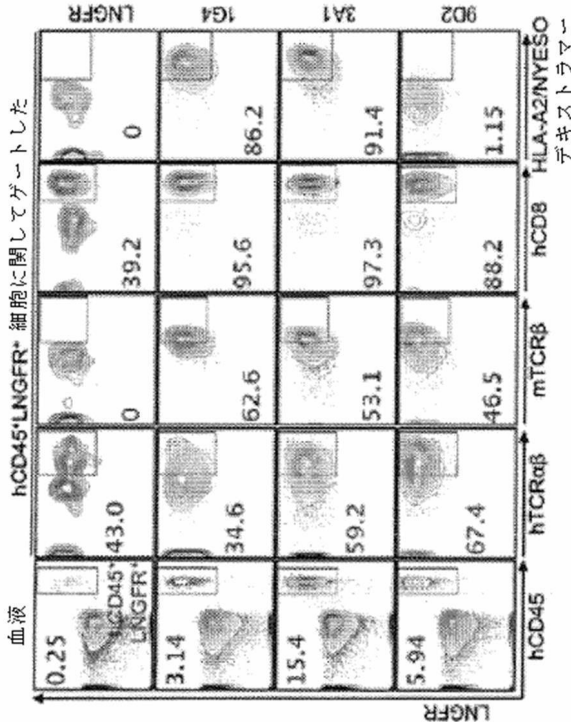
40

50

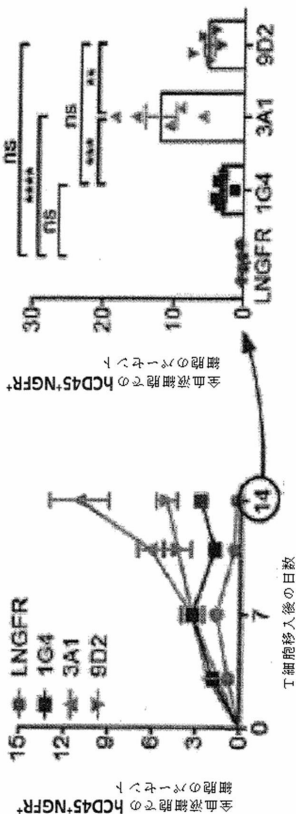
【図 4 B】



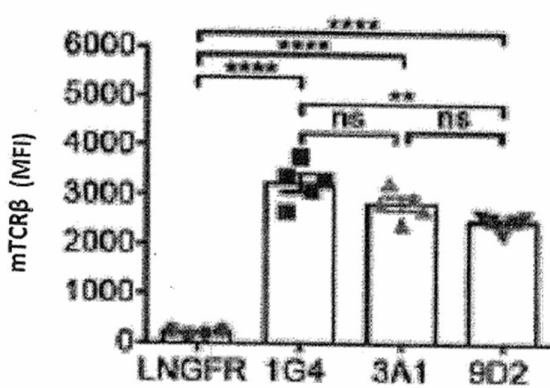
【図 4 C】



【図 4 D】



【図 4 E】



10

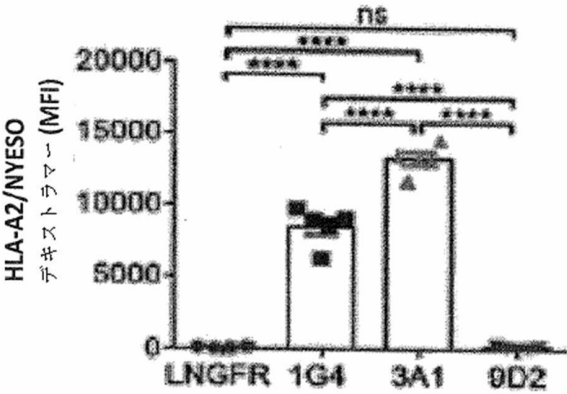
20

30

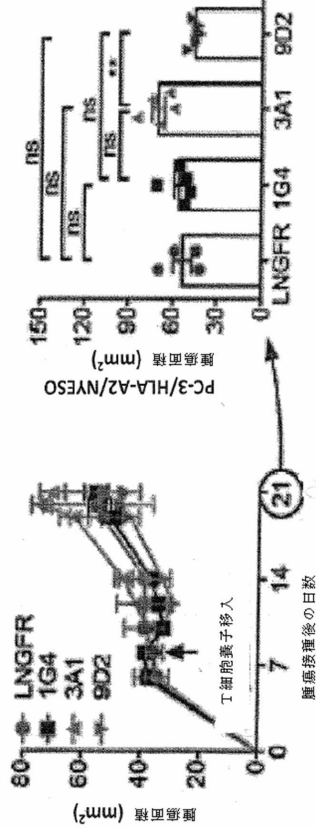
40

50

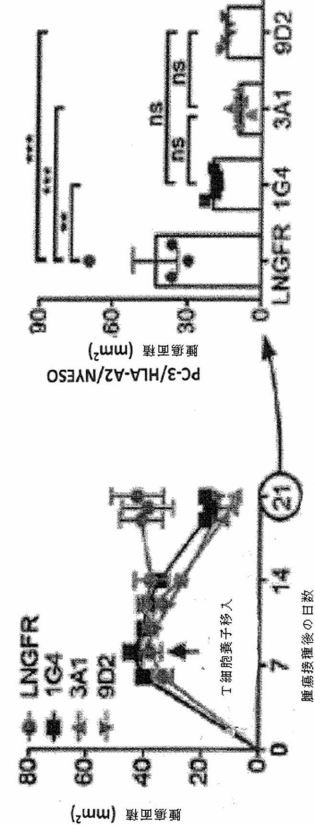
【 図 4 F 】



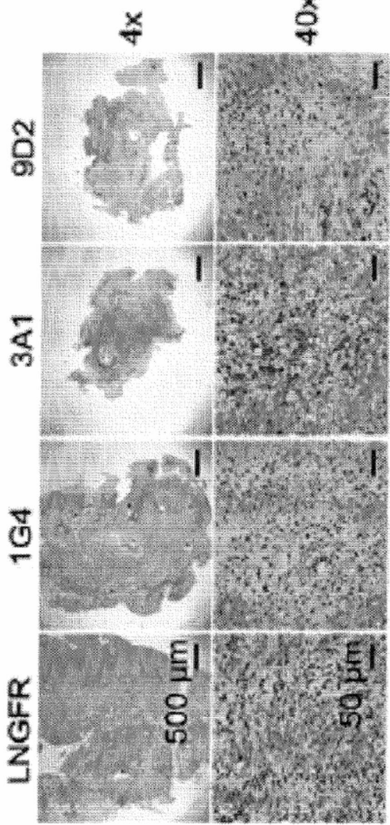
【 図 4 G 】



【 図 4 H 】



【 図 4 I 】



10

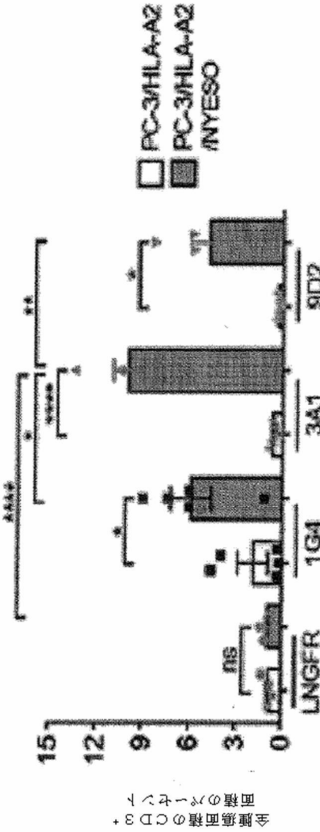
20

30

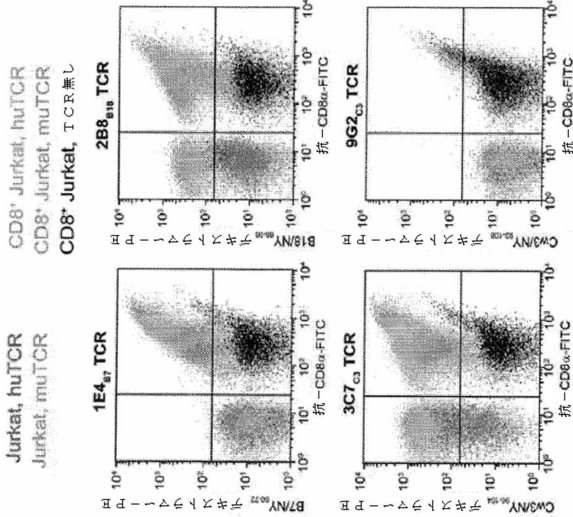
40

50

【図 4 J】



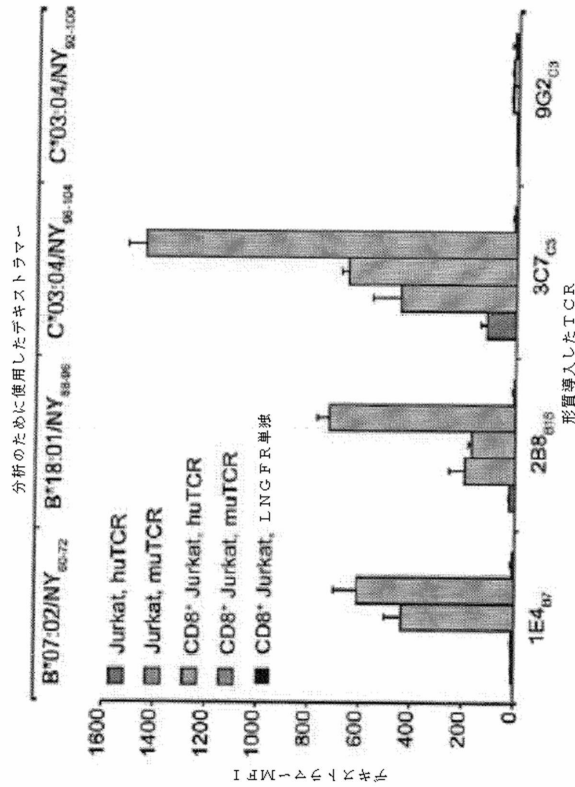
【図 5 A】



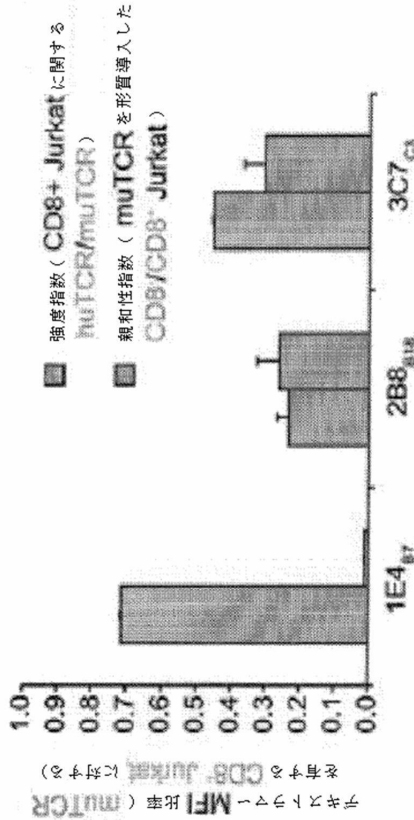
10

20

【図 5 B】



【図 5 C】

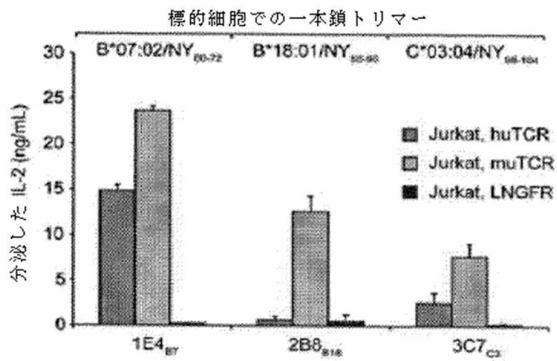


30

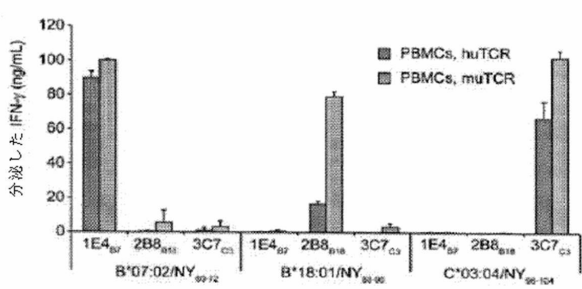
40

50

【図 5 D】

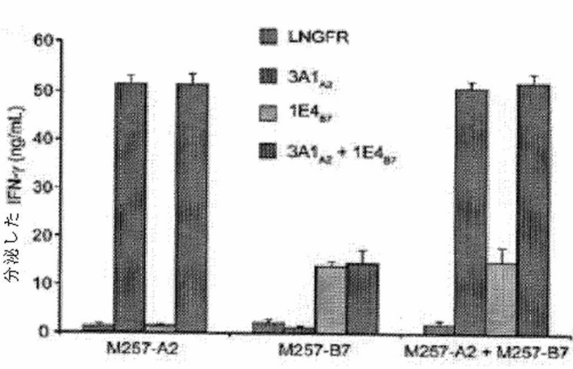


【図 5 E】

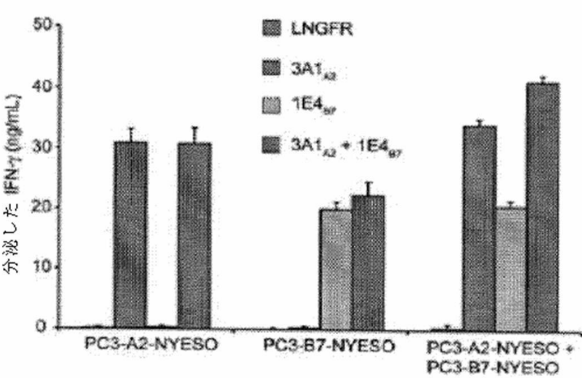


10

【図 6 A】



【図 6 B】



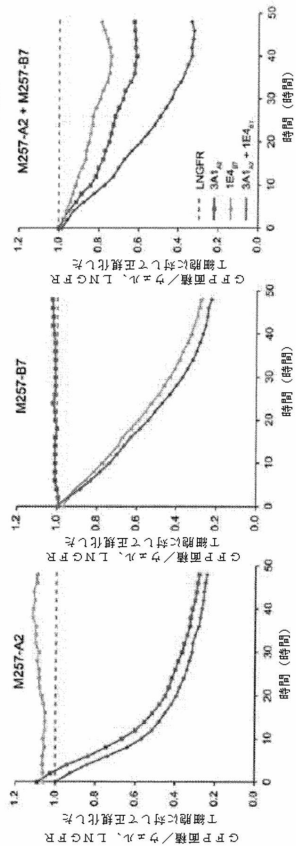
20

30

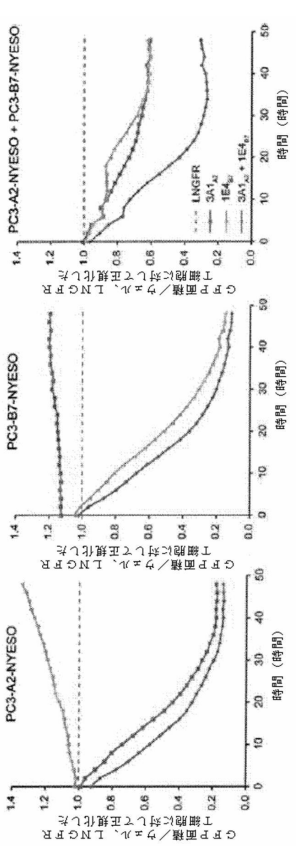
40

50

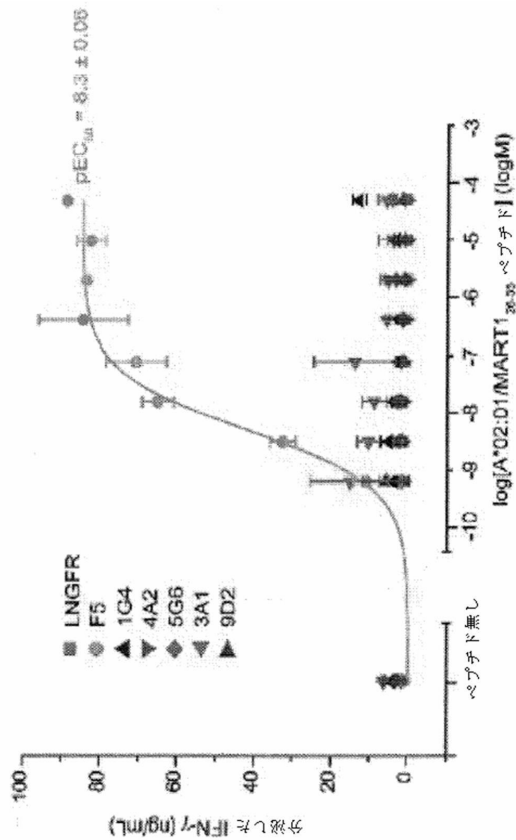
【図 6 C】



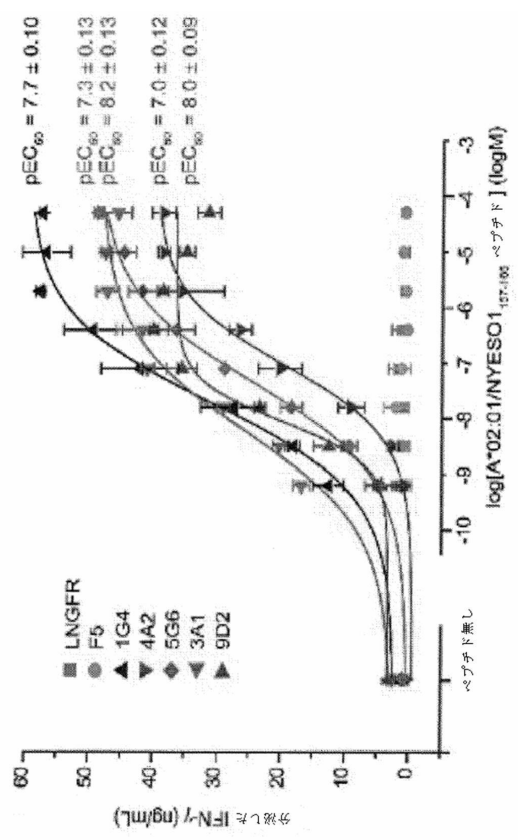
【図 6 D】



【図 7 A】



【図 7 B】



10

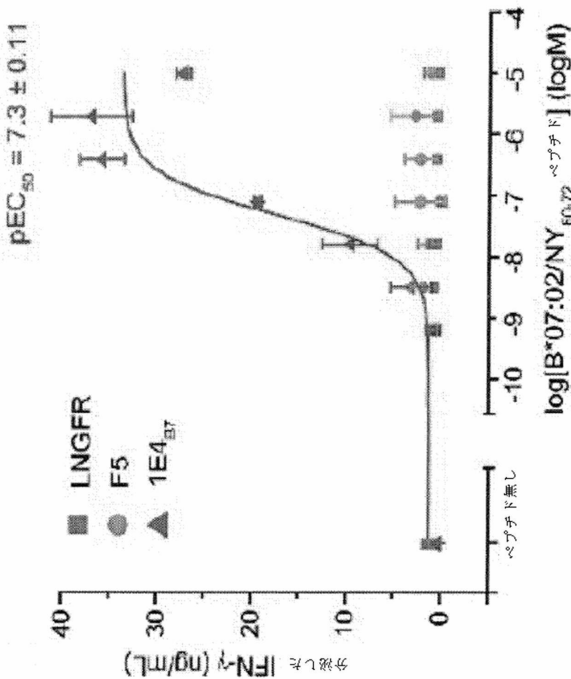
20

30

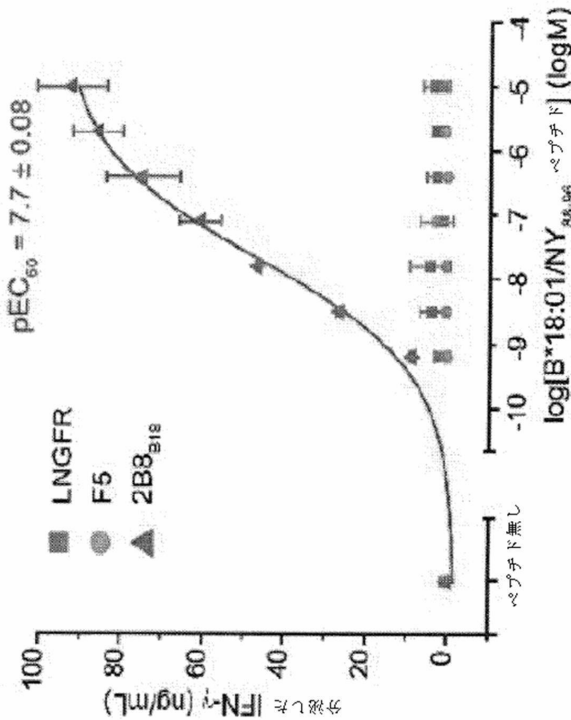
40

50

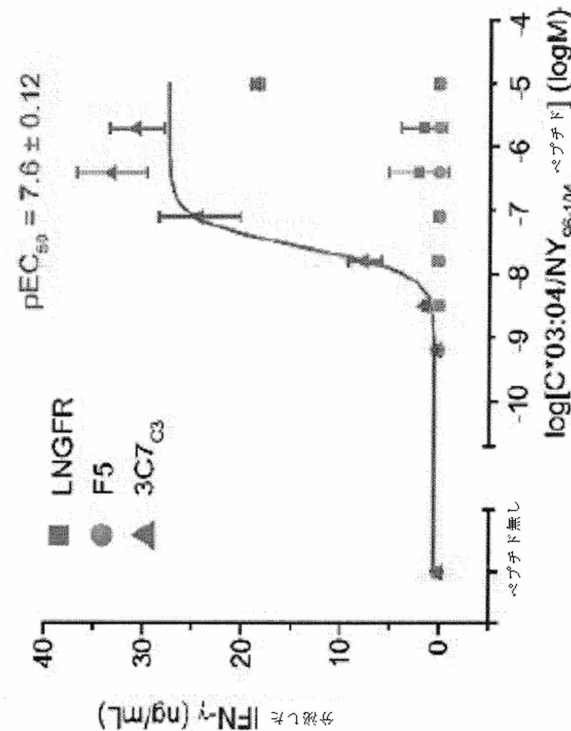
【図 7 C】



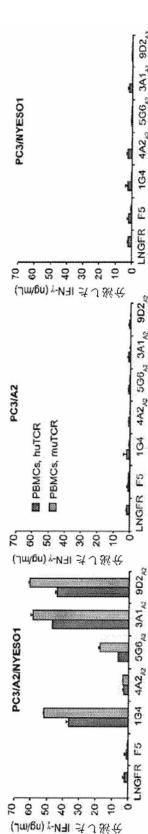
【図 7 D】



【図 7 E】



【図 8 A】



10

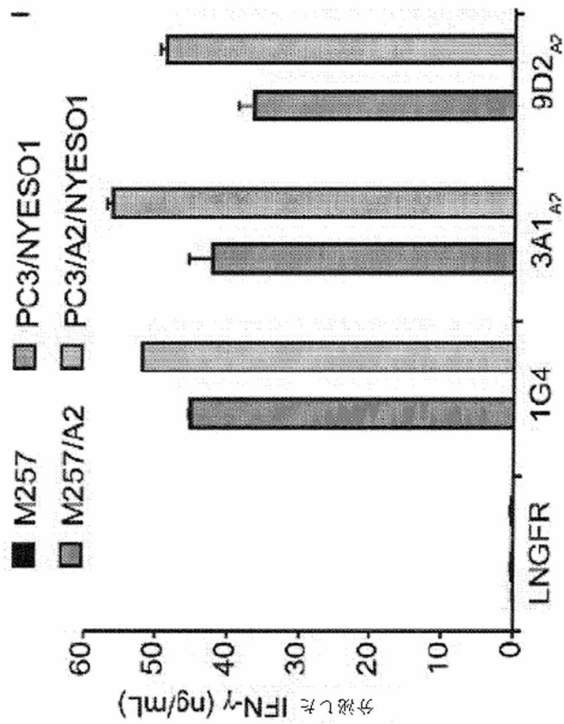
20

30

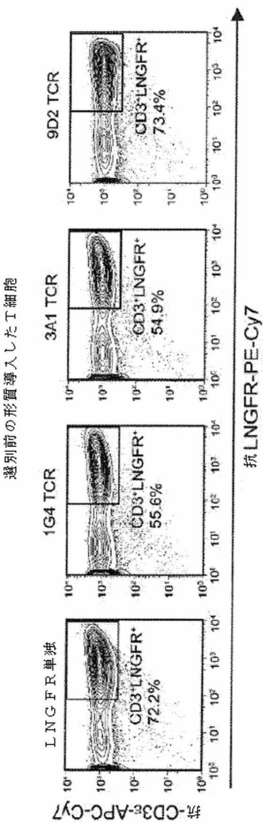
40

50

【図 8 B】



【図 8 C】



【配列表】

0007289028000001.app

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	48/00 (2006.01)	A 6 1 K	48/00	
A 6 1 K	38/16 (2006.01)	A 6 1 K	38/16	
A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	T
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 K	31/7088(2006.01)	A 6 1 K	45/00	
		A 6 1 K	31/7088	

ニア ブールバード 1 2 0 0 エムシー 2 1 0 - 8 5

(74)代理人 100078282

弁理士 山本 秀策

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(73)特許権者 516029470

ルドウイグ インスティテュート フォー キャンサー リサーチ エルティーディー
スイス国 シーエイチ - 8 0 0 1 チューリッヒ スタデルホフェルストラッセ 2 2

(74)代理人 100078282

弁理士 山本 秀策

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(74)代理人 100181674

弁理士 飯田 貴敏

(74)代理人 100181641

弁理士 石川 大輔

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ウィット, オーウェン エヌ.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 1 4 0 3, シャーマン オークス, サットン ストリート 1
4 7 2 7

(72)発明者 マクラフリン ウィット, ジャミー

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 1 4 0 3, シャーマン オークス, サットン ストリート 1
4 7 2 7

(72)発明者 リバス, アントニ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 0 0 2 4, ロサンゼルス, ウィルシェア ブールバード 1
0 7 2 4, アpartment 6 1 3

(72)発明者 ヤン, リーリー

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 0 0 2 4, ロサンゼルス, ウィルキンズ アベニュー 1 0
6 6 1, ナンバー 6

(72)発明者 ベトゥーン, マイケル ティー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 5 4 6, カストロ バレー, シンディ ウェイ 1 8 8 3 3

(72)発明者 セボン, ジョナサン

アメリカ合衆国 ニューヨーク 1 0 0 1 7, ニューヨーク, サード アベニュー 6 6 6

(72)発明者 ウッズ, キャサリン

アメリカ合衆国 ニューヨーク 1 0 0 1 7, ニューヨーク, サード アベニュー 6 6 6

(72)発明者 ナイツ, アシュリー ジェイ.

オーストラリア国 3 1 4 8 ビクトリア, チャドストーン, ダンデノン ロード 1 3 4 1, チ
ャドストーン センター

(72)発明者 ボルティモア, デイビッド

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 1 1 0 5, パサデナ, エス. グランド アベニュー 1 2 5 5

審査官 斉藤 貴子

-
- (56)参考文献 国際公開第2018/132739(WO,A2)
 米国特許第04645738(US,A)
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
- C12N
 A61K
 A61P
 Caplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)
 UniProt/GeneSeq
 JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)