

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2019-536437

(P2019-536437A)

(43) 公表日 令和1年12月19日 (2019. 12. 19)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 N 15/13 (2006.01)	C 1 2 N 15/13 Z N A	4 B 0 6 5
C 1 2 N 15/867 (2006.01)	C 1 2 N 15/867 Z	4 C 0 7 6
C O 7 K 16/10 (2006.01)	C O 7 K 16/10	4 C 0 8 4
C 1 2 N 15/09 (2006.01)	C 1 2 N 15/09 1 0 0	4 C 0 8 7
C 1 2 N 5/10 (2006.01)	C 1 2 N 15/09 1 1 0	4 H 0 4 5
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 313 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2019-517952 (P2019-517952)
 (86) (22) 出願日 平成29年10月3日 (2017. 10. 3)
 (85) 翻訳文提出日 令和1年5月28日 (2019. 5. 28)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2017/055005
 (87) 国際公開番号 W02018/067618
 (87) 国際公開日 平成30年4月12日 (2018. 4. 12)
 (31) 優先権主張番号 62/403, 661
 (32) 優先日 平成28年10月3日 (2016. 10. 3)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

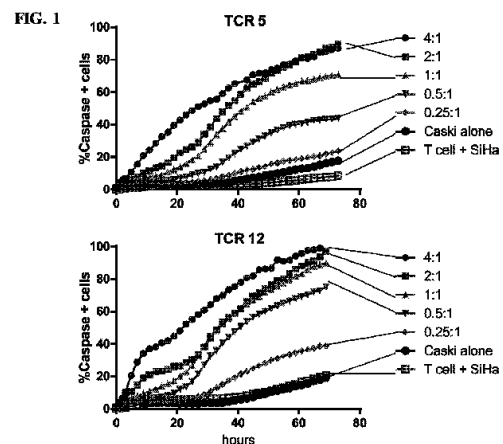
(71) 出願人 516316897
 ジュノー セラピューティクス インコー
 ポレイテッド
 アメリカ合衆国 98109 ワシントン
 州 シアトル デクスター アベニュー
 ノース 400 스위트 1200
 (74) 代理人 100102978
 弁理士 清水 初志
 (74) 代理人 100102118
 弁理士 春名 雅夫
 (74) 代理人 100160923
 弁理士 山口 裕孝
 (74) 代理人 100119507
 弁理士 刑部 俊

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 HPV特異的結合分子

(57) 【要約】

ヒトパピローマウイルス (HPV) 16 E6およびHPV16 E7を含むHPV16を認識するまたはそれと結合する結合分子などの、TCRまたはその抗原結合フラグメントならびに抗体およびその抗原結合フラグメントなどの結合分子が、提供される。そのような結合分子を含有する操作された細胞、結合分子または操作された細胞を含有する組成物、ならびに結合分子、操作された細胞、または組成物の投与などの処置方法も、提供される。



【特許請求の範囲】

【請求項1】

可変アルファ（V α ）領域を含むアルファ鎖および可変ベータ（V β ）領域を含むベータ鎖を含む、T細胞受容体（TCR）またはその抗原結合フラグメントであって、

V α 領域が、SEQ ID NO：117、119もしくは295のいずれかに示されるアミノ酸配列またはそれと少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む；かつ／あるいは

V β 領域が、SEQ ID NO：118、120、もしくは296のいずれかに示されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、

TCRまたはその抗原結合フラグメント。

【請求項2】

V α 領域が、アミノ酸配列X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄（SEQ ID NO：1183）〔配列中、X₁は、AまたはVであり；X₂は、V、A、G、Q、M、またはEであり；X₃は、S、G、A、N、Y、R、T、またはPであり；X₄は、E、A、S、G、R、F、N、D、V、P、L、I、またはMであり；X₅は、R、N、H、T、D、G、S、A、P、L、Q、またはFであり；X₆は、G、H、N、A、S、L、またはTであり；X₇は、T、S、G、または不在であり；X₈は、Gまたは不在であり；X₉は、G、Y、N、S、または不在であり；X₁₀は、T、G、S、D、F、Y、A、N、または不在であり；X₁₁は、Y、F、Y、Q、N、またはRであり；X₁₂は、N、K、Q、またはDであり；X₁₃は、Y、L、T、F、M、またはVであり；X₁₄は、I、T、S、V、R、またはYである〕を含む相補性決定領域3（CDR-3）を含む；かつ／または

V β 領域が、アミノ酸配列AX₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄（SEQ ID NO：1193）〔配列中、X₂は、S、M、I、K、またはVであり；X₃は、S、T、N、またはAであり；X₄は、R、V、P、S、T、G、L、A、I、またはDであり；X₅は、F、G、R、Y、S、L、V、またはTであり；X₆は、L、G、D、A、S、T、V、R、または不在であり；X₇は、G、D、R、S、T、または不在であり；X₈は、Sまたは不在であり；X₉は、S、H、G、R、V、T、D、L、または不在であり；X₁₀は、T、S、A、Y、N、G、またはPであり；X₁₁は、D、Y、N、E、K、またはGであり；X₁₂は、T、E、G、またはKであり；X₁₃は、Q、Y、A、またはLであり；X₁₄は、Y、F、T、またはIである〕を含む相補性決定領域3（CDR-3）を含む、

請求項1記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【請求項3】

可変アルファ（V α ）領域を含むアルファ鎖および可変ベータ（V β ）領域を含むベータ鎖を含む、T細胞受容体（TCR）またはその抗原結合フラグメントであって、

V α 領域が、アミノ酸配列X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄（SEQ ID NO：1183）〔配列中、X₁は、AまたはVであり；X₂は、V、A、G、Q、M、またはEであり；X₃は、S、G、A、N、Y、R、T、またはPであり；X₄は、E、A、S、G、R、F、N、D、V、P、L、I、またはMであり；X₅は、R、N、H、T、D、G、S、A、P、L、Q、またはFであり；X₆は、G、H、N、A、S、L、またはTであり；X₇は、T、S、G、または不在であり；X₈は、Gまたは不在であり；X₉は、G、Y、N、S、または不在であり；X₁₀は、T、G、S、D、F、Y、A、N、または不在であり；X₁₁は、Y、F、Y、Q、N、またはRであり；X₁₂は、N、K、Q、またはDであり；X₁₃は、Y、L、T、F、M、またはVであり；X₁₄は、I、T、S、V、R、またはYである〕を含む相補性決定領域3（CDR-3）を含む；かつ／または

V β 領域が、アミノ酸配列AX₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄（SEQ ID NO：1193）〔配列中、X₂は、S、M、I、K、またはVであり；X₃は、S、T、N、またはAであり；X₄は、R、V、P、S、T、G、L、A、I、またはDであり；X₅は、F、G、R、Y、S、L、V、またはTであり；X₆は、L、G、D、A、S、T、V、R、または不在であり；X₇は、G、D、R、S、T、または不在であり；X₈は、Sまたは不在であり；X₉は、S、H、G、R、V、T、D、L、または不在であり；X₁₀は、T、S、A、Y、N、G、またはPであり；X₁₁は、D、Y、N、E、K、またはGであり；X₁₂は、T、E、G、またはKであり；X₁₃は、Q、Y、A、またはLであり；X₁₄は、Y、F、T、またはIである〕を含む相補性決定領域3（CDR-3）を含む、

TCRまたはその抗原結合フラグメント。

【請求項 4】

V α 領域が、アミノ酸配列VVX₃X₄X₅X₆X₇X₈GX₁₀X₁₁X₁₂X₁₃ (SEQ ID NO:1184) [配列中、X₃は、S、N、またはTであり；X₄は、RまたはFであり；X₅は、DまたはAであり；X₆は、NまたはLであり；X₇は、Tまたは不在であり；X₈は、YまたはGであり；X₁₀は、QまたはFであり；X₁₁は、NまたはKであり；X₁₂は、FまたはTであり；X₁₃は、VまたはIである]を含む相補性決定領域3 (CDR-3)を含む、請求項2または3記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【請求項 5】

V β 領域が、アミノ酸配列AX₂TX₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁X₁₂ (SEQ ID NO:1194) [配列中、X₂は、S、M、I、またはKであり；X₄は、P、T、G、A、S、またはDであり；X₅は、RまたはSであり；X₆は、D、G、S、T、またはVであり；X₇は、R、S、または不在であり；X₈は、T、Y、G、N、またはSであり；X₉は、Y、N、またはKであり；X₁₀は、EまたはGであり；X₁₁は、Q、A、またはYであり；X₁₂は、Y、F、またはTである]を含む相補性決定領域3 (CDR-3)を含む；

V β 領域が、アミノ酸配列AX₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄ (SEQ ID NO:1195) [配列中、X₂は、S、M、I、またはKであり；X₃は、S、T、A、またはNであり；X₄は、R、V、S、P、T、G、L、またはAであり；X₅は、F、G、R、Y、S、V、またはTであり；X₆は、L、G、D、A、S、T、V、または不在であり；X₇は、G、D、R、T、または不在であり；X₈は、Sまたは不在であり；X₉は、S、H、G、R、V、T、L、または不在であり；X₁₀は、T、S、Y、A、N、G、またはPであり；X₁₁は、D、Y、N、K、E、またはGであり；X₁₂は、TまたはEであり；X₁₃は、Q、A、またはLであり；X₁₄は、YまたはFである]を含む相補性決定領域3 (CDR-3)を含む；

V β 領域が、アミノ酸配列AX₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁QY (SEQ ID NO:1196) [配列中、X₂は、S、M、I、またはKであり；X₃は、S、T、A、またはNであり；X₄は、R、P、S、G、L、A、またはTであり；X₅は、F、R、Y、V、またはTであり；X₆は、L、D、A、S、T、V、または不在であり；X₇は、G、R、または不在であり；X₈は、S、G、V、または不在であり；X₉は、T、A、G、N、S、またはPであり；X₁₀は、D、Y、またはEであり；X₁₁は、TまたはEである]を含む相補性決定領域3 (CDR-3)を含む；

V β 領域が、アミノ酸配列AX₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉YEQY (SEQ ID NO:1197) [配列中、X₂は、S、M、I、またはKであり；X₃は、S、T、A、またはNであり；X₄は、P、S、G、T、またはAであり；X₅は、RまたはYであり；X₆は、D、A、S、T、またはVであり；X₇は、Rまたは不在であり；X₈は、G、V、または不在であり；X₉は、S、T、A、またはNである]を含む相補性決定領域3 (CDR-3)を含む；

V β 領域が、アミノ酸配列ASTX₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁EX₁₃X₁₄ (SEQ ID NO:1198) [配列中、X₄は、T、P、またはGであり；X₅は、RまたはSであり；X₆は、S、D、G、またはVであり；X₇は、Dまたは不在であり；X₈は、Sまたは不在であり；X₉は、S、R、または不在であり；X₁₀は、S、T、Y、またはGであり；X₁₁は、Y、N、またはKであり；X₁₃は、QまたはAであり；X₁₄は、YまたはFである]を含む相補性決定領域3 (CDR-3)を含む；

V β 領域が、アミノ酸配列AX₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈YGYT (SEQ ID NO:1199) [配列中、X₂は、SまたはIであり；X₃は、SまたはTであり；X₄は、L、A、またはDであり；X₅は、L、T、またはRであり；X₆は、L、T、またはRであり；X₇は、G、D、または不在であり；X₈は、AまたはNである]を含む相補性決定領域3 (CDR-3)を含む；または

V β 領域が、アミノ酸配列AX₂TX₄RX₆X₇YX₉X₁₀X₁₁ (SEQ ID NO:259) [配列中、X₂は、SまたはIであり；X₄は、TまたはDであり；X₆は、SまたはTであり；X₇は、SまたはNであり；X₉は、EまたはGであり；X₁₀は、QまたはYであり；X₁₁は、YまたはTである]を含む相補性決定領域3 (CDR-3)を含む、

請求項2～4のいずれか一項記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【請求項 6】

V α 領域が、

10

20

30

40

50

アミノ酸配列 $X_1X_2X_3X_4X_5X_6$ (SEQ ID NO: 1191) [配列中、 X_1 は、N、S、D、T、またはVであり； X_2 は、S、V、R、T、またはIであり； X_3 は、M、F、G、S、N、A、L、V、またはPであり； X_4 は、F、S、N、A、または不在であり； X_5 は、D、S、Q、Y、N、V、T、またはPであり； X_6 は、Y、S、R、N、G、またはTである]を含む相補性決定領域1 (CDR-1)；および／または

アミノ酸配列 $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8$ (SEQ ID NO: 1192) [配列中、 X_1 は、I、V、L、G、N、T、Y、またはMであり； X_2 は、S、V、Y、L、P、F、I、またはTであり； X_3 は、S、Y、K、L、T、またはFであり； X_4 は、I、G、N、A、S、または不在であり； X_5 は、S、D、または不在であり； X_6 は、K、G、N、S、D、T、またはEであり； X_7 は、D、E、G、A、K、L、またはNであり； X_8 は、K、V、D、P、N、T、L、またはMである]を含む相補性決定領域2 (CDR-2)

10

請求項1～5のいずれか一項記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【請求項7】

V β 領域が、

アミノ酸配列 $SX_2X_3X_4X_5$ (SEQ ID NO: 1203) [配列中、 X_2 は、GまたはNであり； X_3 は、HまたはDであり； X_4 は、T、L、N、またはVであり； X_5 は、A、S、Y、またはTである]を含む相補性決定領域1 (CDR-1)；および／または

アミノ酸配列 $X_1X_2X_3X_4X_5X_6$ [配列中、 X_1 は、FまたはYであり； X_2 は、Q、Y、またはNであり； X_3 は、G、N、R、またはYであり； X_4 は、N、G、E、またはTであり； X_5 は、S、E、A、またはGであり； X_6 は、A、E、I、またはQである]を含む相補性決定領域2 (CDR-2)

20

請求項1～6のいずれか一項記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【請求項8】

V α 領域が、アミノ酸配列 $X_1SX_3X_4X_5X_6$ (SEQ ID NO: 241) [配列中、 X_1 は、DまたはVであり； X_3 は、SまたはPであり； X_4 は、SまたはFであり； X_5 は、TまたはSであり； X_6 は、YまたはNである]を含む相補性決定領域1 (CDR-1)；またはアミノ酸配列 $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7$ (SEQ ID NO: 245) [配列中、 X_1 は、IまたはMであり； X_2 は、FまたはTであり； X_3 は、SまたはFであり； X_4 は、NまたはSであり； X_5 は、MまたはEであり； X_6 は、DまたはNであり； X_7 は、MまたはTである]を含む相補性決定領域2 (CDR-2)を含む；かつ／あるいは

V β 領域が、SEQ ID NO: 154に示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域1 (CDR-1)

30

；またはSEQ ID NO: 155に示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域2 (CDR-2)を含む、

請求項1～7のいずれか一項記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【請求項9】

TCRまたはその抗原結合フラグメントが、MHC分子に関連してヒトパピローマウイルス (HPV) 16 E7のペプチドエピトープと結合またはそれを認識し、ペプチドエピトープが、E7 (11-19) YMLDLQPET (SEQ ID NO: 236) であるまたはそれを含む、請求項1～8のいずれか一項記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【請求項10】

V α 領域が、SEQ ID NO: 153、159、もしくは301のいずれかに示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域3 (CDR-3)、またはSEQ ID NO: 117、119、もしくは295のいずれかに示されるアミノ酸配列内に含有されるCDR3を含む；かつ／あるいは

40

V β 領域が、SEQ ID NO: 156もしくは160のいずれかに示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域3 (CDR-3) またはSEQ ID NO: 118、120、もしくは296のいずれかに示されるアミノ酸配列内に含有されるCDR3を含む、

請求項1～9のいずれか一項記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【請求項11】

V α 領域が、

SEQ ID NO: 151もしくは157のいずれかに示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域1 (CDR-1)；および／または

50

SEQ ID NO：152もしくは158のいずれかに示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域2 (CDR-2)

をさらに含む、

請求項1～10のいずれか一項記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【請求項12】

V β 領域が、

SEQ ID NO：154に示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域1 (CDR-1)；および／または

SEQ ID NO：155に示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域2 (CDR-2)

を含む、

請求項1～11のいずれか一項記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【請求項13】

V α 領域が、SEQ ID NO：151、152、および153のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含み、V β 領域が、SEQ ID NO：154、155、および156のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む；

V α 領域が、SEQ ID NO：157、158、および159のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含み、V β 領域が、SEQ ID NO：154、155、および160のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む；または

V α 領域が、SEQ ID NO：151、152、および301のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含み、V β 領域が、SEQ ID NO：154、155、および156のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む、

請求項1～12のいずれか一項記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【請求項14】

V α 領域が、SEQ ID NO：117、119、もしくは295のいずれかに示されるV α 領域アミノ酸配列内に含有される相補性決定領域1 (CDR-1)、CDR-2、およびCDR-3アミノ酸配列をそれぞれ含む、CDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む；かつ／または

V β 領域が、SEQ ID NO：118、120、もしくは296のいずれかに示されるV β 領域アミノ酸配列内に含有される相補性決定領域1 (CDR-1)、CDR-2、およびCDR-3アミノ酸配列をそれぞれ含む、CDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む、

請求項1～13のいずれか一項記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【請求項15】

V α およびV β 領域が、SEQ ID NO：117、および118もしくは296のいずれかのアミノ酸配列をそれぞれ含む；

V α およびV β 領域が、SEQ ID NO：119および120のアミノ酸配列をそれぞれ含む；または

V α およびV β 領域が、SEQ ID NO：295、および118もしくは296のいずれかのアミノ酸配列をそれぞれ含む、

請求項1～14のいずれか一項記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【請求項16】

アルファ鎖が、アルファ定常 (C α) 領域をさらに含む、かつ／またはベータ鎖が、ベータ定常 (C β) 領域をさらに含む、請求項1～15のいずれか一項記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【請求項17】

C α およびC β 領域が、マウス定常領域である、請求項16記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【請求項18】

C α 領域が、SEQ ID NO：262、833、1012、1014、1015、1017、1018に示されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む；かつ／あるいは

C β 領域が、SEQ ID NO：263、1013もしくは1016に示されるアミノ酸配列またはそれと

10

20

30

40

50

少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、
請求項16または17記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【請求項19】

C α およびC β 領域が、ヒト定常領域である、請求項16記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【請求項20】

C α 領域が、SEQ ID NO: 212、213、215、217、218、220もしくは524のいずれかに示されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む；かつ／あるいは

C β 領域が、SEQ ID NO: 214、216、631もしくは889のいずれかに示されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、
請求項16または19記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【請求項21】

(a) アルファ鎖が、SEQ ID NO: 48、58、もしくは283に示されるアミノ酸配列、それと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列；またはSEQ ID NO: 50、60、183、1093もしくは1095のいずれかに示されるヌクレオチド配列またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む；かつ／あるいは

ベータ鎖が、SEQ ID NO: 52、62、もしくは285に示されるアミノ酸配列、それと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列；またはSEQ ID NO: 55、64、108、もしくは1094に示されるヌクレオチド配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む；あるいは

(b) アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO: 48、および52もしくは285のいずれかのアミノ酸配列をそれぞれ含む；アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO: 58および62のアミノ酸配列をそれぞれ含む；またはアルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO: 283、および52もしくは285のいずれかのアミノ酸配列をそれぞれ含む、
請求項1～20のいずれか一項記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【請求項22】

TCRまたはその抗原結合フラグメントが細胞において発現されたときに、1つまたは複数の修飾を含有しないTCRまたはその抗原結合フラグメントの細胞における発現とそれぞれ比較して、TCR α 鎖および β 鎖と内因性TCR α 鎖および β 鎖との間の誤対合の頻度が減少する、TCR α 鎖および β 鎖の発現が増加する、ならびに／またはTCR α 鎖および β 鎖の安定性が増加するように、TCRまたは抗原結合フラグメントが、 α 鎖および／または β 鎖中に1つまたは複数の修飾を含む、請求項1～19のいずれか一項記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【請求項23】

1つまたは複数の修飾が、C α 領域および／またはC β 領域における1つまたは複数のアミノ酸の置換、欠失、または挿入である、請求項22記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【請求項24】

1つまたは複数の修飾が、アルファ鎖とベータ鎖との間に1つまたは複数の非天然ジスルフィド架橋を形成可能な1つまたは複数のシステイン残基を導入するための置換を含む、請求項22または23記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【請求項25】

SEQ ID NO: 212、213、217、218、もしくは524に示される番号付けで48位に対応する位置またはSEQ ID NO: 215もしくは220に示される番号付けで49位に対応する位置にシステインを含むC α 領域；および／あるいはSEQ ID NO: 214もしくは216に示される番号付けで57位に対応する位置またはSEQ ID NO: 631もしくは889に示される番号付けで58位に対応する位置にシステインを含むC β 領域を含む、請求項1～16、19および22～24のいずれか一項記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【請求項 26】

Cα領域が、SEQ ID NO：196、198、200、201、203、もしくは525のいずれかに示されるアミノ酸配列、またはベータ鎖と非天然ジスルフィド結合を形成可能な1つもしくは複数のシステイン残基を含む、それと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む；かつ／あるいは

Cβ領域が、SEQ ID NO：197、199、632、もしくは890のいずれかに示されるアミノ酸配列、またはアルファ鎖と非天然ジスルフィド結合を形成可能な1つもしくは複数のシステイン残基を含有する、それと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項16、19、および22～24のいずれか一項記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

10

【請求項 27】

コドン最適化されたヌクレオチド配列によってコードされる、請求項1～26のいずれか一項記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【請求項 28】

(a) アルファ鎖が、SEQ ID NO：49、59、もしくは284に示されるアミノ酸配列、ベータ鎖と非天然ジスルフィド結合を形成可能な1つもしくは複数のシステイン残基を含有する、それと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列；またはSEQ ID NO：51、61、12、1175もしくは1177のいずれかに示されるヌクレオチド配列またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有し、ベータ鎖と非天然ジスルフィド結合を形成可能な1つもしくは複数のシステイン残基を含有するアルファ鎖をコードするヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む；かつ／あるいは

20

ベータ鎖が、SEQ ID NO：53、63、もしくは286に示されるアミノ酸配列、アルファ鎖と非天然ジスルフィド結合を形成可能な1つもしくは複数のシステイン残基を含有する、それと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列；またはSEQ ID NO：54、65、9、1176もしくは1178に示されるヌクレオチド配列またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有し、アルファ鎖と非天然ジスルフィド結合を形成可能な1つもしくは複数のシステイン残基を含有するベータ鎖をコードするヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む；あるいは

(b) アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：49および53のアミノ酸配列をそれぞれ含む；アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：59および63のアミノ酸配列をそれぞれ含む；またはアルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：284および286のアミノ酸配列をそれぞれ含む、

30

請求項1～26のいずれか一項記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【請求項 29】

アルファおよび／またはベータ鎖が、シグナルペプチドをさらに含む、請求項1～28のいずれか一項記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【請求項 30】

アルファ鎖が、SEQ ID NO：181、184、187、189、190、192、193、310、311のいずれかに示されるアミノ酸配列を含むシグナルペプチドを含む；かつ／または

ベータ鎖が、SEQ ID NO：182、185、186、188、191、もしくは194のいずれかに示されるアミノ酸配列を含むシグナルペプチドを含む、

40

請求項29記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【請求項 31】

単離または精製または組換えされている、請求項1～30のいずれか一項記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【請求項 32】

ヒトTCRまたはその抗原結合フラグメントである、請求項1～31のいずれか一項記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【請求項 33】

モノクローナルである、請求項1～32のいずれか一項記載のTCRまたはその抗原結合フラ

50

グメント。

【請求項 3 4】

単鎖である、請求項1～33のいずれか一項記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【請求項 3 5】

2つの鎖を含む、請求項1～33のいずれか一項記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【請求項 3 6】

抗原特異性が、少なくとも部分的にCD8非依存性である、請求項1～35のいずれか一項記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【請求項 3 7】

MHC分子が、HLA-A2分子である、請求項9～36のいずれか一項記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【請求項 3 8】

請求項1～37のいずれか一項記載のTCRもしくはその抗原結合フラグメント、またはそのアルファもしくはベータ鎖をコードする核酸分子。

【請求項 3 9】

アルファ鎖をコードするヌクレオチド配列および／またはベータ鎖をコードするヌクレオチド配列を含む、

アルファ鎖をコードするヌクレオチド配列が、SEQ ID NO：50の残基64～813、SEQ ID NO：60の残基64～816、SEQ ID NO：183の残基64～810、もしくはそれと少なくとも90%の配列同一性を有する配列を含む；またはSEQ ID NO：50、60、183、1093もしくは1095のいずれかに示される配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有する配列を含む；かつ／あるいは

ベータ鎖をコードするヌクレオチド配列が、SEQ ID NO：55の残基58～933、SEQ ID NO：64の残基58～927、SEQ ID NO：108の残基58～933、もしくはそれと少なくとも90%の配列同一性を有する配列を含む、またはSEQ ID NO：55、64、108もしくは1094のいずれかに示される配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有する配列を含む、請求項38記載の核酸分子。

【請求項 4 0】

ヌクレオチド配列が、コドン最適化されている、請求項38記載の核酸分子。

【請求項 4 1】

アルファ鎖をコードするヌクレオチド配列および／またはベータ鎖をコードするヌクレオチド配列を含む、

アルファ鎖をコードするヌクレオチド配列が、SEQ ID NO：12の残基64～822、SEQ ID NO：51の残基63～822、SEQ ID NO：61の残基64～825、もしくはそれと少なくとも90%の配列同一性を有する配列を含む、またはSEQ ID NO：12、51、61、1175、もしくは1177のいずれかに示される配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有する配列を含む；かつ／あるいは

ベータ鎖をコードするヌクレオチド配列が、SEQ ID NO：9の残基58～933；SEQ ID NO：54の残基58～933、SEQ ID NO：65の残基58～927、もしくはそれと少なくとも90%の配列同一性を有する配列を含む、またはSEQ ID NO：9、54、65、1176もしくは1178のいずれかに示される配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有する配列を含む、請求項38または40記載の核酸分子。

【請求項 4 2】

アルファ鎖をコードするヌクレオチド配列およびベータ鎖をコードするヌクレオチド配列が、リボソームスキッピングを引き起こすペプチド配列によって隔てられている、請求項38～41のいずれか一項記載の核酸分子。

【請求項 4 3】

リボソームスキッピングを引き起こすペプチドが、P2AもしくはT2Aペプチドであり、かつ／またはSEQ ID NO：204もしくは211に示されるアミノ酸配列を含む、請求項42記載の

10

20

30

40

50

核酸分子。

【請求項 4 4】

SEQ ID NO: 15、56、66、471もしくは472のいずれかに示されるヌクレオチド配列またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するヌクレオチド配列を含む、請求項38～43のいずれか一項記載の核酸。

【請求項 4 5】

可変アルファ (V α) 領域を含むアルファ鎖および可変ベータ (V β) 領域を含むベータ鎖を含む、T細胞受容体 (TCR) またはその抗原結合フラグメントであって、

V α 領域が、SEQ ID NO: 111、113、115、121、123、125、297、もしくは299のいずれかに示されるアミノ酸配列またはそれと少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む；かつ／あるいは

V β 領域が、SEQ ID NO: 112、114、116、122、124、126、298、もしくは300のいずれかに示されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、TCRまたはその抗原結合フラグメント。

【請求項 4 6】

V α 領域が、アミノ酸配列X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄X₁₅X₁₆X₁₇X₁₈ (SEQ ID NO: 1220) [配列中、X₁は、A、I、またはVであり；X₂は、M、L、A、V、S、またはEであり；X₃は、R、L、N、S、Q、K、G、またはWであり；X₄は、E、V、P、T、F、A、G、N、D、またはLであり；X₅は、G、I、D、L、A、P、N、R、T、または不在であり；X₆は、G、N、R、T、M、S、P、または不在であり；X₇は、G、V、D、L、Q、T、R、または不在であり；X₈は、T、D、S、L、G、または不在であり；X₉は、A、G、Q、または不在であり；X₁₀は、Gまたは不在であり；X₁₁は、Gまたは不在であり；X₁₂は、Tまたは不在であり；X₁₃は、S、A、T、G、または不在であり；X₁₄は、G、Y、T、N、A、W、または不在であり；X₁₅は、F、G、N、T、Y、D、S、R、Q、またはEであり；X₁₆は、K、P、N、D、またはQであり；X₁₇は、L、M、I、V、またはTであり；X₁₈は、I、T、V、F、R、またはQである] を含む相補性決定領域3 (CDR-3) を含む；かつ／または

V β 領域が、アミノ酸配列X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄X₁₅ (SEQ ID NO: 1222) [配列中、X₁は、A、S、またはVであり；X₂は、S、A、またはVであり；X₃は、S、R、またはQであり；X₄は、H、P、Q、L、Y、G、T、F、S、R、またはEであり；X₅は、L、G、R、W、F、S、V、T、Y、Q、または不在であり；X₆は、A、G、L、E、P、または不在であり；X₇は、G、T、A、R、Q、N、S、または不在であり；X₈は、G、S、または不在であり；X₉は、Gまたは不在であり；X₁₀は、F、G、A、S、T、R、Q、L、または不在であり；X₁₁は、T、N、F、A、R、S、G、または不在であり；X₁₂は、G、T、L、D、Y、N、Q、S、またはEであり；X₁₃は、E、W、T、G、K、N、またはPであり；X₁₄は、L、A、K、Q、Y、またはIであり；X₁₅は、F、H、Y、T、またはIである] を含む相補性決定領域3 (CDR-3) を含む、請求項1記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【請求項 4 7】

可変アルファ (V α) 領域を含むアルファ鎖および可変ベータ (V β) 領域を含むベータ鎖を含む、T細胞受容体 (TCR) またはその抗原結合フラグメントであって、

V α 領域が、アミノ酸配列X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄X₁₅X₁₆X₁₇X₁₈ (SEQ ID NO: 1220) [配列中、X₁は、A、I、またはVであり；X₂は、M、L、A、V、S、またはEであり；X₃は、R、L、N、S、Q、K、G、またはWであり；X₄は、E、V、P、T、F、A、G、N、D、またはLであり；X₅は、G、I、D、L、A、P、N、R、T、または不在であり；X₆は、G、N、R、T、M、S、P、または不在であり；X₇は、G、V、D、L、Q、T、R、または不在であり；X₈は、T、D、S、L、G、または不在であり；X₉は、A、G、Q、または不在であり；X₁₀は、Gまたは不在であり；X₁₁は、Gまたは不在であり；X₁₂は、Tまたは不在であり；X₁₃は、S、A、T、G、または不在であり；X₁₄は、G、Y、T、N、A、W、または不在であり；X₁₅は、F、G、N、T、Y、D、S、R、Q、またはEであり；X₁₆は、K、P、N、D、またはQであり；X₁₇は、L、M、

I、V、またはTであり；X₁₈は、I、T、V、F、R、またはQである」を含む相補性決定領域3（CDR-3）を含む；かつ／または

Vβ領域が、アミノ酸配列X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄X₁₅（SEQ ID NO：1222）
 「配列中、X₁は、A、S、またはVであり；X₂は、S、A、またはVであり；X₃は、S、R、またはQであり；X₄は、H、P、Q、L、Y、G、T、F、S、R、またはEであり；X₅は、L、G、R、W、F、S、V、T、Y、Q、または不在であり；X₆は、A、G、L、E、P、または不在であり；X₇は、G、T、A、R、Q、N、S、または不在であり；X₈は、G、S、または不在であり；X₉は、Gまたは不在であり；X₁₀は、F、G、A、S、T、R、Q、L、または不在であり；X₁₁は、T、N、F、A、R、S、G、または不在であり；X₁₂は、G、T、L、D、Y、N、Q、S、またはEであり；X₁₃は、E、W、T、G、K、N、またはPであり；X₁₄は、L、A、K、Q、Y、またはIであり；X₁₅は、F、H、Y、T、またはIである」を含む相補性決定領域3（CDR-3）を含む、
 TCRまたはその抗原結合フラグメント。

【請求項48】

Vα領域が、アミノ酸配列X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄X₁₅X₁₆LT（SEQ ID NO:1206）
 「配列中、X₁は、A、I、またはVであり；X₂は、L、M、V、またはEであり；X₃は、L、R、N、G、またはSであり；X₄は、V、T、F、N、E、P、G、またはLであり；X₅は、I、A、P、N、G、またはTであり；X₆は、R、G、S、またはTであり；X₇は、G、R、L、V、またはTであり；X₈は、T、G、L、または不在であり；X₉は、A、G、Q、または不在であり；X₁₀は、Gまたは不在であり；X₁₁は、Gまたは不在であり；X₁₂は、Tまたは不在であり；X₁₃は、S、T、またはGであり；X₁₄は、Y、A、G、またはNであり；X₁₅は、G、S、N、R、またはEであり；X₁₆は、KまたはQである」を含む相補性決定領域3（CDR-3）を含む；

Vα領域が、アミノ酸配列AMRX₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄X₁₅（SEQ ID NO:1207）
 「配列中、X₄は、E、T、A、D、またはLであり；X₅は、G、A、N、またはRであり；X₆は、R、G、R、T、M、またはSであり；X₇は、G、V、D、L、または不在であり；X₈は、T、D、または不在であり；X₉は、Gまたは不在であり；X₁₀は、S、T、G、または不在であり；X₁₁は、G、Y、N、A、またはWであり；X₁₂は、F、G、N、D、S、またはYであり；X₁₃は、K、D、またはQであり；X₁₄は、T、L、M、またはIであり；X₁₅は、I、T、R、またはQである」を含む相補性決定領域3（CDR-3）を含む；

Vα領域が、アミノ酸配列X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄X₁₅KX₁₇X₁₈（SEQ ID NO:1208）
 「配列中、X₁は、IまたはVであり；X₂は、LまたはVであり；X₃は、L、N、またはRであり；X₄は、V、F、またはGであり；X₅は、I、P、G、またはTであり；X₆は、R、S、P、またはGであり；X₇は、G、R、Q、T、またはVであり；X₈は、T、G、S、またはLであり；X₉は、A、G、Q、または不在であり；X₁₀は、Gまたは不在であり；X₁₁は、Gまたは不在であり；X₁₂は、Tまたは不在であり；X₁₃は、GまたはSであり；X₁₄は、YまたはNであり；X₁₅は、G、Q、またはEであり；X₁₇は、VまたはLであり；X₁₈は、IまたはTである」を含む相補性決定領域3（CDR-3）を含む；または

Vα領域が、アミノ酸配列X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄X₁₅X₁₆X₁₇X₁₈（SEQ ID NO:248）
 「配列中、X₁は、A、I、またはVであり；X₂は、M、L、またはVであり；X₃は、R、L、またはNであり；X₄は、E、V、T、P、またはFであり；X₅は、G、I、L、A、またはPであり；X₆は、R、T、G、またはSであり；X₇は、G、R、または不在であり；X₈は、T、G、または不在であり；X₉は、不在またはAであり；X₁₀は、不在またはGであり；X₁₁は、不在またはGであり；X₁₂は、不在またはTであり；X₁₃は、不在またはSであり；X₁₄は、G、Y、またはNであり；X₁₅は、F、G、またはTであり；X₁₆は、KまたはPであり；X₁₇は、TまたはLであり；X₁₈は、I、VまたはTである」を含む相補性決定領域3（CDR-3）を含む、
 請求項46または47記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【請求項49】

Vβ領域が、アミノ酸配列ASSX₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄（SEQ ID NO:1212）
 「配列中、X₄は、H、P、Q、L、Y、F、R、またはEであり；X₅は、L、G、R、W、F、S、V、T、Y、またはQであり；X₆は、A、G、L、EまたはPであり；X₇は、G、T、A、R、Q、S、または不在であり；X₈は、G、S、または不在であり；X₉は、F、G、A、S、T、R、L、または不在であ

り；X₁₀は、T、N、A、F、R、S、またはGであり；X₁₁は、G、T、L、D、Y、Q、S、E、またはNであり；X₁₂は、E、W、T、G、P、またはKであり；X₁₃は、L、A、K、Q、Y、またはIであり；X₁₄は、F、H、Y、またはTである」を含む相補性決定領域3（CDR-3）を含む；

Vβ領域が、アミノ酸配列X₁X₂SX₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃QY（SEQ ID NO:1223）〔配列中、X₁は、AまたはSであり；X₂は、S、V、またはAであり；X₄は、L、Y、P、またはSであり；X₅は、W、F、V、L、またはYであり；X₆は、GまたはAであり；X₇は、A、R、Q、S、または不在であり；X₈は、Gまたは不在であり；X₉は、Gまたは不在であり；X₁₀は、S、T、R、またはGであり；X₁₁は、T、A、R、S、またはNであり；X₁₂は、D、Y、T、またはGであり；X₁₃は、TまたはEである〕を含む相補性決定領域3（CDR-3）を含む；

Vβ領域が、アミノ酸配列ASX₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁X₁₂F（SEQ ID NO:1214）〔配列中、X₃は、S、Q、またはRであり；X₄は、H、P、T、またはEであり；X₅は、L、G、W、またはFであり；X₆は、A、G、または不在であり；X₇は、G、N、S、R、または不在であり；X₈は、F、G、Q、L、A、または不在であり；X₉は、T、N、またはAであり；X₁₀は、G、T、N、またはEであり；X₁₁は、E、N、またはKであり；X₁₂は、L、A、またはQである〕を含む相補性決定領域3（CDR-3）を含む；

Vβ領域が、アミノ酸配列ASSX₄X₅X₆X₇X₈NYX₁₁YT（SEQ ID NO:1215）〔配列中、X₄は、LまたはRであり；X₅は、SまたはTであり；X₆は、G、T、またはAであり；X₇は、Tまたは不在であり；X₈は、Gまたは不在であり；X₁₁は、Gまたは不在である〕を含む相補性決定領域3（CDR-3）を含む；または

Vβ領域が、アミノ酸配列ASSX₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃（SEQ ID NO:258）〔配列中、X₄は、H、P、L、またはYであり；X₅は、L、G、W、F、またはSであり；X₆は、A、G、またはLであり；X₇は、G、E、A、T、または不在であり；X₈は、F、G、T、またはSであり；X₉は、T、N、H、またはAであり；X₁₀は、G、T、Q、D、またはYであり；X₁₁は、E、P、T、またはGであり；X₁₂は、L、A、Q、またはYであり；X₁₃は、F、H、Y、またはTである〕を含む相補性決定領域3（CDR-3）を含む、

請求項45～48のいずれか一項記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【請求項50】

Vα領域が、

アミノ酸配列X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇（SEQ ID NO:1209）〔配列中、X₁は、T、N、D、またはSであり；X₂は、S、I、またはRであり；X₃は、D、S、M、A、Y、N、またはGであり；X₄は、Q、G、P、または不在であり；X₅は、S、T、F、I、またはNであり；X₆は、Y、D、Q、P、N、またはEであり；X₇は、G、Y、N、S、またはAである〕；または

アミノ酸配列X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇（SEQ ID NO:240）〔配列中、X₁は、T、D、またはNであり；X₂は、IまたはSであり；X₃は、S、D、またはAであり；X₄は、G、Q、P、または不在であり；X₅は、T、S、またはIであり；X₆は、D、Y、またはQであり；X₇は、Y、G、N、またはQである〕

を含む相補性決定領域1（CDR-1）を含む、

請求項45～49のいずれか一項記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【請求項51】

Vα領域が、

アミノ酸配列X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈（SEQ ID NO:1210）〔配列中、X₁は、Q、G、I、V、Y、M、R、またはNであり；X₂は、G、L、S、Q、Y、T、N、またはVであり；X₃は、S、T、L、またはKであり；X₄は、Y、I、S、A、N、F、または不在であり；X₅は、D、A、または不在であり；X₆は、E、K、Q、S、T、G、D、または不在であり；X₇は、Q、S、N、R、G、L、またはDであり；X₈は、N、K、E、V、またはLである〕；または

アミノ酸配列X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈（SEQ ID NO:244）〔配列中、X₁は、G、Q、I、またはVであり；X₂は、L、S、Q、またはYであり；X₃は、T、G、またはSであり；X₄は、Y、S、または不在であり；X₅は、不在またはDであり；X₆は、不在、E、Q、またはSであり；X₇は、S、Q、R、またはGであり；X₈は、NまたはEである〕

を含む相補性決定領域2（CDR-2）を含む、

10

20

30

40

50

請求項45～50のいずれか一項記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【請求項 5 2】

V β 領域が、

アミノ酸配列X₁X₂X₃X₄X₅X₆ (SEQ ID NO:1218) [配列中、X₁は、S、M、D、またはLであり；X₂は、G、E、D、N、Q、S、またはFであり；X₃は、H、V、Y、N、またはQであり；X₄は、A、S、F、または不在であり；X₅は、W V、N、E、T、P、Y、K、D、またはLであり；X₆は、S、R、A、N、Y、M、またはTである]；または

アミノ酸配列X₁X₂HX₄X₅ (SEQ ID NO:252) [配列中、X₁は、SまたはMであり；X₂は、G、E、D、またはNであり；X₄は、V、N、またはEであり；X₅は、S、R、N、またはYである]を含む相補性決定領域1 (CDR-1) を含む、

10

請求項45～51のいずれか一項記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【請求項 5 3】

V β 領域が、

アミノ酸配列X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇ (SEQ ID NO:1219) [配列中、X₁は、F、Y、S、AまたはMであり；X₂は、N、Q、V、T、Y、またはAであり；X₃は、N、D、E、S、G、I、F、Q、またはLであり；X₄は、G、A、N、または不在であり；X₅は、E、K、V、E、S、T、G、またはNであり；X₆は、A、E、K、G、L、D、V、またはNであり；X₇は、Q、M、T、A、V、E、P、D、またはIである]；または

アミノ酸配列X₁X₂X₃X₄X₅X₆ (SEQ ID NO:255) [配列中、X₁は、FまたはSであり；X₂は、Q、Y、またはVであり；X₃は、N、D、またはGであり；X₄は、EまたはVであり；X₅は、A、K、またはGであり；X₆は、Q、M、またはTである]を含む相補性決定領域2 (CDR-2) を含む、

20

請求項45～52のいずれか一項記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【請求項 5 4】

TCRまたはその抗原結合フラグメントが、MHC分子に関連してヒトパピローマウイルス (HPV) 16 E6のペプチドエピトープと結合またはそれを認識し、ペプチドエピトープが、E6 (29-38) TIHDIILECV (SEQ ID NO:233) である、またはそれを含む、請求項45～53のいずれか一項記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【請求項 5 5】

V α 領域が、SEQ ID NO:138、144、147、163、167、173、304、もしくは308のいずれかに示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域3 (CDR-3)、またはSEQ ID NO:111、113、115、121、123、125、297、もしくは299のいずれかに示されるアミノ酸配列内に含有されるCDR3を含む；かつ／あるいは

30

V β 領域が、SEQ ID NO:141、146、150、164、170、174、305、もしくは309のいずれかに示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域3 (CDR-3)、またはSEQ ID NO:112、114、116、122、124、126、298、もしくは300のいずれかに示されるアミノ酸配列内に含有されるCDR3を含む、

請求項45～54のいずれか一項記載のTCRまたは抗原結合フラグメント。

【請求項 5 6】

V α 領域が、

SEQ ID NO:136、142、161、165、171、302、もしくは306のいずれかに示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域1 (CDR-1)、またはSEQ ID NO:111、113、115、121、123、125、297、もしくは299のいずれかに示されるアミノ酸配列内に含有されるCDR-1；および／あるいは

40

SEQ ID NO:137、143、162、166、172、303、もしくは307のいずれかに示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域2 (CDR-2)、またはSEQ ID NO:111、113、115、121、123、125、297、もしくは299のいずれかに示されるアミノ酸配列内に含有されるCDR-2をさらに含む、

請求項45～55のいずれか一項記載のTCRまたは抗原結合フラグメント。

【請求項 5 7】

50

V β 領域が、

SEQ ID NO : 139、145、148、168のいずれかに示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域1 (CDR-1)、またはSEQ ID NO : 112、114、116、122、124、126、298、もしくは300のいずれかに示されるアミノ酸配列内に含有されるCDR-1 ; および／あるいは

SEQ ID NO : 140、149、もしくは169のいずれかに示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域2 (CDR-2) またはSEQ ID NO : 112、114、116、122、124、126、298、もしくは300のいずれかに示されるアミノ酸配列内に含有されるCDR-2

を含む、

請求項45～46のいずれか一項記載のTCRまたは抗原結合フラグメント。

【請求項 5 8】

V α 領域が、SEQ ID NO : 136、142、161、165、171、302、もしくは306のいずれかに示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域1 (CDR-1) ; SEQ ID NO : 137、143、162、166、172、303、もしくは307のいずれかに示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域2 (CDR-2) ; および／またはSEQ ID NO : 138、144、147、163、167、173、304、308のいずれかに示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域3 (CDR-3) を含む ; かつ／あるいは

V β 領域が、SEQ ID NO : 139、145、148、もしくは168のいずれかに示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域1 (CDR-1) ; SEQ ID NO : 140、149、もしくは169のいずれかに示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域2 (CDR-2) ; および／またはSEQ ID NO : 141、146、150、164、170、174、305、もしくは309のいずれかに示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域3 (CDR-3) を含む、

請求項45～57のいずれか一項記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【請求項 5 9】

V α 領域が、SEQ ID NO : 136、137、および138のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含み、V β 領域が、SEQ ID NO : 139、140、および141のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む ;

V α 領域が、SEQ ID NO : 142、143、および144のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含み、V β 領域が、SEQ ID NO : 145、146、および147のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む ;

V α 領域が、SEQ ID NO : 136、137、および147のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含み、V β 領域が、SEQ ID NO : 148、149、および150のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む ;

V α 領域が、SEQ ID NO : 161、162、および163のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含み、V β 領域が、SEQ ID NO : 148、149、および151のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む ;

V α 領域が、SEQ ID NO : 165、166、および167のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含み、V β 領域が、SEQ ID NO : 168、169、および170のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む ;

V α 領域が、SEQ ID NO : 171、172、および173のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含み、V β 領域が、SEQ ID NO : 148、149、および174のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む ;

V α 領域が、SEQ ID NO : 302、303、および304のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含み、V β 領域が、SEQ ID NO : 139、140、および305のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む ;

V α 領域が、SEQ ID NO : 306、307、および308のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含み、V β 領域が、SEQ ID NO : 148、149、および309のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む、

請求項45～58のいずれか一項記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【請求項 6 0】

V α 領域が、SEQ ID NO : 111、113、115、121、123、125、297、もしくは299のいずれかに示されるV α 領域アミノ酸配列内に含有される相補性決定領域1 (CDR-1)、CDR-2、およ

10

20

30

40

50

びCDR-3アミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む；かつ／またはVβ領域が、SEQ ID NO：112、114、116、122、124、126、298、もしくは300のいずれかに示されるVβ領域アミノ酸配列内に含有される相補性決定領域1（CDR-1）、CDR-2、およびCDR-3アミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む、請求項45～59のいずれか一項記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【請求項61】

VαおよびVβ領域が、SEQ ID NO：111および112のアミノ酸配列をそれぞれ含む；
VαおよびVβ領域が、SEQ ID NO：113および114のアミノ酸配列をそれぞれ含む；
VαおよびVβ領域が、SEQ ID NO：115および116のアミノ酸配列をそれぞれ含む；
VαおよびVβ領域が、SEQ ID NO：121および122のアミノ酸配列をそれぞれ含む；
VαおよびVβ領域が、SEQ ID NO：123および124のアミノ酸配列をそれぞれ含む；
VαおよびVβ領域が、SEQ ID NO：125および126のアミノ酸配列をそれぞれ含む；
VαおよびVβ領域が、SEQ ID NO：297および298のアミノ酸配列をそれぞれ含む；
VαおよびVβ領域が、SEQ ID NO：299および300のアミノ酸配列をそれぞれ含む、
請求項45～60のいずれか一項記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

10

【請求項62】

アルファ鎖が、アルファ定常（Cα）領域をさらに含む、かつ／またはベータ鎖が、ベータ定常（Cβ）領域をさらに含む、請求項45～61のいずれか一項記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【請求項63】

CαおよびCβ領域が、マウス定常領域である、請求項62記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

20

【請求項64】

Cα領域が、SEQ ID NO：262、833、1012、1014、1015、1017、1018に示されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む；かつ／あるいは

Cβ領域が、SEQ ID NO：263、1013もしくは1016に示されるアミノ酸配列またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、

請求項62または63記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【請求項65】

CαおよびCβ領域が、ヒト定常領域である、請求項62記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

30

【請求項66】

Cα領域が、SEQ ID NO：212、213、215、217、218、220もしくは524のいずれかに示されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む；かつ／あるいは

Cβ領域が、SEQ ID NO：214、216、631もしくは889のいずれかに示されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、

請求項62または65記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【請求項67】

TCRまたはその抗原結合フラグメントが細胞において発現されたときに、1つまたは複数の修飾を含有しないTCRまたはその抗原結合フラグメントの細胞における発現とそれぞれ比較して、TCR α鎖およびβ鎖と内因性TCR α鎖およびβ鎖との間の誤対合の頻度が減少する、TCR α鎖およびβ鎖の発現が増加する、ならびに／またはTCR α鎖およびβ鎖の安定性が増加するように、α鎖および／またはβ鎖中に1つまたは複数の修飾を含む、請求項45～66のいずれか一項記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

40

【請求項68】

1つまたは複数の修飾が、Cα領域および／またはCβ領域における1つまたは複数のアミノ酸の置換、欠失、または挿入である、請求項67記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

50

【請求項 69】

1つまたは複数の修飾が、アルファ鎖とベータ鎖との間に1つまたは複数の非天然ジスルフィド架橋を形成可能な1つまたは複数のシステイン残基を導入するための置換を含む、請求項67または68記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【請求項 70】

SEQ ID NO: 212、213、217、218、もしくは524に示される番号付けで48位に対応する位置またはSEQ ID NO: 215もしくは220に示される番号付けで49位に対応する位置にシステインを含むC α 領域；および／あるいはSEQ ID NO: 214もしくは216に示される番号付けで57位に対応する位置またはSEQ ID NO: 631もしくは889に示される番号付けで58位に対応する位置にシステインを含むC β 領域を含む、請求項45～62および65～69のいずれか一項記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

10

【請求項 71】

C α 領域が、SEQ ID NO: 196、198、200、201、203、もしくは525のいずれかに示されるアミノ酸配列、またはベータ鎖と非天然ジスルフィド結合を形成可能な1つもしくは複数のシステイン残基を含む、それと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む；かつ／あるいは

C β 領域が、SEQ ID NO: 197、199、632、もしくは890のいずれかに示されるアミノ酸配列またはアルファ鎖と非天然ジスルフィド結合を形成可能な1つもしくは複数のシステイン残基を含有する、それと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項62、65、および67～70のいずれか一項記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

20

【請求項 72】

コドン最適化されたヌクレオチド配列によってコードされる、請求項45～71のいずれか一項記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【請求項 73】

(a) アルファ鎖が、SEQ ID NO: 18、28、38、68、78、88、287、もしくは291のいずれかに示されるアミノ酸配列、それと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列；またはSEQ ID NO: 20、30、40、70、80、90、202もしくは219のいずれかに示されるヌクレオチド配列またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む；かつ／あるいは

30

ベータ鎖が、SEQ ID NO: 22、32、42、72、82、92、289、もしくは293のいずれかに示されるアミノ酸配列、それと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列；またはSEQ ID NO: 16、17、24、34、44、74、84、94のいずれかに示されるヌクレオチド配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む；あるいは

(b) アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO: 18および22のアミノ酸配列をそれぞれ含む；アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO: 28および32のアミノ酸配列をそれぞれ含む；アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO: 38および42のアミノ酸配列をそれぞれ含む；アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO: 68および72のアミノ酸配列をそれぞれ含む；アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO: 78および82のアミノ酸配列をそれぞれ含む；アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO: 88および92のアミノ酸配列をそれぞれ含む；アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO: 287および289のアミノ酸配列をそれぞれ含む；またはアルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO: 291および293のアミノ酸配列をそれぞれ含む、請求項45～72のいずれか一項記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

40

【請求項 74】

(a) アルファ鎖が、SEQ ID NO: 19、29、39、69、79、89、288もしくは292のいずれかに示されるアミノ酸配列、ベータ鎖と非天然ジスルフィド結合を形成可能な1つもしくは複数のシステイン残基を含有する、それと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列；またはSEQ ID NO: 10、11、21、31、41、71、81、91のいずれかに示されるヌクレオチド配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有し、ベータ鎖と非天然ジスル

50

フィド結合を形成可能な1つもしくは複数のシステイン残基を含有するアルファ鎖をコードするヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む；かつ／あるいは

ベータ鎖が、SEQ ID NO：23、33、43、73、83、93、290、もしくは294のいずれかに示されるアミノ酸配列、アルファ鎖と非天然ジスルフィド結合を形成可能な1つもしくは複数のシステイン残基を含有する、それと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列；またはSEQ ID NO：7、8、25、35、45、75、85、95のいずれかに示されるヌクレオチド配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有し、アルファ鎖と非天然ジスルフィド結合を形成可能な1つもしくは複数のシステイン残基を含有するベータ鎖をコードするヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む；あるいは

(b) アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：19および23のアミノ酸配列をそれぞれ含む；アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：29および33のアミノ酸配列をそれぞれ含む；アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：39および43のアミノ酸配列をそれぞれ含む；アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：69および73のアミノ酸配列をそれぞれ含む；アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：79および83のアミノ酸配列をそれぞれ含む；アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：89および93のアミノ酸配列をそれぞれ含む；アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：288および290のアミノ酸配列をそれぞれ含む；アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：292および294のアミノ酸配列をそれぞれ含む、請求項45～72のいずれか一項記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【請求項75】

アルファおよび／またはベータ鎖が、シグナルペプチドをさらに含む、請求項45～74のいずれか一項記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【請求項76】

アルファ鎖が、SEQ ID NO：181、184、187、189、190、192、193、310、311のいずれかに示されるアミノ酸配列を含むシグナルペプチドを含む；かつ／または

ベータ鎖が、SEQ ID NO：182、185、186、188、191、もしくは194のいずれかに示されるアミノ酸配列を含むシグナルペプチドを含む、請求項75記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【請求項77】

単離または精製または組換えされている、請求項45～76のいずれか一項記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【請求項78】

ヒトTCRまたはその抗原結合フラグメントである、請求項45～77のいずれか一項記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【請求項79】

モノクローナルである、請求項45～78のいずれか一項記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【請求項80】

単鎖である、請求項45～79のいずれか一項記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【請求項81】

2つの鎖を含む、請求項45～79のいずれか一項記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【請求項82】

抗原特異性が、少なくとも部分的にCD8非依存性である、請求項45～81のいずれか一項記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【請求項83】

MHC分子が、HLA-A2分子である、請求項54～82のいずれか一項記載のTCRまたは抗原結合フラグメント。

【請求項84】

請求項45～83のいずれか一項記載のTCRもしくはその抗原結合フラグメント、またはそ

10

20

30

40

50

のアルファもしくはベータ鎖をコードする核酸分子。

【請求項 8 5】

アルファ鎖をコードするヌクレオチド配列および／またはベータ鎖をコードするヌクレオチド配列を含む、

アルファ鎖をコードするヌクレオチド配列が、SEQ ID NO：20の残基61～816、SEQ ID NO：30の残基58～804、SEQ ID NO：40の残基61～825、SEQ ID NO：70の残基58～807、SEQ ID NO：80の残基61～825、SEQ ID NO：90の残基67～831、SEQ ID NO：202の残基58～801、SEQ ID NO：219の残基67～813からなる群より選択される配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有する配列を含む；かつ／あるいは

ベータ鎖をコードするヌクレオチド配列が、SEQ ID NO：16の残基58～930、SEQ ID NO：17の残基58～936、SEQ ID NO：24の残基58～939、SEQ ID NO：34もしくは44の残基64～930、SEQ ID NO：74の残基64～936、SEQ ID NO：84の残基58～933、およびSEQ ID NO：94の残基63～930からなる群より選択される配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有する配列を含む、

10

請求項84記載の核酸分子。

【請求項 8 6】

ヌクレオチド配列が、コドン最適化されている、請求項84記載の核酸分子。

【請求項 8 7】

アルファ鎖をコードするヌクレオチド配列および／またはベータ鎖をコードするヌクレオチド配列を含む、

20

アルファ鎖をコードするヌクレオチド配列が、SEQ ID NO：10の残基67～825、SEQ ID NO：11の残基58～813、SEQ ID NO：21の残基61～825、SEQ ID NO：31の残基58～813、SEQ ID NO：41の残基61～834、SEQ ID NO：71の残基58～816、SEQ ID NO：81の残基61～834、SEQ ID NO：91の残基67～840からなる群より選択される配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有する配列を含む；かつ／あるいは

ベータ鎖をコードするヌクレオチド配列が、SEQ ID NO：7の残基58～930、SEQ ID NO：8の残基58～936、SEQ ID NO：25の残基58～939、SEQ ID NO：35、45、もしくは95の残基64～930、SEQ ID NO：85の残基58～933、SEQ ID NO：75の残基64～936からなる群より選択される配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有する配列を含む、

30

請求項84または86記載の核酸分子。

【請求項 8 8】

アルファ鎖をコードするヌクレオチド配列およびベータ鎖をコードするヌクレオチド配列が、リボソームスキッピングを引き起こすペプチド配列によって隔てられている、請求項84～87のいずれか一項記載の核酸分子。

【請求項 8 9】

リボソームスキッピングを引き起こすペプチドが、P2AもしくはT2Aペプチドであり、かつ／またはSEQ ID NO：204もしくは211に示されるアミノ酸配列を含む、請求項88記載の核酸分子。

【請求項 9 0】

SEQ ID NO：13、14、26、36、46、76、86、96のいずれかに示されるヌクレオチド配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するヌクレオチド配列を含む、請求項84～89のいずれか一項記載の核酸。

40

【請求項 9 1】

合成核酸である、請求項38～44および84～90のいずれか一項記載の核酸。

【請求項 9 2】

cDNAである、請求項38～44および84～91のいずれか一項記載の核酸。

【請求項 9 3】

請求項38～44および84～92のいずれか一項記載の核酸を含む、ベクター。

【請求項 9 4】

発現ベクターである、請求項93記載のベクター。

50

【請求項 95】

ウイルスベクターである、請求項93または94記載のベクター。

【請求項 96】

ウイルスベクターが、レトロウイルスベクターである、請求項95記載のベクター。

【請求項 97】

ウイルスベクターが、レンチウイルスベクターである、請求項95または96記載のベクター。

【請求項 98】

レンチウイルスベクターが、HIV-1に由来する、請求項97記載のベクター。

【請求項 99】

請求項38～44および84～92のいずれか一項記載の核酸分子または請求項93～98のいずれか一項記載のベクターを含む、操作された細胞。

【請求項 100】

請求項1～37および45～83のいずれか一項記載のTCRまたはその抗原結合フラグメントを含む、操作された細胞。

【請求項 101】

TCRまたはその抗原結合フラグメントが、細胞とは異種である、請求項99または100記載の操作された細胞。

【請求項 102】

細胞株である、請求項99～101のいずれか一項記載の操作された細胞。

【請求項 103】

対象から得られた初代細胞である、請求項99～101のいずれか一項記載の操作された細胞。

【請求項 104】

対象が、哺乳動物対象である、請求項103記載の操作された細胞。

【請求項 105】

対象が、ヒトである、請求項103または104記載の操作された細胞。

【請求項 106】

T細胞である、請求項99～105のいずれか一項記載の操作された細胞。

【請求項 107】

T細胞が、CD8+である、請求項106記載の操作された細胞。

【請求項 108】

T細胞が、CD4+である、請求項106記載の操作された細胞。

【請求項 109】

T細胞受容体アルファ定常部（TRAC）遺伝子および／またはT細胞受容体ベータ定常部（TRBC）遺伝子の遺伝子破壊を含む、請求項99～108のいずれか一項記載の操作された細胞。

【請求項 110】

TRBC遺伝子が、T細胞受容体ベータ定常部1（TRBC1）遺伝子またはT細胞受容体ベータ定常部2（TRBC2）遺伝子の一方または両方である、請求項109記載の操作された細胞。

【請求項 111】

請求項93～98のいずれか一項記載のベクターを細胞内にインビトロまたはエキスピボで導入することを含む、請求項99～110のいずれか一項記載の細胞を産生するための方法。

【請求項 112】

ベクターが、ウイルスベクターであり、導入することが、形質導入によって実行される、請求項111記載の方法。

【請求項 113】

細胞に1種または複数種の作用物質を導入することをさらに含み、1種または複数種の作用物質のそれぞれが、独立して、T細胞受容体アルファ定常部（TRAC）遺伝子および／またはT細胞受容体ベータ定常部（TRBC）遺伝子の遺伝子破壊を誘導することが可能である

10

20

30

40

50

、請求項111または112記載の方法。

【請求項 1 1 4】

遺伝子破壊を誘導することが可能な1種または複数種の作用物質が、標的部位と特異的に結合する、またはそれにハイブリダイズする、DNA結合タンパク質またはDNA結合核酸を含む、請求項113記載の方法。

【請求項 1 1 5】

遺伝子破壊を誘導することが可能な1種または複数種の作用物質が、(a) DNA標的指向タンパク質およびヌクレアーゼを含む融合タンパク質、または(b) RNAによってガイドされるヌクレアーゼを含む、請求項114記載の方法。

【請求項 1 1 6】

DNA標的指向タンパク質またはRNAによってガイドされるヌクレアーゼが、TRACおよび／またはTRBC遺伝子内の標的部位に特異的な、ジンクフィンガータンパク質(ZFP)、TALタンパク質、またはクラスター化して規則的な配置の短い回文配列核酸(CRISPR)関連ヌクレアーゼ(Cas)を含む、請求項115記載の方法。

【請求項 1 1 7】

1種または複数種の作用物質が、標的部位と特異的に結合する、それを認識する、またはそれにハイブリダイズする、ジンクフィンガーヌクレアーゼ(ZFN)、TALエフェクターヌクレアーゼ(TALEN)、または／およびCRISPR-Cas9の組み合わせを含む、請求項116記載の方法。

【請求項 1 1 8】

1種または複数種の作用物質のそれぞれが、少なくとも1つの標的部位と相補的な標的指向ドメインを有するガイドRNA(gRNA)を含む、請求項116または117記載の方法。

【請求項 1 1 9】

1種または複数種の作用物質が、gRNAおよびCas9タンパク質を含むリボ核タンパク質(RNP)複合体として導入される、請求項118記載の方法。

【請求項 1 2 0】

RNPが、エレクトロポレーション、パーティクルガン、リン酸カルシウムトランスフェクション、細胞圧縮または圧搾を介して導入される、請求項119記載の方法。

【請求項 1 2 1】

RNPが、エレクトロポレーションを介して導入される、請求項119または120記載の方法。

【請求項 1 2 2】

1種または複数種の作用物質が、gRNAおよび／またはCas9タンパク質をコードする1つまたは複数のポリヌクレオチドとして導入される、請求項118～121のいずれか一項記載の方法。

【請求項 1 2 3】

請求項99～110のいずれか一項記載の操作された細胞を含む、組成物。

【請求項 1 2 4】

操作された細胞が、CD4+および／またはCD8+ T細胞を含む、請求項123記載の組成物。

【請求項 1 2 5】

操作された細胞が、CD4+およびCD8+ T細胞を含む、請求項123または124記載の組成物。

【請求項 1 2 6】

請求項107記載の操作されたCD8+細胞および請求項108記載の操作されたCD4+細胞を含む、組成物。

【請求項 1 2 7】

TCRまたはその抗原結合フラグメントが、少なくとも部分的にCD8非依存性であるMHC分子に関連して、HPV16のペプチドエピトープと結合またはそれを認識する、請求項123～126のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 1 2 8】

CD8+細胞およびCD4+細胞が、同じTCRもしくはその抗原結合フラグメントを有するよう

10

20

30

40

50

に操作されており、かつ／またはMHC分子に関連してHPV16の同じペプチドエピトープと結合もしくはそれを認識するTCRもしくはその抗原結合フラグメントを有するようにそれぞれ操作されている、請求項124～127のいずれか一項記載の組成物。

【請求項129】

薬学的に許容される賦形剤をさらに含む、請求項123～128のいずれか一項記載の組成物。

【請求項130】

HPVに関連する疾患または障害を有する対象に、請求項99～110のいずれか一項記載の操作された細胞を投与することを含む、処置方法。

【請求項131】

HPVに関連する疾患または障害を有する対象に、請求項123～129のいずれか一項記載の組成物を投与することを含む、処置方法。

【請求項132】

疾患または障害が、HPV16に関連する、請求項130または131記載の方法。

【請求項133】

疾患または障害が、がんである、請求項130～131のいずれか一項記載の方法。

【請求項134】

対象が、ヒトである、請求項130～133のいずれか一項記載の方法。

【請求項135】

HPVに関連する疾患または障害の処置に使用するための、請求項123～129のいずれか一項記載の組成物。

【請求項136】

HPVに関連する疾患または障害を処置するための医薬の製造のための、請求項123～129のいずれか一項記載の組成物の使用。

【請求項137】

疾患または障害が、HPV16に関連する、請求項135記載の組成物または請求項136記載の使用。

【請求項138】

疾患または障害が、がんである、請求項135～137のいずれか一項記載の組成物または使用。

【請求項139】

対象が、ヒトである、請求項135～138のいずれか一項記載の組成物または使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2016年10月3日に提出された「HPV-SPECIFIC BINDING MOLECULES」という名称の米国仮出願第62/403,661号に基づく優先権を主張するものであり、その内容は、その全体で参照により本明細書に組み入れられる。

【0002】

配列表の参照による組み入れ

本出願は、電子形式の配列表と共に提出される。この配列表は、2017年10月3日に作成されたサイズ2,108,353バイトの735042003840SeqList.txtという名称のファイルとして提供される。この配列表の電子形式での情報は、その全体で参照により組み入れられる。

【0003】

分野

本開示は、いくつかの局面では、主要組織適合抗原複合体（MHC）分子に関連してヒトパピローマウイルス（HPV）16 E6またはE7のペプチドエピトープを認識またはそれと結合する結合分子などの結合分子に関する。特に、本開示は、HPV16 E6またはE7のペプチドエピトープと結合またはそれを認識する、その抗原結合フラグメントを含むT細胞受容体（T

10

20

30

40

50

CR) または抗体に関する。本開示は、さらに、そのような結合分子、例えば、TCRまたは抗体（および該抗体を含有するキメラ抗原受容体）を含む操作された細胞、ならびに養子細胞療法におけるその使用に関する。

【背景技術】

【0004】

背景

ヒトパピローマウイルス（HPV）は、場合により皮膚と皮膚との接触によって伝染する可能性がある、ヒト対象の間で一般的なウイルスであり、一般的な性行為感染ウイルスである。HPV16などのHPVのある特定のサブタイプは、子宮頸がんおよび他のがんなどの、ある特定のがんをもたらしすることができる。場合によっては、がんは、HPV腫瘍性タンパク質E6および／またはE7の発現に関連することができる。例えば、HPV E6および／またはE7は、細胞成長の制御に関与する腫瘍抑制因子シグナル伝達経路を標的とすることによってがんの進行の一因となる場合がある。HPV16発現細胞またはがんを標的とする、ある特定の治療剤が利用可能であるが、HPV16に対する改良された作用物質が必要である。そのような必要性に合致する態様が提供される。

【発明の概要】

【0005】

概要

本明細書において、SEQ ID NO: 138、144、147、153、159、163、167、173、175、301、304、308、478、493、505、511、523、539、555、572、588、600、612、624、638、650、662、679、694、712、729、744、762、776、788、802、818、832、846、858、870、882、896、911、926、940、952、964、976、988、もしくは1002のいずれかに示されるアミノ酸配列を含有する相補性決定領域3（CDR-3）、またはSEQ ID NO: 111、113、115、117、119、121、123、125、127、295、297、299、477、492、504、510、522、536、554、569、587、599、611、623、637、649、661、676、691、709、726、741、759、775、787、799、815、830、845、857、869、881、895、908、925、937、951、963、975、987、もしくは999のいずれかに示されるアミノ酸配列内に含有されるCDR3を含有する第1の可変領域；および／あるいはSEQ ID NO: 141、146、150、156、160、164、170、174、178、305、309、486、499、517、531、548、563、581、594、606、618、630、644、656、670、686、703、721、736、753、769、782、794、809、825、840、852、864、876、888、902、919、932、946、958、970、982、994、もしくは1010のいずれかに示されるアミノ酸配列を含有する相補性決定領域3（CDR-3）、またはSEQ ID NO: 112、114、116、118、120、122、124、126、128、296、298、300、483、498、498、516、530、545、560、578、593、605、617、629、643、655、667、685、700、718、735、750、768、781、793、808、824、839、851、863、875、887、901、917、931、945、957、969、981、993、もしくは1008のいずれかに示されるアミノ酸配列内に含有されるCDR3を含有する第2の可変領域を含有する結合分子が、提供される。いくつかの態様では、結合分子は、HPV16 E6またはE7のペプチドエピトープと結合またはそれを認識する。

【0006】

いくつかの態様では、第1の可変領域は、SEQ ID NO: 136、142、151、157、161、165、171、302、306、537、570、677、692、710、727、742、760、800、816、909、938、もしくは1000のいずれかに示されるアミノ酸配列を含有する相補性決定領域1（CDR-1）、またはSEQ ID NO: 111、113、115、117、119、121、123、125、127、295、297、299、477、492、504、510、522、536、554、569、587、599、611、623、637、649、661、676、691、709、726、741、759、775、787、799、815、830、845、857、869、881、895、908、925、937、951、963、975、987、もしくは999のいずれかに示されるアミノ酸配列内に含有されるCDR-1；および／あるいはSEQ ID NO: 137、143、152、158、162、166、172、303、307、538、571、678、693、711、728、743、761、801、817、831、833、910、939、もしくは1001のいずれかに示されるアミノ酸配列を含有する相補性決定領域2（CDR-2）、またはSEQ ID NO: 111、113、115、117、119、121、123、125、127、295、297、299、477、492、504

、510、522、536、554、569、587、599、611、623、637、649、661、676、691、709、726、741、759、775、787、799、815、830、845、857、869、881、895、908、925、937、951、963、975、987、もしくは999のいずれかに示されるアミノ酸配列内に含有されるCDR-2をさらに含有する。

【0007】

任意のそのような態様のいくつかでは、第2の可変領域は、SEQ ID NO：139、145、148、154、168、176、484、546、561、579、668、701、719、もしくは751のいずれかに示されるアミノ酸配列を含有する相補性決定領域1（CDR-1）またはSEQ ID NO：112、114、116、118、120、122、124、126、128、296、298、300、483、498、498、516、530、545、560、578、593、605、617、629、643、655、667、685、700、718、735、750、768、781、793、808、824、839、851、863、875、887、901、917、931、945、957、969、981、993、もしくは1008のいずれかに示されるアミノ酸配列内に含有されるCDR-1；および／あるいはSEQ ID NO：140、149、155、169、177、485、547、562、580、669、702、720、752、918、もしくは1009のいずれかに示されるアミノ酸配列を含有する相補性決定領域2（CDR-2）、またはSEQ ID NO：112、114、116、118、120、122、124、126、128、296、298、300、483、498、498、516、530、545、560、578、593、605、617、629、643、655、667、685、700、718、735、750、768、781、793、808、824、839、851、863、875、887、901、917、931、945、957、969、981、993、もしくは1008のいずれかに示されるアミノ酸配列内に含有されるCDR-2を含有する。

【0008】

任意のそのような態様のいくつかでは、結合分子は、抗体またはその抗原結合フラグメントである。任意のそのような態様のいくつかでは、結合分子は、T細胞受容体（TCR）またはその抗原結合フラグメントである。

【0009】

本明細書において、可変アルファ（V α ）領域を含有するアルファ鎖および可変ベータ（V β ）領域を含有するベータ鎖を含有するT細胞受容体（TCR）またはその抗原結合フラグメントが提供され、その際、V α 領域は、SEQ ID NO：111、113、115、117、119、121、123、125、127、295、297、299、477、492、504、510、522、536、554、569、587、599、611、623、637、649、661、676、691、709、726、741、759、775、787、799、815、830、845、857、869、881、895、908、925、937、951、963、975、987、もしくは999のいずれかに示されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含有し；かつ／あるいはV β 領域は、SEQ ID NO：112、114、116、118、120、122、124、126、128、296、298、300、483、498、498、516、530、545、560、578、593、605、617、629、643、655、667、685、700、718、735、750、768、781、793、808、824、839、851、863、875、887、901、917、931、945、957、969、981、993、もしくは1008のいずれかに示されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含有する。

【0010】

いくつかの態様では、V α 領域は、アミノ酸配列X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄X₁₅X₁₆X₁₇X₁₈（SEQ ID NO：251）〔配列中、X₁は、A、I、またはVであり；X₂は、M、L、V、EまたはAであり；X₃は、R、L、N、またはSであり；X₄は、E、V、P、T、F、I、RまたはAであり；X₅は、G、I、L、A、P、R、D、またはHであり；X₆は、R、T、G、S、NまたはHであり；X₇は、G、R、A、N、または不在であり；X₈は、T、G、または不在であり；X₉は、不在、AまたはGであり；X₁₀は、不在またはGであり；X₁₁は、不在またはGであり；X₁₂は、不在またはTであり；X₁₃は、F、Y、A、Sまたは不在であり；X₁₄は、G、Y、またはNであり；X₁₅は、F、G、T、N、Q、またはYであり；X₁₆は、K、P、V、NまたはAであり；X₁₇は、T、L、またはFであり；X₁₈は、I、V、T、H、またはNである〕を含有する相補性決定領域3（CDR-3）を含有し；かつ／あるいはV β 領域は、アミノ酸配列X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄X₁₅（SEQ ID NO：261）〔配列中、X₁は、AまたはSであり；X₂は、S、I、またはVであ

り；X₃は、S、T、またはVであり；X₄は、H、P、L、Y、T、D、またはQであり；X₅は、L、G、W、F、S、またはRであり；X₆は、A、G、L、S、またはTであり；X₇は、G、E、A、T、R、または不在であり；X₈は、不在またはGであり；X₉は、不在またはGであり；X₁₀は、不在、F、G、T、S、またはAであり；X₁₁は、T、N、H、A、S、またはFであり；X₁₂は、G、T、Q、D、Y、またはLであり；X₁₃は、E、P、T、GまたはWであり；X₁₄は、L、A、Q、Y、またはKであり；X₁₅は、F、H、Y、またはTである」を含有する相補性決定領域3（CDR-3）を含有する。

【0011】

任意のそのような態様のいくつかでは、V α 領域は、アミノ酸配列X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇（SEQ ID NO：243）「配列中、X₁は、T、D、N、またはVであり；X₂は、IまたはSであり；X₃は、S、D、A、P、またはMであり；X₄は、G、Q、P、または不在であり；X₅は、T、S、I、またはFであり；X₆は、D、Y、Q、T、またはSであり；X₇は、Y、G、N、またはQである」を含有する相補性決定領域1（CDR-1）；またはアミノ酸配列X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈（SEQ ID NO：247）「配列中、X₁は、G、Q、I、V、またはMであり；X₂は、L、S、Q、Y、F、T、またはGであり；X₃は、T、G、S、またはFであり；X₄は、Y、S、N、I、または不在であり；X₅は、不在またはDであり；X₆は、不在、E、Q、S、M、またはKであり；X₇は、S、Q、R、G、D、またはNであり；X₈は、N、E、M、T、またはKである」を含有する相補性決定領域2（CDR-2）を含有し；かつ／あるいはV β 領域は、アミノ酸配列X₁X₂X₃X₄X₅（SEQ ID NO：254）「配列中、X₁は、S、M、またはLであり；X₂は、G、E、D、N、またはQであり；X₃は、HまたはVであり；X₄は、V、N、E、L、またはTであり；X₅は、S、R、N、Y、A、またはMである」を含有する相補性決定領域1（CDR-1）；またはアミノ酸配列X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇（SEQ ID NO：257）「配列中、X₁は、F、Y、S、またはAであり；X₂は、Q、Y、V、またはNであり；X₃は、N、D、G、F、またはQであり；X₄は、不在またはGであり；X₅は、E、V、N、K、またはSであり；X₆は、A、K、G、またはEであり；X₇は、Q、M、T、I、またはAである」を含有する相補性決定領域2（CDR-2）を含有する。

【0012】

任意のそのような態様のいくつかでは、結合分子またはTCRもしくはその抗原結合フラグメントは、MHC分子に関連してヒトパピローマウイルス（HPV）16 E6またはE7のペプチドエピトープと結合またはそれを認識する。いくつかの局面では、結合分子またはTCRもしくはその抗原結合フラグメントは、MHC分子に関連してヒトパピローマウイルス（HPV）16 E6のペプチドエピトープと結合またはそれを認識する。

【0013】

任意のそのような態様のいくつかでは、HPV16 E6由来のペプチドエピトープは、SEQ ID NO：232～234のいずれかに示されるアミノ酸配列であるまたはそれを含有する。いくつかの態様では、HPV16 E6由来のペプチドエピトープは、E6(29-38) TIHDIILECV（SEQ ID NO：233）であるまたはそれを含有する。

【0014】

任意のそのような態様のいくつかでは、V α 領域は、アミノ酸配列X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄X₁₅X₁₆X₁₇X₁₈（SEQ ID NO：248）「配列中、X₁は、A、I、またはVであり；X₂は、M、L、またはVであり；X₃は、R、L、またはNであり；X₄は、E、V、T、P、またはFであり；X₅は、G、I、L、A、またはPであり；X₆は、R、T、G、またはSであり；X₇は、G、R、または不在であり；X₈は、T、G、または不在であり；X₉は、不在またはAであり；X₁₀は、不在またはGであり；X₁₁は、不在またはGであり；X₁₂は、不在またはTであり；X₁₃は、不在またはSであり；X₁₄は、G、Y、またはNであり；X₁₅は、F、G、またはTであり；X₁₆は、KまたはPであり；X₁₇は、TまたはLであり；X₁₈は、I、VまたはTである」を含有する相補性決定領域3（CDR-3）を含有し；かつ／あるいはV β 領域は、アミノ酸配列ASSX₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃（SEQ ID NO：258）「配列中、X₄は、H、P、L、またはYであり；X₅は、L、G、W、F、またはSであり；X₆は、A、G、またはLであり；X₇は、G、E、A、T、または不在であり；X₈は、F、G、T、またはSであり；X₉は、T、N、H、またはAであり；X₁₀は、G、T、Q、D、またはYであり；X₁₁は、E、P、T、またはGであり；X₁₂は、L、A、Q、また

はYであり；X₁₃は、F、H、Y、またはTである」を含有する相補性決定領域3（CDR-3）を含有する。

【0015】

任意のそのような態様のいくつかでは、V α 領域は、アミノ酸配列X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇（SEQ ID NO：240）「配列中、X₁は、T、D、またはNであり；X₂は、IまたはSであり；X₃は、S、D、またはAであり；X₄は、G、Q、P、または不在であり；X₅は、T、S、またはIであり；X₆は、D、Y、またはQであり；X₇は、Y、G、N、またはQである」を含有する相補性決定領域1（CDR-1）；またはアミノ酸配列X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈（SEQ ID NO：244）「配列中、X₁は、G、Q、I、またはVであり；X₂は、L、S、Q、またはYであり；X₃は、T、G、またはSであり；X₄は、Y、S、または不在であり；X₅は、不在またはDであり；X₆は、不在、E、Q、またはSであり；X₇は、S、Q、R、またはGであり；X₈は、NまたはEである」を含有する相補性決定領域2（CDR-2）を含有し；かつ／あるいはV β 領域は、アミノ酸配列X₁X₂HX₄X₅（SEQ ID NO：252）「配列中、X₁は、SまたはMであり；X₂は、G、E、D、またはNであり；X₄は、V、N、またはEであり；X₅は、S、R、N、またはYである」を含有する相補性決定領域1（CDR-1）；またはアミノ酸配列X₁X₂X₃X₄X₅X₆（SEQ ID NO：255）「配列中、X₁は、FまたはSであり；X₂は、Q、Y、またはVであり；X₃は、N、D、またはGであり；X₄は、EまたはVであり；X₅は、A、K、またはGであり；X₆は、Q、M、またはTである」を含有する相補性決定領域2（CDR-2）を含有する。

【0016】

任意のそのような態様のいくつかでは、V α 領域は、SEQ ID NO：138、144、147、163、167、173、304、308、478、493、505、511、523、539、555、572、588、600、612、624、638、650、662、もしくは679のいずれかに示されるアミノ酸配列を含有する相補性決定領域3（CDR-3）、またはSEQ ID NO：111、113、115、121、123、125、297、299、477、492、504、510、522、536、554、569、587、599、611、623、637、649、661、もしくは676のいずれかに示されるアミノ酸配列内に含有されるCDR3を含有し；かつ／あるいはV β 領域は、SEQ ID NO：141、146、150、164、170、174、305、309、486、499、517、531、548、563、581、594、606、618、630、644、656、670、もしくは686のいずれかに示されるアミノ酸配列を含有する相補性決定領域3（CDR-3）、またはSEQ ID NO：112、114、116、122、124、126、298、300、483、498、498、516、530、545、560、578、593、605、617、629、643、655、667、もしくは685のいずれかに示されるアミノ酸配列内に含有されるCDR3を含有する。いくつかの局面では、V α 領域は、SEQ ID NO：136、142、161、165、171、302、306、537、570、もしくは677のいずれかに示されるアミノ酸配列を含有する相補性決定領域1（CDR-1）、またはSEQ ID NO：111、113、115、121、123、125、297、299、477、492、504、510、522、536、554、569、587、599、611、623、637、649、661、もしくは676のいずれかに示されるアミノ酸配列内に含有されるCDR-1；および／あるいはSEQ ID NO：137、143、162、166、172、303、307、538、571、もしくは678のいずれかに示されるアミノ酸配列を含有する相補性決定領域2（CDR-2）、またはSEQ ID NO：111、113、115、121、123、125、297、299、477、492、504、510、522、536、554、569、587、599、611、623、637、649、661、もしくは676のいずれかに示されるアミノ酸配列内に含有されるCDR-2をさらに含有する。

【0017】

任意のそのような態様のいくつかでは、V β 領域は、SEQ ID NO：139、145、148、168、484、546、561、579、もしくは668のいずれかに示されるアミノ酸配列を含有する相補性決定領域1（CDR-1）、またはSEQ ID NO：112、114、116、122、124、126、298、300、483、498、498、516、530、545、560、578、593、605、617、629、643、655、667、もしくは685のいずれかに示されるアミノ酸配列内に含有されるCDR-1；および／あるいはSEQ ID NO：140、149、169、485、547、562、580、もしくは669のいずれかに示されるアミノ酸配列を含有する相補性決定領域2（CDR-2）、またはSEQ ID NO：112、114、116、122、124、126、298、300、483、498、498、516、530、545、560、578、593、605、617、629、643、655、667、もしくは685のいずれかに示されるアミノ酸配列内に含有されるCDR-2を含有す

る。

【0018】

任意のそのような態様のいくつかでは、V α 領域は、SEQ ID NO:136、142、161、165、171、302、306、537、570、もしくは677のいずれかに示されるアミノ酸配列を含有する相補性決定領域1 (CDR-1) ; SEQ ID NO:137、143、162、166、172、303、307、538、571、もしくは678のいずれかに示されるアミノ酸配列を含有する相補性決定領域2 (CDR-2) ; および／またはSEQ ID NO:138、144、147、163、167、173、304、308、478、493、505、511、523、539、555、572、588、600、612、624、638、650、662、679のいずれかに示されるアミノ酸配列を含有する相補性決定領域3 (CDR-3) を含有し ; かつ／あるいはV β 領域は、SEQ ID NO:139、145、148、168、484、546、561、579、もしくは668のいずれかに示されるアミノ酸配列を含有する相補性決定領域1 (CDR-1) ; SEQ ID NO:140、149もしくは169のいずれかに示されるアミノ酸配列を含有する相補性決定領域2 (CDR-2) ; および／またはSEQ ID NO:141、146、150、164、170、174、305、309、486、499、517、531、548、563、581、594、606、618、630、644、656、670、もしくは686のいずれかに示されるアミノ酸配列を含有する相補性決定領域3 (CDR-3) を含有する。

10

【0019】

任意のそのような態様のいくつかでは、V α 領域は、SEQ ID NO:136、137、および138のアミノ酸配列をそれぞれ含有するCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有し、V β 領域は、SEQ ID NO:139、140、および141のアミノ酸配列をそれぞれ含有するCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有する ; V α 領域は、SEQ ID NO:142、143、および144のアミノ酸配列をそれぞれ含有するCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有し、V β 領域は、SEQ ID NO:145、140、および146のアミノ酸配列をそれぞれ含有するCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有する ; V α 領域は、SEQ ID NO:136、137、および147のアミノ酸配列をそれぞれ含有するCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有し、V β 領域は、SEQ ID NO:148、149、および150のアミノ酸配列をそれぞれ含有するCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有する ; V α 領域は、SEQ ID NO:161、162、および163のアミノ酸配列をそれぞれ含有するCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有し、V β 領域は、SEQ ID NO:148、149、および164のアミノ酸配列をそれぞれ含有するCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有する ; V α 領域は、SEQ ID NO:165、166、および167のアミノ酸配列をそれぞれ含有するCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有し、V β 領域は、SEQ ID NO:168、169、および170のアミノ酸配列をそれぞれ含有するCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有する ; V α 領域は、SEQ ID NO:171、172、および173のアミノ酸配列をそれぞれ含有するCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有し、V β 領域は、SEQ ID NO:148、149、および174のアミノ酸配列をそれぞれ含有するCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有する ; V α 領域は、SEQ ID NO:302、303、および304のアミノ酸配列をそれぞれ含有するCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有し、V β 領域は、SEQ ID NO:139、140、および305のアミノ酸配列をそれぞれ含有するCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有する ; またはV α 領域は、SEQ ID NO:306、307、および308のアミノ酸配列をそれぞれ含有するCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有し、V β 領域は、SEQ ID NO:148、149、および309のアミノ酸配列をそれぞれ含有するCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有する。

20

30

【0020】

任意のそのような態様のいくつかでは、V α 領域は、SEQ ID NO:111、113、115、121、123、125、297、299、477、492、504、510、522、536、554、569、587、599、611、623、637、649、661、もしくは676のいずれかに示されるV α 領域アミノ酸配列内に含有される相補性決定領域1 (CDR-1) 、CDR-2、およびCDR-3アミノ酸配列をそれぞれ含有するCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有し ; かつ／またはV β 領域は、SEQ ID NO:112、114、116、122、124、126、298、300、483、498、498、516、530、545、560、578、593、605、617、629、643、655、667、もしくは685のいずれかに示されるV β 領域アミノ酸配列内に含有される相補性決定領域1 (CDR-1) 、CDR-2、およびCDR-3アミノ酸配列をそれぞれ含有するCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有する。

40

【0021】

50

任意のそのような態様のいくつかでは、V α およびV β 領域は、SEQ ID NO: 111および112のアミノ酸配列をそれぞれ含む；V α およびV β 領域は、SEQ ID NO: 113および114のアミノ酸配列をそれぞれ含む；V α およびV β 領域は、SEQ ID NO: 115および116のアミノ酸配列をそれぞれ含む；V α およびV β 領域は、SEQ ID NO: 121および122のアミノ酸配列をそれぞれ含む；V α およびV β 領域は、SEQ ID NO: 123および124のアミノ酸配列をそれぞれ含む；V α およびV β 領域は、SEQ ID NO: 125および126のアミノ酸配列をそれぞれ含む；V α およびV β 領域は、SEQ ID NO: 297および298のアミノ酸配列をそれぞれ含む；V α およびV β 領域は、SEQ ID NO: 299および300のアミノ酸配列をそれぞれ含む。

【0022】

任意のそのような態様のいくつかでは、結合分子またはTCRもしくはその抗原結合フラグメントは、MHC分子に関連してヒトパピローマウイルス（HPV）16 E7のペプチドエピトープと結合またはそれを認識する。

10

【0023】

本明細書において、可変 α （V α ）領域を含有するアルファ鎖および可変ベータ（V β ）領域を含有するベータ鎖を含有するT細胞受容体（TCR）またはその抗原結合フラグメントが提供され、その際、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、MHC分子に関連してヒトパピローマウイルス（HPV）16 E7のペプチドエピトープと結合またはそれを認識する。いくつかの態様では、HPV16 E7由来のペプチドエピトープは、SEQ ID NO: 235～239のいずれかに示されるアミノ酸配列であるまたはそれを含有する。いくつかの局面では、HPV16 E7由来のペプチドエピトープは、E7(11-19) YMLDLQPET（SEQ ID NO: 236）であるまたはそれを含有する。

20

【0024】

任意のそのような態様のいくつかでは、V α 領域は、アミノ酸配列X₁X₂SX₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁（SEQ ID NO: 249）〔配列中、X₁は、AまたはVであり；X₂は、EまたはVであり；X₄は、IまたはRであり；X₅は、RまたはDであり；X₆は、GまたはNであり；X₇は、FまたはYであり；X₈は、NまたはQであり；X₉は、VまたはNであり；X₁₀は、LまたはFであり；X₁₁は、HまたはVである〕を含有する相補性決定領域3（CDR-3）を含有し；かつ／またはV β 領域は、アミノ酸配列AX₂TX₄RX₆X₇YX₉X₁₀X₁₁（SEQ ID NO: 259）〔配列中、X₂は、SまたはIであり；X₄は、TまたはDであり；X₆は、SまたはTであり；X₇は、SまたはNであり；X₉は、EまたはGであり；X₁₀は、QまたはYであり；X₁₁は、YまたはTである〕を含有する相補性決定領域3（CDR-3）を含有する。

30

【0025】

任意のそのような態様のいくつかでは、V α 領域は、アミノ酸配列X₁SX₃X₄X₅X₆（SEQ ID NO: 241）〔配列中、X₁は、DまたはVであり；X₃は、SまたはPであり；X₄は、SまたはFであり；X₅は、TまたはSであり；X₆は、YまたはNである〕を含有する相補性決定領域1（CDR-1）；またはアミノ酸配列X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇（SEQ ID NO: 245）〔配列中、X₁は、IまたはMであり；X₂は、FまたはTであり；X₃は、SまたはFであり；X₄は、NまたはSであり；X₅は、MまたはEであり；X₆は、DまたはNであり；X₇は、MまたはTである〕を含有する相補性決定領域2（CDR-2）を含有し；かつ／あるいはV β 領域は、SEQ ID NO: 154に示されるアミノ酸配列を含有する相補性決定領域1（CDR-1）；またはSEQ ID NO: 155に示されるアミノ酸配列を含有する相補性決定領域2（CDR-2）を含有する。

40

【0026】

任意のそのような態様のいくつかでは、V α 領域は、SEQ ID NO: 153、159、301、694、712、729、744、762、776、788、802、818、832、846、858、870、882、896、911、926、940、952、964、976、988、もしくは1002のいずれかに示されるアミノ酸配列を含有する相補性決定領域3（CDR-3）、またはSEQ ID NO: 117、119、もしくは295のいずれかに示されるアミノ酸配列内に含有されるCDR3を含有し；かつ／あるいはV β 領域は、SEQ ID NO: 156、160、703、721、736、753、769、782、794、809、825、840、852、864、876、888、902、919、932、946、958、970、982、994、もしくは1010のいずれかに示されるアミノ酸配列を含有する相補性決定領域3（CDR-3）、またはSEQ ID NO: 118、120、296、700、718

50

、735、750、768、781、793、808、824、839、851、863、875、887、901、917、931、945、957、969、981、993、もしくは1008のいずれかに示されるアミノ酸配列内に含有されるCDR3を含有する。いくつかの態様では、V α 領域は、SEQ ID NO：151、157、692、710、727、742、760、800、816、909、938、もしくは1000のいずれかに示されるアミノ酸配列を含有する相補性決定領域1（CDR-1）；および／またはSEQ ID NO：152、158、693、711、728、743、761、801、817、831、833、910、939、もしくは1001のいずれかに示されるアミノ酸配列を含有する相補性決定領域2（CDR-2）をさらに含有する。

【0027】

任意のそのような態様のいくつかでは、V β 領域は、SEQ ID NO：154に示されるアミノ酸配列を含有する相補性決定領域1（CDR-1）；および／またはSEQ ID NO：155に示されるアミノ酸配列を含有する相補性決定領域2（CDR-2）を含有する。

10

【0028】

任意のそのような態様のいくつかでは、V α 領域は、SEQ ID NO：151、152、および153のアミノ酸配列をそれぞれ含有するCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有し、V β 領域は、SEQ ID NO：154、155、および156のアミノ酸配列をそれぞれ含有するCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有する；V α 領域は、SEQ ID NO：157、158、および159のアミノ酸配列をそれぞれ含有するCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有し、V β 領域は、SEQ ID NO：154、155、および160のアミノ酸配列をそれぞれ含有するCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有する；またはV α 領域は、SEQ ID NO：151、152、および301のアミノ酸配列をそれぞれ含有するCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有し、V β 領域は、SEQ ID NO：154、155、および156のアミノ酸配列をそれぞれ含有するCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有する。

20

【0029】

任意のそのような態様のいくつかでは、V α 領域は、SEQ ID NO：117、119、もしくは295のいずれかに示されるV α 領域アミノ酸配列内に含有される相補性決定領域1（CDR-1）、CDR-2、およびCDR-3アミノ酸配列をそれぞれ含有するCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有し；かつ／またはV β 領域は、SEQ ID NO：118、120、296、700、718、735、750、768、781、793、808、824、839、851、863、875、887、901、917、931、945、957、969、981、993、もしくは1008のいずれかに示されるV β 領域アミノ酸配列内に含有される相補性決定領域1（CDR-1）、CDR-2、およびCDR-3アミノ酸配列をそれぞれ含有するCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有する。

30

【0030】

任意のそのような態様のいくつかでは、V α およびV β 領域は、SEQ ID NO：117、および118または296のいずれかのアミノ酸配列をそれぞれ含む；V α およびV β 領域は、SEQ ID NO：119および120のアミノ酸配列をそれぞれ含む；またはV α およびV β 領域は、SEQ ID NO：295、および118もしくは296のいずれかのアミノ酸配列をそれぞれ含む。

【0031】

任意のそのような態様のいくつかでは、HPV16 E7由来のペプチドエピトープは、E7(86-93) TLGIVCPI（SEQ ID NO:235）であるまたはそれを含有する。

【0032】

任意のそのような態様のいくつかでは、V α 領域は、SEQ ID NO：175に示されるアミノ酸配列を含有する相補性決定領域3（CDR-3）を含有し；かつ／またはV β 領域は、SEQ ID NO：178のいずれかに示されるアミノ酸配列を含有する相補性決定領域3（CDR-3）を含有する。いくつかの態様では、V α 領域は、SEQ ID NO：142に示されるアミノ酸配列を含有する相補性決定領域1（CDR-1）；および／またはSEQ ID NO：143に示されるアミノ酸配列を含有する相補性決定領域2（CDR-2）を含有する。

40

【0033】

いくつかの態様では、V β 領域は、SEQ ID NO：176に示されるアミノ酸配列を含有する相補性決定領域1（CDR-1）；および／またはSEQ ID NO：177に示されるアミノ酸配列を含有する相補性決定領域2（CDR-2）を含有し、V α 領域は、SEQ ID NO：142、143、および175のアミノ酸配列をそれぞれ含有するCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有し、V β 領域は、S

50

SEQ ID NO: 176、177、および178のアミノ酸配列をそれぞれ含有するCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有する。

【0034】

任意のそのような態様のいくつかでは、V α 領域は、SEQ ID NO: 127に示されるV α 領域アミノ酸配列内に含有される相補性決定領域1 (CDR-1)、CDR-2、およびCDR-3アミノ酸配列をそれぞれ含有するCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有し；かつ／またはV β 領域は、SEQ ID NO: 128に示されるV β 領域アミノ酸配列内に含有される相補性決定領域1 (CDR-1)、CDR-2、およびCDR-3アミノ酸配列をそれぞれ含有するCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有する。

【0035】

任意のそのような態様のいくつかでは、V α およびV β 領域は、SEQ ID NO: 127および128のアミノ酸配列をそれぞれ含有する。

【0036】

任意のそのような態様のいくつかでは、アルファ鎖は、アルファ定常 (C α) 領域をさらに含有し、かつ／またはベータ鎖は、ベータ定常 (C β) 領域をさらに含有する。いくつかの局面では、C α およびC β 領域は、マウス定常領域である。いくつかの態様では、C α 領域は、SEQ ID NO: 262に示されるアミノ酸配列、もしくはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含有し；かつ／またはC β 領域は、SEQ ID NO: 263に示されるアミノ酸配列、もしくはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含有する。場合によっては、C α およびC β 領域は、ヒト定常領域である。

【0037】

任意のそのような態様のいくつかでは、C α 領域は、SEQ ID NO: 212、213、215、217、218、220、もしくは524のいずれかに示されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含有し；かつ／あるいはC β 領域は、SEQ ID NO: 214、216、631、もしくは889のいずれかに示されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含有する。

【0038】

任意のそのような態様のいくつかでは、 α 鎖および／または β 鎖中に1つまたは複数の修飾を含有することにより、TCRまたはその抗原結合フラグメントが細胞において発現されたときに、TCR α 鎖および β 鎖と内因性TCR α 鎖および β 鎖との間の誤対合の頻度が減少する、TCR α 鎖および β 鎖の発現が増加する、ならびに／またはTCR α 鎖および β 鎖の安定性が増加する、TCRまたはその抗原結合フラグメント。いくつかの態様では、1つまたは複数の修飾は、C α 領域および／またはC β 領域における1つまたは複数のアミノ酸の置換、欠失、または挿入である。いくつかの局面では、1つまたは複数の修飾は、アルファ鎖とベータ鎖との間に1つまたは複数の非天然ジスルフィド架橋を形成可能な1つまたは複数のシステイン残基を導入するための置換を含有する。

【0039】

任意のそのような態様のいくつかでは、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、SEQ ID NO: 212、213、215、217、218、220、もしくは524に示される番号付けで48位に対応する位置にシステインを含有するC α 領域、および／またはSEQ ID NO: 214、216、631、もしくは889に示される番号付けで57位に対応する位置にシステインを含有するC β 領域を含有する。いくつかの態様では、C α 領域は、SEQ ID NO: 196、198、200、201、203、もしくは525のいずれかに示されるアミノ酸配列、またはベータ鎖と非天然ジスルフィド結合を形成可能な1つもしくは複数のシステイン残基を含有する、それと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含有し；かつ／あるいはC β 領域は、SEQ ID NO: 197、199、632、もしくは890のいずれかに示されるアミノ酸配列、またはアルファ鎖と非天然ジスルフィド結合を形成可能な1つもしくは複数のシステイン残基を含有する、それと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含有する。

【0040】

任意のそのような態様のいくつかでは、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、コード

ン最適化されたヌクレオチド配列によってコードされる。

【0041】

任意のそのような態様のいくつかでは、a) アルファ鎖は、SEQ ID NO: 18、28、38、68、78、88、287、291、473、488、500、506、518、532、550、565、583、595、607、619、633、645、657、もしくは672のいずれかに示されるアミノ酸配列、それと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列；またはSEQ ID NO: 20、30、40、70、80、90、100、202、219、389、430、1019、1021、1023、1025、1027、1029、1031、1033、1035、1037、1039、1041、1043、1045のいずれかに示されるヌクレオチド配列またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含有し；かつ／あるいはベータ鎖は、SEQ ID NO: 22、32、42、72、82、92、289、293、479、494、512、526、541、556、574、589、601、613、625、639、651、663、もしくは681のいずれかに示されるアミノ酸配列、それと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列；またはSEQ ID NO: 16、17、24、34、44、74、84、94、104、390、431、1020、1022、1024、1026、1028、1030、1032、1034、1036、1038、1040、1042、1044、1046のいずれかに示されるヌクレオチド配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含有する；あるいはb) アルファおよびベータ鎖は、SEQ ID NO: 18および22のアミノ酸配列をそれぞれ含有する；アルファおよびベータ鎖は、SEQ ID NO: 28および32のアミノ酸配列をそれぞれ含有する；アルファおよびベータ鎖は、SEQ ID NO: 38および42のアミノ酸配列をそれぞれ含有する；アルファおよびベータ鎖は、SEQ ID NO: 68および72のアミノ酸配列をそれぞれ含有する；アルファおよびベータ鎖は、SEQ ID NO: 78および82のアミノ酸配列をそれぞれ含有する；アルファおよびベータ鎖は、SEQ ID NO: 88および92のアミノ酸配列をそれぞれ含有する、アルファおよびベータ鎖は、SEQ ID NO: 287および289のアミノ酸配列をそれぞれ含有する、またはアルファおよびベータ鎖は、SEQ ID NO: 291および293のアミノ酸配列をそれぞれ含有する。

【0042】

任意のそのような態様のいくつかでは、a) アルファ鎖は、SEQ ID NO: 19、29、39、69、89、288、292、474、489、501、507、519、533、551、566、584、596、608、620、634、646、658、もしくは673のいずれかに示されるアミノ酸配列、ベータ鎖と非天然ジスルフィド結合を形成可能な1つもしくは複数のシステイン残基を含有する、それと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列；またはSEQ ID NO: 10、11、21、31、41、71、81、91、101、1097、1099、1101、1103、1105、1107、1109、1111、1113、1115、1117、1119、1121、1123、1125、1127のいずれかに示されるヌクレオチド配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有し、ベータ鎖と非天然ジスルフィド結合を形成可能な1つもしくは複数のシステイン残基を含有するアルファ鎖をコードするヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含有し；かつ／あるいはベータ鎖は、SEQ ID NO: 23、33、43、73、83、93、290、294、480、495、513、527、542、557、575、590、602、614、626、640、652、664、もしくは682のいずれかに示されるアミノ酸配列、アルファ鎖と非天然ジスルフィド結合を形成可能な1つもしくは複数のシステイン残基を含有する、それと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列；またはSEQ ID NO: 7、8、25、35、45、75、85、95、105、1098、1100、1102、1104、1106、1108、1110、1112、1114、1116、1118、1120、1122、1124、1126、1128のいずれかに示されるヌクレオチド配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有し、アルファ鎖と非天然ジスルフィド結合を形成可能な1つもしくは複数のシステイン残基を含有するベータ鎖をコードするヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含有する；あるいはb) アルファおよびベータ鎖は、SEQ ID NO: 19および23のアミノ酸配列をそれぞれ含有する；アルファおよびベータ鎖は、SEQ ID NO: 29および33のアミノ酸配列をそれぞれ含有する；アルファおよびベータ鎖は、SEQ ID NO: 39および43のアミノ酸配列をそれぞれ含有する；アルファおよびベータ鎖は、SEQ ID NO: 69および73のアミノ酸配列をそれぞれ含有する；アルファおよびベータ鎖は、SEQ ID NO: 79および83のアミノ酸配列をそれぞれ含有する；アルファ

およびベータ鎖は、SEQ ID NO：89および93のアミノ酸配列をそれぞれ含有する、アルファおよびベータ鎖は、SEQ ID NO：288および290のアミノ酸配列を含有する、またはアルファおよびベータ鎖は、SEQ ID NO：292および294のアミノ酸配列を含有する。

【0043】

任意のそのような態様のいくつかでは、a) アルファ鎖は、SEQ ID NO：48、58、283、687、705、722、737、755、771、783、795、811、826、841、853、865、877、891、904、921、933、947、959、971、983、もしくは995に示されるアミノ酸配列、それと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列；またはSEQ ID NO：50、60、183、1049、1051、1055、1057、1059、1061、1063、1065、1067、1069、1071、1073、1075、1077、1079、1081、1083、1085、1087、1089、1091、1093、1095、1225、1226のいずれかに示されるヌクレオチド配列、もしくはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含有し；かつ／あるいはベータ鎖は、SEQ ID NO：52、62、285、696、714、731、746、764、777、789、804、820、835、847、859、871、883、897、913、927、941、953、965、977、989、もしくは1004に示されるアミノ酸配列、それと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列；またはSEQ ID NO：55、64、108、1050、1052、1056、1058、1060、1062、1064、1066、1068、1070、1072、1074、1076、1078、1080、1082、1084、1086、1088、1090、1092、1094、1224、1227、1228に示されるヌクレオチド配列、もしくはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含有する；あるいはb) アルファおよびベータ鎖は、SEQ ID NO：48、および52または285のいずれかのアミノ酸配列をそれぞれ含有する；アルファおよびベータ鎖は、SEQ ID NO：58および62のアミノ酸配列をそれぞれ含有する；またはアルファおよびベータ鎖は、SEQ ID NO：283、および52または285のいずれかのアミノ酸配列をそれぞれ含有する。

【0044】

任意のそのような態様のいくつかでは、a) アルファ鎖は、SEQ ID NO：49、59、284、688、706、723、738、756、772、784、796、812、827、842、854、866、878、892、905、922、934、948、960、972、984、もしくは996に示されるアミノ酸配列、ベータ鎖と非天然ジスルフィド結合を形成可能な1つもしくは複数のシステイン残基を含有する、それと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列；またはSEQ ID NO：12、51、61、1129、1131、1133、1135、1137、1139、1141、1143、1145、1147、1149、1151、1153、1155、1157、1159、1161、1163、1165、1167、1169、1171、1173、1175、1177のいずれかに示されるヌクレオチド配列、もしくはそれと少なくとも90%の配列同一性を有し、ベータ鎖と非天然ジスルフィド結合を形成可能な1つもしくは複数のシステイン残基を含有するアルファ鎖をコードするヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含有し；かつ／あるいはベータ鎖は、SEQ ID NO：53、63、286、697、715、732、747、765、778、790、805、821、836、848、860、872、884、898、914、928、942、954、966、978、990、もしくは1005に示されるアミノ酸配列、アルファ鎖と非天然ジスルフィド結合を形成可能な1つもしくは複数のシステイン残基を含有する、それと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列；またはSEQ ID NO：9、54、65、1130、1132、1134、1136、1138、1140、1142、1144、1146、1148、1150、1152、1154、1156、1158、1160、1162、1164、1166、1168、1170、1172、1174、1176、1178に示されるヌクレオチド配列、もしくはそれと少なくとも90%の配列同一性を有し、アルファ鎖と非天然ジスルフィド結合を形成可能な1つもしくは複数のシステイン残基を含有するベータ鎖をコードするヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含有する；あるいはb) アルファおよびベータ鎖は、SEQ ID NO：49および53のアミノ酸配列をそれぞれ含有する；アルファおよびベータ鎖は、SEQ ID NO：59および63のアミノ酸配列をそれぞれ含有する；またはアルファおよびベータ鎖は、SEQ ID NO：284および286のアミノ酸配列をそれぞれ含有する。

【0045】

任意のそのような態様のいくつかでは、a) アルファ鎖は、SEQ ID NO：98に示されるアミノ酸配列、それと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列；またはSEQ ID N

0：100に示されるヌクレオチド配列、もしくはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含有し；かつ／あるいはベータ鎖は、SEQ ID NO：102に示されるアミノ酸配列、それと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列；またはSEQ ID NO：104に示されるヌクレオチド配列、もしくはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含有する；あるいはb) アルファおよびベータ鎖は、SEQ ID NO：98および102のアミノ酸配列をそれぞれ含有する。

【0046】

任意のそのような態様のいくつかでは、a) アルファ鎖は、SEQ ID NO：99に示されるアミノ酸配列、ベータ鎖と非天然ジスルフィド結合を形成可能な1つもしくは複数のシステイン残基を含有する、それと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列；またはSEQ ID NO：101に示されるヌクレオチド配列、もしくはそれと少なくとも90%の配列同一性を有し、ベータ鎖と非天然ジスルフィド結合を形成可能な1つもしくは複数のシステイン残基を含有するアルファ鎖をコードするヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含有し；かつ／あるいはベータ鎖は、SEQ ID NO：103に示されるアミノ酸配列、アルファ鎖と非天然ジスルフィド結合を形成可能な1つもしくは複数のシステイン残基を含有する、それと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列；またはSEQ ID NO：105に示されるヌクレオチド配列、もしくはそれと少なくとも90%の配列同一性を有し、アルファ鎖と非天然ジスルフィド結合を形成可能な1つもしくは複数のシステイン残基を含有するベータ鎖をコードするヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含有する；あるいはb) アルファおよびベータ鎖は、SEQ ID NO：99および103のアミノ酸配列をそれぞれ含有する。

【0047】

任意のそのような態様のいくつかでは、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、シグナルペプチドをさらに含有する。いくつかの態様では、シグナルペプチドは、SEQ ID NO：181、184、187、189、190、192、193、310、311、182、185、186、188、191、194、487、540、549、564、573、582、671、680、695、704、713、730、745、754、763、770、803、810、819、834、903、912、920、1003、または1011のいずれかに示されるアミノ酸配列を含有する。

【0048】

任意のそのような態様のいくつかでは、結合分子またはTCRもしくはその抗原結合フラグメントは、単離または精製または組換えされている。任意のそのような態様のいくつかでは、結合分子またはTCRもしくはその抗原結合フラグメントは、ヒト結合分子またはヒトTCRもしくはその抗原結合フラグメントである。

【0049】

任意のそのような態様のいくつかでは、結合分子またはTCRもしくはその抗原結合フラグメントは、モノクローナルである。任意のそのような態様のいくつかでは、結合分子またはTCRもしくはその抗原結合フラグメントは、単鎖である。任意のそのような態様のいくつかでは、結合分子またはTCRもしくはその抗原結合フラグメントは、2つの鎖を含有する。

【0050】

任意のそのような態様のいくつかでは、抗原特異性は、少なくとも部分的にCD8非依存性である。任意のそのような態様のいくつかでは、MHC分子は、HLA-A2分子である。

【0051】

本明細書において、上記態様のいずれか1つに記載の結合分子またはTCRもしくはその抗原結合フラグメントをコードする核酸分子が提供される。いくつかの態様では、アルファ鎖をコードするヌクレオチド配列および／またはベータ鎖をコードするヌクレオチド配列を含有する核酸分子であって、アルファ鎖をコードするヌクレオチド配列が、SEQ ID NO：20の残基61～816、SEQ ID NO：30の残基58～804、SEQ ID NO：40の残基61～825、SEQ ID NO：50の残基64～813、SEQ ID NO：60の残基64～816、SEQ ID NO：70の残基58～807、S

EQ ID NO：80の残基61～825、SEQ ID NO：90の残基67～831、およびSEQ ID NO：100の残基58～801からなる群より選択される配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有する配列を含有し；かつ／あるいはベータ鎖をコードするヌクレオチド配列が、SEQ ID NO：17の残基58～936、SEQ ID NO：16の残基58～930、SEQ ID NO：24の残基58～939、SEQ ID NO：34もしくは44の残基64～930、SEQ ID NO：55の残基58～933、SEQ ID NO：64の残基58～927、SEQ ID NO：74の残基64～936、SEQ ID NO：84の残基58～933、SEQ ID NO：94の残基63～930、SEQ ID NO：104の残基46～936、およびSEQ ID NO：108の残基58～933からなる群より選択される配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有する配列を含有する、核酸分子。場合によっては、ヌクレオチド配列は、コドン最適化されている。

10

【0052】

任意のそのような態様のいくつかでは、アルファ鎖をコードするヌクレオチド配列および／またはベータ鎖をコードするヌクレオチド配列を含有する核酸分子であって、アルファ鎖をコードするヌクレオチド配列が、SEQ ID NO：10の残基67～825、SEQ ID NO：11の残基58～813、SEQ ID NO：12の残基64～822、SEQ ID NO：21の残基61～825、SEQ ID NO：31の残基58～813、SEQ ID NO：41の残基61～834、SEQ ID NO：51の残基63～822、SEQ ID NO：61の残基64～825、SEQ ID NO：71の残基58～816、SEQ ID NO：81の残基61～834、SEQ ID NO：91の残基67～840、およびSEQ ID NO：101の残基58～810からなる群より選択される配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有する配列を含有し；かつ／あるいはベータ鎖をコードするヌクレオチド配列が、SEQ ID NO：25の残基58～939、SEQ ID NO：35、45、もしくは95の残基64～930、SEQ ID NO：54もしくは85の残基58～933、SEQ ID NO：65の残基58～927、SEQ ID NO：75の残基64～936、およびSEQ ID NO：105の残基46～936からなる群より選択される配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有する配列を含有する、核酸分子。

20

【0053】

任意のそのような態様のいくつかでは、アルファ鎖をコードするヌクレオチド配列およびベータ鎖をコードするヌクレオチド配列は、配列内リボソーム進入部位（IRES）またはリボソームスキッピングを引き起こすペプチド配列をコードするヌクレオチド配列によって隔てられている。いくつかの局面では、アルファ鎖をコードするヌクレオチド配列およびベータ鎖をコードするヌクレオチド配列は、リボソームスキッピングを引き起こすペプチド配列によって隔てられている。いくつかの態様では、リボソームスキッピングを引き起こすペプチドは、P2AもしくはT2Aペプチドであり、かつ／またはSEQ ID NO：204もしくは211に示されるアミノ酸配列を含有する。

30

【0054】

任意のそのような態様のいくつかでは、本明細書において、SEQ ID NO：13、14、15、26、36、46、56、66、76、86、96、106、もしくは432～472のいずれかに示されるヌクレオチド配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するヌクレオチド配列を含有する核酸が提供される。任意のそのような態様のいくつかでは、核酸は、合成核酸である。任意のそのような態様のいくつかでは、核酸は、cDNAである。

【0055】

本明細書において、上記態様のいずれか1つに記載の核酸を含有するベクターが提供される。場合によっては、ベクターは、発現ベクターである。いくつかの態様では、ベクターは、ウイルスベクターである。いくつかの態様では、ウイルスベクターは、レトロウイルスベクターである。いくつかの態様では、ウイルスベクターは、レンチウイルスベクターである。いくつかの局面では、レンチウイルスベクターは、HIV-1由来である。

40

【0056】

本明細書において、上記態様のいずれか1つに記載のベクターを含有する操作された細胞が提供される。本明細書において、上記態様のいずれか1つに記載の結合分子またはTCRもしくはその抗原結合フラグメントを含有する操作された細胞が提供される。いくつかの態様では、結合分子またはTCRもしくはその抗原結合フラグメントは、細胞とは異種であ

50

る。

【0057】

本明細書において、MHC分子に関連してヒトパピローマウイルス（HPV）16 E6のペプチドエピトープと結合またはそれを認識する異種TCRまたはその抗原結合フラグメントを含有する操作された細胞が提供され、その際、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、アミノ酸配列TIHDIILECV（SEQ ID NO：233）を含有するエピトープE6(29-38)と、結合またはそれを認識しない。いくつかの局面では、MHC分子に関連してヒトパピローマウイルス（HPV）16 E6のペプチドエピトープと結合またはそれを認識するTCRまたはその抗原結合フラグメントは、SEQ ID NO：232またはSEQ ID NO：234に示される配列であるまたはそれを含有する。

10

【0058】

本明細書において、MHC分子に関連してヒトパピローマウイルス（HPV）16 E7のペプチドエピトープと結合またはそれを認識する異種TCRまたはその抗原結合フラグメントを含有する操作された細胞が提供される。いくつかの態様では、HPV16 E7由来のペプチドは、SEQ ID NO：235～239のいずれかに示される配列であるまたはそれを含有する。いくつかの局面では、HPV16 E7由来のペプチドは、SEQ ID NO：236に示される配列であるまたはそれを含有する。

【0059】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、上記態様のいずれか1つに記載のTCRまたはその抗原結合フラグメントである。いくつかの局面では、HPV16 E7由来のペプチドは、SEQ ID NO:235に示される配列であるまたはそれを含有する。いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、上記態様のいずれか1つに記載のTCRまたはその抗原結合フラグメントである。

20

【0060】

任意のそのような態様のいくつかでは、操作された細胞はT細胞である。いくつかの態様では、T細胞はCD8+である。いくつかの局面では、T細胞はCD4+である。

【0061】

いくつかの態様では、操作された細胞は細胞株である。いくつかの態様では、操作された細胞は、対象から得られた初代細胞である。いくつかの態様では、対象は、哺乳動物対象である。いくつかの態様では、対象は、ヒトである。

30

【0062】

いくつかの態様では、提供される操作された細胞は、T細胞受容体アルファ定常部（TRAC）遺伝子および／またはT細胞受容体ベータ定常部（TRBC）遺伝子の遺伝子破壊を含有する。いくつかの態様では、TRBC遺伝子は、T細胞受容体ベータ定常部1（TRBC1）またはT細胞受容体ベータ定常部2（TRBC2）遺伝子の一方または両方である。

【0063】

本明細書において、本明細書記載の操作された細胞のいずれかを産生するための方法であって、本明細書記載のベクターのいずれかを細胞内にインビトロまたはエクスピボで導入することを含む方法も、提供される。いくつかの態様では、ベクターは、ウイルスベクターであり、導入することは、形質導入によって実行される。

40

【0064】

いくつかの態様では、本明細書提供の方法は、1種または複数種の作用物質を細胞内に導入することを含み、その際、1種または複数種の作用物質のそれぞれは、独立して、T細胞受容体アルファ定常部（TRAC）遺伝子および／またはT細胞受容体ベータ定常部（TRBC）遺伝子の遺伝子破壊を誘導することが可能である。いくつかの態様では、遺伝子破壊を誘導することが可能な1種または複数種の作用物質は、標的部位と特異的に結合する、またはそれにハイブリダイズする、DNA結合タンパク質またはDNA結合核酸を含む。いくつかの態様では、遺伝子破壊を誘導可能な1種または複数種の作用物質は、（a）DNA標的指向タンパク質およびヌクレアーゼを含有する融合タンパク質または（b）RNAによってガイドされるヌクレアーゼを含む。いくつかの態様では、DNA標的指向タンパク質またはRNAによ

50

ってガイドされるヌクレアーゼは、TRACおよび／またはTRBC遺伝子内の標的部位に特異的な、ジンクフィンガータンパク質（ZFP）、TALタンパク質、または、クラスター化して規則的な配置の短い回文配列核酸（CRISPR）関連ヌクレアーゼ（Cas）を含む。いくつかの態様では、1種または複数種の作用物質は、標的部位と特異的に結合する、それを認識する、またはそれにハイブリダイズする、ジンクフィンガーヌクレアーゼ（ZFN）、TALエフェクターヌクレアーゼ（TALEN）、または／およびCRISPR-Cas9の組み合わせを含む。いくつかの態様では、1種または複数種の作用物質のそれぞれは、少なくとも1つの標的部位と相補的な標的指向ドメインを有するガイドRNA（gRNA）を含む。

【0065】

いくつかの態様では、1種または複数種の作用物質は、gRNAおよびCas9タンパク質を含有するリボ核タンパク質（RNP）複合体として導入される。いくつかの態様では、RNPは、エレクトロポレーション、パーティクルガン、リン酸カルシウムトランスフェクション、細胞圧縮または圧搾を介して導入される。いくつかの態様では、RNPは、エレクトロポレーションを介して導入される。

【0066】

いくつかの態様では、1種または複数種の作用物質は、gRNAおよび／またはCas9タンパク質をコードする1つまたは複数のポリヌクレオチドとして導入される。

【0067】

本明細書において、上記態様のいずれか1つに記載の細胞を産生するための方法であって、上記態様のいずれか1つに記載のベクターを細胞にインビトロまたはエキスピボで形質導入することを含む方法が提供される。

【0068】

本明細書において、上記態様のいずれか1つに記載の結合分子またはTCRもしくはその抗原結合フラグメントあるいは上記態様のいずれか1つに記載の操作された細胞を含有する組成物が提供される。本明細書において、上記態様のいずれか1つに記載の操作CD8+細胞および上記態様のいずれか1つに記載の操作CD4+細胞を含有する組成物が提供される。

【0069】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、少なくとも部分的にCD8非依存性であるMHC分子に関連してHPV16のペプチドエピトープと結合またはそれを認識する。

【0070】

いくつかの局面では、CD8+細胞およびCD4+細胞は、同じTCRもしくはその抗原結合フラグメントを有するように操作されており、かつ／またはMHC分子に関連してHPV16の同じペプチドエピトープと結合もしくはそれを認識するTCRもしくはその抗原結合フラグメントを有するようにそれぞれ操作されている。

【0071】

いくつかの局面では、薬学的に許容される賦形剤をさらに含有する、上記態様のいずれか1つに記載の組成物も提供される。

【0072】

本明細書において、処置方法も提供される。本明細書において、上記態様のいずれか1つに記載の操作された細胞を、HPVに関連する疾患または障害を有する対象に投与することを含む処置方法が提供される。本明細書において、上記態様のいずれか1つに記載の組成物を、HPVに関連する疾患または障害を有する対象に投与することを含む処置方法が提供される。いくつかの局面では、疾患または障害は、HPV16に関連する。場合によっては、疾患または障害は、がんである。いくつかの態様では、対象は、ヒトである。

【0073】

本明細書において、HPVに関連する疾患または障害の処置に使用するための、本明細書記載の組成物のいずれかなどの組成物も提供される。

【0074】

本明細書において、HPVに関連する疾患または障害を処置するための医薬の製造のため

10

20

30

40

50

の、本明細書提供の組成物のいずれかなどの、組成物の使用も提供される。いくつかの態様では、疾患または障害は、HPV16に関連する。いくつかの態様では、疾患または障害は、がんである。いくつかの態様では、対象は、ヒトである。

【図面の簡単な説明】

【0075】

【図1】様々な評価時点でのカスパーゼ陽性標的細胞のパーセントに基づく、SiHa細胞またはCaski標的細胞とインキュベートした例示的なTCRを発現するモノクローナルT細胞株の溶菌活性を示す。具体的には、修飾型TCR 5および修飾型TCR 12を発現するT細胞株について結果を示す。

【図2】図2Aおよび図2Bは、CD4+Jurkat由来細胞株(陰性対照CD4+)、様々なE6(29-38)特異的TCRを発現するCD4+Jurkat由来細胞株(CD4+TCR-E6(29))、外因性CD8も発現するCD4+Jurkat由来細胞株(CD8)、または外因性CD8および様々なE6(29-38)特異的TCRも発現するCD4+Jurkat由来細胞株(CD8+TCR-E6(29))による四量体結合についてのフローサイトメトリー結果を示す。具体的には、参照TCR、修飾型TCR 5、修飾型TCR 4、修飾型TCR 3および修飾型TCR 8について結果を示す。

【図3】CD4+Jurkat由来細胞株(陰性対照CD4+)、様々なE7(11-19)特異的TCRを発現するCD4+Jurkat由来細胞株(CD4+TCR-E7(11-19))、外因性CD8も発現するCD4+Jurkat由来細胞株(CD8)、または外因性CD8および様々なE7(11-19)特異的TCRも発現するCD4+Jurkat由来細胞株(CD8+TCR-E7(11-19))による四量体結合についてのフローサイトメトリー結果を示す。具体的には、修飾型TCR 7および修飾型TCR 12について結果を示す。

【図4】CD4+Jurkat由来細胞株(陰性対照CD4+)、様々なE7(86-93)特異的TCRを発現するCD4+Jurkat由来細胞株(CD4+TCR-E7(86-93))、外因性CD8も発現するCD4+Jurkat由来細胞株(CD8)、または外因性CD8および様々なE7(86-93)特異的TCRも発現するCD4+Jurkat由来細胞株(CD8+TCR-E7(86-93))による四量体結合についてのフローサイトメトリー結果を示す。具体的には、修飾型TCR 11について結果を示す。

【図5】図5A~5Cは、四量体結合についてならびに外因性CD8および様々なE6(29-38)特異的TCRも発現するJurkat由来細胞株、CD8+細胞におけるフローサイトメトリー結果を示す。TCR 9、TCR 13、TCR 14、HLA-A2/E6(29-38)に結合することができる参照TCR(参照TCR)およびモックトランスフェクションした細胞(モック)(図5A)；TCR 17、TCR 21、TCR 22、参照TCRおよびモック(図5B)；ならびにTCR 18、TCR 23、TCR 24およびTCR 27(図5C)について結果を示す。図5D~5Fは、四量体結合についてならびに外因性CD8および様々なE6(29-38)特異的TCRも発現するJurkat由来細胞株におけるフローサイトメトリー結果を示す。TCR 15、TCR 16、TCR 17、TCR 19、TCR 20およびTCR 21(図5D)；TCR 18、TCR 23、TCR 24、TCR 27およびTCR 28(図5E)；ならびにTCR 25、TCR 26、TCR 29およびTCR 30(図5F)について結果を示す。

【図6】図6A~6Fは、四量体結合についてならびに外因性CD8および様々なE7(11-19)特異的TCRも発現するJurkat由来細胞株におけるフローサイトメトリー結果を示す。TCR 12およびモックトランスフェクションした細胞(モック)(図6A)；TCR 31、TCR 32、TCR 33およびTCR 34(図6B)；TCR 12、TCR 49、TCR 50およびTCR 51(図6C)；TCR 35、TCR 36、TCR 37、TCR 38、TCR 53およびTCR 54(図6D)；TCR 39、TCR 40、TCR 41、TCR 42、TCR 43およびTCR 44(図6E)；ならびにTCR 45、TCR 46、TCR 47、TCR 48、TCR 54およびTCR 55(図6F)について結果を示す。

【発明を実施するための形態】

【0076】

詳細な説明

I. T細胞受容体および他のHPV特異的結合分子

本明細書において、MHC分子に関連してヒトパピローマウイルス(HPV)16のペプチドエピトープ、例えば、HPV16 E6またはE7のペプチドエピトープと結合またはそれを認識する結合分子などの結合分子が提供される。そのような結合分子は、HPV16 E6またはHPV16 E7のペプチドエピトープと結合またはそれを認識するための抗原特異性を示すT細胞受容体

(TCR) およびその抗原結合フラグメントならびに抗体およびその抗原結合フラグメントを含む。いくつかの態様では、結合分子をコードする核酸分子、結合分子を含有する操作された細胞、組成物およびそのような結合分子、操作された細胞または組成物を投与することを含む処置方法も提供される。

【0077】

HPVは、大部分の子宮頸がん症例における起炎生物であり、肛門、膣、外陰、陰茎、および中咽頭がん、ならびに他のがんに関係づけられている。一般的に、HPVゲノムは、細胞形質転換および複製に関与するタンパク質をコードする6つのオープンリーディングフレーム（E1、E2、E4、E5、E6およびE7）を含有する前領域、ならびにウイルスカプシドタンパク質をコードする2つのオープンリーディングフレーム（L1およびL2）を含有する後領域を含有する。一般に、E6およびE7は、細胞周期の調節に影響を与え、がん形成の一因となり得るがん遺伝子である。例えば、E6遺伝子産物は、p53の分解を引き起こすことができ、E7遺伝子産物は、網膜芽細胞腫（Rb）の不活性化を引き起こすことができる。

【0078】

いくつかの局面では、TCRもしくはその抗原結合フラグメントもしくは抗HPV16抗体、例えばその抗体フラグメント、およびキメラ受容体、例えばTCR様CARなどの、前記の1つもしくは複数を含むキメラ分子などのタンパク質を含めた、提供されるHPV16結合分子ならびに／またはTCRもしくはCARを発現している操作された細胞は、HPV16 E6タンパク質由来のペプチドエピトープと結合する。いくつかの局面では、TCRもしくはその抗原結合フラグメントもしくは抗HPV16抗体、例えば、抗体フラグメントおよびキメラ受容体、例えばTCR様CARなどのそれを含むタンパク質を含めた、提供されるHPV16結合分子ならびに／またはTCRもしくはCARを発現している操作された細胞は、HPV16 E7タンパク質由来のペプチドエピトープと結合する。

【0079】

いくつかの局面では、結合分子は、MHCクラスI分子などのMHC分子に関連してHPV16 E6またはE7エピトープを認識またはそれと結合する。いくつかの局面では、MHCクラスI分子は、HLA-A2分子であり、その任意の1つまたは複数のサブタイプ、例えばHLA-A*0201、*0202、*0203、*0206、または*0207を含む。場合により、異なる集団の間でサブタイプの頻度に差があり得る。例えば、いくつかの態様では、HLA-A2陽性白人集団の95%よりも多くがHLA-A*0201であり、一方で中国人集団における頻度は、HLA-A*0201が約23%、HLA-A*0207が45%、HLA-A*0206が8%およびHLA-A*0203が23%と報告されている。いくつかの態様では、MHC分子は、HLA-A*0201である。

【0080】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、SEQ ID NO: 232～239のいずれかに示されるアミノ酸配列を含有するペプチドエピトープなどおよび下の表1に示すような、HPV16 E6またはHPV16 E7のエピトープまたは領域を認識またはそれと結合する。

【0081】

（表1）HPV-16のエピトープ

エピトープの詳細	エピトープ名	SEQ ID NO.
KLPQLCTEL	E6(18-26)	232
TIHDIILECV	E6(29-38)	233
FAFRDLCIV	E6(52-60)	234
TLGIVCPI	E7(86-93)	235
YMLDLQPET	E7(11-19)	236
GTLGIVCPI	E7(85-93)	237
LLMGTLGIV	E7(82-90)	238
TLHEYMLDL	E7(7-15)	239

【0082】

いくつかの態様では、結合分子、例えば、TCRもしくはその抗原結合フラグメントまたは抗体もしくはその抗原結合フラグメントは、単離または精製または組換えされている。いくつかの局面では、結合分子、例えば、TCRもしくはその抗原結合フラグメントまたは抗体もしくはその抗原結合フラグメントは、ヒトTCRもしくはその抗原結合フラグメントまたはヒト抗体もしくはその抗原結合フラグメントである。いくつかの態様では、結合分子は、モノクローナルである。いくつかの局面では、結合分子は、単鎖である。他の態様では、結合分子は、2つの鎖を含有する。いくつかの態様では、結合分子、例えば、TCRもしくはその抗原結合フラグメントまたは抗体もしくはその抗原結合フラグメントは、細胞表面に発現される。

【0083】

いくつかの局面では、提供される結合分子は、記載されるような特定のエピトープとの結合性、および／または特定の結合親和性を含めた結合特性などの、1つまたは複数の特定の機能的特徴を有する。

【0084】

A. T細胞受容体 (TCR)

いくつかの態様では、HPV16のエピトープまたは領域を認識またはそれと結合する結合分子は、T細胞受容体 (TCR) またはその抗原結合フラグメントである。

【0085】

いくつかの態様では、「T細胞受容体」または「TCR」は、可変 α および β 鎖（それぞれTCR α およびTCR β としても知られている）もしくは可変 γ および δ 鎖（それぞれTCR γ およびTCR δ としても知られている）、またはその抗原結合部分を含有する分子であって、MHC分子と結合したペプチドと特異的に結合可能な分子である。いくつかの態様では、TCRは、 $\alpha\beta$ 形である。典型的には、 $\alpha\beta$ および $\gamma\delta$ 形で存在するTCRは、一般的に構造が類似しているが、それらを発現しているT細胞は、別個の解剖学的位置または機能を有し得る。TCRは、細胞表面にまたは可溶性形態で見出すことができる。一般的にTCRは、主要組織適合抗原複合体 (MHC) 分子と結合した抗原を認識することを一般的に担うT細胞（またはTリンパ球）の表面に見出される。

【0086】

特に述べないかぎり、「TCR」という用語は、完全TCRおよびその抗原結合部分または抗原結合フラグメントを包含すると理解すべきである。いくつかの態様では、TCRは、 α 鎖および β 鎖を含有するTCRなどの、無傷または完全長TCRである。いくつかの態様では、TCRは、完全長TCRよりも小さいが、MHC分子において結合した特定のペプチドと結合する、例えばMHC-ペプチド複合体と結合する、抗原結合部分である。場合により、TCRの抗原結合部分またはフラグメントは、完全長または無傷TCRの構造ドメインの一部だけを含有する可能性があるが、それでも、完全TCRが結合するMHC-ペプチド複合体などのペプチドエピトープと結合することが可能である。場合により、抗原結合部分は、TCRの可変 α (V_α) 鎖および可変 β (V_β) 鎖などのTCRの可変ドメイン、または特異的MHC-ペプチド複合体と結合するための結合部位を形成するために十分なその抗原結合フラグメントを含有する。

【0087】

いくつかの態様では、TCRの可変ドメインは、一般的に抗原認識ならびに結合能ならびにペプチド、MHCおよび／またはMHC-ペプチド複合体の特異性への主要な寄与因子である相補性決定領域 (CDR) を含有する。いくつかの態様では、TCRのCDRまたはその組み合わせは、所与のTCR分子の抗原結合部位の全てまたは実質的に全てを形成する。TCR鎖の可変領域内の様々なCDRは、CDRと比較してTCR分子間でより小さい多様性を一般的に示すフレームワーク領域 (FR) によって一般的に隔てられている（例えば、Jores et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. U.S.A. 87:9138, 1990; Chothia et al., EMBO J. 7:3745, 1988を参照されたく、Lefranc et al., Dev. Comp. Immunol. 27:55, 2003も参照されたい）。いくつかの態様では、CDR3が、抗原結合性もしくは特異性を担う主なCDRであり、または所与のTCR可変領域上の3つのCDRの中で抗原認識および／もしくはペプチド-MHC複合体のブ

10

20

30

40

50

ロセシング済みペプチド部分との相互作用に最も重要である。いくつかの状況では、アルファ鎖のCDR1は、ある特定の抗原ペプチドのN末端部分と相互作用することができる。いくつかの状況では、ベータ鎖のCDR1は、ペプチドのC末端部分と相互作用することができる。いくつかの状況では、CDR2は、MHC-ペプチド複合体のMHC部分との相互作用またはその認識に最も強く寄与する、またはそれを担う主CDRである。いくつかの態様では、β鎖の可変領域は、一般的に超抗原の結合に関与し、抗原を認識しない、さらなる超可変領域（CDR4またはHVR4）を含有することができる（Kotb (1995) Clinical Microbiology Reviews, 8:411-426）。

【0088】

いくつかの態様では、TCRのα鎖および／またはβ鎖は、定常ドメイン、膜貫通ドメインおよび／または短い細胞質尾部も含有することができる（例えば、Janeway et al., Immunobiology: The Immune System in Health and Disease, 3rd Ed., Current Biology Publications, p. 4:33, 1997を参照されたい）。いくつかの局面では、TCRの各鎖（例えばアルファまたはベータ）は、1つのN末端免疫グロブリン可変ドメイン、1つの免疫グロブリン定常ドメイン、膜貫通領域、およびC末端に短い細胞質尾部を有することができる。いくつかの態様では、TCRは、例えば細胞質尾部を介して、シグナル伝達の媒介に関与するCD3複合体のインバリアントタンパク質と関連している。場合により、その構造のせいで、TCRはCD3のような他の分子およびそのサブユニットと関連することが可能になる。例えば、膜貫通領域と共に定常ドメインを含有するTCRは、該タンパク質を細胞膜に固定し、CD3シグナル伝達機構または複合体のインバリアントサブユニットと関連し得る。CD3シグナル伝達サブユニット（例えば、CD3γ、CD3δ、CD3εおよびCD3ζ鎖）の細胞内尾部は、1つまたは複数の免疫受容活性化チロシンモチーフまたはITAMを含有し、一般的にTCR複合体のシグナル伝達能に関与する。

【0089】

TCRの様々なドメインまたは領域を決定または同定することは、当業者のレベルの範囲内である。場合により、ドメインまたは領域の正確な遺伝子座は、特定のドメインを説明するために使用される特定の構造的もしくは相同性モデリングまたは他の特徴に応じて変動することができる。TCRのドメイン編成を説明するために使用されるSEQ ID NOとして示される特定の配列への参照を含むアミノ酸への参照は、例証目的であり、提供される態様の範囲を限定するつもりはないことが理解されている。場合により、特定のドメイン（例えば、可変または定常）は、数個のアミノ酸（1、2、3または4つなど）だけ長いまたは短いことができる。いくつかの局面では、TCRの残基は、公知である、またはInternational Immunogenetics Information System (IMGT) 番号付けシステムに従って同定することができる（例えば、www.imgt.orgを参照されたい；Lefranc et al. (2003) Developmental and Comparative Immunology, 28:55-77；およびThe T Cell Factsbook 2nd Edition, Lefranc and LeFranc Academic Press 2001も参照されたい）。このシステムを使用して、TCR Vα鎖および／またはVβ鎖内のCDR1配列は、残基番号27～38（両端の数字を含む）の間に存在するアミノ酸に対応し、TCR Vα鎖および／またはVβ鎖内のCDR2配列は、残基番号56～65（両端の数字を含む）の間に存在するアミノ酸に対応し、TCR Vα鎖および／またはVβ鎖内のCDR3配列は、残基番号105～117（両端の数字を含む）の間に存在するアミノ酸に対応する。

【0090】

いくつかの態様では、TCRのα鎖およびβ鎖は、それぞれ定常ドメインをさらに含有する。いくつかの態様では、α鎖定常ドメイン（Cα）およびβ鎖定常ドメイン（Cβ）は、個別に、ヒトまたはマウスなどの哺乳動物の定常ドメインである。いくつかの態様では、定常ドメインは、細胞膜に隣接する。例えばいくつかの場合では、2つの鎖によって形成されるTCRの細胞外部分は、2つの膜近位定常ドメインおよび2つの膜遠位可変ドメインを含有し、それらの可変ドメインは、それぞれCDRを含有する。

【0091】

いくつかの態様では、CαおよびCβドメインはそれぞれ、ヒトのCαドメインおよびヒ

トCβドメインである。いくつかの態様では、Cαは、TRAC遺伝子（IMGT命名）によってコードされる、またはその変異体である。いくつかの態様では、Cαは、SEQ ID NO：213もしくは220に示されるアミノ酸配列またはSEQ ID NO：213もしくは220と少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはそれよりも大きい配列同一性を示すアミノ酸配列を有するかまたはそれを含む。いくつかの態様では、Cαは、SEQ ID NO：212、215もしくは217に示されるアミノ酸配列またはSEQ ID NO：212、215もしくは217と少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはそれよりも大きい配列同一性を示すアミノ酸配列を有するかまたはそれを含む。いくつかの態様では、Cαは、SEQ ID NO：212、213、215、217、220、もしくは524のいずれかに示されるアミノ酸配列を有するかまたはそれを含む。いくつかの態様では、Cβは、TRBC1もしくはTRBC2遺伝子（IMGT命名）によってコードされる、またはその変異体である。いくつかの態様では、Cβは、SEQ ID NO：214、216、631、もしくは889に示されるアミノ酸配列またはSEQ ID NO：214、216、631、もしくは889と少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはそれよりも大きい配列同一性を示すアミノ酸配列を有するかまたはそれを含む。いくつかの態様では、Cβは、SEQ ID NO：214、216、631、または889に示されるアミノ酸配列を有するかまたはそれを含む。

10

【0092】

いくつかの態様では、提供されるTCRまたはその抗原結合フラグメントのいずれかは、ヒト／マウスキメラTCRであることができる。場合により、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、マウス定常領域を含むアルファ鎖および／またはベータ鎖を含む。いくつかの態様では、Cαは、SEQ ID NO：262、317、833、1012、1014、1015、1017もしくは1018に示されるアミノ酸配列またはSEQ ID NO：262、317、833、1012、1014、1015、1017もしくは1018と少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはそれよりも大きい配列同一性を示すアミノ酸配列であるまたはそれを含むマウス定常領域である。いくつかの態様では、Cαは、SEQ ID NO：262、317、833、1012、1014、1015、1017または1018に示されるアミノ酸配列であるまたはそれを含む。いくつかの態様では、Cβは、SEQ ID NO：263、109、1013もしくは1016に示されるアミノ酸配列またはSEQ ID NO：263、109、1013もしくは1016と少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはそれよりも大きい配列同一性を示すアミノ酸配列であるまたはそれを含むマウス定常領域である。いくつかの態様では、Cβは、SEQ ID NO：263、109、1013または1016に示されるアミノ酸配列であるまたはそれを含む。いくつかの態様では、Cαは、SEQ ID NO：262もしくは1014に示されるアミノ酸配列またはSEQ ID NO：262もしくは1014と少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはそれよりも大きい配列同一性を示すアミノ酸配列であるまたはそれを含み、かつ／あるいはCβは、SEQ ID NO：263に示されるアミノ酸配列またはSEQ ID NO：263と少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはそれよりも大きい配列同一性を示すアミノ酸配列であるまたはそれを含む。いくつかの態様では、Cαおよび／またはCβは、国際公開公報第2015/184228号、国際公開公報第2015/009604号および国際公開公報第2015/009606号に記載された任意のCαおよび／またはCβであるまたはそれを含む。

20

30

40

【0093】

いくつかの態様では、本明細書におけるTCRまたはその抗原結合フラグメントは、アルファ鎖および／またはベータ鎖の変異体、例えば、マウス定常領域を含むアルファおよび／またはベータ鎖を含む。いくつかの態様では、変異体は、アルファまたはベータ鎖の定常領域に1、2、3、4つまたはより大きいアミノ酸置換を有する本明細書記載のTCRのいずれかのアミノ酸配列を含む。いくつかの態様では、変異体は、定常領域に1、2、3、4つまたはより大きいアミノ酸置換を有する本明細書記載の定常領域のいずれかのアミノ酸配列

50

を含む。いくつかの態様では、置換アミノ酸配列を含むTCR（またはその機能的部分）は、非置換アミノ酸配列を含む親TCRと比較して、HPV16標的の認識増加、宿主細胞による発現増加、および抗腫瘍活性の増加のうちの1つまたは複数を有利に提供する。

【0094】

いくつかの態様では、TCR α および β 鎖のマウス定常領域の置換アミノ酸配列、それぞれSEQ ID NO: 1015および1016は、非置換マウス定常領域アミノ酸配列SEQ ID NO: 1014および263の全部または一部にそれぞれ対応し、SEQ ID NO: 1015は、SEQ ID NO: 1014と比較したときに1、2、3、または4つのアミノ酸置換を有し、SEQ ID NO: 1016は、SEQ ID NO: 263と比較したときに1つのアミノ酸置換を有する。いくつかの態様では、TCRの変異体は、(a) SEQ ID NO: 1015（アルファ鎖の定常領域）[配列中、(i) 48位のXは、ThrまたはCysであり；(ii) 位置112のXは、Ser、Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met、またはTrpであり；(iii) 位置114のXは、Met、Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met、またはTrpであり；(iv) 位置115のXは、Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met、またはTrpである]；および(b) SEQ ID NO: 1016（ベータ鎖の定常領域）[配列中、位置56のXは、SerまたはCysである]のアミノ酸配列を含む。いくつかの態様では、C α は、SEQ ID NO: 1015に示されるアミノ酸配列またはSEQ ID NO: 1015と少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはそれよりも大きい配列同一性を示すアミノ酸配列であるまたはそれを含み、かつ／あるいはC β は、SEQ ID NO: 1016に示されるアミノ酸配列またはSEQ ID NO: 1016と少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはそれよりも大きい配列同一性を示すアミノ酸配列であるまたはそれを含み。

【0095】

いくつかの態様では、TCRは、例えば1つまたは複数のジスルフィド結合によって連結した2つの鎖、 α および β のヘテロダイマーであり得る。いくつかの態様では、TCRの定常ドメインは、システイン残基がジスルフィド結合を形成し、それにより、TCRの2つの鎖を連結している、短い結合配列を含有し得る。いくつかの態様では、TCRは、TCRが定常ドメインに2つのジスルフィド結合を含有するように α および β 鎖のそれぞれに追加的なシステイン残基を有し得る。いくつかの態様では、定常および可変ドメインのそれぞれは、システイン残基によって形成されるジスルフィド結合を含有する。

【0096】

いくつかの態様では、TCRは、1つまたは複数の導入されたジスルフィド結合を含有することができる。いくつかの態様では、天然ジスルフィド結合は、存在しない。いくつかの態様では、天然鎖内ジスルフィド結合を形成する1つまたは複数の天然システイン（例えば、 α 鎖および β 鎖の定常ドメイン中）は、セリンまたはアラニンなどの別の残基に置換される。いくつかの態様では、導入されたジスルフィド結合は、 α 鎖および β 鎖の定常ドメイン中などのアルファおよびベータ鎖上の非システイン残基をシステインに変異させることによって形成することができる。TCR α および β 鎖における対向するシステインは、置換TCRのTCR α および β 鎖の定常領域を相互に連結し、非置換ヒト定常領域または非置換マウス定常領域を含むTCRに存在しないジスルフィド結合を提供する。いくつかの態様では、組換えTCRに非天然システイン残基が存在すること（例えば、1つまたは複数の非天然ジスルフィド結合を生じる）は、組換えTCRが導入された細胞において、天然TCR鎖を含有するミスマッチTCR対が発現するよりも所望の組換えTCRが産生することに有利に働くことができる。

【0097】

TCRの例示的な非天然ジスルフィド結合は、国際公開公報PCT WO2006/000830およびWO2006/037960に記載されている。いくつかの態様では、システインは、SEQ ID NO: 212、213、217、もしくは524のいずれかに示されるC α 、またはSEQ ID NO: 214もしくは216に示されるC β の番号付けに関してC α 鎖のThr48およびC β 鎖のSer57に対応する残基で、C α 鎖の残基Thr45およびC β 鎖のSer77で、C α 鎖の残基Tyr10およびC β 鎖のSer17で、C α 鎖の残

基Thr45およびC β 鎖のAsp59で、ならびに／またはC α 鎖の残基Ser15およびC β 鎖のGlu15に導入または置換することができる。いくつかの態様では、TCRの変異体は、SEQ ID NO: 1014の天然Thr48およびSEQ ID NO: 263の天然Ser56の一方または両方がCysにより置換されている、システイン置換されたキメラTCRである。いくつかの態様では、C α は、SEQ ID NO: 1017に示されるアミノ酸配列またはSEQ ID NO: 1017と少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはそれよりも大きい配列同一性を示すアミノ酸配列であるまたはそれを含み、かつ／あるいはC β は、SEQ ID NO: 1016に示されるアミノ酸配列またはSEQ ID NO: 1013と少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはそれよりも大きい配列同一性を示すアミノ酸配列であるまたはそれを含む。 10

【0098】

いくつかの態様では、提供されるシステイン変異のいずれかは、別の配列、例えば上記マウスC α およびC β 配列における対応する位置に作製することができる。アミノ酸位置が、配列表に示される配列などの開示された配列におけるアミノ酸位置に「対応する」という詳述などの、タンパク質の位置に関連する「対応する」という用語は、構造的配列アライメントに基づく、またはGAPアルゴリズムなどの標準的なアライメントアルゴリズムを使用する、開示された配列とのアライメントの際に同定されるアミノ酸位置を表す。例えば、対応する残基は、本明細書記載の構造アライメント方法による、参照配列と、SEQ ID NO: 212、213、215、217、220、もしくは524のいずれかに示されるC α 配列、またはSEQ ID NO: 214、216、631、もしくは889に示されるC β 配列とのアライメントにより決定することができる。配列を整列させることにより、当業者は、例えば保存されたおよび同一のアミノ酸残基をガイドとして使用して、対応する残基を同定することができる。 20

【0099】

いくつかの態様では、変異体は、 α および β 鎖の一方または両方の定常領域の膜貫通(TM)ドメインにおける1、2または3つのアミノ酸を疎水性アミノ酸により置換して疎水性アミノ酸置換TCRを提供することを含む。TCRのTMドメインにおける疎水性アミノ酸置換は、TMドメインにおいて疎水性アミノ酸置換を欠如するTCRと比較して、TCRのTMドメインの疎水性を増加させ得る。いくつかの態様では、TCRの変異体は、SEQ ID NO: 1014の天然Ser112、Met114、およびGly115のうちの1、2、または3つを含み、それらの残基は、独立して、Gly、Ala、Val、Leu、He、Pro、Phe、Met、またはTrpで；例えばLeu、Ile、またはValで置換されている場合がある。いくつかの態様では、C α は、SEQ ID NO: 1018に示されるアミノ酸配列またはSEQ ID NO: 1018と少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはそれよりも大きい配列同一性を示すアミノ酸配列であるまたはそれを含み、かつ／あるいはC β は、SEQ ID NO: 263に示されるアミノ酸配列またはSEQ ID NO: 263と少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはそれよりも大きい配列同一性を示すアミノ酸配列であるまたはそれを含む。 30

【0100】

いくつかの態様では、変異体は、 α および β 鎖の一方または両方の定常領域の膜貫通(TM)ドメインにおける1、2、または3つのアミノ酸の、疎水性アミノ酸による置換と組み合わせ、 α および β 鎖の一方または両方の定常領域にシステイン置換を含む。いくつかの態様では、変異体は、SEQ ID NO: 1014の天然Thr48がCysにより置換されている；SEQ ID NO: 1014の天然Ser112、Met114、およびGly115のうちの1、2、または3つが独立してGly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met、またはTrpにより、例えばLeu、Ile、またはValにより置換されている；ならびにSEQ ID NO: 19の天然Ser56がCysにより置換されている。いくつかの態様では、C α は、SEQ ID NO: 833に示されるアミノ酸配列またはSEQ ID NO: 833と少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはそれよりも大きい配列同一性を示すアミノ酸配列であるまたはそれを含み、かつ／あるいはC β は、SEQ ID NO: 1013に示されるアミノ酸配列 40 50

またはSEQ ID NO:1013と少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはそれよりも大きい配列同一性を示すアミノ酸配列であるまたはそれを含む。

【0101】

提供されるTCRの例示的な配列（例えばCDR、 V_{α} および／または V_{β} ならびに定常領域配列）を下に記載する。

【0102】

いくつかの態様では、TCRは、完全長TCRである。いくつかの態様では、TCRは、抗原結合部分である。いくつかの態様では、TCRは、ダイマー性TCR（dTCR）である。いくつかの態様では、TCRは、単鎖TCR（sc-TCR）である。TCRは、細胞結合型または可溶性形態であり得る。いくつかの態様では、TCRは、細胞表面に発現された細胞結合型である。

10

【0103】

いくつかの態様では、dTCRは、提供されるTCR α 鎖可変領域配列に対応する配列が、TCR α 鎖定常領域細胞外配列に対応する配列のN末端に融合されている第1のポリペプチド、および提供されるTCR β 鎖可変領域配列に対応する配列が、TCR β 鎖定常領域細胞外配列に対応する配列のN末端に融合されている第2のポリペプチドを含有し、第1および第2のポリペプチドは、ジスルフィド結合によって連結されている。いくつかの態様では、結合は、天然ダイマー性 $\alpha\beta$ TCRに存在する天然鎖間ジスルフィド結合に対応することができる。いくつかの態様では、鎖間ジスルフィド結合は、天然TCR中に存在しない。例えば、いくつかの態様では、1つまたは複数のシステインをdTCRポリペプチド対の定常領域細胞外配列に組み入れることができる。場合により、天然および非天然ジスルフィド結合の両方が望ましい場合がある。いくつかの態様では、TCRは、膜に固定するための膜貫通配列を含有する。

20

【0104】

いくつかの態様では、dTCRは、可変 α ドメイン、定常 α ドメインおよび定常 α ドメインのC末端に結合した第1のダイマー化モチーフを含有する、提供されるTCR α 鎖、ならびに可変 β ドメイン、定常 β ドメインおよび定常 β ドメインのC末端に結合した第1のダイマー化モチーフを含む、提供されるTCR β 鎖を含有し、その際、第1および第2のダイマー化モチーフは、容易に相互作用して、第1のダイマー化モチーフにおけるアミノ酸と第2のダイマー化モチーフにおけるアミノ酸との間にTCR α 鎖とTCR β 鎖とを一緒に連結する共有結合を形成する。

30

【0105】

いくつかの態様では、TCRは、MHC-ペプチド複合体と結合可能な、 α 鎖および β 鎖を含有するアミノ酸単鎖であるscTCRである。典型的には、scTCRは、当業者に公知の方法を用いて作製することができる。例えば、国際公開公報PCT W096/13593、W096/18105、W099/18129、W004/033685、W02006/037960、W02011/044186；米国特許第7,569,664号；およびSchlueter, C. J. et al. J. Mol. Biol. 256, 859 (1996)を参照されたい。

【0106】

いくつかの態様では、scTCRは、提供されるTCR α 鎖可変領域配列に対応するアミノ酸配列によって構成される第1のセグメント、提供されるTCR β 鎖可変領域配列が、TCR β 鎖定常ドメイン細胞外配列に対応するアミノ酸配列のN末端と融合したものに对应するアミノ酸配列によって構成される第2のセグメント、および第1のセグメントのC末端を第2のセグメントのN末端に連結しているリンカー配列を含有する。

40

【0107】

いくつかの態様では、scTCRは、提供されるTCR β 鎖可変領域に対応するアミノ酸配列によって構成される第1のセグメント、提供されるTCR α 鎖可変領域配列が、TCR α 鎖定常ドメイン細胞外配列に対応するアミノ酸配列のN末端と融合したものに对应するアミノ酸配列によって構成される第2のセグメント、および第1のセグメントのC末端を第2のセグメントのN末端に連結しているリンカー配列を含有する。

【0108】

50

いくつかの態様では、scTCRは、提供される α 鎖可変領域配列が α 鎖細胞外定常ドメイン配列のN末端と融合したものによって構成される第1のセグメント、ならびに提供される β 鎖可変領域配列が β 鎖細胞外定常配列および膜貫通配列のN末端と融合したものによって構成される第2のセグメント、ならびに任意で、第1のセグメントのC末端を第2のセグメントのN末端に連結しているリンカー配列を含有する

【0109】

いくつかの態様では、scTCRは、提供されるTCR β 鎖可変領域配列が β 鎖細胞外定常ドメイン配列のN末端と融合したものによって構成される第1のセグメント、ならびに提供される α 鎖可変領域配列が α 鎖細胞外定常配列および膜貫通配列のN末端と融合したものによって構成される第2のセグメント、ならびに任意で、第1のセグメントのC末端を第2のセグメントのN末端に連結しているリンカー配列を含有する。

10

【0110】

いくつかの態様では、scTCRがMHC-ペプチド複合体と結合するために、 α および β 鎖は、対形成しなければならず、それにより、その可変領域配列はそのような結合のために配向する。scTCRにおける α および β の対形成を促進する様々な方法は、当技術分野において周知である。いくつかの態様では、 α 鎖と β 鎖を連結してポリペプチド単鎖を形成するリンカー配列が含まれる。いくつかの態様では、リンカーは、 α 鎖のC末端と β 鎖のN末端との間、またはその逆の距離にわたるために十分な長さを有するべきである一方で、リンカーの長さは、標的ペプチド-MHC複合体とのscTCRの結合を遮断または減少させるほどは長くない。

20

【0111】

いくつかの態様では、第1および第2のTCRセグメントを連結するscTCRのリンカーは、ポリペプチド単鎖を形成可能であるが、一方でTCRの結合特異性を保持する任意のリンカーであることができる。いくつかの態様では、リンカー配列は、例えば式-P-AA-P- [式中、Pはプロリンであり、AAは、アミノ酸がグリシンおよびセリンであるアミノ酸配列を表す] を有し得る。いくつかの態様では、第1および第2のセグメントは、対形成することにより、その可変領域配列はそのような結合のために配向する。したがって、リンカーは、場合により第1のセグメントのC末端と第2のセグメントのN末端との間、またはその逆の距離にわたるために十分な長さを有するが、標的リガンドとのscTCRの結合を遮断または減少させるほどは長くない。いくつかの態様では、リンカーは、約10から45個のアミノ酸、例えば10から30個のアミノ酸または26から41個のアミノ酸残基、例えば29、30、31または32個のアミノ酸を含有することができる。いくつかの態様では、リンカーは、式-PGGG-(SGGG)_n-P- [式中、nは5または6であり、Pはプロリンであり、Gはグリシンであり、Sはセリンである] (SEQ ID NO: 266) を有する。いくつかの態様では、リンカーは、配列GSADDAKKDAAKKDGS (SEQ ID NO: 267) を有する。

30

【0112】

いくつかの態様では、scTCRは、アミノ酸単鎖の残基間にジスルフィド結合を含有し、ジスルフィド結合は、場合により単鎖分子の α 領域と β 領域との間の対形成の安定性を促進することができる (例えば米国特許第7,569,664号を参照されたい)。いくつかの態様では、scTCRは、 α 鎖の定常ドメインの免疫グロブリン領域残基を単鎖分子の β 鎖の定常ドメインの免疫グロブリン領域残基に連結しているジスルフィド共有結合を含有する。いくつかの態様では、ジスルフィド結合は、天然dTCRに存在する天然ジスルフィド結合に対応する。いくつかの態様では、天然TCR中のジスルフィド結合は存在しない。いくつかの態様では、ジスルフィド結合は、例えば1つまたは複数のシステインをscTCRポリペプチドの第1および第2の鎖領域の定常領域細胞外配列に組み入れることにより、導入された非天然ジスルフィド結合である。例示的なシステイン変異には、上記のいずれかが含まれる。場合により、天然および非天然ジスルフィド結合の両方が存在し得る。

40

【0113】

いくつかの態様では、scTCRは、そのC末端に融合された異種ロイシンジッパーが鎖の会

50

合を容易にする、非ジスルフィド結合短縮TCRである（例えば国際公開公報PCT W099/60120を参照されたい）。いくつかの態様では、scTCRは、ペプチドリinkerを介してTCR β 可変ドメインと共有結合的に連結したTCR α 可変ドメインを含有する（例えば、国際公開公報PCT W099/18129を参照されたい）。

【0114】

いくつかの態様では、dTCRまたはscTCRを含めた、提供されるTCRのいずれかを、T細胞表面に活性TCRをもたらすシグナル伝達ドメインと連結することができる。いくつかの態様では、TCRは、細胞表面に発現される。いくつかの態様では、TCRは、膜貫通配列に対応する配列を実際に含有する。いくつかの態様では、膜貫通ドメインは、正電荷を帯びている。いくつかの態様では、膜貫通ドメインは、C α またはC β 膜貫通ドメインであることができる。いくつかの態様では、膜貫通ドメインは、非TCR起源、例えば、CD3z、CD28またはB7.1からの膜貫通領域であることができる。いくつかの態様では、TCRは、細胞質配列に対応する配列を実際に含有する。いくつかの態様では、TCRは、CD3zシグナル伝達ドメインを含有する。いくつかの態様では、TCRは、CD3とTCR複合体を形成可能である。

【0115】

いくつかの態様では、TCRは、可溶性TCRである。いくつかの態様では、可溶性TCRは、W099/60120またはW003/020763に記載の構造を有する。いくつかの態様では、TCRは、例えばそれが発現される細胞への膜固定を許すために、膜貫通配列に対応する配列を含有しない。いくつかの態様では、TCRは、細胞質配列に対応する配列を含有しない。

【0116】

1. 例示的なTCR

いくつかの態様では、MHCに関連してHPV16のペプチドエピトープ（例えば、HPV16 E6のペプチドエピトープまたはHPV16 E7のペプチドエピトープ）と結合またはそれを認識する、提供されるTCRまたはその抗原結合フラグメントは、個別に記載されたようなアルファおよび/もしくはベータ鎖可変（V α もしくはV β ）領域配列のいずれか、またはそのような鎖の十分な抗原結合部分を含有するTCR、またはその抗原結合フラグメントである。いくつかの態様では、提供される抗HPV16 TCRまたはその抗原結合フラグメント（例えば抗HPV16 E6または抗HPV16 E7 TCR）は、記載のようなCDR-1、CDR-2および/またはCDR-3を含有するV α 領域配列またはその十分な抗原結合部分を含有する。いくつかの態様では、提供される抗HPV16 TCRまたはその抗原結合フラグメント（例えば、抗HPV16 E6または抗HPV16 E7 TCR）は、記載のようなCDR-1、CDR-2および/またはCDR-3を含有するV β 領域配列または十分な抗原結合部分を含有する。いくつかの態様では、抗HPV16 TCRまたはその抗原結合フラグメント（例えば抗HPV16 E6または抗HPV16 E7 TCR）は、記載のようなCDR-1、CDR-2および/またはCDR-3を含有するV α 領域配列を含有し、記載のようなCDR-1、CDR-2および/またはCDR-3を含有するV β 領域配列を含有する。提供されるTCRの中には、そのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%同一の配列を有するTCRも含まれる。

【0117】

いくつかの態様では、TCRは、アミノ酸配列X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄X₁₅X₁₆X₁₇X₁₈（SEQ ID NO: 251）〔配列中、X₁は、A、I、またはVであり；X₂は、M、L、V、EまたはAであり；X₃は、R、L、N、またはSであり；X₄は、E、V、P、T、F、I、RまたはAであり；X₅は、G、I、L、A、P、R、D、またはHであり；X₆は、R、T、G、S、NまたはHであり；X₇は、G、R、A、N、または不在であり；X₈は、T、G、または不在であり；X₉は、不在、AまたはGであり；X₁₀は、不在またはGであり；X₁₁は、不在またはGであり；X₁₂は、不在またはTであり；X₁₃は、F、Y、A、Sまたは不在であり；X₁₄は、G、Y、またはNであり；X₁₅は、F、G、T、N、Q、またはYであり；X₁₆は、K、P、V、NまたはAであり；X₁₇は、T、L、またはFであり；X₁₈は、I、V、T、H、またはNである〕を含む相補性決定領域3（CDR-3）を含有するV α 領域を含有する。

【0118】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、SEQ ID NO: 138、144、

147、153、159、163、167、173、175、301、304、308、478、493、505、511、523、539、555、572、588、600、612、624、638、650、662、679、694、712、729、744、762、776、788、802、818、832、846、858、870、882、896、911、926、940、952、964、976、988、もしくは1002のいずれかに示されるアミノ酸配列、またはそのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%の同一性を有する配列を含む相補性決定領域3 (CDR-3) を含有するV_α 領域を含有する。いくつかの局面では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、SEQ ID NO: 111、113、115、117、119、121、123、125、127、295、297、299、477、492、504、510、522、536、554、569、587、599、611、623、637、649、661、676、691、709、726、741、759、775、787、799、815、830、845、857、869、881、895、908、925、937、951、963、975、987、もしくは999のいずれかに示されるアミノ酸配列、またはそのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%同一な配列内に含有されるCDR3を含有するV_α 領域を含有する。

【0119】

いくつかの態様では、TCRは、アミノ酸配列X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄X₁₅ (SEQ ID NO: 261) [配列中、X₁は、AまたはSであり；X₂は、S、I、またはVであり；X₃は、S、T、またはVであり；X₄は、H、P、L、Y、T、D、またはQであり；X₅は、L、G、W、F、S、またはRであり；X₆は、A、G、L、S、またはTであり；X₇は、G、E、A、T、R、または不在であり；X₈は、不在またはGであり；X₉は、不在またはGであり；X₁₀は、不在、F、G、T、S、またはAであり；X₁₁は、T、N、H、A、S、またはFであり；X₁₂は、G、T、Q、D、Y、またはLであり；X₁₃は、E、P、T、GまたはWであり；X₁₄は、L、A、Q、Y、またはKであり；X₁₅は、F、H、Y、またはTである] を含む相補性決定領域3 (CDR-3) を含有するV_β 領域を含有する。

【0120】

場合によっては、TCRは、SEQ ID NO: 141、146、150、156、160、164、170、174、178、305、309、486、499、517、531、548、563、581、594、606、618、630、644、656、670、686、703、721、736、753、769、782、794、809、825、840、852、864、876、888、902、919、932、946、958、970、982、994、もしくは1010のいずれかに示されるアミノ酸配列、またはそのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%の同一性を有する配列を含む相補性決定領域3 (CDR-3) を含有するV_β 領域を含有する。いくつかの態様では、TCRは、SEQ ID NO: 112、114、116、118、120、122、124、126、128、296、298、300、483、498、498、516、530、545、560、578、593、605、617、629、643、655、667、685、700、718、735、750、768、781、793、808、824、839、851、863、875、887、901、917、931、945、957、969、981、993、もしくは1008のいずれかに示されるアミノ酸配列またはそのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%同一な配列内に含有されるCDR3を含有するV_β 領域を含有する。

【0121】

いくつかの局面では、V_α 領域は、アミノ酸配列X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇ (SEQ ID NO: 243) [配列中、X₁は、T、D、N、またはVであり；X₂は、IまたはSであり；X₃は、S、D、A、P、またはMであり；X₄は、G、Q、P、または不在であり；X₅は、T、S、I、またはFであり；X₆は、D、Y、Q、T、またはSであり；X₇は、Y、G、N、またはQである] を含む相補性決定領域1 (CDR-1) をさらに含有する。いくつかの態様では、V_α 領域は、アミノ酸配列X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈ (SEQ ID NO: 247) [配列中、X₁は、G、Q、I、V、またはMであり；X₂は、L、S、Q、Y、F、T、またはGであり；X₃は、T、G、S、またはFであり；X₄は、Y、S、N、I、または不在であり；X₅は、不在またはDであり；X₆は、不在、E、Q、S、M、またはKであり；X₇は、S、Q、R、G、D、またはNであり；X₈は、N、E、M、T、またはKである] を含む相補性決定領域2 (CDR-2) をさらに含有する。

【0122】

いくつかの態様では、V_α 領域は、SEQ ID NO: 136、142、151、157、161、165、171、3

02、306、537、570、677、692、710、727、742、760、800、816、909、938、もしくは1000のいずれかに示されるアミノ酸配列、またはそのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%の同一性を有する配列を含む相補性決定領域1 (CDR-1) を含有する。いくつかの局面では、 V_{α} 領域は、SEQ ID NO: 111、113、115、117、119、121、123、125、127、295、297、299、477、492、504、510、522、536、554、569、587、599、611、623、637、649、661、676、691、709、726、741、759、775、787、799、815、830、845、857、869、881、895、908、925、937、951、963、975、987、もしくは999のいずれかに示されるアミノ酸配列、またはそのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%の同一性を有する配列内に含有されるCDR-1を含有する。いくつかの態様では、 V_{α} 領域は、SEQ ID NO: 137、143、152、158、162、166、172、303、307、538、571、678、693、711、728、743、761、801、817、831、833、910、939、もしくは1001のいずれかに示されるアミノ酸配列、またはそのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%の同一性を有する配列を含む相補性決定領域2 (CDR-2) を含有する。いくつかの態様では、 V_{α} 領域は、SEQ ID NO: 111、113、115、117、119、121、123、125、127、295、297、299、477、492、504、510、522、536、554、569、587、599、611、623、637、649、661、676、691、709、726、741、759、775、787、799、815、830、845、857、869、881、895、908、925、937、951、963、975、987、もしくは999のいずれかに示されるアミノ酸配列、またはそのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%の同一性を有する配列内に含有されるCDR-2を含有する。

10

20

【0123】

いくつかの局面では、 V_{β} 領域は、アミノ酸配列 $X_1X_2X_3X_4X_5$ (SEQ ID NO: 254) [配列中、 X_1 は、S、M、またはLであり； X_2 は、G、E、D、N、またはQであり； X_3 は、HまたはVであり； X_4 は、V、N、E、L、またはTであり； X_5 は、S、R、N、Y、A、またはMである]を含む相補性決定領域1 (CDR-1) をさらに含有する。いくつかの態様では、 V_{β} 領域は、アミノ酸配列 $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7$ (SEQ ID NO: 257) [配列中、 X_1 は、F、Y、S、またはAであり； X_2 は、Q、Y、V、またはNであり； X_3 は、N、D、G、F、またはQであり； X_4 は、不在またはGであり； X_5 は、E、V、N、K、またはSであり； X_6 は、A、K、G、またはEであり； X_7 は、Q、M、T、I、またはAである]を含む相補性決定領域2 (CDR-2) をさらに含有する。

【0124】

場合によっては、 V_{β} 領域は、SEQ ID NO: 139、145、148、154、168、176、484、546、561、579、668、701、719、もしくは751のいずれかに示されるアミノ酸配列、またはそのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%の同一性を有する配列を含む相補性決定領域1 (CDR-1) を含有する。いくつかの局面では、 V_{β} 領域は、SEQ ID NO: 112、114、116、118、120、122、124、126、128、296、298、300、483、498、498、516、530、545、560、578、593、605、617、629、643、655、667、685、700、718、735、750、768、781、793、808、824、839、851、863、875、887、901、917、931、945、957、969、981、993、もしくは1008のいずれかに示されるアミノ酸配列、またはそのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%の同一性を有する配列内に含有されるCDR-1を含有する。いくつかの態様では、 V_{β} 領域は、SEQ ID NO: 140、149、155、169、177、485、547、562、580、669、702、720、752、918、もしくは1009のいずれかに示されるアミノ酸配列、またはそのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%の同一性を有する配列を含む相補性決定領域2 (CDR-2) を含有する。いくつかの態様では、 V_{β} 領域は、SEQ ID NO: 112、114、116、118、120、122、124、126、128、296、298、300、483、498、498、516、530、545、560、578、593、605、617、629、643、655、667、685、700、718、735、750、768、781、793、808、824、839、851、863、875、887、901、917、931、945、957、969、981、993、もしくは1008のいずれかに示されるアミノ酸配列、またはそのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%の同一性を有する配列内に含有されるCDR-2を含有する。

30

40

50

【0125】

いくつかの態様では、V α 領域は、SEQ ID NO: 111、113、115、117、119、121、123、125、127、295、297、299、477、492、504、510、522、536、554、569、587、599、611、623、637、649、661、676、691、709、726、741、759、775、787、799、815、830、845、857、869、881、895、908、925、937、951、963、975、987、もしくは999のいずれかに示されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含有する。場合によっては、V β 領域は、SEQ ID NO: 112、114、116、118、120、122、124、126、128、296、298、300、483、498、498、516、530、545、560、578、593、605、617、629、643、655、667、685、700、718、735、750、768、781、793、808、824、839、851、863、875、887、901、917、931、945、957、969、981、993、もしくは1008のいずれかに示されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含有する。いくつかの態様では、TCRは、そのようなV α 鎖配列のいずれかを含むアルファ鎖およびそのようなV β 鎖配列のいずれかを含有する。

【0126】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントのアルファ鎖は、アルファ定常(C α)領域またはその部分をさらに含有する。いくつかの局面では、ベータ鎖は、ベータ定常(C β)領域またはその部分をさらに含有する。したがって、いくつかの態様では、TCR、例えば、HPV16 E6またはE7 TCRまたはその抗原結合フラグメントは、可変アルファ(V α)領域およびアルファ定常(C α)領域もしくはその部分を含むアルファ鎖ならびに／または可変ベータ(V β)領域およびベータ定常領域(C β)もしくはその部分を含むベータ鎖を含有する。

【0127】

場合により、C α およびC β 領域は、マウス定常領域である。いくつかの態様では、C α 領域は、SEQ ID NO: 262もしくは317に示されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列、例えばそのような配列と少なくともまたは約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の同一性を有する配列を含有する。場合により、C β 領域は、SEQ ID NO: 263もしくは109に示されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列、例えばそのような配列と少なくともまたは約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の同一性を有する配列を含有する。

【0128】

いくつかの態様では、C α およびC β 領域は、ヒト定常領域である。いくつかのそのような態様では、C α 領域は、SEQ ID NO: 212、213、215、217、218、220、もしくは524のいずれかに示されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列、例えばそのような配列と少なくともまたは約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の同一性を有する配列を含む。いくつかの局面では、C β 領域は、SEQ ID NO: 214、216、631、もしくは889に示されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列、例えばそのような配列と少なくともまたは約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の同一性を有する配列を含有する。

【0129】

いくつかの態様では、C α および／またはC β 領域は、例えば、1つまたは複数の非天然システイン残基の組み入れにより修飾されている。いくつかの態様では、定常領域は、ヒト定常領域の修飾形態である（例えば、SEQ ID NO: 212、213、215、217、218、220、もしくは524のいずれかに示されるC α 領域、および／またはSEQ ID NO: 214、216、631、もしくは889に示されるC β 領域と比較して修飾されている。いくつかの態様では、修飾は、SEQ ID NO: 212、213、217、218もしくは524のいずれかに示されるC α またはSEQ ID NO: 214もしくは216に示されるC β の番号付けに関して、C α 鎖の残基Thr48および／もしくはC β 鎖のSer57、C α 鎖の残基Thr45および／もしくはC β 鎖のSer77、C α 鎖の残基Tyr10およ

び／もしくはC β 鎖のSer17、C α 鎖の残基Thr45およびC β 鎖のAsp59ならびに／またはC α 鎖の残基Ser15およびC β 鎖のGlu15でのシステインの導入による。対応する残基は、参照配列を、SEQ ID NO: 212、213、217、218もしくは524または214もしくは216のいずれかと整列させることによって同定することができる。例えば、C α 鎖におけるThr48は、SEQ ID NO: 215または220に示される配列中のThr49と整列またはそれに対応し、C β 鎖におけるSer57は、SEQ ID NO: 631または889に示される配列中のSer58と整列またはそれに対応する。いくつかのそのような態様では、C α 領域は、残基48（または対応する残基、例えば残基49）に非天然システインを含有し、SEQ ID NO: 196、198、200、201、203、もしくは525のいずれかに示されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列、例えばそのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%の同一性を有し、導入された1つまたは複数の非天然システイン残基を含有する配列を含む。いくつかの局面では、C β 領域は、残基57（または対応する残基、例えば残基58）に非天然システインを含有し、SEQ ID NO: 197、199、632、もしくは890に示されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列、例えばそのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%の同一性を有し、1つまたは複数の非天然システイン残基を含有する配列を含有する。

10

【0130】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、SEQ ID NO: 18、28、38、48、58、68、78、88、98、287、もしくは291に示されるアミノ酸配列またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列、例えばそのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%の同一性を有する配列を含むアルファ鎖および／あるいはSEQ ID NO: 22、32、42、52、62、72、82、92、102、285、289、293、479、494、512、526、541、556、574、589、601、613、625、639、651、663、681、696、714、731、746、764、777、789、804、820、835、847、859、871、883、897、913、927、941、953、965、977、989、もしくは1004に示されるアミノ酸配列またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列、例えばそのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%の同一性を有する配列を含むベータ鎖を含む。

20

【0131】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、SEQ ID NO: 19、29、39、49、59、69、79、89、99、284、288、292、474、489、501、507、519、533、551、566、584、596、608、620、634、646、658、673、688、706、723、738、756、772、784、796、812、827、842、854、866、878、892、905、922、934、948、960、972、984、もしくは996に示されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列、例えばそのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%の同一性を有する配列を含むアルファ鎖および／あるいはSEQ ID NO: 23、33、43、53、63、73、83、93、103、286、290、294、480、495、513、527、542、557、575、590、602、614、626、640、652、664、682、697、715、732、747、765、778、790、805、821、836、848、860、872、884、898、914、928、942、954、966、978、990、もしくは1005に示されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列、例えばそのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%の同一性を有する配列を含むベータ鎖を含む。

30

40

【0132】

いくつかの態様では、TCRのアルファ鎖および／またはベータ鎖は、シグナルペプチド（リーダー配列とも呼ばれる）を含むヌクレオチド配列によってコードされる。そのようなシグナルペプチドの非限定的な例は、SEQ ID NO: 180~182、184~194、310、311、487、540、549、564、573、582、671、680、695、704、713、730、745、754、763、770、803、810、819、834、903、912、920、1003、もしくは1011のいずれかに示されるアミノ酸配列を有するまたは含むシグナルペプチドである。いくつかの態様では、TCRまたはその抗

50

原結合フラグメントは、a) SEQ ID NO: 318、319、322、323、326、327、330、331、334、335、338、339、130、131、134、135、195、205、222、242、253、256、313、314、475、476、490、491、502、503、508、509、520、521、534、535、552、553、567、568、585、586、597、598、609、610、621、622、635、636、647、648、659、660、674、675、689、690、707、708、724、725、739、740、757、758、773、774、785、786、797、798、813、814、828、829、843、844、855、856、867、868、879、880、893、894、906、907、923、924、935、936、949、950、961、962、973、974、985、986、997、998に示されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列、例えばそのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%の同一性を有する配列を含むアルファ鎖および／あるいはb) SEQ ID NO: 320、321、324、325、328、329、332、333、336、337、110、129、132、133、179、180、206、221、246、250、260、312、315、316、481、482、496、497、514、515、616、528、529、543、544、558、559、576、577、591、592、603、604、615、627、628、641、642、653、654、665、666、683、684、698、699、716、717、733、734、748、749、766、767、779、780、791、792、806、807、822、823、837、838、849、850、861、862、873、874、885、886、899、900、915、916、929、930、943、944、955、956、967、968、979、980、991、992、1006、もしくは1007に示されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列、例えばそのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%の同一性を有する配列を含むベータ鎖をコードするヌクレオチド配列によってコードされる。いくつかの態様では、アルファ鎖およびベータ鎖は、本明細書の他の箇所に記載されたいずれかのように、リンカーを介して結合されることができる。

【0133】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、SEQ ID NO: 232～234のいずれかに示されるアミノ酸配列を含有するペプチドエピトープなどのHPV16 E6のエピトープまたは領域を認識またはそれと結合する。場合により、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、アミノ酸配列TIHDIILECV (SEQ ID NO. 233) を含むエピトープE6(29-38)を、認識またはそれと結合しない。場合によっては、HPV16 E6由来のペプチドエピトープを認識またはそれと結合するTCRまたはその抗原結合フラグメントは、SEQ ID NO: 232またはSEQ ID NO: 234に示される配列であるまたはそれを含む。

【0134】

いくつかの局面では、TCRまたは抗原結合フラグメントは、SEQ ID NO: 235～239のいずれかに示されるアミノ酸配列を含有するペプチドエピトープなどのHPV16 E7タンパク質のエピトープまたは領域を認識またはそれと結合する。いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、アミノ酸配列YMLDLQPET (SEQ ID NO. 236) を含むエピトープE7(11-19)を、認識またはそれと結合しない。場合により、HPV16 E7由来のペプチドは、SEQ ID NO: 235に示される配列であるまたはそれを含む。

【0135】

a. HPV16 E6(29-38)

場合により、TCRは、E6(29-38) TIHDIILECV (SEQ ID NO: 233) であるまたはそれを含む、HPV16 E6由来のペプチドエピトープを認識またはそれと結合する。いくつかの態様では、TCRは、MHCクラスI、例えばHLA-A2などのMHCに関連してHPV16 E6(29-38)を認識またはそれと結合する。

【0136】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、アミノ酸配列 $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}X_{17}X_{18}$ (SEQ ID NO: 248) [配列中、 X_1 は、A、I、またはVであり； X_2 は、M、L、またはVであり； X_3 は、R、L、またはNであり； X_4 は、E、V、T、P、またはFであり； X_5 は、G、I、L、A、またはPであり； X_6 は、R、T、G、またはSであり； X_7 は、G、R、または不在であり； X_8 は、T、G、または不在であり； X_9 は、不在またはAであり； X_{10} は、不在またはGであり； X_{11} は、不在またはGであり； X_{12} は、不在またはTで

あり； X_{13} は、不在またはSであり； X_{14} は、G、Y、またはNであり； X_{15} は、F、G、またはTであり； X_{16} は、KまたはPであり； X_{17} は、TまたはLであり； X_{18} は、I、VまたはTである」を含む相補性決定領域3（CDR-3）を含有する $V\alpha$ 領域を含有する。

【0137】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、アミノ酸配列 $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}X_{17}X_{18}$ （SEQ ID NO:1205）〔配列中、 X_1 は、A、I、またはVであり； X_2 は、M、L、A、V、S、またはEであり； X_3 は、R、L、N、S、Q、K、G、またはWであり； X_4 は、E、V、P、T、F、A、G、N、D、またはLであり； X_5 は、G、I、D、L、A、P、H、N、R、T、または不在であり； X_6 は、G、N、R、T、M、S、P、または不在であり； X_7 は、G、V、D、L、Q、T、R、N、または不在であり； X_8 は、T、D、S、L、G、または不在であり； X_9 は、A、G、Q、または不在であり； X_{10} は、Gまたは不在であり； X_{11} は、Gまたは不在であり； X_{12} は、Tまたは不在であり； X_{13} は、S、A、T、G、または不在であり； X_{14} は、G、Y、T、N、A、W、または不在であり； X_{15} は、F、G、N、T、Y、D、S、R、Q、またはEであり； X_{16} は、K、P、A、N、D、またはQであり； X_{17} は、L、M、I、V、またはTであり； X_{18} は、I、T、V、N、F、R、またはQである〕を含む相補性決定領域3（CDR-3）を含有する $V\alpha$ 領域を含有する。

10

【0138】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、アミノ酸配列 $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}X_{17}X_{18}$ （SEQ ID NO:1220）〔配列中、 X_1 は、A、I、またはVであり； X_2 は、M、L、A、V、S、またはEであり； X_3 は、R、L、N、S、Q、K、G、またはWであり； X_4 は、E、V、P、T、F、A、G、N、D、またはLであり； X_5 は、G、I、D、L、A、P、N、R、T、または不在であり； X_6 は、G、N、R、T、M、S、P、または不在であり； X_7 は、G、V、D、L、Q、T、R、または不在であり； X_8 は、T、D、S、L、G、または不在であり； X_9 は、A、G、Q、または不在であり； X_{10} は、Gまたは不在であり； X_{11} は、Gまたは不在であり； X_{12} は、Tまたは不在であり； X_{13} は、S、A、T、G、または不在であり； X_{14} は、G、Y、T、N、A、W、または不在であり； X_{15} は、F、G、N、T、Y、D、S、R、Q、またはEであり； X_{16} は、K、P、A、D、またはQであり； X_{17} は、L、M、I、V、またはTであり； X_{18} は、I、T、V、F、R、またはQである〕を含む相補性決定領域3（CDR-3）を含有する $V\alpha$ 領域を含有する。

20

【0139】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、アミノ酸配列 $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}LT$ （SEQ ID NO:1206）〔配列中、 X_1 は、A、I、またはVであり； X_2 は、L、M、V、またはEであり； X_3 は、L、R、N、G、またはSであり； X_4 は、V、T、F、N、E、P、G、またはLであり； X_5 は、I、A、P、N、G、またはTであり； X_6 は、R、G、S、またはTであり； X_7 は、G、R、L、V、またはTであり； X_8 は、T、G、L、または不在であり； X_9 は、A、G、Q、または不在であり； X_{10} は、Gまたは不在であり； X_{11} は、Gまたは不在であり； X_{12} は、Tまたは不在であり； X_{13} は、S、T、またはGであり； X_{14} は、Y、A、G、またはNであり； X_{15} は、G、S、N、R、またはEであり； X_{16} は、KまたはQである〕を含む相補性決定領域3（CDR-3）を含有する $V\alpha$ 領域を含有する。

30

【0140】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、アミノ酸配列 $AMRX_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}$ （SEQ ID NO:1207）〔配列中、 X_4 は、E、T、A、D、またはLであり； X_5 は、G、A、N、またはRであり； X_6 は、R、G、R、T、M、またはSであり； X_7 は、G、V、D、L、または不在であり； X_8 は、T、D、または不在であり； X_9 は、Gまたは不在であり； X_{10} は、S、T、G、または不在であり； X_{11} は、G、Y、N、A、またはWであり； X_{12} は、F、G、N、D、S、またはYであり； X_{13} は、K、D、またはQであり； X_{14} は、T、L、M、またはIであり； X_{15} は、I、T、R、またはQである〕を含む相補性決定領域3（CDR-3）を含有する $V\alpha$ 領域を含有する。

40

【0141】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、アミノ酸配列 $X_1X_2X_3X_4X$

50

$_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}KX_{17}X_{18}$ (SEQ ID NO:1208) [配列中、 X_1 は、IまたはVであり； X_2 は、LまたはVであり； X_3 は、L、N、またはRであり； X_4 は、V、F、またはGであり； X_5 は、I、P、G、またはTであり； X_6 は、R、S、P、またはGであり； X_7 は、G、R、Q、T、またはVであり； X_8 は、T、G、S、またはLであり； X_9 は、A、G、Q、または不在であり； X_{10} は、Gまたは不在であり； X_{11} は、Gまたは不在であり； X_{12} は、Tまたは不在であり； X_{13} は、GまたはSであり； X_{14} は、YまたはNであり； X_{15} は、G、Q、またはEであり； X_{17} は、VまたはLであり； X_{18} は、IまたはTである] を含む相補性決定領域3 (CDR-3) を含有するV α 領域を含有する。

【0142】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、アミノ酸配列 $AX_2RX_4AX_6NNDMR$ (SEQ ID NO:1221)

10

[配列中、 X_2 は、VまたはMであり； X_4 は、PまたはDであり； X_6 は、NまたはRである] を含む相補性決定領域3 (CDR-3) を含有するV α 領域を含有する。

【0143】

いくつかの態様では、V α 領域は、アミノ酸配列 $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7$ (SEQ ID NO:240) [配列中、 X_1 は、T、D、またはNであり； X_2 は、IまたはSであり； X_3 は、S、D、またはAであり； X_4 は、G、Q、P、または不在であり； X_5 は、T、S、またはIであり； X_6 は、D、Y、またはQであり； X_7 は、Y、G、N、またはQである] を含む相補性決定領域1 (CDR-1) を含有する。いくつかの態様では、V α 領域は、アミノ酸配列 $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7$ (SEQ ID NO:1209)

[配列中、 X_1 は、T、N、D、またはSであり； X_2 は、S、I、またはRであり； X_3 は、D、S、M、A、Y、N、またはGであり； X_4 は、Q、G、P、または不在であり； X_5 は、S、T、F、I、またはNであり； X_6 は、Y、D、Q、P、N、またはEであり； X_7 は、G、Y、N、S、またはAである] を含む相補性決定領域1 (CDR-1) を含有する。

20

【0144】

いくつかの例では、V α 領域は、アミノ酸配列 $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8$ (SEQ ID NO:244) [配列中、 X_1 は、G、Q、I、またはVであり； X_2 は、L、S、Q、またはYであり； X_3 は、T、G、またはSであり； X_4 は、Y、S、または不在であり； X_5 は、不在またはDであり； X_6 は、不在、E、Q、またはSであり； X_7 は、S、Q、R、またはGであり； X_8 は、NまたはEである] を含む相補性決定領域2 (CDR-2) を含有する。いくつかの例では、V α 領域は、アミノ酸配列 $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8$ (SEQ ID NO:1210) [配列中、 X_1 は、Q、G、I、V、Y、M、R、またはNであり； X_2 は、G、L、S、Q、Y、T、N、またはVであり； X_3 は、S、T、L、またはKであり； X_4 は、Y、I、S、A、N、F、または不在であり； X_5 は、D、A、または不在であり； X_6 は、E、K、Q、S、T、G、D、または不在であり； X_7 は、Q、S、N、R、G、L、またはDであり； X_8 は、N、K、E、V、またはLである] を含む相補性決定領域2 (CDR-2) を含有する。

30

【0145】

いくつかの局面では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、アミノ酸配列 $ASSX_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}$ (SEQ ID NO:258) [配列中、 X_4 は、H、P、L、またはYであり； X_5 は、L、G、W、F、またはSであり； X_6 は、A、G、またはLであり； X_7 は、G、E、A、T、または不在であり； X_8 は、F、G、T、またはSであり； X_9 は、T、N、H、またはAであり； X_{10} は、G、T、Q、D、またはYであり； X_{11} は、E、P、T、またはGであり； X_{12} は、L、A、Q、またはYであり； X_{13} は、F、H、Y、またはTである] を含む相補性決定領域3 (CDR-3) を含有するV β 領域を含有する。

40

【0146】

いくつかの局面では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、アミノ酸配列 $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}$ (SEQ ID NO:1211) [配列中、 X_1 は、A、S、またはVであり； X_2 は、S、A、またはVであり； X_3 は、S、V、R、またはQであり； X_4 は、H、P、Q、L、Y、G、T、F、S、R、またはEであり； X_5 は、L、G、R、W、F、S、V、T、Y、Q、または不在であり； X_6 は、A、G、L、T、E、P、または不在であり； X_7 は、G、T、A、R、Q、N、S、または不在であり； X_8 は、G、S、または不在であり； X_9 は、Gまたは不在であり； X_{10} は、F、G、A、S、T、R、Q、L、または不在であり； X_{11} は、T、N、F、A、R、S、G、または不在であ

50

り； X_{12} は、G、T、L D、Y、N、Q、S、またはEであり； X_{13} は、E、W、T、G、K、N、またはPであり； X_{14} は、L、A、K、Q、Y、またはIであり； X_{15} は、F、H、Y、T、またはIである」を含む相補性決定領域3（CDR-3）を含有するV β 領域を含有する。

【0147】

いくつかの局面では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、アミノ酸配列 $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}$ （SEQ ID NO：1222）〔配列中、 X_1 は、A、S、またはVであり； X_2 は、S、A、またはVであり； X_3 は、S、R、またはQであり； X_4 は、H、P、Q、L、Y、G、T、F、S、R、またはEであり； X_5 は、L、G、R、W、F、S、V、T、Y、Q、または不在であり； X_6 は、A、G、L、E、P、または不在であり； X_7 は、G、T、A、R、Q、N、S、または不在であり； X_8 は、G、S、または不在であり； X_9 は、Gまたは不在であり； X_{10} は、F、G、A、S、T、R、Q、L、または不在であり； X_{11} は、T、N、F、A、R、S、G、または不在であり； X_{12} は、G、T、L D、Y、N、Q、S、またはEであり； X_{13} は、E、W、T、G、K、N、またはPであり； X_{14} は、L、A、K、Q、Y、またはIであり； X_{15} は、F、H、Y、T、またはIである〕を含む相補性決定領域3（CDR-3）を含有するV β 領域を含有する。

【0148】

いくつかの局面では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、アミノ酸配列 $ASSX_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}$ （SEQ ID NO：1212）〔配列中、 X_4 は、H、P、Q、L、Y、F、R、またはEであり； X_5 は、L、G、R、W、F、S、V、T、Y、またはQであり； X_6 は、A、G、L、E、またはPであり； X_7 は、G、T、A、R、Q、S、または不在であり； X_8 は、G、S、または不在であり； X_9 は、F、G、A、S、T、R、L、または不在であり； X_{10} は、T、N、A、F、R、S、またはGであり； X_{11} は、G、T、L、D、Y、Q、S、E、またはNであり； X_{12} は、E、W、T、G、P、またはKであり； X_{13} は、L、A、K、Q、Y、またはIであり； X_{14} は、F、H、Y、またはTである〕を含む相補性決定領域3（CDR-3）を含有するV β 領域を含有する。

【0149】

いくつかの局面では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、アミノ酸配列 $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}QY$ （SEQ ID NO：1213）〔配列中、 X_1 は、AまたはSであり； X_2 は、S、V、またはAであり； X_3 は、SまたはVであり； X_4 は、L、Y、P、またはSであり； X_5 は、W、F、V、L、またはYであり； X_6 は、G、T、またはAであり； X_7 は、A、R、Q、S、または不在であり； X_8 は、Gまたは不在であり； X_9 は、Gまたは不在であり； X_{10} は、S、T、R、またはGであり； X_{11} は、T、A、R、S、またはNであり； X_{12} は、D、Y、T、またはGであり； X_{13} は、TまたはEである〕を含む相補性決定領域3（CDR-3）を含有するV β 領域を含有する。

【0150】

いくつかの局面では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、アミノ酸配列 $X_1X_2SX_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}QY$ （SEQ ID NO：1223）〔配列中、 X_1 は、AまたはSであり； X_2 は、SまたはAであり； X_4 は、L、Y、P、またはSであり； X_5 は、W、F、V、L、またはYであり； X_6 は、GまたはAであり； X_7 は、A、R、Q、S、または不在であり； X_8 は、Gまたは不在であり； X_9 は、Gまたは不在であり； X_{10} は、S、T、R、またはGであり； X_{11} は、T、A、R、S、またはNであり； X_{12} は、D、Y、T、またはGであり； X_{13} は、TまたはEである〕を含む相補性決定領域3（CDR-3）を含有するV β 領域を含有する。

【0151】

いくつかの局面では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、アミノ酸配列 $ASX_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}F$ （SEQ ID NO：1214）〔配列中、 X_3 は、S、Q、またはRであり； X_4 は、H、P、T、またはEであり； X_5 は、L、G、W、またはFであり； X_6 は、A、G、または不在であり； X_7 は、G、N、S、R、または不在であり； X_8 は、F、G、Q、L、A、または不在であり； X_9 は、T、N、またはAであり； X_{10} は、G、T、N、またはEであり； X_{11} は、E、N、またはKであり； X_{12} は、L、A、またはQである〕を含む相補性決定領域3（CDR-3）を含有するV β 領域を含有する。

【0152】

いくつかの局面では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、アミノ酸配列 $ASX_4X_5X_6X_7X_8NYX_{11}YT$ （SEQ ID NO：1215）〔配列中、 X_4 は、LまたはRであり； X_5 は、SまたはTであ

10

20

30

40

50

り； X_6 は、G、T、またはAであり； X_7 は、Tまたは不在であり； X_8 は、Gまたは不在であり； X_{11} は、Gまたは不在である」を含む相補性決定領域3（CDR-3）を含有するV β 領域を含有する。

【0153】

いくつかの局面では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、アミノ酸配列ASSX₄WGX₇SNQPX₁₂H（SEQ ID NO:1216）「配列中、 X_4 は、L、F、またはPであり； X_7 は、RまたはQであり； X_{12} は、QまたはLである」を含む相補性決定領域3（CDR-3）を含有するV β 領域を含有する。

【0154】

いくつかの局面では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、アミノ酸配列ASSX₄X₅X₆X₇X₈SGNTIY（SEQ ID NO:1217）「配列中、 X_4 は、LまたはRであり； X_5 は、WまたはQであり； X_6 は、GまたはPであり； X_7 は、RまたはSであり； X_8 は、Sまたは不在である」を含む相補性決定領域3（CDR-3）を含有するV β 領域を含有する。

【0155】

場合によっては、V β 領域は、アミノ酸配列X₁X₂HX₄X₅（SEQ ID NO:252）「配列中、 X_1 は、SまたはMであり； X_2 は、G、E、D、またはNであり； X_4 は、V、N、またはEであり； X_5 は、S、R、N、またはYである」を含む相補性決定領域1（CDR-1）を含有する。場合によっては、V β 領域は、アミノ酸配列X₁X₂X₃X₄X₅X₆（SEQ ID NO:1218）「配列中、 X_1 は、S、M、D、またはLであり； X_2 は、G、E、D、N、Q、S、またはFであり； X_3 は、H、V、Y、N、またはQであり； X_4 は、A、S、F、または不在であり； X_5 は、W、V、N、E、T、P、Y、K、D、またはLであり； X_6 は、S、R、A、N、Y、M、またはTである」を含む相補性決定領域1（CDR-1）を含有する。

【0156】

場合により、V β 領域は、アミノ酸配列X₁X₂X₃X₄X₅X₆（SEQ ID NO:255）「配列中、 X_1 は、FまたはSであり； X_2 は、Q、Y、またはVであり； X_3 は、N、D、またはGであり； X_4 は、EまたはVであり； X_5 は、A、K、またはGであり； X_6 は、Q、M、またはTである」を含む相補性決定領域2（CDR-2）を含有する。場合により、V β 領域は、アミノ酸配列X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇（SEQ ID NO:1219）「配列中、 X_1 は、F、Y、S、A、Mであり； X_2 は、N、Q、V、T、Y、またはAであり； X_3 は、N、D、E、S、G、I、F、Q、またはLであり； X_4 は、G、A、N、または不在であり； X_5 は、E、K、V、E、S、T、G、またはNであり； X_6 は、A、E、K、G、L、D、V、またはNであり； X_7 は、Q、M、T、A、V、E、P、D、またはIである」を含む相補性決定領域2（CDR-2）を含有する。

【0157】

いくつかの態様では、V α 領域は、SEQ ID NO:138、144、147、163、167、173、304、308、478、493、505、511、523、539、555、572、588、600、612、624、638、650、662、もしくは679のいずれかに示されるアミノ酸配列、またはそのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%の同一性を有する配列を含む相補性決定領域3（CDR-3）を含有する。いくつかの例では、V α 領域は、SEQ ID NO:111、113、115、121、123、125、297、299、477、492、504、510、522、536、554、569、587、599、611、623、637、649、661、もしくは676のいずれかに示されるアミノ酸配列、またはそのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%の同一性を有する配列内に含有されるCDR3を含有する。いくつかの態様では、V α 領域は、SEQ ID NO:136、142、161、165、171、302、306、537、570、もしくは677のいずれかに示されるアミノ酸配列、またはそのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%の同一性を有する配列を含む相補性決定領域1（CDR-1）をさらに含有する。いくつかの局面では、V α 領域は、SEQ ID NO:111、113、115、121、123、125、297、299、477、492、504、510、522、536、554、569、587、599、611、623、637、649、661、もしくは676のいずれかに示されるアミノ酸配列、またはそのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%の同一性を有する配列内に含有されるCDR-1を含有する。いくつかの態様では、V α 領域は、SEQ ID N

10

20

30

40

50

0 : 137、143、162、166、172、303、307、538、571、もしくは678のいずれかに示されるアミノ酸配列、またはそのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%の同一性を有する配列を含む相補性決定領域2 (CDR-2) をさらに含有する。場合により、V α 領域は、SEQ ID NO : 111、113、115、121、123 125、297、299、477、492、504、510、522、536、554、569、587、599、611、623、637、649、661、もしくは676のいずれかに示されるアミノ酸配列、またはそのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%の同一性を有する配列内に含有されるCDR-2を含有する。

【0158】

いくつかの態様では、V β 領域は、SEQ ID NO : 141、146、150、164、170 174、305、309、486、499、517、531、548、563、581、594、606、618、630、644、656、670、もしくは686のいずれかに示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域3 (CDR-3) 、またはSEQ ID NO : 112、114、116、122、124 126、298、300、483、498、498、516、530、545、560、578、593、605、617、629、643、655、667、もしくは685のいずれかに示されるアミノ酸配列、またはそのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%の同一性を有する配列内に含有されるCDR3を含有する。いくつかの態様では、V β 領域は、SEQ ID NO : 139、145、148、168、484、546、561、579、もしくは668のいずれかに示されるアミノ酸配列、またはそのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%の同一性を有する配列を含む相補性決定領域1 (CDR-1) を含有する。場合によっては、V β 領域は、SEQ ID NO : 112、114、116、122、124 126、298、300、483、498、498、516、530、545、560、578、593、605、617、629、643、655、667、もしくは685のいずれかに示されるアミノ酸配列、またはそのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%の同一性を有する配列内に含有されるCDR-1を含有する。いくつかの態様では、V β 領域は、SEQ ID NO : 140、149、169、485、547、562、580、もしくは669のいずれかに示されるアミノ酸配列、またはそのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%の同一性を有する配列を含む相補性決定領域2 (CDR-2) をさらに含有する。いくつかの例では、V β 領域は、SEQ ID NO : 112、114、116、122、124 126、298、300、483、498、498、516、530、545、560、578、593、605、617、629、643、655、667、もしくは685のいずれかに示されるアミノ酸配列、またはそのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%の同一性を有する配列内に含有されるCDR-2を含有する。

【0159】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、SEQ ID NO : 136、142、161、165、171、302、306、537、570、もしくは677のいずれかに示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域1 (CDR-1) 、SEQ ID NO : 137、143、162、166、172、303、307、538、571、もしくは678のいずれかに示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域2 (CDR-2) 、および／またはSEQ ID NO : 138、144、147、163、167 173、304、308、478、493、505、511、523、539、555、572、588、600、612、624、638、650、662、もしくは679のいずれかに示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域3 (CDR-3) を含有するV α 領域を含有する。提供されるTCRの中に、そのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%同一な配列を有するものも含まれる。いくつかの局面では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、SEQ ID NO : 139、145、148、168、484、546、561、579、もしくは668のいずれかに示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域1 (CDR-1) 、SEQ ID NO : 140、149、169、485、547、562、580、もしくは669のいずれかに示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域2 (CDR-2) 、および／またはSEQ ID NO : 141、146、150、164、170 174、305、309、486、499、517、531、548、563、581、594、606、618、630、644、656、670、もしくは686のいずれかに示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域3 (CDR-3) を含有するV β 領域を含有する。提供されるTCRの中に、そのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%同一な配列を有

するものも含まれる。

【0160】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、SEQ ID NO:136、137、および138のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有するV α 領域を含有する。いくつかのそのような態様では、V β 領域は、SEQ ID NO:139、140、および141のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有する。提供されるTCRの中に、そのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%同一な配列を有するものも含まれる。

【0161】

いくつかの態様では、V α 領域は、SEQ ID NO:142、143、および144のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有する。いくつかのそのような態様では、V β 領域は、SEQ ID NO:145、140、および146のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有する。提供されるTCRの中に、そのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%同一な配列を有するものも含まれる。

【0162】

いくつかの態様では、V α 領域は、SEQ ID NO:136、137、および147のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有する。いくつかのそのような態様では、V β 領域は、SEQ ID NO:148、149、および150のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有する。提供されるTCRの中に、そのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%同一な配列を含有するものも含まれる。

【0163】

いくつかの態様では、V α 領域は、SEQ ID NO:161、162、および163のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有する。いくつかのそのような態様では、V β 領域は、SEQ ID NO:148、149、および164のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有する。提供されるTCRの中に、そのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%同一な配列を含有するものも含まれる。

【0164】

いくつかの態様では、V α 領域は、SEQ ID NO:165、166、および167のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有する。いくつかのそのような態様では、V β 領域は、SEQ ID NO:168、169、および170のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有する。提供されるTCRの中に、そのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%同一な配列を含有するものも含まれる。

【0165】

いくつかの態様では、V α 領域は、SEQ ID NO:171、172、および173のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有する。いくつかのそのような態様では、V β 領域は、SEQ ID NO:148、149、および174のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有する。提供されるTCRの中に、そのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%同一な配列を含有するものも含まれる。

【0166】

いくつかの態様では、V α 領域は、SEQ ID NO:302、303、および304のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有する。いくつかのそのような態様では、V β 領域は、SEQ ID NO:139、140、および305のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有する。提供されるTCRの中に、そのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%同一な配列を含有するものも含まれる。

【0167】

10

20

30

40

50

いくつかの態様では、V α 領域は、SEQ ID NO：306、307、および308のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有する。いくつかのそのような態様では、V β 領域は、SEQ ID NO：148、149、および309のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有する。提供されるTCRの中に、そのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%同一な配列を含有するものも含まれる。

【0168】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、SEQ ID NO：136、137、および478のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有するV α 領域を含有する。いくつかのそのような態様では、V β 領域は、SEQ ID NO：484、485、および486のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有する。提供されるTCRの中に、そのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%同一な配列を有するものも含まれる。

10

【0169】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、SEQ ID NO：161、162、および493のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有するV α 領域を含有する。いくつかのそのような態様では、V β 領域は、SEQ ID NO：148、149、および499のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有する。提供されるTCRの中に、そのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%同一な配列を有するものも含まれる。

20

【0170】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、SEQ ID NO：165、166、および505のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有するV α 領域を含有する。いくつかのそのような態様では、V β 領域は、SEQ ID NO：148、149、および499のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有する。提供されるTCRの中に、そのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%同一な配列を有するものも含まれる。

【0171】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、SEQ ID NO：161、162、および511のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有するV α 領域を含有する。いくつかのそのような態様では、V β 領域は、SEQ ID NO：148、149、および517のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有する。提供されるTCRの中に、そのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%同一な配列を有するものも含まれる。

30

【0172】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、SEQ ID NO：136、137、および523のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有するV α 領域を含有する。いくつかのそのような態様では、V β 領域は、SEQ ID NO：148、149、および531のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有する。提供されるTCRの中に、そのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%同一な配列を有するものも含まれる。

40

【0173】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、SEQ ID NO：537、538、および539のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有するV α 領域を含有する。いくつかのそのような態様では、V β 領域は、SEQ ID NO：546、547、および548のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有する。提供されるTCRの中に、そのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%同一な配列を有するものも含まれる。

【0174】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、SEQ ID NO：136、137、

50

および555のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有するV α 領域を含有する。いくつかのそのような態様では、V β 領域は、SEQ ID NO: 561、562、および563のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有する。提供されるTCRの中に、そのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%同一な配列を有するものも含まれる。

【0175】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、SEQ ID NO: 570、571、および572のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有するV α 領域を含有する。いくつかのそのような態様では、V β 領域は、SEQ ID NO: 579、580、および581のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有する。提供されるTCRの中に、そのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%同一な配列を有するものも含まれる。

【0176】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、SEQ ID NO: 136、137、および588のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有するV α 領域を含有する。いくつかのそのような態様では、V β 領域は、SEQ ID NO: 148、149、および594のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有する。提供されるTCRの中に、そのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%同一な配列を有するものも含まれる。

【0177】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、SEQ ID NO: 136、137、および600のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有するV α 領域を含有する。いくつかのそのような態様では、V β 領域は、SEQ ID NO: 148、149、および606のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有する。提供されるTCRの中に、そのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%同一な配列を有するものも含まれる。

【0178】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、SEQ ID NO: 136、137、および612のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有するV α 領域を含有する。いくつかのそのような態様では、V β 領域は、SEQ ID NO: 148、149、および618のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有する。提供されるTCRの中に、そのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%同一な配列を有するものも含まれる。

【0179】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、SEQ ID NO: 136、137、および624のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有するV α 領域を含有する。いくつかのそのような態様では、V β 領域は、SEQ ID NO: 168、169、および630のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有する。提供されるTCRの中に、そのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%同一な配列を有するものも含まれる。

【0180】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、SEQ ID NO: 142、143、および638のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有するV α 領域を含有する。いくつかのそのような態様では、V β 領域は、SEQ ID NO: 561、562、および644のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有する。提供されるTCRの中に、そのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%同一な配列を有するものも含まれる。

【0181】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、SEQ ID NO: 171、172、および650のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有するV α 領域

を含有する。いくつかのそのような態様では、V β 領域は、SEQ ID NO: 148、149、および656のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有する。提供されるTCRの中に、そのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%同一な配列を有するものも含まれる。

【0182】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、SEQ ID NO: 136、137、および662のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有するV α 領域を含有する。いくつかのそのような態様では、V β 領域は、SEQ ID NO: 668、669、および670のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有する。提供されるTCRの中に、そのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%同一な配列を有するものも含まれる。

10

【0183】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、SEQ ID NO: 677、678、および679のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有するV α 領域を含有する。いくつかのそのような態様では、V β 領域は、SEQ ID NO: 154、155、および686のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有する。提供されるTCRの中に、そのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%同一な配列を有するものも含まれる。

【0184】

いくつかの態様では、V α 領域は、SEQ ID NO: 111、113、115、121、123 125、297、299、477、492、504、510、522、536、554、569、587、599、611、623、637、649、661、または676のいずれかに示されるV α 領域アミノ酸配列内に含有される相補性決定領域1 (CDR-1)、CDR-2、およびCDR-3アミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有する。いくつかの局面では、V β 領域は、SEQ ID NO: 112、114、116、122、124 126、298、300、483、498、498、516、530、545、560、578、593、605、617、629、643、655、667、または685のいずれかに示されるV β 領域アミノ酸配列内に含有される相補性決定領域1 (CDR-1)、CDR-2、およびCDR-3アミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有する。提供されるTCRの中に、そのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%同一な配列を含有するものも含まれる。

20

【0185】

いくつかの態様では、TCRまたは抗原結合フラグメントは、表2に示される相補性決定領域1 (CDR-1)、CDR-2、およびCDR-3アミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有するV α 領域；ならびに表2に示される相補性決定領域1 (CDR-1)、CDR-2、およびCDR-3アミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有するV β 領域を含む。提供されるTCRの中に、そのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%同一な配列を含有するものも含まれる。そのようなCDRを含有する例示的なTCR、または本明細書の他の箇所に記載されるそれらの修飾バージョンも表2に示す。

30

【0186】

(表2) HPV16 E6(29-38) TCRのCDRのSEQ ID NO

40

例示的な TCR	アルファ			ベータ		
	CDR1	CDR2	CDR3	CDR1	CDR2	CDR3
TCR 3	136	137	138	139	140	141
TCR 4	142	143	144	145	140	146
TCR 5	136	137	147	148	149	150
TCR 8	161	162	163	148	149	164
TCR 9	165	166	167	168	169	170
TCR 10	171	172	173	148	149	174
TCR 13	302	303	304	139	140	305
TCR 14	306	307	308	148	149	309
TCR 15	136	137	478	484	485	486
TCR 16	161	162	493	148	149	499
TCR 17	165	166	505	148	149	499
TCR 18	161	162	511	148	149	517
TCR 19	136	137	523	148	149	531
TCR 20	537	538	539	546	547	548
TCR 21	136	137	555	561	562	563
TCR 22	570	571	572	579	580	581
TCR 23	136	137	588	148	149	594
TCR 24	136	137	600	148	149	606
TCR 25	136	137	612	148	149	618
TCR 26	136	137	624	168	169	630
TCR 27	142	143	638	561	562	644
TCR 28	171	172	650	148	149	656
TCR 29	136	137	662	668	669	670
TCR 30	677	678	679	154	155	686

【 0 1 8 7 】

場合によっては、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、SEQ ID NO：111および112の
 アミノ酸配列をそれぞれ含有するV α およびV β 領域を含有する。いくつかの態様では、V
 α およびV β 領域は、SEQ ID NO：113および114のアミノ酸配列をそれぞれ含有する。場合
 により、V α およびV β 領域は、SEQ ID NO：115および116のアミノ酸配列をそれぞれ含有
 する。いくつかの態様では、V α およびV β 領域は、SEQ ID NO：121および122のアミノ酸
 配列をそれぞれ含有する。いくつかの局面では、V α およびV β 領域は、SEQ ID NO：123お
 よび124のアミノ酸配列をそれぞれ含有する。いくつかの例では、V α およびV β 領域は、S
 EQ ID NO：125および126のアミノ酸配列をそれぞれ含有する。いくつかの例では、V α お
 よびV β 領域は、SEQ ID NO：297および298のアミノ酸配列をそれぞれ含有する。いくつか
 の例では、V α およびV β 領域は、SEQ ID NO：299および300のアミノ酸配列をそれぞれ含
 有する。いくつかの態様では、V α およびV β 領域は、SEQ ID NO：477および483のアミノ
 酸配列をそれぞれ含有する。いくつかの例では、V α およびV β 領域は、SEQ ID NO：492お
 よび498のアミノ酸配列をそれぞれ含有する。場合により、V α およびV β 領域は、SEQ ID
 NO：504および498のアミノ酸配列をそれぞれ含有する。場合によっては、TCRまたはその
 抗原結合フラグメントは、SEQ ID NO：510および516のアミノ酸配列をそれぞれ含有するV
 α およびV β 領域を含有する。いくつかの態様では、V α およびV β 領域は、SEQ ID NO：52
 2および530のアミノ酸配列をそれぞれ含有する。いくつかの例では、V α およびV β 領域は
 、SEQ ID NO：536および545のアミノ酸配列をそれぞれ含有する。場合により、V α および
 V β 領域は、SEQ ID NO：554および560のアミノ酸配列をそれぞれ含有する。場合によっ
 ては、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、SEQ ID NO：569および578のアミノ酸配列を
 それぞれ含有するV α およびV β 領域を含有する。いくつかの態様では、V α およびV β 領域
 は、SEQ ID NO：587および593のアミノ酸配列をそれぞれ含有する。いくつかの例では、V
 α およびV β 領域は、SEQ ID NO：599および605のアミノ酸配列をそれぞれ含有する。いく
 つかの態様では、V α およびV β 領域は、SEQ ID NO：611および617のアミノ酸配列をそれ

10

20

30

40

50

ぞれ含有する。場合により、V α およびV β 領域は、SEQ ID NO：623および629のアミノ酸配列をそれぞれ含有する。場合によっては、V α およびV β 領域は、SEQ ID NO：637および643のアミノ酸配列をそれぞれ含有する。場合により、V α およびV β 領域は、SEQ ID NO：649および655のアミノ酸配列をそれぞれ含有する。いくつかの例では、V α およびV β 領域は、SEQ ID NO：661および667のアミノ酸配列をそれぞれ含有する。場合により、V α およびV β 領域は、SEQ ID NO：676および685のアミノ酸配列をそれぞれ含有する。提供されるTCRの中に、そのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%同一な配列を含有するものも含まれる。

【0188】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントのアルファ鎖は、C α 領域もしくはその部分をさらに含有し、かつ／またはベータ鎖は、C β 領域もしくはその部分をさらに含有する。いくつかの態様では、C α 領域またはその部分は、SEQ ID NO：212、213、215、218、もしくは524のいずれかに示されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列、例えばそのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%の同一性を有する配列を含む。いくつかの局面では、C β 領域は、SEQ ID NO：214、216、もしくは631に示されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列、例えばそのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%の同一性を有する配列を含有する。いくつかの態様では、C α および／またはC β 領域は、例えば本明細書記載のいずれかなどの、1つまたは複数の非天然システイン残基の組み入れにより、修飾されている。いくつかの態様では、C α 領域またはその部分は、残基48に非天然システインを含有し、SEQ ID NO：196、198、201、203、もしくは525のいずれかに示されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列、例えばそのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%の同一性を有する配列であって、導入された非天然システイン残基（例えばCys48）を含有するアミノ酸配列を含む。いくつかの局面では、C β 領域は、残基57に非天然システインを含有し、SEQ ID NO：197、199、もしくは632に示されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列、例えばそのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%の同一性を有する配列を含有する。

【0189】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、SEQ ID NO：18、28、38、68、78、88、287、291、473、488、500、506、518、532、550、565、583、595、607、619、633、645、657、もしくは672に示されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列、例えばそのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%の同一性を有する配列を含むアルファ鎖および／あるいはSEQ ID NO：22、32、42、72、82、92、289、293、479、494、512、526、541、556、574、589、601、613、625、639、651、663、もしくは681に示されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列、例えばそのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%の同一性を有する配列を含むベータ鎖を含む。

【0190】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、SEQ ID NO：19、29、39、69、79、89、288、292、474、489、501、507、519、533、551、566、584、596、608、620、634、646、658、もしくは673に示されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列、例えばそのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%の同一性を有する配列を含むアルファ鎖および／あるいはSEQ ID NO：23、33、43、73、83、93、290、294、480、495、513、527、542、557、575、590、602、614、626、640、652、664、もしくは682に示されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列、例えばそのような

配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%の同一性を有する配列を含むベータ鎖を含む。

【0191】

いくつかの態様では、V α およびV β 領域は、表3または表4に示されるSEQ ID NOに対応するアミノ酸配列を含有する。いくつかの局面では、TCRは、表3または表4に示されるSEQ ID NOに対応する配列などの、定常アルファおよび定常ベータ領域配列を含有する。場合により、TCRは、表3または4に示されるSEQ ID NOに対応する配列などの、可変および定常鎖を含む完全配列を含有する（「完全」）。いくつかの態様では、可変および定常領域を含有する完全配列は、シグナル配列も含み、したがって、表3または4に示されるSEQ ID NOに対応する配列を含む（「完全+シグナル」）。提供されるTCRの中に、そのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%同一な配列を含有するものも含まれる。そのような配列を含有する例示的なTCR、または本明細書の他の箇所に記載されるそれらの修飾バージョンも、それぞれ表3および4に示される。

【0192】

（表3）HPV16 E6(29-38) TCR天然型のSEQ ID NO

例示的な TCR	アルファ				ベータ			
	可変 (V α)	定常	完全	完全 + シグナル	可変 (V β)	定常	完全	完全 + シグナル
TCR 3	111	215	18	318	112	216	22	320
TCR 4	113	213	28	322	114	214	32	324
TCR 5	115	213	38	326	116	214	42	328
TCR 8	121	213	68	338	122	216	72	110
TCR 9	123	213	78	130	124	216	82	132
TCR 10	125	212	88	134	126	214	92	179
TCR 13	297	213	287	253	298	216	289	260
TCR 14	299	218	291	313	300	214	293	315
TCR 15	477	218	473	475	483	216	479	481
TCR 16	492	213	488	490	498	214	494	496
TCR 17	504	213	500	502	498	214	494	496
TCR 18	510	213	506	508	516	214	512	514
TCR 19	522	524	518	520	530	216	526	528
TCR 20	536	218	532	534	545	216	541	543
TCR 21	554	213	550	552	560	214	556	558
TCR 22	569	524	565	567	578	214	574	576
TCR 23	587	524	583	585	593	214	589	591
TCR 24	599	524	595	597	605	216	601	603
TCR 25	611	524	607	609	617	214	613	615
TCR 26	623	213	619	621	629	631	625	627
TCR 27	637	213	633	635	643	214	639	641
TCR 28	649	213	645	647	655	214	651	653
TCR 29	661	524	657	659	667	216	663	665
TCR 30	676	213	672	674	685	214	681	683

【0193】

（表4）HPV16 E6(29-38) TCR修飾型のSEQ ID NO

例示的な 修飾 バージョンの TCR	アルファ				ベータ			
	可変 (V α)	定常	完全	完全 + シグナル	可変 (V β)	定常	完全	完全 + シグナル
TCR 3	111	198	19	319	112	199	23	321
TCR 4	113	196	29	323	114	197	33	325
TCR 5	115	196	39	327	116	197	43	329
TCR 8	121	203	69	339	122	199	73	129
TCR 9	123	203	79	131	124	199	83	133
TCR 10	125	198	89	135	126	197	93	180
TCR 13	297	203	288	256	298	199	290	312
TCR 14	299	201	292	314	300	197	294	316
TCR 15	477	201	474	476	483	199	480	482
TCR 16	492	203	489	491	498	197	495	497
TCR 17	504	203	501	503	498	197	495	497
TCR 18	510	203	507	509	516	197	513	515
TCR 19	522	525	519	521	530	199	527	529
TCR 20	536	201	533	535	545	199	542	544
TCR 21	554	203	551	553	560	197	557	559
TCR 22	569	525	566	568	578	197	575	577
TCR 23	587	525	584	586	593	197	590	592
TCR 24	599	525	596	598	605	199	602	604
TCR 25	611	525	608	610	617	197	614	616
TCR 26	623	203	620	622	629	632	626	628
TCR 27	637	203	634	636	643	197	640	642
TCR 28	649	203	646	648	655	197	652	654
TCR 29	661	525	658	660	667	199	664	666
TCR 30	676	203	673	675	685	197	682	684

【 0 1 9 4 】

b. HPV16 E7(11-19)

場合により、TCRは、E7(11-19) YMLDLQPET (SEQ ID NO: 236) であるまたはそれを含有するHPV16 E7由来のペプチドエピトープを認識またはそれと結合する。いくつかの態様では、TCRは、MHCクラスI、例えば、HLA-A2などのMHCに関連してHPV16 E7(11-19)を認識またはそれと結合する。

【 0 1 9 5 】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、アミノ酸配列 $X_1X_2SX_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}$ (SEQ ID NO: 249) [配列中、 X_1 は、AまたはVであり； X_2 は、EまたはVであり； X_4 は、IまたはRであり； X_5 は、RまたはDであり； X_6 は、GまたはNであり； X_7 は、FまたはYであり； X_8 は、NまたはQであり； X_9 は、VまたはNであり； X_{10} は、LまたはFであり； X_{11} は、HまたはVである] を含む相補性決定領域3 (CDR-3) を含有するV α 領域を含有する。

【 0 1 9 6 】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、アミノ酸配列 $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}$ (SEQ ID NO: 1183) [配列中、 X_1 は、VまたはAであり； X_2 は、V、A、G、Q、M、またはEであり； X_3 は、S、G、A、N、Y、R、T、またはPであり； X_4 は、E、A、S、G、R、F、N、D、V、P、L、I、またはMであり； X_5 は、R、N、H、T、D、G、S、A、P、L、Q、またはFであり； X_6 は、G、H、N、A、S、L、T、または不在であり； X_7 は、T、S、G、または不在であり； X_8 は、Gまたは不在であり； X_9 は、G、Y、N、S、または不在であり； X_{10} は、T、G、S、D、F、Y、A、N、または不在であり； X_{11} は、Y、F、Y、Q、N、またはRであり； X_{12} は、N、K、Q、またはDであり； X_{13} は、Y、L、T、F、M、またはVであり； X_{14} は、I、T、S、V、R、またはYである] を含む相補性決定領域3 (CDR-3) を含有するV α

領域を含有する。

【0197】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、アミノ酸配列V₆V₇X₈GX₁₀X₁₁X₁₂X₁₃ (SEQ ID NO:1184) [配列中、X₃は、S、N、またはTであり；X₄は、RまたはFであり；X₅は、DまたはAであり；X₆は、NまたはLであり；X₇は、Tまたは不在であり；X₈は、YまたはGであり；X₁₀は、QまたはFであり；X₁₁は、NまたはKであり；X₁₂は、FまたはTであり；X₁₃は、VまたはIである] を含む相補性決定領域3 (CDR-3) を含有するV_α領域を含有する。

【0198】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、アミノ酸配列AX₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄ (SEQ ID NO:1185) [配列中、X₂は、A、G、V、Q、M、またはEであり；X₃は、S、G、N、A、Y、R、またはPであり；X₄は、E、S、A、G、F、N、D、V、P、L、I、M、またはRであり；X₅は、R、N、H、T、D、G、S、P、L、Q、またはFであり；X₆は、G、H、A、S、T、または不在であり；X₇は、T、S、G、または不在であり；X₈は、Gまたは不在であり；X₉は、G、N、S、または不在であり；X₁₀は、T、G、S、D、F、Y、A、またはNであり；X₁₁は、Y、F、Q、R、またはNであり；X₁₂は、K、Q、またはDであり；X₁₃は、Y、L、T、M、F、またはVであり；X₁₄は、I、T、S、R、Y、またはVである] を含む相補性決定領域3 (CDR-3) を含有するV_α領域を含有する。 10

【0199】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、アミノ酸配列X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀KX₁₂I (SEQ ID NO:1186) [配列中、X₁は、AまたはVであり；X₂は、A、V、またはEであり；X₃は、S、N、T、R、またはPであり；X₄は、E、A、G、F、V、P、I、D、またはSであり；X₅は、R、H、T、A、P、S、G、またはFであり；X₆は、G、H、L、T、S、A、または不在であり；X₇は、S、T、または不在であり；X₈は、Gまたは不在であり；X₉は、G、T、または不在であり；X₁₀は、F、Y、またはNであり；X₁₂は、Y、T、またはLである] を含む相補性決定領域3 (CDR-3) を含有するV_α領域を含有する。 20

【0200】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、アミノ酸配列AX₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉YKYI (SEQ ID NO:1187) [配列中、X₂は、A、V、またはEであり；X₃は、S、N、またはRであり；X₄は、E、G、V、P、I、またはDであり；X₅は、R、T、P、S、G、またはFであり；X₆は、G、T、S、または不在であり；X₇は、Sまたは不在であり；X₈は、Gまたは不在であり；X₉は、Tまたは不在である] を含む相補性決定領域3 (CDR-3) を含有するV_α領域を含有する。 30

【0201】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、アミノ酸配列AX₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄ (SEQ ID NO:1188) [配列中、X₂は、G、V、Q、またはMであり；X₃は、G、A、Y、S、N、またはRであり；X₄は、S、G、L、I、M、またはRであり；X₅は、N、D、G、S、L、Q、またはRであり；X₆は、A、S、G、または不在であり；X₇は、Gまたは不在であり；X₈は、Gまたは不在であり；X₉は、G、N、S、または不在であり；X₁₀は、S、D、Y、A、N、または不在であり；X₁₁は、Y、Q、またはRであり；X₁₂は、KまたはQであり；X₁₃は、LまたはVであり；X₁₄は、S、T、またはVである] を含む相補性決定領域3 (CDR-3) を含有するV_α領域を含有する。 40

【0202】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、アミノ酸配列AX₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃T (SEQ ID NO:1189) [配列中、X₂は、G、V、またはQであり；X₃は、G、Y、S、またはNであり；X₄は、S、L、またはMであり；X₅は、N、G、L、またはRであり；X₆は、A、S、G、または不在であり；X₇は、Gまたは不在であり；X₈は、Gまたは不在であり；X₉は、G、S、または不在であり；X₁₀は、S、Y、A、N、または不在であり；X₁₁は、Y、Q、またはRであり；X₁₂は、KまたはQであり；X₁₃は、LまたはVである] を含む相補性決定領域3 (CDR-3) を含有するV_α領域を含有する。 50

【0203】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、アミノ酸配列AX₂X₃X₄X₅X₆X₇YKLS (SEQ ID NO:1190) [配列中、X₂は、GまたはVであり；X₃は、AまたはYであり；X₄は、G、S、またはRであり；X₅は、DまたはSであり；X₆は、Nまたは不在であり；X₇は、Dまたは不在である]を含む相補性決定領域3 (CDR-3) を含有するV α 領域を含有する。

【0204】

いくつかの態様では、V α 領域は、アミノ酸配列X₁SX₃X₄X₅X₆ (SEQ ID NO:241) [配列中、X₁は、DまたはVであり；X₃は、SまたはPであり；X₄は、SまたはFであり；X₅は、TまたはSであり；X₆は、YまたはNである]を含む相補性決定領域1 (CDR-1) を含有する。いくつかの態様では、V α 領域は、アミノ酸配列X₁X₂X₃X₄X₅X₆ (SEQ ID NO:1191) [配列中、X₁は、N、S、D、T、またはVであり；X₂は、S、V、R、T、またはIであり；X₃は、M、F、G、S、N、A、L、V、またはPであり；X₄は、F、S、N、A、または不在であり；X₅は、D、S、Q、Y、N、V、T、またはPであり；X₆は、Y、S、R、N、G、またはTである]を含む相補性決定領域1 (CDR-1) を含有する。

【0205】

場合により、V α 領域は、アミノ酸配列X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇ (SEQ ID NO:245) [配列中、X₁は、IまたはMであり；X₂は、FまたはTであり；X₃は、SまたはFであり；X₄は、NまたはSであり；X₅は、MまたはEであり；X₆は、DまたはNであり；X₇は、MまたはTである]を含む相補性決定領域2 (CDR-2) を含有する。いくつかの態様では、V α 領域は、アミノ酸配列X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈ (SEQ ID NO:1192) [配列中、X₁は、I、V、L、G、N、T、Y、またはMであり；X₂は、S、V、Y、L、P、F、I、またはTであり；X₃は、S、Y、K、L、T、またはFであり；X₄は、I、G、N、A、S、または不在であり；X₅は、S、D、または不在であり；X₆は、K、G、N、S、D、T、またはEであり；X₇は、D、E、G、A、K、L、またはNであり；X₈は、K、V、D、P、N、T、L、またはMである]を含む相補性決定領域2 (CDR-2) を含有する。

【0206】

いくつかの局面では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、アミノ酸配列AX₂TX₄RX₆X₇YX₉X₁₀X₁₁ (SEQ ID NO:259) [配列中、X₂は、SまたはIであり；X₄は、TまたはDであり；X₆は、SまたはTであり；X₇は、SまたはNであり；X₉は、EまたはGであり；X₁₀は、QまたはYであり；X₁₁は、YまたはTである]を含む相補性決定領域3 (CDR-3) を含有するV β 領域を含有する。

【0207】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、アミノ酸配列AX₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄ (SEQ ID NO:1193) [配列中、X₂は、S、M、I、K、またはVであり；X₃は、S、T、N、またはAであり；X₄は、R、V P、S、T、G、L、A、I、またはDであり；X₅は、F、G、R、Y、S、L、V、またはTであり；X₆は、L、G、D、A、S、T、V、R、または不在であり；X₇は、G、D、R、S、T、または不在であり；X₈は、Sまたは不在であり；X₉は、S、H、G、R、V、T、D、L、または不在であり；X₁₀は、T、S、A、Y、N、G、またはPであり；X₁₁は、D、Y、N、E、K、またはGであり；X₁₂は、T、E、G、またはKであり；X₁₃は、Q、Y、A、またはLであり；X₁₄は、Y、F、T、またはIである]を含む相補性決定領域3 (CDR-3) を含有するV β 領域を含有する。

【0208】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、アミノ酸配列AX₂TX₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁X₁₂ (SEQ ID NO:1194) [配列中、X₂は、S、M、I、またはKであり；X₄は、P、T、G、A、S、またはDであり；X₅は、RまたはSであり；X₆は、D、G、S、T、またはVであり；X₇は、R、S、または不在であり；X₈は、T、Y、G、N、またはSであり；X₉は、Y、N、またはKであり；X₁₀は、EまたはGであり；X₁₁は、Q、A、またはYであり；X₁₂は、Y、F、またはTである]を含む相補性決定領域3 (CDR-3) を含有するV β 領域を含有する。

【0209】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、アミノ酸配列AX₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄ (SEQ ID NO:1195) [配列中、X₂は、S、M、I、またはKであり

；X₃は、S、T、A、またはNであり；X₄は、R、V、S、P、T、G、L、またはAであり；X₅は、F、G、R、Y、S、V、またはTであり；X₆は、L、G、D、A、S、T、V、または不在であり；X₇は、G、D、R、T、または不在であり；X₈は、Sまたは不在であり；X₉は、S、H、G、R、V、T、L、または不在であり；X₁₀は、T、S、Y、A、N、G、またはPであり；X₁₁は、D、Y、N、K、E、またはGであり；X₁₂は、TまたはEであり；X₁₃は、Q、A、またはLであり；X₁₄は、YまたはFである」を含む相補性決定領域3（CDR-3）を含有するVβ領域を含有する。

【0210】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、アミノ酸配列AX₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁QY（SEQ ID NO：1196）〔配列中、X₂は、S、M、I、またはKであり；X₃は、S、T、A、またはNであり；X₄は、R、P、S、G、L、A、またはTであり；X₅は、F、R、Y、V、またはTであり；X₆は、L、D、A、S、T、V、または不在であり；X₇は、G、R、または不在であり；X₈は、S、G、V、または不在であり；X₉は、T、A、G、N、S、またはPであり；X₁₀は、D、Y、またはEであり；X₁₁は、TまたはEである〕を含む相補性決定領域3（CDR-3）を含有するVβ領域を含有する。

10

【0211】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、アミノ酸配列AX₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉LYEQY（SEQ ID NO：1197）〔配列中、X₂は、S、M、I、またはKであり；X₃は、S、T、A、またはNであり；X₄は、P、S、G、T、またはAであり；X₅は、RまたはYであり；X₆は、D、A、S、T、またはVであり；X₇は、Rまたは不在であり；X₈は、G、V、または不在であり；X₉は、S、T、A、またはNである〕を含む相補性決定領域3（CDR-3）を含有するVβ領域を含有する。

20

【0212】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、アミノ酸配列ASTX₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁EX₁₃X₁₄（SEQ ID NO：1198）〔配列中、X₄は、T、P、またはGであり；X₅は、RまたはSであり；X₆は、S、D、G、またはVであり；X₇は、Dまたは不在であり；X₈は、Sまたは不在であり；X₉は、S、R、または不在であり；X₁₀は、S、T、Y、またはGであり；X₁₁は、Y、N、またはKであり；X₁₃は、QまたはAであり；X₁₄は、YまたはFである〕を含む相補性決定領域3（CDR-3）を含有するVβ領域を含有する。

【0213】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、アミノ酸配列AX₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈YGYT（SEQ ID NO：1199）〔配列中、X₂は、SまたはIであり；X₃は、SまたはTであり；X₄は、L、A、またはDであり；X₅は、L、T、またはRであり；X₆は、L、T、またはRであり；X₇は、G、D、または不在であり；X₈は、AまたはNである〕を含む相補性決定領域3（CDR-3）を含有するVβ領域を含有する。

30

【0214】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、アミノ酸配列AX₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄（SEQ ID NO：1200）〔配列中、X₂は、S、V、またはIであり；X₃は、S、N、またはAであり；X₄は、R、V、S、L、P、G、I、またはAであり；X₅は、F、G、Y、L、V、R、T、またはSであり；X₆は、L、G、A、D、R、V、または不在であり；X₇は、G、D、R、S、T、または不在であり；X₈は、Sまたは不在であり；X₉は、S、H、G、V、T、D、L、または不在であり；X₁₀は、T、S、A、G、P、N、またはYであり；X₁₁は、D、Y、E、G、またはNであり；X₁₂は、T、E、G、またはKであり；X₁₃は、Q、Y、またはLであり；X₁₄は、Y、F、T、またはIである〕を含む相補性決定領域3（CDR-3）を含有するVβ領域を含有する。

40

【0215】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、アミノ酸配列ASSX₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄（SEQ ID NO：1201）〔配列中、X₄は、R、V、S、L、G、またはAであり；X₅は、F、G、Y、L、V、T、またはSであり；X₆は、A、L、R、D、G、または不在であり；X₇は、G、D、T、または不在であり；X₈は、Sまたは不在であり；X₉は、S、H、G、T、D、L、または不在であり；X₁₀は、T、S、A、G、P、N、またはYであり；X₁₁は、D、Y、E、

50

G、またはNであり；X₁₂は、T、E、G、またはTであり；X₁₃は、Q、Y、またはLであり；X₁₄は、Y、F、またはTである」を含む相補性決定領域3（CDR-3）を含有するVβ領域を含有する。

【0216】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、アミノ酸配列ASSX₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀TQY（SEQ ID NO：1202）〔配列中、X₄は、R、L、またはGであり；X₅は、F、V、T、またはYであり；X₆は、L、A、または不在であり；X₇は、Gまたは不在であり；X₈は、S、G、または不在であり；X₉は、T、G、P、またはSであり；X₁₀は、DまたはEである〕を含む相補性決定領域3（CDR-3）を含有するVβ領域を含有する。

【0217】

いくつかの態様では、Vβ領域は、アミノ酸配列SX₂X₃X₄X₅（SEQ ID NO：1203）〔配列中、X₂は、GまたはNであり；X₃は、HまたはDであり；X₄は、T、L、N、またはVであり；X₅は、A、S、Y、またはTである〕を含む相補性決定領域1（CDR-1）を含有する。

【0218】

いくつかの態様では、Vβ領域は、アミノ酸配列X₁X₂X₃X₄X₅X₆（SEQ ID NO：1204）〔配列中、X₁は、FまたはYであり；X₂は、Q、Y、またはNであり；X₃は、G、N、R、またはYであり；X₄は、N、G、E、またはTであり；X₅は、S、E、A、またはGであり；X₆は、A、E、I、またはQである〕を含む相補性決定領域2（CDR-2）を含有する。

【0219】

いくつかの局面では、Vβ領域は、SEQ ID NO：154、701、719、または751に示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域1（CDR-1）を含有する。いくつかの態様では、Vβ領域は、SEQ ID NO：155、702、720、752、918、または1009に示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域2（CDR-2）を含有する。

【0220】

いくつかの態様では、Vα領域は、SEQ ID NO：153、159、301、694、712、729、744、762、776、788、802、818、832、846、858、870、882、896、911、926、940、952、964、976、988、もしくは1002のいずれかに示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域3（CDR-3）、またはSEQ ID NO：117、119、295、691、709、726、741、759、775、787、799、815、830、845、857、869、881、895、908、925、937、951、963、975、987、もしくは999のいずれかに示されるアミノ酸配列内に含有されるCDR3を含有する。いくつかの態様では、Vα領域は、そのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%同一なCDR3配列を含有する。

【0221】

いくつかの態様では、Vα領域は、SEQ ID NO：151、157、692、710、727、742、760、800、816、909、938、もしくは1000のいずれかに示されるアミノ酸配列、またはそのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%の同一性を有する配列を含む相補性決定領域1（CDR-1）をさらに含有する。いくつかの局面では、Vα領域は、SEQ ID NO：152、158、693、711、728、743、761、801、817、831、833、910、939、もしくは1001のいずれかに示されるアミノ酸配列、またはそのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%の同一性を有する配列を含む相補性決定領域2（CDR-2）をさらに含有する。

【0222】

いくつかの局面では、Vβ領域は、SEQ ID NO：156、160、703、721、736、753、769、782、794、809、825、840、852、864、876、888、902、919、932、946、958、970、982、994、もしくは1010のいずれかに示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域3（CDR-3）、またはSEQ ID NO：118、120、296、700、718、735、750、768、781、793、808、824、839、851、863、875、887、901、917、931、945、957、969、981、993、もしくは1008のいずれかに示されるアミノ酸配列内に含有されるCDR3を含有する。いくつかの態様では、Vβ領域は、そのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%同一なCDR3配列を含有する。いくつかの態様では、Vβ領域は、SEQ ID NO：154

10

20

30

40

50

、701、719、もしくは751に示されるアミノ酸配列、またはそのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%の同一性を有する配列を含む相補性決定領域1（CDR-1）を含有する。場合によっては、Vβ領域は、SEQ ID NO：155、702、720、752、918、もしくは1009に示されるアミノ酸配列、またはそのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%の同一性を有する配列を含む相補性決定領域2（CDR-2）を含有する。

【0223】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、SEQ ID NO：151、152、および153のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有するVα領域を含有する。いくつかのそのような態様では、Vβ領域は、SEQ ID NO：154、155、および156のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有する。提供されるTCRの中に、そのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%同一な配列を有するものも含まれる。

【0224】

いくつかの局面では、Vα領域は、SEQ ID NO：157、158、および159のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有する。いくつかのそのような局面では、Vβ領域は、SEQ ID NO：154、155、および160のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有する。提供されるTCRの中に、そのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%同一な配列を有するものも含まれる。

【0225】

いくつかの態様では、Vα領域は、SEQ ID NO：151、152、および301のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有する。いくつかのそのような態様では、Vβ領域は、SEQ ID NO：154、155、および156のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有する。提供されるTCRの中に、そのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%同一な配列を有するものも含まれる。

【0226】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、SEQ ID NO：692、693、および694のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有するVα領域を含有する。いくつかのそのような態様では、Vβ領域は、SEQ ID NO：701、702、および703のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有する。提供されるTCRの中に、そのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%同一な配列を有するものも含まれる。

【0227】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、SEQ ID NO：710、711、および712のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有するVα領域を含有する。いくつかのそのような態様では、Vβ領域は、SEQ ID NO：719、720、および721のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有する。提供されるTCRの中に、そのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%同一な配列を有するものも含まれる。

【0228】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、SEQ ID NO：727、728、および729のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有するVα領域を含有する。いくつかのそのような態様では、Vβ領域は、SEQ ID NO：154、155、および736のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有する。提供されるTCRの中に、そのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%同一な配列を有するものも含まれる。

【0229】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、SEQ ID NO：742、743、および744のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有するVα領域を含有する。いくつかのそのような態様では、Vβ領域は、SEQ ID NO：751、752、および

753のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有する。提供されるTCRの中に、そのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%同一な配列を有するものも含まれる。

【0230】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、SEQ ID NO：760、761、および762のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有するV α 領域を含有する。いくつかのそのような態様では、V β 領域は、SEQ ID NO：719、720、および769のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有する。提供されるTCRの中に、そのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%同一な配列を有するものも含まれる。

10

【0231】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、SEQ ID NO：171、172、および776のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有するV α 領域を含有する。いくつかのそのような態様では、V β 領域は、SEQ ID NO：154、155、および782のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有する。提供されるTCRの中に、そのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%同一な配列を有するものも含まれる。

【0232】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、SEQ ID NO：742、743、および788のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有するV α 領域を含有する。いくつかのそのような態様では、V β 領域は、SEQ ID NO：139、140、および794のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有する。提供されるTCRの中に、そのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%同一な配列を有するものも含まれる。

20

【0233】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、SEQ ID NO：800、801、および802のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有するV α 領域を含有する。いくつかのそのような態様では、V β 領域は、SEQ ID NO：751、752、および809のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有する。提供されるTCRの中に、そのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%同一な配列を有するものも含まれる。

30

【0234】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、SEQ ID NO：816、817、および818のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有するV α 領域を含有する。いくつかのそのような態様では、V β 領域は、SEQ ID NO：154、155、および825のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有する。提供されるTCRの中に、そのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%同一な配列を有するものも含まれる。

【0235】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、SEQ ID NO：816、831、および832のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有するV α 領域を含有する。いくつかのそのような態様では、V β 領域は、SEQ ID NO：154、155、および840のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有する。提供されるTCRの中に、そのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%同一な配列を有するものも含まれる。

40

【0236】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、SEQ ID NO：171、172、および846のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有するV α 領域を含有する。いくつかのそのような態様では、V β 領域は、SEQ ID NO：154、155、および852のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有する。提供されるTC

50

Rの中に、そのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%同一な配列を有するものも含まれる。

【0237】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、SEQ ID NO: 816、833、および858のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有するV α 領域を含有する。いくつかのそのような態様では、V β 領域は、SEQ ID NO: 154、155、および864のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有する。提供されるTCRの中に、そのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%同一な配列を有するものも含まれる。

【0238】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、SEQ ID NO: 727、728、および870のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有するV α 領域を含有する。いくつかのそのような態様では、V β 領域は、SEQ ID NO: 154、155、および876のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有する。提供されるTCRの中に、そのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%同一な配列を有するものも含まれる。

【0239】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、SEQ ID NO: 570、571、および882のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有するV α 領域を含有する。いくつかのそのような態様では、V β 領域は、SEQ ID NO: 719、720、および888のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有する。提供されるTCRの中に、そのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%同一な配列を有するものも含まれる。

【0240】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、SEQ ID NO: 816、817、および896のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有するV α 領域を含有する。いくつかのそのような態様では、V β 領域は、SEQ ID NO: 701、702、および902のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有する。提供されるTCRの中に、そのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%同一な配列を有するものも含まれる。

【0241】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、SEQ ID NO: 909、910、および911のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有するV α 領域を含有する。いくつかのそのような態様では、V β 領域は、SEQ ID NO: 701、918、および919のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有する。提供されるTCRの中に、そのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%同一な配列を有するものも含まれる。

【0242】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、SEQ ID NO: 727、728、および926のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有するV α 領域を含有する。いくつかのそのような態様では、V β 領域は、SEQ ID NO: 154、155、および932のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有する。提供されるTCRの中に、そのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%同一な配列を有するものも含まれる。

【0243】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、SEQ ID NO: 938、939、および940のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有するV α 領域を含有する。いくつかのそのような態様では、V β 領域は、SEQ ID NO: 154、155、および946のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有する。提供されるTCRの中に、そのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、

10

20

30

40

50

または99%同一な配列を有するものも含まれる。

【0244】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、SEQ ID NO:727、728、および952のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有するV α 領域を含有する。いくつかのそのような態様では、V β 領域は、SEQ ID NO:154、155、および958のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有する。提供されるTCRの中に、そのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%同一な配列を有するものも含まれる。

【0245】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、SEQ ID NO:151、152、および964のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有するV α 領域を含有する。いくつかのそのような態様では、V β 領域は、SEQ ID NO:719、720、および970のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有する。提供されるTCRの中に、そのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%同一な配列を有するものも含まれる。

【0246】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、SEQ ID NO:727、728、および976のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有するV α 領域を含有する。いくつかのそのような態様では、V β 領域は、SEQ ID NO:154、155、および982のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有する。提供されるTCRの中に、そのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%同一な配列を有するものも含まれる。

【0247】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、SEQ ID NO:710、711、および988のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有するV α 領域を含有する。いくつかのそのような態様では、V β 領域は、SEQ ID NO:719、720、および994のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有する。提供されるTCRの中に、そのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%同一な配列を有するものも含まれる。

【0248】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、SEQ ID NO:1000、1001、および1002のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有するV α 領域を含有する。いくつかのそのような態様では、V β 領域は、SEQ ID NO:139、1009、および1010のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有する。提供されるTCRの中に、そのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%同一な配列を有するものも含まれる。

【0249】

場合によっては、V α 領域は、SEQ ID NO:117、119、295、691、709、726、741、759、775、787、799、815、830、845、857、869、881、895、908、925、937、951、963、975、987、または999のいずれかに示されるV α 領域アミノ酸配列内に含有される相補性決定領域1 (CDR-1)、CDR-2、およびCDR-3アミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有する。場合により、V β 領域は、SEQ ID NO:118、120、296、700、718、735、750、768、781、793、808、824、839、851、863、875、887、901、917、931、945、957、969、981、993、または1008のいずれかに示されるV β 領域アミノ酸配列内に含有される相補性決定領域1 (CDR-1)、CDR-2、およびCDR-3アミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有する。提供されるTCRの中に、そのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%同一な配列を含有するものも含まれる。

【0250】

いくつかの態様では、TCRまたは抗原結合フラグメントは、表5に示される相補性決定領

10

20

30

40

50

域1 (CDR-1)、CDR-2、およびCDR-3アミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有するV α 領域ならびに表5に示される相補性決定領域1 (CDR-1)、CDR-2、およびCDR-3アミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有するV β 領域を含む。提供されるTCRの中に、そのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%同一な配列を含有するものも含まれる。そのようなCDRを含有する例示的なTCR、または本明細書の他の箇所に記載されるそれらの修飾バージョンも、表5に示される。

【0251】

(表5) HPV16 E7(11-19) TCRのCDRのSEQ ID NO

例示的な TCR	アルファ			ベータ		
	CDR1	CDR2	CDR3	CDR1	CDR2	CDR3
TCR 6	151	152	153	154	155	156
TCR 7	157	158	159	154	155	160
TCR 12	151	152	301	154	155	156
TCR 31	692	693	694	701	702	703
TCR 32	710	711	712	719	720	721
TCR 33	727	728	729	154	155	736
TCR 34	742	743	744	751	752	753
TCR 35	760	761	762	719	720	769
TCR 36	171	172	776	154	155	782
TCR 37	742	743	788	139	140	794
TCR 38	800	801	802	751	752	809
TCR 39	816	817	818	154	155	825
TCR 40	816	831	832	154	155	840
TCR 41	171	172	846	154	155	852
TCR 42	816	833	858	154	155	864
TCR 43	727	728	870	154	155	876
TCR 44	570	571	882	719	720	888
TCR 45	816	817	896	701	702	902
TCR 46	909	910	911	701	918	919
TCR 47	727	728	926	154	155	932
TCR 48	938	939	940	154	155	946
TCR 49	727	728	952	154	155	958
TCR 50	151	152	964	719	720	970
TCR 51	727	728	976	154	155	982
TCR 52	710	711	988	719	720	994
TCR 53	1000	1001	1002	139	1009	1010
TCR 54	157	158	159	154	155	160
TCR 55	151	152	301	154	155	156

【0252】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、SEQ ID NO: 117、および118または296のいずれかのアミノ酸配列をそれぞれ含有するV α およびV β 領域を含有する。いくつかの局面では、V α およびV β 領域は、SEQ ID NO: 119および120のアミノ酸配列をそれぞれ含有する。いくつかの局面では、V α およびV β 領域は、SEQ ID NO: 295、および118または296のいずれかのアミノ酸配列をそれぞれ含有する。提供されるTCRの中に、そのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%同一な配列を含有するものも含まれる。場合により、V α およびV β 領域は、SEQ ID NO: 691および700のアミノ酸配列をそれぞれ含有する。場合によっては、V α およびV β 領域は、SEQ ID NO: 709および718のアミノ酸配列をそれぞれ含有する。いくつかの局面では、V α およびV β 領域は、SEQ ID NO: 726および735のアミノ酸配列をそれぞれ含有する。いくつかの態様では、V α およびV β 領域は、SEQ ID NO: 741および750のアミノ酸配列をそれぞれ含有する。場合により、V α およびV β 領域は、SEQ ID NO: 759および768のアミ

ノ酸配列をそれぞれ含有する。いくつかの局面では、V α およびV β 領域は、SEQ ID NO: 75および781のアミノ酸配列をそれぞれ含有する。いくつかの態様では、V α およびV β 領域は、SEQ ID NO: 787および793のアミノ酸配列をそれぞれ含有する。いくつかの例では、V α およびV β 領域は、SEQ ID NO: 799および808のアミノ酸配列をそれぞれ含有する。場合により、V α およびV β 領域は、SEQ ID NO: 815および824のアミノ酸配列をそれぞれ含有する。場合によっては、V α およびV β 領域は、SEQ ID NO: 830および839のアミノ酸配列をそれぞれ含有する。いくつかの態様では、V α およびV β 領域は、SEQ ID NO: 845および851のアミノ酸配列をそれぞれ含有する。いくつかの局面では、V α およびV β 領域は、SEQ ID NO: 857および863のアミノ酸配列をそれぞれ含有する。場合により、V α およびV β 領域は、SEQ ID NO: 869および875のアミノ酸配列をそれぞれ含有する。場合によっては、V α およびV β 領域は、SEQ ID NO: 881および887のアミノ酸配列をそれぞれ含有する。いくつかの態様では、V α およびV β 領域は、SEQ ID NO: 895および901のアミノ酸配列をそれぞれ含有する。いくつかの局面では、V α およびV β 領域は、SEQ ID NO: 908および917のアミノ酸配列をそれぞれ含有する。場合により、V α およびV β 領域は、SEQ ID NO: 925および931のアミノ酸配列をそれぞれ含有する。場合によっては、V α およびV β 領域は、SEQ ID NO: 937および945のアミノ酸配列をそれぞれ含有する。いくつかの例では、V α およびV β 領域は、SEQ ID NO: 951および957のアミノ酸配列をそれぞれ含有する。場合により、V α およびV β 領域は、SEQ ID NO: 963および969のアミノ酸配列をそれぞれ含有する。場合によっては、V α およびV β 領域は、SEQ ID NO: 975および981のアミノ酸配列をそれぞれ含有する。場合により、V α およびV β 領域は、SEQ ID NO: 987および993のアミノ酸配列をそれぞれ含有する。いくつかの態様では、V α およびV β 領域は、SEQ ID NO: 999および1008のアミノ酸配列をそれぞれ含有する。

【0253】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントのアルファ鎖は、C α 領域もしくはその部分をさらに含有し、かつ／またはベータ鎖は、C β 領域もしくはその部分をさらに含有する。いくつかの態様では、C α 領域またはその部分は、SEQ ID NO: 213、217、218、もしくは524のいずれかに示されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列、例えばそのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%の同一性を有する配列を含む。いくつかの局面では、C β 領域は、SEQ ID NO: 214、216、631、もしくは889に示されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列、例えばそのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%の同一性を有する配列を含有する。いくつかの態様では、C α および／またはC β 領域は、例えば本明細書記載のいずれかなどの、1つまたは複数の非天然システイン残基の組み入れにより修飾されている。いくつかの態様では、C α 領域またはその部分は、残基48に非天然システインを含有し、SEQ ID NO: 196、200、201、203、もしくは525のいずれかに示されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列、例えばそのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%の同一性を有する配列であって、導入された非天然システイン残基（例えばCys48）を含有する配列を含む。いくつかの局面では、C β 領域は、残基57に非天然システインを含有し、SEQ ID NO: 197、199、もしくは890に示されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列、例えばそのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%の同一性を有する配列を含有する。

【0254】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、SEQ ID NO: 48、58、283、687、705、722、737、755、771、783、795、811、826、841、853、865、877、891、904、921、933、947、959、971、983、もしくは995に示されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列、例えばそのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%の同一性を有する配列を含むアルファ鎖および／あるいはSEQ ID NO: 52、285、62、696、714、731、746、764、777

、789、804、820、835、847、859、871、883、897、913、927、941、953、965、977、989、もしくは1004に示されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列、例えばそのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%の同一性を有する配列を含むベータ鎖を含む。

【0255】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、SEQ ID NO: 49、59、284、688、706、723、738、756、772、784、796、812、827、842、854、866、878、892、905、922、934、948、960、972、984、もしくは996に示されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列、例えばそのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%の同一性を有する配列を含むアルファ鎖および／あるいはSEQ ID NO: 53、63、286、697、715、732、747、765、778、790、805、821、836、848、860、872、884、898、914、928、942、954、966、978、990、もしくは1005に示されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列、例えばそのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%の同一性を有する配列を含むベータ鎖を含む。

10

【0256】

いくつかの態様では、V α およびV β 領域は、表6または表7に示されるSEQ ID NOに対応するアミノ酸配列を含有する。いくつかの局面では、TCRは、定常アルファおよび定常ベータ領域配列、例えば表6または表7に示されるSEQ ID NOに対応するものを含有する。場合により、TCRは、可変および定常鎖、例えば表6または表7に示されるSEQ ID NOに対応する配列を含む完全配列を含有する（「完全」）。いくつかの態様では、可変および定常領域を含有する完全配列は、シグナル配列も含み、したがって、表6または表7に示されるSEQ ID NOに対応する配列を含む（「完全+シグナル」）。提供されるTCRの中に、そのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%同一な配列を含有するものも含まれる。そのような配列を含有する例示的なTCR、または本明細書の他の箇所に記載されるそれらの修飾バージョンも、それぞれ表6および7に示される。

20

【0257】

（表6）HPV16 E7(11-19) TCR天然型のSEQ ID NO

例示的な TCR	アルファ				ベータ			
	可変 (V α)	定常	完全	完全 + シグナル	可変 (V β)	定常	完全	完全 + シグナル
TCR 6	117	217	48	330	118, 296	216	52, 285	332, 246
TCR 7	119	218	58	334	120	214	62	336
TCR 12	295	213	283	222	118, 296	216	52, 285	332, 246
TCR 31	691	213	687	689	700	216	696	698
TCR 32	709	213	705	707	718	216	714	716
TCR 33	726	213	722	724	735	216	731	733
TCR 34	741	213	737	739	750	216	746	748
TCR 35	759	213	755	757	768	216	764	766
TCR 36	775	218	771	773	781	216	777	779
TCR 37	787	213	783	785	793	214	789	791
TCR 38	799	213	795	797	808	216	804	806
TCR 39	815	213	811	813	824	214	820	822
TCR 40	830	213	826	828	839	216	835	837
TCR 41	845	213	841	843	851	216	847	849
TCR 42	857	213	853	855	863	216	859	861
TCR 43	869	213	865	867	875	216	871	873
TCR 44	881	213	877	879	887	889	883	885
TCR 45	895	213	891	893	901	216	897	899
TCR 46	908	213	904	906	917	216	913	915
TCR 47	925	524	921	923	931	216	927	929
TCR 48	937	213	933	935	945	216	941	943
TCR 49	951	213	947	949	957	216	953	955
TCR 50	963	213	959	961	969	214	965	967
TCR 51	975	213	971	973	981	214	977	979
TCR 52	987	213	983	985	993	214	989	991
TCR 53	999	213	995	997	1008	216	1004	1006
TCR 54	119	218	58	334	120	214	62	336
TCR 55	295	213	283	222	118, 296	216	52, 285	332, 246

【 0 2 5 8 】

(表7) HPV16 E7(11-19) TCR修飾型のSEQ ID NO

10

20

30

例示的な 修飾 バージョンの TCR	アルファ				ベータ			
	可変 (V α)	定常	完全	完全 + シグナル	可変 (V β)	定常	完全	完全 + シグナル
TCR 6	117	200	49	331	118, 296	199	53, 286	333, 250
TCR 7	119	201	59	335	120	197	63	337
TCR 12	295	196	284	242	118, 296	199	53, 286	333, 250
TCR 31	691	203	688	690	700	199	697	699
TCR 32	709	203	706	708	718	199	715	717
TCR 33	726	203	723	725	735	199	732	734
TCR 34	741	203	738	740	750	199	747	749
TCR 35	759	203	756	758	768	199	765	767
TCR 36	775	201	772	774	781	199	778	780
TCR 37	787	203	784	786	793	197	790	792
TCR 38	799	203	796	798	808	199	805	807
TCR 39	815	203	812	814	824	197	821	823
TCR 40	830	203	827	829	839	199	836	838
TCR 41	845	203	842	844	851	199	848	850
TCR 42	857	203	854	856	863	199	860	862
TCR 43	869	203	866	868	875	199	872	874
TCR 44	881	203	878	880	887	890	884	886
TCR 45	895	203	892	894	901	199	898	900
TCR 46	908	203	905	907	917	199	914	916
TCR 47	925	525	922	924	931	199	928	930
TCR 48	937	203	934	936	945	199	942	944
TCR 49	951	203	948	950	957	199	954	956
TCR 50	963	203	960	962	969	197	966	968
TCR 51	975	203	972	974	981	199	978	980
TCR 52	987	203	984	986	993	199	990	992
TCR 53	999	203	996	998	1008	199	1005	1007
TCR 54	119	201	59	335	120	197	63	337
TCR 55	295	196	284	242	118, 296	199	53, 286	333, 250

【0259】

c. HPV16 E7(86-93)

場合により、TCRは、E7(86-93) TLGIVCPI (SEQ ID NO: 235) であるまたはそれを含有するHPV16 E7由来のペプチドエピトープを認識またはそれと結合する。いくつかの態様では、TCRは、MHCクラスI、例えばHLA-A2などのMHCに関連してHPV16 E7(86-93)を認識またはそれと結合する。

【0260】

いくつかの態様では、V α 領域は、SEQ ID NO: 175に示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域3 (CDR-3) を含有する。いくつかの態様では、V α 領域は、そのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%同一なCDR3配列を含有する。いくつかの局面では、V α 領域は、SEQ ID NO: 142に示されるアミノ酸配列、またはそのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%の同一性を有する配列を含む相補性決定領域1 (CDR-1) を含有する。いくつかの局面では、V α 領域は、SEQ ID NO: 143に示されるアミノ酸配列、またはそのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%の同一性を有する配列を含む相補性決定領域2 (CDR-2) を含む。

【0261】

いくつかの態様では、V β 領域は、SEQ ID NO:178に示されるアミノ酸配列、またはそのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%の同一性を有する配列を含む相補性決定領域3 (CDR-3) を含有する。場合により、V β 領域は、SEQ ID NO:176に示されるアミノ酸配列、またはそのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%の同一性を有する配列を含む相補性決定領域1 (CDR-1) を含有する。いくつかの局面では、V β 領域は、SEQ ID NO:177に示されるアミノ酸配列、またはそのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%の同一性を有する配列を含む相補性決定領域2 (CDR-2) を含有する。

10

【0262】

いくつかの態様では、V α 領域は、SEQ ID NO:142、143、および175のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有する。いくつかのそのような態様では、V β 領域は、SEQ ID NO:176、177、および178のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有する。提供されるTCRの中に、そのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%同一な配列を有するものも含まれる。

【0263】

いくつかの局面では、V α 領域は、SEQ ID NO:127に示されるV α 領域アミノ酸配列内に含有される相補性決定領域1 (CDR-1)、CDR-2、およびCDR-3アミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有する。いくつかの態様では、V β 領域は、SEQ ID NO:128に示されるV β 領域アミノ酸配列内に含有されるCDR-1、CDR-2、およびCDR-3アミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有する。提供されるTCRの中に、そのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%同一な配列を含有するものも含まれる。

20

【0264】

いくつかの態様では、TCRまたは抗原結合フラグメントは、表8に示される相補性決定領域1 (CDR-1)、CDR-2、およびCDR-3アミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有するV α 領域ならびに表8に示される相補性決定領域1 (CDR-1)、CDR-2、およびCDR-3アミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含有するV β 領域を含む。提供されるTCRの中に、そのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%同一な配列を含有するものも含まれる。そのようなCDRを含有する例示的なTCR、または本明細書の他の箇所に記載されるそれらの修飾バージョンも、表8に示される。

30

【0265】

(表8) HPV16 E7(86-93) TCRのCDRのSEQ ID NO.

例示的な TCR	アルファ			ベータ		
	CDR1	CDR2	CDR3	CDR1	CDR2	CDR3
TCR 11	142	143	175	176	177	178

【0266】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、SEQ ID NO:127および128のアミノ酸配列をそれぞれ含むV α およびV β 領域を含有する。提供されるTCRの中に、そのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%同一な配列を含有するものも含まれる。

40

【0267】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントのアルファ鎖は、C α 領域もしくはその部分をさらに含有し、かつ／またはベータ鎖は、C β 領域もしくはその部分をさらに含有する。いくつかの態様では、C α 領域またはその部分は、SEQ ID NO:212、213もしくは217のいずれかに示されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列、例えばそのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%の同一性を有する配列を含む。いくつかの局面では

50

、C β 領域は、SEQ ID NO：214、もしくは216に示されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列、例えばそのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%の同一性を有する配列を含有する。いくつかの態様では、C α および／またはC β 領域は、例えば本明細書記載のいずれかなどの、1つまたは複数の非天然システイン残基の組み入れにより修飾されている。いくつかの態様では、C α 領域またはその部分は、残基48に非天然システインを含有し、SEQ ID NO：200に示されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列、例えばそのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%の同一性を有する配列であって、導入された非天然システイン残基（例えばCys48）を含有する配列を含む。いくつかの局面では、C β 領域は、残基57に非天然システインを含有し、SEQ ID NO：197もしくは199に示されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列、例えばそのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%の同一性を有する配列を含有する。

10

【0268】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、SEQ ID NO：98に示されるアミノ酸配列またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列、例えばそのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%の同一性を有する配列を含むアルファ鎖および／あるいはSEQ ID NO：102に示されるアミノ酸配列またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列、例えばそのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%の同一性を有する配列を含むベータ鎖を含む。

20

【0269】

いくつかの態様では、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、SEQ ID NO：99に示されるアミノ酸配列またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列、例えばそのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%の同一性を有する配列を含むアルファ鎖および／あるいはSEQ ID NO：103に示されるアミノ酸配列またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列、例えばそのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99%の同一性を有する配列を含むベータ鎖を含む。

30

【0270】

いくつかの態様では、V α およびV β 領域は、表9または表10に示されるSEQ ID NOに対応するアミノ酸配列を含有する。いくつかの局面では、TCRは、定常アルファおよび定常ベータ領域配列、例えば表9または表10に示されるSEQ ID NOに対応するものを含有する。場合により、TCRは、可変および定常鎖を含む完全配列、例えば表9または表10に示されるSEQ ID NOに対応する配列を含有する（「完全」）。いくつかの態様では、可変および定常領域を含有する完全配列は、シグナル配列も含み、したがって、表9または表10に示されるSEQ ID NOに対応する配列を含む（「完全+シグナル」）。提供されるTCRの中に、そのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%同一な配列を含有するものも含まれる。そのような配列を含有する例示的なTCR、または本明細書の他の箇所に記載されるそれらの修飾バージョンも、それぞれ表9および10に示される。

40

【0271】

（表9）HPV16 E7(86-93) TCR天然型のSEQ ID NO.

例示的な TCR	アルファ				ベータ			
	可変 (V α)	定常	完全	完全 + シグナル	可変 (V β)	定常	完全	完全 + シグナル
TCR 11	127	217	98	195	128	216	102	352

【0272】

（表10）HPV16 E7(86-93) TCR修飾型のSEQ ID NO.

50

例示的な 修飾 バージョンの TCR	アルファ				ベータ			
	可変 (V α)	定常	完全	完全 + シグナル	可変 (V β)	定常	完全	完全 + シグナル
TCR 11	127	200	99	205	128	199	103	221

【0273】

2. 変異体 & 修飾

いくつかの態様において、結合分子、例えばTCRまたはその抗原結合抗原結合フラグメントは、修飾されるかまたは修飾されている。ある特定の態様において、結合分子、例えばTCRまたはその抗原結合フラグメントは、本明細書に記載の結合分子、例えばTCRの配列と比較して、1以上のアミノ酸バリエーション、例えば、置換、欠失、挿入、および/または突然変異を含む。例示的な変異体は、結合分子の結合親和性および/または他の生物学的特性を改善するように設計されたものを含む。結合分子のアミノ酸配列変異体を、結合分子をコードするヌクレオチド配列に適切な修飾を導入することによってまたはペプチド合成によって調製してよい。そのような修飾は、例えば、結合分子のアミノ酸配列内からの残基の欠失、および/またはそこへの残基の挿入および/またはその中での残基の置換を含む。最終構築物が所望の特徴、例えば抗原結合を保有するという条件の下、最終構築物に到達するように、欠失、挿入、および置換を任意に組み合わせることができる。

【0274】

いくつかの態様において、変更された特性を有する、例えばMHC分子に関連して特異的ペプチドに対するより高い親和性を有するTCRを作製するために、指向性進化法が使用される。いくつかの態様において、指向性進化は、酵母ディスプレイ(Holler et al. (2003) Nat Immunol, 4, 55-62; Holler et al. (2000) Proc Natl Acad Sci U S A, 97, 5387-92)、ファージディスプレイ(Li et al. (2005) Nat Biotechnol, 23, 349-54)、またはT細胞ディスプレイ(Chervin et al. (2008) J Immunol Methods, 339, 175-84)を非限定的に含むディスプレイ法によって達成される。いくつかの態様において、ディスプレイアプローチは、公知、親もしくは参照TCRを操作することまたは修飾することを伴う。例えば、場合によっては、参照TCR、例えば本明細書に提供されるいずれかを、CDRの1以上の残基が突然変異された突然変異誘発TCRを生産するための鋳型として使用することができ、そして、所望の変更された特性を有する、例えばMHC分子に関連してペプチドエпитープに対するより高い親和性を有する突然変異体が選択される。

【0275】

ある特定の態様において、結合分子、例えばTCRまたはその抗原結合フラグメントは、例えば、本明細書に記載の結合分子、例えばTCRの配列と比較しておよび/または天然レパートリー、例えばヒトレパートリーの配列と比較して、1以上のアミノ酸置換を含む。置換突然変異誘発のための関心対象の部位は、CDR、FRおよび/または定常領域を含む。アミノ酸置換を、関心対象の結合分子に導入し、生成物を、所望の活性、例えば、保持された/改善された抗原親和性もしくはアビディティ、減少された免疫原性、改善された半減期、CD8非依存的結合もしくは活性、表面発現、TCR鎖対合の促進および/または他の改善された特性もしくは機能についてスクリーニングしてよい。

【0276】

いくつかの態様において、親結合分子、例えばTCRのCDR内の1以上の残基が置換される。いくつかの態様において、置換を行って、配列または配列中の位置を、生殖系列配列、例えば生殖系列(例えば、ヒト生殖系列)に見いだされる結合分子配列に戻して、例えば、免疫原性の可能性を、例えば、ヒト対象への投与の際に低減させる。

【0277】

ある特定の態様において、置換、挿入、または欠失は、そのような変更が結合分子、例えばTCRまたはその抗原結合フラグメントの抗原に結合する能力を実質的に低減させない限り、1以上のCDR内で起こってよい。例えば、結合親和性を実質的に低減させない保存的変更(例えば、本明細書に提供される通りの保存的置換)をCDR中で行ってよい。そのよう

10

20

30

40

50

な変更は、例えば、CDR中の抗原接触残基の外側であってよい。本明細書に提供される可変配列のある特定の態様において、各CDRは、変更されてないか、または1、2もしくは3つ以下のアミノ酸置換を含有するかのいずれかである。

【0278】

アミノ酸配列挿入は、1個の残基から100以上の残基を含有するポリペプチドまでの長さの範囲のアミノおよび/またはカルボキシル末端融合、ならびに単一または複数のアミノ酸残基の配列内挿入を含む。

【0279】

いくつかの局面において、TCRまたはその抗原結合フラグメントが細胞中で発現されたときに、TCRアルファ鎖およびベータ鎖と内因性TCRアルファ鎖およびベータ鎖との間の誤対合の頻度が低減される、TCRアルファ鎖およびベータ鎖の発現が増加される、ならびに/またはTCRアルファ鎖およびベータ鎖の安定性が増加されるように、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、アルファ鎖および/またはベータ鎖中に1以上の修飾を含有してよい。

【0280】

いくつかの態様において、TCRは、 α 鎖の定常ドメインの免疫グロブリン領域の残基を β 鎖の定常ドメインの免疫グロブリン領域の残基に連結する共有ジスルフィド結合を導入するために、1以上の非天然システイン残基を含有する。いくつかの態様において、TCRポリペプチドの第一および第二のセグメントの定常領域細胞外配列に、1以上のシステインを組み込むことができる。非天然システイン残基を導入するためのTCRにおける例示的な非限定修飾は、本明細書に記載される(また、国際PCT第W02006/000830号および第W02006037960号も参照のこと)。場合によっては、天然および非天然の両方のジスルフィド結合が望ましい場合がある。いくつかの態様において、天然TCR中の鎖間ジスルフィド結合が存在しないように、TCRまたは抗原結合フラグメントが修飾される。

【0281】

いくつかの態様において、より多くの数の疎水性残基を含有するようにTCRの定常領域の膜貫通ドメインを修飾することができる(例えば、Haga-Friedman et al. (2012) Journal of Immunology, 188:5538-5546を参照のこと)。いくつかの態様において、TCR α 鎖の膜貫通領域は、SEQ ID NO:212、213、215、217、220、または524のいずれかに示されるC α のナンバリングを参照して、S116L、G119VまたはF120Lに対応する1以上の突然変異を含有する。

【0282】

いくつかの態様において、TCRを発現する細胞は、TCR、例えば短縮型の細胞表面受容体、例えば短縮EGFR(tEGFR)を発現させるための細胞の形質導入または操作を確認するために使用され得るマーカー、例えば細胞表面マーカーをさらに含む。いくつかの局面において、マーカーは、CD34、NGFR、または上皮成長因子受容体(例えば、tEGFR)の全てまたは一部(例えば、短縮形態)を含む。いくつかの態様において、マーカーをコードする核酸は、リンカー配列、例えば切断可能リンカー配列、例えばT2Aをコードするポリヌクレオチドに機能的に連結される。W02014031687を参照のこと。いくつかの態様において、T2A、P2Aまたは他のリボソームスイッチによって隔てられたTCRおよびEGFRtをコードする構築物の導入は、同じ構築物から2つのタンパク質を発現させることができるので、そのような構築物を発現する細胞を検出するためのマーカーとしてEGFRtを使用することができる。使用することができる例示的なそのようなマーカーを以下に記載する。

【0283】

いくつかの態様において、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、コドン最適化されるまたはコドン最適化されているヌクレオチド配列によってコードされる。例示的なコドン最適化された変異体を本明細書の他の箇所に記載する。

【0284】

B. 抗体

いくつかの態様において、結合分子は、TCRに関して上記した通りのCDRのいずれか1以上を含有する、抗体またはその抗原結合フラグメントである。

【0285】

いくつかの態様において、抗体または抗原結合フラグメントは、表2、表5、または表8に示される通りの、アルファ鎖に含有されるCDR1、CDR2および/またはCDR3ならびにベータ鎖に含有されるCDR1、CDR2および/またはCDR3を含有する、可変重鎖および軽鎖を含有する。また、中でも、提供される抗体または抗原結合フラグメントは、そのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%同一である配列を含有するものである。

【0286】

いくつかの態様において、抗体または抗原結合フラグメントは、SEQ ID NO:111、113、115、121、123、125、297、299、477、492、504、510、522、536、554、569、587、599、611、623、637、649、661、または676のいずれかに示されるV α 領域アミノ酸配列内に含有されるCDR-1、CDR-2、およびCDR-3アミノ酸配列をそれぞれ含む相補性決定領域1(CDR-1)、CDR-2、およびCDR-3を含有する可変領域を含有する。いくつかの局面において、抗体または抗原結合フラグメントは、SEQ ID NO:112、114、116、122、124、126、298、300、483、498、498、516、530、545、560、578、593、605、617、629、643、655、667、または685のいずれかに示されるV β 領域アミノ酸配列内に含有されるCDR-1、CDR-2、およびCDR-3アミノ酸配列をそれぞれ含む相補性決定領域1(CDR-1)、CDR-2、およびCDR-3を含有する可変領域を含有する。また、中でも、提供される抗体または抗原結合フラグメントは、そのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%同一である配列を含有するものである。

【0287】

いくつかの態様において、提供される抗体または抗体断片は、ヒト抗体である。いくつかの態様において、提供される抗体または抗体断片は、生殖系列ヌクレオチドヒト重鎖Vセグメントによってコードされるアミノ酸配列と少なくとも95%、96%、97%、98%、99%、もしくは100%の配列同一性を有する部分、生殖系列ヌクレオチドヒト重鎖Dセグメントによってコードされるアミノ酸配列と少なくとも95%、96%、97%、98%、99%、もしくは100%の同一性を有する部分、および/または生殖系列ヌクレオチドヒト重鎖Jセグメントによってコードされるアミノ酸配列と少なくとも95%、96%、97%、98%、99%、もしくは100%の同一性を有する部分を含有するV_H領域を含有し；かつ/または、生殖系列ヌクレオチドヒトカッパもしくはラムダ鎖Vセグメントによってコードされるアミノ酸配列と少なくとも95%、96%、97%、98%、99%、もしくは100%の同一性を有する部分、および/または生殖系列ヌクレオチドヒトカッパもしくはラムダ鎖Jセグメントによってコードされるアミノ酸配列と少なくとも95%、96%、97%、98%、99%、もしくは100%の同一性を有する部分を含有するV_L領域を含有する。いくつかの態様において、V_H領域の部分は、CDR-H1、CDR-H2および/またはCDR-H3に対応する。いくつかの態様において、V_H領域の部分は、フレームワーク領域1(FR1)、FR2、FR2および/またはFR4に対応する。いくつかの態様において、V_L領域の部分は、CDR-L1、CDR-L2および/またはCDR-L3に対応する。いくつかの態様において、V_L領域の部分は、FR1、FR2、FR2および/またはFR4に対応する。

【0288】

いくつかの態様において、抗体または抗原結合フラグメントは、ヒト生殖系列遺伝子セグメント配列を含有するフレームワーク領域を含有する。例えば、いくつかの態様において、抗体または抗原結合フラグメントは、フレームワーク領域、例えばFR1、FR2、FR3およびFR4が、ヒト生殖系列抗体セグメント、例えばVおよび/またはJセグメントによってコードされるフレームワーク領域と少なくとも95%、96%、97%、98%、99%、もしくは100%の配列同一性を有する、V_H領域を含有する。いくつかの態様において、ヒト抗体は、フレームワーク領域、例えばFR1、FR2、FR3およびFR4が、ヒト生殖系列抗体セグメント、例えばVおよび/またはセグメントによってコードされるフレームワーク領域と少なくとも95%、96%、97%、98%、99%、もしくは100%の配列同一性を有する、V_L領域を含有する。例えば、いくつかのそのような態様において、V_Hおよび/またはV_L配列のフレームワーク配列は、ヒト生殖系列抗体セグメントによってコードされるフレームワーク領域と比較して、10以

下のアミノ酸、例えば9、8、7、6、5、4、3、2または1以下のアミノ酸が異なる。いくつかの態様において、抗体およびその抗原結合フラグメント、例えばTCR様抗体は、MHC分子、例えばMHCクラスIに関連してペプチドエピトープを特異的に認識する。場合によっては、MHCクラスI分子は、HLA-A2分子、例えばHLA-A2*01である。

【0289】

いくつかの態様において、抗体またはその抗原結合フラグメントは、HPV16 E6のエピトープまたは領域、例えばSEQ ID NO:232~234のいずれかに示されるアミノ酸配列を含有するペプチドエピトープを認識するかまたはそれに結合する。場合によっては、HPV16 E6に由来するペプチドエピトープを認識するかまたはそれに結合するTCRまたはその抗原結合フラグメントは、SEQ ID NO:233に示される配列であるかまたはそれを含む。

10

【0290】

いくつかの局面において、TCRまたは抗原結合フラグメントは、HPV16 E7タンパク質のエピトープまたは領域、例えばSEQ ID NO:235~239のいずれかに示されるアミノ酸配列を含有するペプチドエピトープを認識するかまたはそれに結合する。いくつかの態様において、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、アミノ酸配列YMLDLQPET(SEQ ID NO. 236)を含むエピトープE7(11-19)を認識することもそれに結合することもない。場合によっては、HPV16 E7に由来するペプチドは、SEQ ID NO:235に示される配列であるかまたはそれを含有する。

【0291】

したがって、いくつかの態様において、機能的抗体断片を含む、抗HPV抗体が提供される。いくつかの態様において、抗体V_Hおよび/もしくはV_Lドメイン、またはその抗原結合部位は、HPV 16のペプチドエピトープに特異的に結合することができる。いくつかの態様において、抗体は、可変重鎖および可変軽鎖、例えばscFvを含む。抗体は、HPV、例えばHPV 16 E6またはHPV 16 E7に特異的に結合する抗体を含む。中でも、提供される抗HPV抗体は、ヒト抗体である。抗体は、単離された抗体を含む。また、そのような抗体を含有する分子、例えば、単鎖タンパク質、融合タンパク質、および/または組換え受容体、例えばキメラ受容体(抗原受容体を含む)が提供される。

20

【0292】

用語「抗体」は、本明細書において、最も広い意味で使用され、ポリクローナルおよびモノクローナル抗体、例えば、無傷抗体および機能的(抗原結合)抗体断片、例えば、抗原結合性断片(Fab)断片、F(ab')₂断片、Fab'断片、Fv断片、組換えIgG(rIgG)断片、抗原に特異的に結合することができる可変重鎖(V_H)領域、単鎖可変断片(scFv)を含む単鎖抗体断片、および単ドメイン抗体(例えば、sdAb、sdFv、ナノボディ)断片を含む。この用語は、遺伝子操作されたおよび/またはそれ以外の方法で修飾された形態の免疫グロブリン、例えば、イントラボディ、ペプチボディ、キメラ抗体、完全ヒト抗体、ヒト化抗体、およびヘテロコンジュゲート抗体、多重特異性、例えば二重特異性の抗体、ダイアボディ、トリアボディ、およびテトラボディ、タンデム ジ-scFv、タンデム トリ-scFvを包含する。他に明示のない限り、用語「抗体」は、その機能的抗体断片を包含すると理解されるべきである。この用語はまた、無傷または完全長抗体、例えば、任意のクラスまたはサブクラスの抗体、例えば、IgGおよびそのサブクラス、IgM、IgE、IgA、およびIgDも包含する。

30

40

【0293】

いくつかの態様において、抗体の重鎖および軽鎖は、完全長であることも、抗原結合部分(Fab、F(ab')₂、Fvまたは単鎖Fv断片(scFv))であることもできる。他の態様において、抗体重鎖定常領域は、例えば、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgA1、IgA2、IgD、およびIgEから選ばれ、特定すると、例えば、IgG1、IgG2、IgG3、およびIgG4、より特定すると、IgG1(例えば、ヒトIgG1)から選ばれる。別の態様において、抗体軽鎖定常領域は、例えば、カッパまたはラムダ、特定するとカッパから選ばれる。

【0294】

中でも、提供される抗体は、抗体断片である。「抗体断片」は、無傷抗体が結合する抗原に結合する無傷抗体の一部を含む無傷抗体以外の分子を指す。抗体断片の例は、Fv、Fa

50

b、Fab'、Fab'-SH、F(ab')₂；ダイアボディ；線状抗体；可変重鎖(V_H)領域、単鎖抗体分子、例えばscFvおよび単一ドメインV_H単一抗体；ならびに抗体断片から形成される多重特異性抗体を含むが、これらに限定されない。特定の態様において、抗体は、可変重鎖領域および/または可変軽鎖領域、例えばscFvを含む、単鎖抗体断片である。

【0295】

用語「可変領域」または「可変ドメイン」は、抗体、例えば抗体断片に関して使用されるとき、抗原への抗体の結合に関与する抗体重鎖または軽鎖のドメインを指す。天然抗体の重鎖および軽鎖の可変ドメイン(それぞれ、V_HおよびV_L)は、一般に、各ドメインが4つの保存されたフレームワーク領域(FR)および3つのCDRを含む類似の構造を有する(例えば、Kindt et al. Kuby Immunology, 6th ed., W.H. Freeman and Co., page 91 (2007)を参照のこと)。抗原結合特異性を付与するのに、単一V_HまたはV_Lドメインで十分であり得る。さらに、特定の抗原に結合する抗体を、その抗原に結合する抗体由来のV_HまたはV_Lドメインを使用して単離して、それぞれ、相補的なV_LまたはV_Hドメインのライブラリーをスクリーニングしてもよい。例えば、Portolano et al., J. Immunol. 150:880-887 (1993) ; Clarkson et al., Nature 352:624-628 (1991)を参照のこと。

【0296】

単一ドメイン抗体は、抗体の重鎖可変ドメインの全てもしくは一部または軽鎖可変ドメインの全てもしくは一部を含む抗体断片である。ある特定の態様において、単一ドメイン抗体は、ヒト単一ドメイン抗体である。

【0297】

無傷抗体のタンパク分解消化ならびに組換え宿主細胞による生産を非限定的に含む様々な技術によって抗体断片を製造することができる。いくつかの態様において、抗体は、組換え生産された断片、例えば、天然に存在しない配置を含む断片、例えば、2以上の抗体領域または鎖が合成リンカー、例えばペプチドリンカーによって接続されているもの、および/または天然に存在する無傷抗体の酵素消化によって生産され得ないものである。いくつかの局面において、抗体断片は、scFvである。

【0298】

中でも、提供される抗HPV抗体は、ヒト抗体である。「ヒト抗体」は、ヒトもしくはヒト細胞によって生産される、またはヒト抗体レパートリーもしくは他のヒト抗体をコードする配列(ヒト抗体ライブラリーを含む)を利用する非ヒト供給源によって生産される抗体のものに対応するアミノ酸配列を有する抗体である。この用語は、非ヒト抗原結合領域を含む非ヒト抗体のヒト化形態、例えば全てまたは実質的に全てのCDRが非ヒトであるものを除外する。この用語は、ヒト抗体の抗原結合フラグメントを含む。

【0299】

「ヒト化」抗体は、全てまたは実質的に全てのCDRアミノ酸残基が非ヒトCDRに由来しかつ全てまたは実質的に全てのFRアミノ酸残基がヒトFRに由来する、抗体である。ヒト化抗体は、ヒト抗体に由来する抗体定常領域の少なくとも一部を場合により含んでよい。非ヒト抗体の「ヒト化形態」は、ヒト化を受けて、典型的には非ヒト親抗体の特異性および親和性を保持しながらもヒトに対する免疫原性が低減された、非ヒト抗体の変異体を指す。いくつかの態様において、ヒト化抗体中のいくつかのFR残基は、非ヒト抗体(例えば、CDR残基が由来する抗体)由来の対応する残基で置換されて、例えば、抗体特異性または親和性が回復または改善される。

【0300】

抗原チャレンジに応答して無傷ヒト抗体またはヒト可変領域を有する無傷抗体を産生するよう修飾されているトランスジェニック動物に免疫原を投与することによって、ヒト抗体を調製してよい。そのような動物は、典型的には、内因性免疫グロブリン遺伝子座を置換するか、または染色体外に存在するもしくは動物の染色体にランダムに組み込まれている、ヒト免疫グロブリン遺伝子座の全てまたは一部を含有する。そのようなトランスジェニック動物では、内因性免疫グロブリン遺伝子座は、一般に不活化されている。ヒト抗体はまた、ヒトレパートリーに由来する抗体コード配列を含有する、ファージディスプレイ

および無細胞ライブラリーを含むヒト抗体ライブラリーに由来してもよい。

【0301】

中でも、提供される抗体は、モノクローナル抗体断片を含む、モノクローナル抗体である。用語「モノクローナル抗体」は、本明細書において使用される場合、実質的に同種の抗体の集団から得られるかまたはその集団内の抗体を指し、すなわち、その集団を含む個々の抗体は、天然に存在する突然変異を含有するまたはモノクローナル抗体調製物の生産の間に生じる可能な変異体(そのような変異体は一般に微量で存在する)を除いて、同一である。典型的には異なるエピトープに対して指向する異なる抗体を含むポリクローナル抗体調製物とは対照的に、モノクローナル抗体調製物の各モノクローナル抗体は、抗原上の単一のエピトープに対して指向する。この用語は、任意の特定の方法による抗体の生産を要するものとして解釈されるべきではない。モノクローナル抗体は、ハイブリドーマからの作製、組換えDNA法、ファージディスプレイ法および他の抗体ディスプレイ法を非限定的に含む、多様な技術によって製造されてよい。

10

【0302】

本明細書において使用される場合、抗体の「対応する形態」への言及は、2つの抗体の特性または活性を比較するとき、抗体の同じ形態を使用して特性が比較されることを意味する。例えば、抗体が、第一の抗体の対応する形態の活性と比較してより大きな活性を有すると述べられている場合、その抗体の特定の形態、例えばscFvが、第一の抗体のscFv形態と比較してより大きな活性を有することを意味する。

20

【0303】

「エフェクター機能」は、抗体アイソタイプと共に変動する、抗体のFc領域に起因する生物学的活性を指す。抗体エフェクター機能の例は、C1q結合および補体依存性細胞傷害(CDC)；Fc受容体結合；抗体依存性細胞介在性細胞傷害(ADCC)；食作用；細胞表面受容体(例えば、B細胞受容体)のダウンレギュレーション；ならびにB細胞活性化を含む。

【0304】

いくつかの態様において、抗体、例えば抗体断片は、免疫グロブリン定常領域の少なくとも一部、例えば1以上の定常領域ドメインを含有してよい。いくつかの態様において、定常領域は、軽鎖定常領域および/または重鎖定常領域1(CH1)を含む。いくつかの態様において、抗体は、CH2および/またはCH3ドメイン、例えばFc領域を含む。いくつかの態様において、Fc領域は、ヒトIgG、例えばIgG1またはIgG4のFc領域である。

30

【0305】

用語「Fc領域」は、本明細書において、定常領域の少なくとも一部を含有する免疫グロブリン重鎖のC末端領域を定義するために使用される。この用語は、天然配列Fc領域および変異体Fc領域を含む。一態様において、ヒトIgG重鎖Fc領域は、Cys226から、またはPro230から、重鎖のカルボキシル末端まで伸長している。しかしながら、Fc領域のC末端リジン(Lys447)は、存在してもしなくてもよい。本明細書において他に指定のない限り、Fc領域または定常領域におけるアミノ酸残基のナンバリングは、Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991に記載の通りのEUインデックスとも呼ばれるEUナンバリングシステムに従う。

40

【0306】

用語「完全長抗体」、「無傷抗体」、および「全抗体」は、本明細書において互換的に使用され、天然抗体構造に実質的に類似した構造を有するまたは本明細書に定義する通りのFc領域を含有する重鎖を有する抗体を指す。

【0307】

「単離された」抗体は、その天然環境の構成要素から分離されているものである。いくつかの態様において、抗体は、例えば、電気泳動(例えば、SDS-PAGE、等電点電気泳動(IEF)、キャピラリー電気泳動)またはクロマトグラフ(例えば、イオン交換または逆相HPLC)によって決定した場合に、95%または99%超の純度まで精製される。抗体純度の評価のための方法に関する概説については、例えば、Flatman et al., J. Chromatogr. B 848:79-87

50

(2007)を参照のこと。

【0308】

1. 変異体および修飾

ある特定の態様において、抗体またはその抗原結合フラグメントは、本明細書に記載の抗体の配列と比較して、1以上のアミノ酸バリエーション、例えば、置換、欠失、挿入、および/または突然変異を含む。例示的な変異体は、抗体の結合親和性および/または他の生物学的特性を改善するように設計されたものを含む。抗体のアミノ酸配列変異体を、抗体をコードするヌクレオチド配列に適切な修飾を導入することによってまたはペプチド合成によって調製してよい。そのような修飾は、例えば、抗体のアミノ酸配列内からの残基の欠失、および/またはそこへの残基の挿入および/またはその中での残基の置換を含む。最終構築物が所望の特徴、例えば抗原結合を保有するという条件の下、最終構築物に到達するように、欠失、挿入、および置換を任意に組み合わせることができる。

10

【0309】

ある特定の態様において、抗体は、例えば、本明細書に記載の抗体配列と比較しておよび/または天然レパートリー、例えばヒトレパートリーの配列と比較して、1以上のアミノ酸置換を含む。置換突然変異誘発のための関心対象の部位は、CDRおよびFRを含む。アミノ酸置換を、関心対象の抗体に導入し、生成物を、所望の活性、例えば、保持された/改善された抗原結合、減少された免疫原性、改善された半減期、および/または改善されたエフェクター機能、例えば抗体依存性細胞傷害(ADCC)または補体依存性細胞傷害(CDC)を促進する能力についてスクリーニングしてよい。

20

【0310】

いくつかの態様において、親抗体(例えば、ヒト化またはヒト抗体)のCDR内の1以上の残基が置換される。いくつかの態様において、置換を行って、配列または配列中の位置を、生殖系列配列、例えば生殖系列(例えば、ヒト生殖系列)に見いだされる抗体配列に戻して、例えば、免疫原性の可能性を、例えば、ヒト対象への投与の際に低減させる。

【0311】

いくつかの態様において、変更は、体細胞成熟プロセスの間に高頻度で突然変異を受けるコドンによってコードされるCDR「ホットスポット」残基(例えば、Chowdhury, Methods Mol. Biol. 207:179-196 (2008)を参照のこと)、および/または抗原に接触する残基において行われ、得られた変異体 V_H または V_L が結合親和性について試験される。二次ライブラリーからの構築および再選択による親和性成熟が、例えば、Hoogenboom et al. in Methods in Molecular Biology 178:1-37 (O'Brien et al., ed., Human Press, Totowa, NJ, (2001))に記載されている。親和性成熟のいくつかの態様において、任意の様々な方法(例えば、エラープロードPCR、チェーンシャッフリングまたはオリゴヌクレオチド指向突然変異誘発)によって、成熟のために選択された可変遺伝子に多様性が導入される。次いで、二次ライブラリーを作製して、所望の親和性を有する任意の抗体変異体を同定するためにスクリーニングしてよい。多様性を導入する別の方法は、いくつかのCDR残基(例えば、一度に4~6残基)が無作為化されるCDR指向アプローチを伴う。抗原結合に関与するCDR残基を、例えばアラニンスキャニング突然変異誘発またはモデリングを使用して、具体的に同定してよい。特に、CDR-H3およびCDR-L3がしばしば標的とされる。

30

40

【0312】

ある特定の態様において、置換、挿入、または欠失は、そのような変更が抗体の抗原に結合する能力を実質的に低減させない限り、1以上のCDR内で起こってよい。例えば、結合親和性を実質的に低減させない保存的変更(例えば、本明細書に提供される通りの保存的置換)をCDR中で行ってよい。そのような変更は、例えば、CDR中の抗原接触残基の外側であってよい。上に提供される変異体 V_H および V_L 配列のある特定の態様において、各CDRは、変更されてないか、または1、2もしくは3つ以下のアミノ酸置換を含有するかのいずれかである。

【0313】

アミノ酸配列挿入は、1個の残基から100以上の残基を含有するポリペプチドまでの長さ

50

の範囲のアミノおよび/またはカルボキシル末端融合、ならびに単一または複数のアミノ酸残基の配列内挿入を含む。末端挿入の例は、N末端メチオニル残基を有する抗体を含む。抗体分子の他の挿入変異体は、抗体のNまたはC末端に抗体の血清半減期を増加させる酵素またはポリペプチドを融合させたものを含む。

【0314】

ある特定の態様において、抗体またはその抗原結合フラグメントは、例えば、ある特定の細胞株を使用して、例えば、アミノ酸配列を変更することによって1以上のグリコシル化部位を除去もしくは挿入することによっておよび/またはグリコシル化部位に付着されたオリゴ糖を修飾することによって、抗体がグリコシル化される程度を増加または減少させるように変更される。

【0315】

例示的な修飾、変異体、および細胞株は、例えば、特許公報第US 2003/0157108、US 2004/0093621、US 2003/0157108; WO 2000/61739; WO 2001/29246; US 2003/0115614; US 2002/0164328; US 2004/0093621; US 2004/0132140; US 2004/0110704; US 2004/0110282; US 2004/0109865; WO 2003/085119; WO 2003/084570; WO 2005/035586; WO 2005/035778; WO2005/053742; WO2002/031140; Okazaki et al. J. Mol. Biol. 336:1239-1249 (2004); Yamane-Ohnuki et al. Biotech. Bioeng. 87: 614 (2004). Ripka et al. Arch. Biochem. Biophys. 249:533-545 (1986); 米国特許出願第US 2003/0157108 A1号, Presta, L; およびWO 2004/056312 A1, Yamane-Ohnuki et al. Biotech. Bioeng. 87: 614 (2004); Kanda, Y. et al., Biotechnol. Bioeng., 94(4):680-688 (2006); およびWO2003/085107); WO 2003/011878 (Jean-Mairet et al.); 米国特許第6,602,684号(Umana et al.); およびUS 2005/0123546 (Umana et al.); WO 1997/30087 (Patel et al.); WO 1998/58964 (Raju, S.);ならびにWO 1999/22764 (Raju, S.)に記載されている。

【0316】

中でも、修飾された抗体は、Fc領域に1以上のアミノ酸修飾を有するもの、例えば、1以上のアミノ酸位置にアミノ酸修飾(例えば、置換)を含むヒトFc領域配列または定常領域の他の部分(例えば、ヒトIgG1、IgG2、IgG3またはIgG4 Fc領域)を有するものである。

【0317】

そのような修飾を、例えば、半減期を改善する、Fc受容体の1以上のタイプへの結合を変更する、および/またはエフェクター機能を変更するために行うことができる。

【0318】

また、中でも、変異体は、システイン操作抗体、例えば「thioMAb」および他のシステイン操作変異体であって、接近可能な部位に、例えば作用物質およびリンカー-作用物質のコンジュゲーションに使用して免疫コンジュゲートを生産するための反応性チオール基を作製するために、抗体の1以上の残基がシステイン残基で置換されているものである。システイン操作抗体は、例えば、米国特許第7,855,275号および第7,521,541号に記載されている。

【0319】

いくつかの態様において、抗体は、水溶性ポリマーを含む追加の非タンパク質性部分を含有するように修飾される。例示的なポリマーは、ポリエチレングリコール(PEG)、エチレングリコール/プロピレングリコールのコポリマー、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリ-1,3-ジオキソラン、ポリ-1,3,6-トリオキサン、エチレン/無水マレイン酸コポリマー、ポリアミノ酸(ホモポリマーまたはランダムコポリマーのいずれか)、およびデキストランまたはポリ(n-ビニルピロリドン)ポリエチレングリコール、プロプロピレングリコールホモポリマー、プロイロプロピレンオキシド(propylene glycol oxide)/エチレンオキシドコポリマー、ポリオキシエチル化ポリオール(例えば、グリセロール)、ポリビニルアルコール、およびそれらの混合物を含むが、これらに限定されない。ポリエチレングリコールプロピオンアルデヒドが、その水中安定性が原因で製造において有利であり得る。ポリマーは、任意の分子量のものであってよく、分岐していても分岐していなくてもよい。抗体に付着されるポリマー

の数は、変動してよく、1を超えるポリマーが付着される場合、これらは同じ分子であっても異なる分子であってもよい。一般に、誘導体化に使用されるポリマーの数および/またはタイプを、改善されるべき抗体の特定の特性または機能、抗体誘導体が既定の条件下で治療に使用されるかどうかなどを非限定的に含む考慮事項に基づいて決定することができる。

【0320】

2. TCR様CAR

いくつかの態様において、抗体またはその抗原結合部分は、組換え受容体、例えば抗原受容体の一部として、細胞上に発現される。中でも、抗原受容体は、機能的な非TCR抗原受容体、例えばキメラ抗原受容体(CAR)である。一般に、MHC分子に関連してペプチドに対して指向するTCR様特異性を示す抗体または抗原結合フラグメントを含有するCARを、TCR様CARと称してもよい。

10

【0321】

したがって、中でも、提供される結合分子、例えば、HPV 16 E6またはE7結合分子は、抗原受容体、例えば、提供される抗体、例えばTCR様抗体の1つを含むものである。いくつかの態様において、抗原受容体および他のキメラ受容体、例えば提供される抗HPV 16 E6もしくはE7抗体または抗体断片、例えばTCR様抗体を含有する抗原受容体は、HPV16 E6またはE7の領域またはエピトープに特異的に結合する。中でも、抗原受容体は、機能的な非TCR抗原受容体、例えばキメラ抗原受容体(CAR)である。また、CARを発現する細胞、ならびに、養子細胞療法、例えばHPV 16 E6またはE7発現に関連する疾患および障害の処置におけるその使用が提供される。

20

【0322】

したがって、例えば、MHC分子に関連してディスプレイまたは提示されたときにT細胞エピトープまたはペプチドエピトープに対して、T細胞受容体特異性を示す非TCR分子を含有するTCR様CARが本明細書に提供される。いくつかの態様において、TCR様CARは、抗体またはその抗原結合部分、例えばTCR様抗体、例えば本明細書に記載のものを含有することができる。いくつかの態様において、抗体またはその抗体結合部分は、MHC分子に関連して特異的ペプチドエピトープに対して反応性であり、ここで、抗体または抗体断片は、MHC分子に関連して特異的ペプチドを、MHC分子単独、特異的ペプチド単独、場合によっては、MHC分子に関連して無関係のペプチドと区別することができる。いくつかの態様において、抗体またはその抗原結合部分は、T細胞受容体より高い結合親和性を示すことができる。

30

【0323】

CARを含む例示的な抗原受容体、およびそのような受容体を操作して細胞に導入する方法は、例えば、国際特許出願公開番号WO2000/14257、WO2013/126726、WO2012/129514、WO2014/031687、WO2013/166321、WO2013/071154、WO2013/123061、米国特許出願公開番号US2002/131960、US2013/287748、US2013/0149337、米国特許第6,451,995号、第7,446,190号、第8,252,592号、第8,339,645号、第8,398,282号、第7,446,179号、第6,410,319号、第7,070,995号、第7,265,209号、第7,354,762号、第7,446,191号、第8,324,353号、および第8,479,118号、ならびに欧州特許出願番号EP2537416号に記載されているもの、および/または、Sadelain et al., Cancer Discov. 2013 April; 3(4): 388-398; Davila et al. (2013) PLoS ONE 8(4): e61338; Turtle et al., Curr. Opin. Immunol., 2012 October; 24(5): 633-39; Wu et al., Cancer, 2012 March 18(2): 160-75に記載されているものを含む。いくつかの局面において、抗原受容体は、米国特許第7,446,190号に記載の通りのCAR、および国際特許出願公報第WO2014/055668 A1に記載されているものを含む。例示的なCARは、前述の公報のいずれか、例えばWO2014/031687、US 8,339,645、US 7,446,179、US 2013/0149337、米国特許第7,446,190号、米国特許第8,389,282号などに開示されている通りのCAR、および、抗原結合部分、例えばscFvが抗体、例えば本明細書に提供される通りの抗体に置き換わっているCARを含む。

40

【0324】

50

いくつかの態様において、CARは、一般に、1以上の細胞内シグナル伝達成分に、いくつかの局面においてはリンカーおよび/または膜貫通ドメインを介して連結されている、細胞外抗原(またはリガンド)結合ドメイン(MHC分子に関連してペプチドに特異的な抗体またはその抗原結合フラグメントのようなものを含む)を含む。いくつかの態様において、そのような分子は、典型的には、天然の抗原受容体、例えばTCRを通じたシグナル、および場合により、共刺激受容体と組み合わせたそのような受容体を通じたシグナルを、模倣または近似することができる。

【0325】

いくつかの態様において、CARは、典型的には、その細胞外部分に1以上の抗原結合分子、例えば1以上の抗原結合フラグメント、ドメイン、もしくは部分、または1以上の抗体可変ドメイン、および/または抗体分子を含む。いくつかの態様において、CARは、抗体分子の抗原結合部分(1または複数)、例えばモノクローナル抗体(mAb)の可変重(VH)鎖および可変軽(VL)鎖に由来する単鎖抗体断片(scFv)を含む。いくつかの態様において、CARは、TCR様抗体、例えば、MHC分子に関連して細胞表面上に提示されるペプチドエピトープを特異的に認識する抗体または抗原結合フラグメント(例えば、scFv)を含有する。

【0326】

いくつかの局面において、抗原特異的結合成分、または認識成分は、1以上の膜貫通および細胞内シグナル伝達ドメインに連結される。いくつかの態様において、CARは、CARの細胞外ドメインに融合された膜貫通ドメインを含む。一態様において、天然ではCAR中のドメインの1つに会合している膜貫通ドメインが使用される。場合によっては、膜貫通ドメインは、そのようなドメインが同じまたは異なる表面膜タンパク質の膜貫通ドメインに結合するのを回避するように選択されるかまたはアミノ酸置換によって修飾されて、受容体複合体の他のメンバーとの相互作用が最小限に抑えられる。

【0327】

膜貫通ドメインは、いくつかの態様において、天然または合成源のいずれかに由来する。供給源が天然である場合、ドメインは、いくつかの局面において、任意の膜結合タンパク質または膜貫通タンパク質に由来する。膜貫通領域は、T細胞受容体のアルファ、ベータまたはゼータ鎖、CD28、CD3イプシロン、CD45、CD4、CD5、CD8、CD9、CD16、CD22、CD33、CD37、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137、CD154に由来するものを含む(すなわち、少なくともその膜貫通領域を含む)。代替的に、膜貫通ドメインは、いくつかの態様において、合成物である。いくつかの局面において、合成膜貫通ドメインは、ロイシンおよびバリンなどの主に疎水性の残基を含む。いくつかの局面において、フェニルアラニン、トリプトファンおよびバリンのトリプレットが合成膜貫通ドメインの各端に見いだされる。

【0328】

いくつかの態様において、短いオリゴペプチドまたはポリペプチドリンカー、例えば、2~10アミノ酸長のリンカー、例えばグリシンおよびセリン、例えばグリシン-セリンダブルットを含有するものが存在し、CARの膜貫通ドメインと細胞質シグナル伝達ドメインとの間で連結を形成する。

【0329】

いくつかの態様において、CAR、例えばTCR様CAR、例えばその抗体部分は、免疫グロブリン定常領域またはその変異体もしくは修飾型の少なくとも一部、例えばヒンジ領域、例えばIgG4ヒンジ領域、ならびに/またはCH1/CLおよび/もしくはFc領域であってもまたはそれを含んでもよいスペーサーをさらに含む。いくつかの態様において、定常領域または部分は、ヒトIgG、例えばIgG4またはIgG1のものである。いくつかの局面において、定常領域の部分は、抗原認識成分、例えばscFvと膜貫通ドメインとの間のスペーサー領域としての役割を果たす。スペーサーは、スペーサーの非存在と比較して抗原結合後に細胞の増加された応答性を提供する長さのスペーサーであることができる。いくつかの例では、スペーサーは、12アミノ酸長もしくは約12アミノ酸長であるか、または12アミノ酸長以下である。例示的なスペーサーは、少なくとも約10~229アミノ酸、約10~200アミノ酸、約10~175アミノ酸、約10~150アミノ酸、約10~125アミノ酸、約10~100アミノ酸、約10~

75アミノ酸、約10～50アミノ酸、約10～40アミノ酸、約10～30アミノ酸、約10～20アミノ酸、または約10～15アミノ酸を有するもの、および列挙した範囲のいずれかの終点間の任意の整数を含むものを含む。いくつかの態様において、スパーサー領域は、約12アミノ酸以下、約119アミノ酸以下、または約229アミノ酸以下を有する。例示的なスパーサーは、IgG4ヒンジ単独、CH2およびCH3ドメインに連結されたIgG4ヒンジ、またはCH3ドメインに連結されたIgG4ヒンジを含む。例示的なスパーサーは、Hudecek et al. (2013) Clin. Cancer Res., 19:3153または国際特許出願公開番号W02014/031687に記載されているものを含むが、これらに限定されない。

【0330】

いくつかの態様において、定常領域または部分は、ヒトIgG、例えばIgG4またはIgG1のものである。いくつかの態様において、スパーサーは、配列ESKYGPPCPPCP (SEQ ID NO:268に示される)を有し、かつ、SEQ ID NO:269に示される配列によってコードされる。いくつかの態様において、スパーサーは、SEQ ID NO:270に示される配列を有する。いくつかの態様において、スパーサーは、SEQ ID NO:271に示される配列を有する。いくつかの態様において、定常領域または部分は、IgDのものである。いくつかの態様において、スパーサーは、SEQ ID NO:272に示される配列を有する。いくつかの態様において、スパーサーは、SEQ ID NO:268、270、271、または272のいずれかと少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%以上の配列同一性を示すアミノ酸の配列を有する。

【0331】

抗原認識ドメインは、一般に、1以上の細胞内シグナル伝達成分、例えば、CARの場合にはTCR複合体などの抗原受容体複合体を通じた活性化を模倣するおよび/または別の細胞表面受容体を介してシグナルを伝える、シグナル伝達成分に連結される。したがって、いくつかの態様において、抗体またはその抗原結合フラグメントは、1以上の膜貫通および細胞内シグナル伝達ドメインに連結される。いくつかの態様において、膜貫通ドメインは、細胞外ドメインに融合される。一態様において、天然では受容体、例えばCAR中のドメインの一つに会合している膜貫通ドメインが使用される。場合によっては、膜貫通ドメインは、そのようなドメインが同じまたは異なる表面膜タンパク質の膜貫通ドメインに結合するのを回避するように選択されるかまたはアミノ酸置換によって修飾されて、受容体複合体の他のメンバーとの相互作用が最小限に抑えられる。

【0332】

膜貫通ドメインは、いくつかの態様において、天然または合成源のいずれかに由来する。供給源が天然である場合、ドメインは、いくつかの局面において、任意の膜結合タンパク質または膜貫通タンパク質に由来する。膜貫通領域は、T細胞受容体のアルファ、ベータまたはゼータ鎖、CD28、CD3イプシロン、CD45、CD4、CD5、CD8、CD9、CD 16、CD22、CD 33、CD37、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137、CD154に由来するものを含む(すなわち、少なくともその膜貫通領域を含む)。代替的に、膜貫通ドメインは、いくつかの態様において、合成物である。いくつかの局面において、合成膜貫通ドメインは、ロイシンおよびバリンなどの主に疎水性の残基を含む。いくつかの局面において、フェニルアラニン、トリプトファンおよびバリンのトリプレットが合成膜貫通ドメインの各端に見いだされる。いくつかの態様において、連結は、リンカー、スパーサー、および/または膜貫通ドメインによるものである。

【0333】

中でも、細胞内シグナル伝達ドメインは、天然の抗原受容体を通じたシグナル、共刺激受容体と組み合わせたそのような受容体を通じたシグナル、および/または共刺激受容体単独を通じたシグナルを模倣または近似するものである。いくつかの態様において、短いオリゴペプチドまたはポリペプチドリナー、例えば、2～10アミノ酸長のリンカー、例えばグリシンおよびセリン、例えばグリシン-セリンダブレットを含有するものが存在し、CARの膜貫通ドメインと細胞質シグナル伝達ドメインとの間で連結を形成する。

【0334】

CARは、一般に、少なくとも1つの細胞内シグナル伝達成分を含む。いくつかの態様において、CARは、TCR複合体の細胞内成分、例えばT細胞活性化および細胞傷害を媒介するTCR CD3⁺鎖、例えば、CD3ゼータ鎖を含む。したがって、いくつかの局面において、抗原結合分子は、1以上の細胞シグナル伝達モジュールに連結される。いくつかの態様において、細胞シグナル伝達モジュールは、CD3膜貫通ドメイン、CD3細胞内シグナル伝達ドメイン、および/または他のCD膜貫通ドメインを含む。いくつかの態様において、CARは、1以上の追加の分子、例えばFc受容体 γ 、CD8、CD4、CD25、またはCD16の一部をさらに含む。例えば、いくつかの局面において、CARは、CD3-ゼータ(CD3- ζ)またはFc受容体 γ とCD8、CD4、CD25またはCD16との間にキメラ分子を含む。

【0335】

いくつかの態様において、CARのライゲーションによって、CARの細胞質ドメインまたは細胞内シグナル伝達ドメインは、免疫細胞、例えば、CARを発現するように操作されたT細胞の正常なエフェクター機能または応答の少なくとも1つを活性化する。例えば、いくつかの状況において、CARは、T細胞の機能、例えば細胞溶菌活性またはTヘルパー活性、例えばサイトカインまたは他の因子の分泌を誘導する。いくつかの態様において、抗原受容体成分または共刺激分子の細胞内シグナル伝達ドメインの短縮型部分が、例えばエフェクター機能シグナルを伝達する場合に、無傷免疫刺激鎖の代わりに使用される。いくつかの態様において、細胞内シグナル伝達ドメイン(1つまたは複数)は、T細胞受容体(TCR)の細胞質配列を含み、いくつかの局面において、天然の状況においてそのような受容体と協力して抗原受容体会合後にシグナル伝達を開始するように働く共受容体の細胞質配列、および/またはそのような分子の任意の誘導体もしくは変異体、および/または同じ機能的能力を有する任意の合成配列も含む。

【0336】

天然TCRに関連して、完全活性化は、一般に、TCRを通じたシグナル伝達だけでなく共刺激シグナルも必要とする。したがって、いくつかの態様において、完全活性化を促進するために、二次シグナルまたは共刺激シグナルを発生させるための成分もCARに含まれる。他の態様において、CARは、共刺激シグナルを発生させるための成分を含まない。いくつかの局面において、追加のCARが同じ細胞において発現され、二次シグナルまたは共刺激シグナルを発生させるための成分を提供する。いくつかの局面において、細胞は、一次シグナルを誘導するシグナル伝達ドメインを含有する第一のCARと、第二の抗原に結合し、共刺激シグナルを発生させるための成分を含有する第二のCARを含む。例えば、第一のCARは、活性化CARであることができ、第二のCARは、共刺激CARであることができる。いくつかの局面において、両CARは、細胞において特定のエフェクター機能を誘導するためにライゲーションされなければならない、このことによって、標的とされている細胞タイプに対する特異性および選択性を提供することができる。

【0337】

T細胞活性化は、いくつかの局面において、2つのクラスの細胞質シグナル伝達配列:TCRを通じて抗原依存的一次活性化を開始するもの(一次細胞質シグナル伝達配列)、および抗原非依存的に二次シグナルまたは共刺激シグナルを提供するように働くもの(二次細胞質シグナル伝達配列)によって媒介されると説明される。いくつかの局面において、CARは、そのようなシグナル伝達成分の一方または両方を含む。

【0338】

いくつかの局面において、CARは、TCR複合体の一次活性化を調節する一次細胞質シグナル伝達配列を含む。共刺激的に働く一次細胞質シグナル伝達配列は、免疫受容体活性化チロシンモチーフまたはITAMとして知られるシグナル伝達モチーフを含有してよい。一次細胞質シグナル伝達配列を含有するITAMの例は、TCRまたはCD3ゼータ、FcRガンマ、CD3ガンマ、CD3デルタまたはCD3イプシロンに由来するものを含む。いくつかの態様において、CAR中の細胞質シグナル伝達分子は、CD3ゼータに由来する細胞質シグナル伝達ドメイン、その部分、または配列を含有する。

【0339】

いくつかの態様において、CARは、共刺激受容体のシグナル伝達ドメインおよび/または膜貫通部分、例えばCD28、4-1BB、OX40、DAP10、およびICOSを含む。いくつかの局面において、同じCARは、活性化成分および共刺激成分の両方を含む；他の局面において、あるCARによって活性化ドメインが提供されるが、別の抗原を認識する別のCARによって共刺激成分が提供される。

【0340】

いくつかの態様において、あるCAR内に活性化ドメインが含まれるが、別の抗原を認識する別のキメラ受容体によって共刺激成分が提供される。いくつかの態様において、CARは、活性化または刺激CAR、および共刺激受容体を含み、両方とも同じ細胞上に発現される(WO2014/055668を参照のこと)。いくつかの局面において、HPV 16 E6またはE7抗体を含む受容体は、刺激または活性化CARである；他の局面において、それは、共刺激受容体である。いくつかの態様において、細胞は、阻害CAR(iCAR、Fedorov et al., Sci. Transl. Medicine, 5(215) (December, 2013)を参照のこと)、例えば、HPV 16 E6またはHPV16 E7以外のペプチドエピトープを認識する阻害受容体をさらに含み、それによって、HPV 16標的指向CARを通じて送達された活性化シグナルが、阻害CARのそのリガンドへの結合によって減少または阻害され、例えば、オフターゲット効果が低減される。

【0341】

いくつかの態様において、提供されるTCRまたは他の結合分子を発現する細胞は、追加の受容体、例えば共刺激もしくは生存促進シグナルを送達することができる受容体、例えば共刺激受容体(WO2014/055668を参照のこと)、および/または、阻害シグナルの結果を遮断もしくは変化させる受容体、例えば典型的には免疫チェックポイントもしくは他の免疫抑制分子を介して送達されるもの、例えば腫瘍微小環境で発現されるものを、例えば、そのような操作された細胞の増加された有効性を促進するためにさらに発現する。例えば、Tang et al., Am J Transl Res. 2015; 7(3): 460-473を参照のこと。いくつかの態様において、細胞は、細胞上もしくはその内部に発現されるかまたはそれによって分泌されて、例えば微小環境において機能を促進することができる、1以上の他の外因性または組換えまたは操作された成分、例えば1以上の外因性因子および/または共刺激リガンドをさらに含んでよい。例示的なそのようなリガンドおよび成分は、例えば、TNFRおよび/もしくはIgファミリー受容体またはリガンド、例えば、41BBL、CD40、CD40L、CD80、CD86、サイトカイン、ケモカイン、ならびに/または抗体もしくは他の分子、例えばscFvを含む。例えば、特許出願公報第WO2008121420 A1、WO2014134165 A1、US20140219975 A1を参照のこと。いくつかの態様において、細胞は、1以上の阻害受容体((iCAR、Fedorov et al., Sci. Transl. Medicine, 5(215) (December, 2013)を参照のこと)、例えば、疾患もしくは病態に関連しないまたは細胞内もしくは細胞上に発現されない、リガンドまたは抗原に結合するものを含む。

【0342】

ある特定の態様において、細胞内シグナル伝達ドメインは、CD3(例えば、CD3-ゼータ)細胞内ドメインに連結されたCD28膜貫通およびシグナル伝達ドメインを含む。いくつかの態様において、細胞内シグナル伝達ドメインは、CD3ゼータ細胞内ドメインに連結されたキメラCD28およびCD137(4-1BB、TNFRSF9)共刺激ドメインを含む。

【0343】

いくつかの態様において、CARは、1以上、例えば2以上の共刺激ドメインおよび活性化ドメイン、例えば一次活性化ドメインを細胞質部分に包含する。例示的なCARは、CD3-ゼータ、CD28、および4-1BBの細胞内成分を含む。

【0344】

いくつかの態様において、CARまたは他の抗原受容体を発現する細胞は、受容体、例えば短縮型の細胞表面受容体、例えば短縮EGFR(tEGFR)を発現する細胞の形質導入または操作を確認するために使用され得るマーカー、例えば細胞表面マーカーをさらに含む。いくつかの局面において、マーカーは、CD34、NGFR、または上皮成長因子受容体(例えば、tEGFR)の全てまたは一部(例えば、短縮形態)を含む。いくつかの態様において、マーカーを

コードする核酸は、リンカー配列、例えば切断可能リンカー配列、例えばT2Aをコードするポリヌクレオチドに機能的に連結される。W02014031687を参照のこと。いくつかの態様において、T2Aリボソームスイッチによって隔てられたCARおよびEGFRtをコードする構築物の導入は、同じ構築物から2つのタンパク質を発現させることができるので、そのような構築物を発現する細胞を検出するためのマーカーとしてEGFRtを使用することができる。いくつかの態様において、マーカー、および場合によりリンカー配列は、公開された特許出願第W02014031687に開示されているいずれかであることができる。例えば、マーカーは、場合によりリンカー配列、例えばT2A切断可能リンカー配列に連結された、短縮型EGFR(tEGFR)であることができる。短縮型EGFR(例えば、tEGFR)のための例示的なポリペプチドは、SEQ ID NO:273もしくは343に示されるアミノ酸配列またはSEQ ID NO:273もしくは343と少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%以上の配列同一性を示すアミノ酸配列を含む。例示的なT2Aリンカー配列は、SEQ ID NO:211もしくは274に示されるアミノ酸配列またはSEQ ID NO:211もしくは274と少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%以上の配列同一性を示すアミノ酸配列を含む。

10

【0345】

いくつかの態様において、マーカーは、T細胞上に天然に見いだされないかまたはT細胞の表面上に天然に見いだされない、分子、例えば細胞表面タンパク質、またはその一部である。

【0346】

いくつかの態様において、分子は、非自己分子、例えば非自己タンパク質、すなわち、細胞が養子移入される宿主の免疫系によって「自己」と認識されない分子である。

20

【0347】

いくつかの態様において、マーカーは、治療機能を果たさず、かつ/または、遺伝子操作するための、例えば首尾良く操作された細胞を選択するためのマーカーとして使用する以外の作用をもたらさない。他の態様において、マーカーは、治療用分子であっても、ある所望の効果を別の方法で発揮する分子、例えば、細胞がインビボで遭遇するリガンド、例えば、養子移入時に細胞の応答を増強および/または減弱するための、ならびにリガンドに遭遇するための共刺激分子または免疫チェックポイント分子であってもよい。

【0348】

場合によっては、CARは、第一、第二、および/または第三世代CARと称される。いくつかの局面において、第一世代CARは、抗原結合時に、CD3鎖によって誘導されるシグナルしか提供しないCARである；いくつかの局面において、第二世代CARは、そのようなシグナルおよび共刺激シグナルを提供するCAR、例えば、CD28またはCD137などの共刺激受容体由来の細胞内シグナル伝達ドメインを含むCARである；いくつかの局面において、第三世代CARは、いくつかの局面において、異なる共刺激受容体の複数の共刺激ドメインを含むCARである。

30

【0349】

いくつかの態様において、キメラ抗原受容体は、本明細書に記載のTCR様抗体またはフラグメントを含有する細胞外部分および細胞内シグナル伝達ドメインを含む。いくつかの態様において、抗体またはフラグメントは、scFvを含み、細胞内ドメインは、ITAMを含有する。いくつかの局面において、細胞内シグナル伝達ドメインは、CD3-ゼータ(CD3ζ)鎖のゼータ鎖のシグナル伝達ドメインを含む。いくつかの態様において、キメラ抗原受容体は、細胞外ドメインと細胞内シグナル伝達ドメインを連結する膜貫通ドメインを含む。いくつかの局面において、膜貫通ドメインは、CD28の膜貫通部分を含有する。細胞外ドメインおよび膜貫通部は、直接的または間接的に連結することができる。いくつかの態様において、細胞外ドメインおよび膜貫通部は、スパーサー、例えば本明細書記載のいずれかによって連結される。いくつかの態様において、キメラ抗原受容体は、T細胞共刺激分子の細胞内ドメインを、例えば膜貫通ドメインと細胞内シグナル伝達ドメインとの間に含有する。いくつかの局面において、T細胞共刺激分子は、CD28または41BBである。

40

50

【0350】

例えば、いくつかの態様において、CARは、本明細書に提供される通りのTCR様抗体、例えば抗体フラグメントと、CD28の膜貫通部分またはその機能的変異体であるかまたはそれを含有する膜貫通ドメインと、CD28のシグナル伝達部分またはその機能的変異体およびCD3ゼータのシグナル伝達部分またはその機能的変異体を含有する細胞内シグナル伝達ドメインを含有する。いくつかの態様において、CARは、本明細書に提供される通りのTCR様抗体、例えば抗体フラグメントと、CD28の膜貫通部分またはその機能的変異体であるかまたはそれを含有する膜貫通ドメインと、4-1BBのシグナル伝達部分またはその機能的変異体およびCD3ゼータのシグナル伝達部分またはその機能的変異体を含有する細胞内シグナル伝達ドメインを含有する。いくつかのそのような態様において、CARは、Ig分子、例えばヒトIg分子の一部、例えばIgヒンジ、例えばIgG4ヒンジ、例えばヒンジのみのスペーサーを含有するスペーサーをさらに含む。

10

【0351】

いくつかの態様において、受容体、例えばTCR様CARの膜貫通ドメインは、ヒトCD28の膜貫通ドメイン(例えば、アクセッション番号P01747.1)またはその変異体、例えばSEQ ID NO:275に示されるアミノ酸配列またはSEQ ID NO:275と少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%以上の配列同一性を示すアミノ酸配列を含む膜貫通ドメインである。いくつかの態様において、CARの膜貫通ドメイン含有部分は、SEQ ID NO:276に示されるアミノ酸配列またはSEQ ID NO:276と少なくとももしくは約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

20

【0352】

いくつかの態様において、CAR、例えばTCR様CARの細胞内シグナル伝達成分は、ヒトCD28の細胞内共刺激シグナル伝達ドメインまたはその機能的変異体もしくは部分、例えば、天然CD28タンパク質の位置186~187がLLからGGへ置換されたドメインを含有する。例えば、細胞内シグナル伝達ドメインは、SEQ ID NO:277もしくは278に示されるアミノ酸配列またはSEQ ID NO:277もしくは278と少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%以上の配列同一性を示すアミノ酸配列を含むことができる。いくつかの態様において、細胞内ドメインは、4-1BBの細胞内共刺激シグナル伝達ドメイン(例えば(アクセッション番号Q07011.1)またはその機能的変異体もしくは部分、例えば、SEQ ID NO:279に示されるアミノ酸配列またはSEQ ID NO:279と少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%以上の配列同一性を示すアミノ酸配列を含む。

30

【0353】

いくつかの態様において、CAR、例えばTCR様CARの細胞内シグナル伝達ドメインは、ヒトCD3ゼータ刺激シグナル伝達ドメインまたはその機能的変異体、例えばヒトCD3ζのアイソフォーム3の112 AA細胞質ドメイン(アクセッション番号:P20963.2)または米国特許第:7,446,190もしくは米国特許第8,911,993に記載の通りのCD3ゼータシグナル伝達ドメインを含む。例えば、いくつかの態様において、細胞内シグナル伝達ドメインは、SEQ ID NO:280、281、もしくは282のアミノ酸配列、またはSEQ ID NO:280、281、もしくは282と少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%以上の配列同一性を示すアミノ酸配列を含む。

40

【0354】

いくつかの局面において、スペーサーは、IgGのヒンジ領域のみ、例えばIgG4またはIgG1のヒンジのみ、例えばSEQ ID NO:268に示されるヒンジのみのスペーサーを含有する。他の態様において、スペーサーは、場合によりCH2および/またはCH3ドメインに連結された、Igヒンジ、例えばIgG4由来ヒンジであるかまたはそれを含有する。いくつかの態様において、スペーサーは、例えばSEQ ID NO:271に示される、CH2およびCH3ドメインに連結された、Igヒンジ、例えばIgG4ヒンジである。いくつかの態様において、スペーサーは、例えばSEQ ID NO:270に示される、CH3ドメインのみに連結された、Igヒンジ、例えばIgG4ヒ

50

ンジである。いくつかの態様において、スパーサーは、グリシン-セリンリッチ配列または他のフレキシブルリンカー、例えば公知のフレキシブルリンカーであるかまたはそれを含む。

【0355】

例えば、いくつかの態様において、TCR様CARは、TCR様抗体またはフラグメント、例えば本明細書に提供されるいずれか(scFvを含む)と、スパーサー、例えばIg-ヒンジを含有するスパーサーのいずれかと、CD28膜貫通ドメインと、CD28細胞内シグナル伝達ドメインと、CD3ゼータシグナル伝達ドメインを含む。いくつかの態様において、TCR様CARは、TCR様抗体またはフラグメント、例えば本明細書に提供されるいずれか(scFvを含む)と、スパーサー、例えばIg-ヒンジを含有するスパーサーのいずれかと、CD28膜貫通ドメインと、CD28細胞内シグナル伝達ドメインと、CD3ゼータシグナル伝達ドメインを含む。いくつかの態様において、そのようなTCR様CAR構築物はさらに、T2Aリボソームスキップエレメントおよび/またはtEGFR配列を、例えば、CARの下流に含む。

【0356】

いくつかの態様において、そのようなCAR構築物はさらに、T2Aリボソームスキップエレメントおよび/またはtEGFR配列、例えばSEQ ID NO:211もしくは274に示されるものおよびSEQ ID NO:273もしくは343に示されるtEGFR配列、またはSEQ ID NO:211、273、343、もしくは274と少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%以上の配列同一性を示すアミノ酸配列を、例えば、CARの下流に含む。

【0357】

いくつかの態様において、CARは、HPV 16 E6またはE7抗体またはフラグメント、例えばHPV16 E6またはE7抗体のいずれか(本明細書に記載のsdAb(例えば、V_H領域のみを含有する)およびscFvを含む)と、スパーサー、例えばIg-ヒンジを含有するスパーサーのいずれかと、CD28膜貫通ドメインと、CD28細胞内シグナル伝達ドメインと、CD3ゼータシグナル伝達ドメインを含む。いくつかの態様において、CARは、HPV 16抗体またはフラグメント、例えばHPV 16 E6またはE7抗体のいずれか(本明細書に記載のsdAbおよびscFvを含む)と、スパーサー、例えばIg-ヒンジを含有するスパーサーのいずれかと、CD28膜貫通ドメインと、CD28細胞内シグナル伝達ドメインと、CD3ゼータシグナル伝達ドメインを含む。いくつかの態様において、そのようなCAR構築物はさらに、T2Aリボソームスキップエレメントおよび/またはtEGFR配列を、例えば、CARの下流に含む。

【0358】

3. 結合分子および操作された細胞の例示的な特徴

いくつかの局面において、提供される結合分子、例えばTCRまたはTCR様CARは、1以上の特定された機能的特徴、例えば、特定のエピトープへの結合を含む結合特性、オフターゲット結合もしくは活性の欠如および/または特定の結合親和性を有する。いくつかの態様において、提供されるTCRの特徴のいずれか1以上を、TCRを発現させることによって、例えば、TCRをコードする1以上の核酸をT細胞、例えば初代T細胞またはT細胞株に導入することによって評価することができる。いくつかの態様において、T細胞株は、Jurkat細胞またはJurkat由来細胞株である。例示的なJurkat由来細胞株は、Jurkat白血病細胞株を放射線突然変異誘発で処理してOKT3モノクローナル抗体で陰性選択することによって産生される、J.RT3-T3.5(ATCC(登録商標)TIB-153(商標))細胞株である(Weiss & Stobo, J. Ex. Med. 160(5):1284-1299 (1984)を参照のこと)。

【0359】

いくつかの態様において、提供される結合分子は、HPV16のペプチドエピトープ、例えば上記したようなHPV 16 E6またはE7のエピトープに、多数の公知の方法のいずれかによって測定した場合に少なくともある特定の親和性で結合することができる。いくつかの態様において、ペプチドエピトープは、MHC分子またはリガンドに関連してのペプチドである。いくつかの態様において、親和性は、平衡解離定数(K_D)または会合定数(k_a)によって表される。いくつかの態様において、親和性は、 EC_{50} によって表される。

【0360】

10

20

30

40

50

いくつかの態様において、結合分子、例えばTCRは、ペプチドエピトープ、例えばMHC分子と複合体化されたペプチドエピトープに、 10^5 M^{-1} に等しいまたはそれより大きい親和性または K_A (すなわち、 $1/\text{M}$ 単位の特定の結合相互作用の平衡会合定数；二分子の相互作用と仮定すると、この会合反応についての結合速度(on-rate) $[k_{on}]$ または k_a]と解離速度(off-rate) $[k_{off}]$ または k_d]の比に等しい)で結合、例えば特異的に結合する。いくつかの態様において、TCRまたはそのフラグメントは、ペプチドエピトープに対して 10^{-5} M に等しいまたはそれより低い K_D (すなわち、 M 単位の特定の結合相互作用の平衡解離定数；二分子の相互作用と仮定すると、この会合反応についての解離速度 $[k_{off}]$ または k_d]と結合速度 $[k_{on}]$ または k_a]の比に等しい)の結合親和性を示す。例えば、平衡解離定数 K_D は、 10^{-5} M もしくは約 10^{-5} M から、 10^{-12} M もしくは約 10^{-12} M までの範囲、例えば 10^{-6} M もしくは約 10^{-6} M から、 10^{-10} M もしくは約 10^{-10} M までの範囲、 10^{-7} M もしくは約 10^{-7} M から、 10^{-11} M もしくは約 10^{-11} M までの範囲、 10^{-6} M もしくは約 10^{-6} M から、 10^{-8} M もしくは約 10^{-8} M までの範囲、または 10^{-7} M もしくは約 10^{-7} M から、 10^{-8} M もしくは約 10^{-8} M までの範囲である。結合速度(会合速度定数； k_{on} または k_a ； $1/\text{Ms}$ 単位)および解離速度(解離速度定数； k_{off} または k_d ； $1/\text{s}$ 単位)を、当技術分野において公知のアッセイ法のいずれか、例えば、表面プラズモン共鳴(SPR)を使用して決定することができる。

【0361】

いくつかの態様において、結合親和性を、高親和性としてまたは低親和性として分類してよい。場合によっては、低～中程度の親和性結合を示す結合分子(例えば、TCR)は、最大 10^7 M^{-1} 、最大 10^6 M^{-1} 、最大 10^5 M^{-1} の K_A を示す。場合によっては、特定のエピトープへの高親和性結合を示す結合分子(例えば、TCR)は、そのようなエピトープと少なくとも 10^7 M^{-1} 、少なくとも 10^8 M^{-1} 、少なくとも 10^9 M^{-1} 、少なくとも 10^{10} M^{-1} 、少なくとも 10^{11} M^{-1} 、少なくとも 10^{12} M^{-1} 、または少なくとも 10^{13} M^{-1} の K_A で相互作用する。いくつかの態様において、HPV 16 E6またはE7のペプチドエピトープへの結合分子の結合親和性(EC_{50})および/または解離定数は、 0.1 nM もしくは約 0.1 nM から、 $1 \mu \text{ M}$ まで、 1 nM もしくは約 1 nM から、 $1 \mu \text{ M}$ まで、 1 nM もしくは約 1 nM から、 500 nM まで、 1 nM もしくは約 1 nM から、 100 nM まで、 1 nM もしくは約 1 nM から、 50 nM まで、 1 nM もしくは約 1 nM から、 10 nM まで、 10 nM もしくは約 10 nM から、 50 nM まで、 50 nM もしくは約 50 nM から、 500 nM まで、 50 nM もしくは約 50 nM から、 100 nM まで、または 100 nM もしくは約 100 nM から、 500 nM まで、である。ある特定の態様において、HPV 16 E6またはE7のペプチドエピトープへの結合分子の結合親和性(EC_{50})および/または解離定数は、 $1 \mu \text{ M}$ 、 500 nM 、 100 nM 、 50 nM 、 40 nM 、 30 nM 、 25 nM 、 20 nM 、 19 nM 、 18 nM 、 17 nM 、 16 nM 、 15 nM 、 14 nM 、 13 nM 、 12 nM 、 11 nM 、 10 nM 、 9 nM 、 8 nM 、 7 nM 、 6 nM 、 5 nM 、 4 nM 、 3 nM 、 2 nM 、もしくは 1 nM 、またはそれ未満、あるいは約 $1 \mu \text{ M}$ 、 500 nM 、 100 nM 、 50 nM 、 40 nM 、 30 nM 、 25 nM 、 20 nM 、 19 nM 、 18 nM 、 17 nM 、 16 nM 、 15 nM 、 14 nM 、 13 nM 、 12 nM 、 11 nM 、 10 nM 、 9 nM 、 8 nM 、 7 nM 、 6 nM 、 5 nM 、 4 nM 、 3 nM 、 2 nM 、もしくは 1 nM 、またはそれ未満である。

【0362】

結合親和性を評価するためのおよび/または結合分子が特定のリガンド(例えば、MHC分子に関連してのペプチド)に特異的に結合するかどうかを決定するための多様なアッセイが公知である。標的ポリペプチドのT細胞エピトープに対する結合分子、例えばTCRの結合親和性を、例えば、当技術分野において周知である多数の結合アッセイのいずれかを使用することによって決定することは、当業者の技能の範囲内である。例えば、いくつかの態様において、BIAcore機器を使用して、2つのタンパク質間の複合体の結合定数を決定することができる。複合体についての解離定数を、緩衝液がチップ上を通過するときの時間に関する屈折率の変化をモニタリングすることによって決定することができる。あるタンパク質の別のものへの結合を測定するための他の好適なアッセイは、例えば、酵素結合免疫吸着測定法(ELISA)および放射免疫測定法(RIA)などの免疫測定法、または、蛍光、UV吸収、円偏光二色性、もしくは核磁気共鳴(NMR)を通じたタンパク質の分光もしくは光学特性の変化をモニタリングすることによる結合の決定を含む。他の例示的なアッセイは、ウェスタンブロット、ELISA、分析用超遠心法、分光法および表面プラズモン共鳴(Biacore(登

録商標))分析(例えば、Scatchard et al., Ann. N.Y. Acad. Sci. 51:660, 1949; Wilson, Science 295:2103, 2002; Wolff et al., Cancer Res. 53:2560, 1993; および米国特許第5,283,173号、第5,468,614号、または等価物を参照のこと)、フローサイトメトリー、配列決定および発現された核酸の他の検出法を含むが、これらに限定されない。一例では、TCRに対する見かけの親和性は、様々な濃度の四量体への結合を、例えば、標識四量体を使用したフローサイトメトリーによって評価することによって測定される。一例では、TCRの見かけの K_D は、広範な濃度の標識四量体の2倍希釈物を使用し、続いて、非線形回帰による結合曲線の決定によって測定され、見かけの K_D は、半最大結合をもたらすリガンドの濃度として決定される。

【0363】

いくつかの態様において、結合分子は、HPV 16 E6またはE7陰性細胞、例えば、HPV 16 E6もしくはE7を発現することが公知および/または本明細書に記載の特定の細胞ならびにHPV 16 E6もしくはE7を発現しないことが公知の特定の細胞と比較して、HPV 16 E6またはE7を発現する細胞の抗原認識について結合優先性を示す。いくつかの態様において、HPV 16 E6またはE7を発現しない細胞と比較して、HPV 16 E6またはE7を発現する細胞への有意に高い結合度が測定された場合に、結合優先性が観察される。いくつかの態様において、例えば、フローサイトメトリーに基づくアッセイでの平均蛍光強度および/または解離定数または EC_{50} によって測定した場合に検出される、HPV 16 E6またはE7を発現しない細胞と比較したHPV 16 E6またはE7を発現する細胞への結合度の倍率変化は、少なくともまたは約1.5、2、3、4、5、6以上である。

【0364】

いくつかの態様において、結合分子、例えばTCRは、交差反応性またはオフターゲット結合、例えば望ましくないオフターゲット結合、例えば健康なまたは正常な組織または細胞中に存在する抗原へのオフターゲット結合を示さない。いくつかの態様において、結合分子、例えばTCRは、ただ1つのペプチドエピトープまたは抗原複合体を認識、例えばそれに特異的に結合する、例えば、SEQ ID NO:232~239のいずれかに示される特定のHPV 16 E6もしくはE7エピトープまたはその抗原複合体のみを認識する。したがって、いくつかの態様において、提供される結合分子、例えばTCRは、例えば非標的ペプチドエピトープの認識に起因する、不要な副作用を引き起こすリスクの低減を有する。

【0365】

いくつかの態様において、結合分子、例えばTCRは、SEQ ID NO:232~239のいずれかに示されるHPV 16 E6またはE7エピトープの配列関連ペプチドエピトープを認識しない、例えばそれに特異的に結合しない、すなわち、SEQ ID NO:232~239のいずれかに示されるHPV 16 E6またはE7エピトープと共通のいくつかのアミノ酸を有するエピトープを認識しない、例えば、エピトープが配列されたときにそのようなエピトープと1、2、3、4、5または6アミノ酸残基が異なるエピトープを認識しない。いくつかの態様において、結合分子、例えばTCRは、SEQ ID NO:232~239のいずれかに示されるHPV 16 E6またはE7エピトープの配列に無関係なエピトープを認識しない、すなわち、SEQ ID NO:232~239のいずれかに示されるHPV 16 E6またはE7エピトープと比較して配列が実質的に異なる、例えば、エピトープが配列されたときにそのようなエピトープと6、7、8、9、10以上のアミノ酸残基が異なるエピトープを認識しない。いくつかの態様において、結合分子、例えばTCRは、異なるMHCアレルに関連して、例えばHLA-A2以外のMHCアレルに関連してSEQ ID NO:232~239のいずれかに示されるHPV 16 E6またはE7エピトープを認識しない。

【0366】

典型的には、結合分子、例えばTCRの、ペプチドエピトープ、例えばMHCと複合体化されたペプチドエピトープへの特異的結合は、1以上の相補性決定領域(CDR)を含有する抗原結合部位の存在によって支配される。一般に、特異的に結合するとは、特定のペプチドエピトープ、例えばMHCと複合体化されたペプチドエピトープが、MHC-ペプチド分子が結合し得る唯一のものであることを意味するものではないと理解される。なぜなら他の分子との非特異的な結合相互作用も生じ得るからである。いくつかの態様において、MHC分子に関

連してペプチドへの結合分子の結合は、そのような他の分子、例えばMHC分子に関連して別のペプチドまたはMHC分子に関連して無関係の(対照)ペプチドへの結合より高い親和性での結合であり、例えば、そのような他の分子への結合親和性より少なくとも約2倍、少なくとも約10倍、少なくとも約20倍、少なくとも約50倍、または少なくとも約100倍高い。

【0367】

いくつかの態様において、結合分子、例えばTCRを、当技術分野において公知の多数のスクリーニングアッセイのいずれかを使用して安全性またはオフターゲット結合活性について評価することができる。いくつかの態様において、特定の結合分子、例えばTCRへの免疫応答の生成を、標的ペプチドエピトープを発現しないことが公知の細胞、例えば正常組織に由来する細胞、1以上の異なるMHCタイプを発現する同種細胞株、または他の組織もしくは細胞供給源の存在下で測定することができる。いくつかの態様において、細胞または組織は、正常細胞または組織を含む。例えば、場合によっては、細胞または組織は、脳、筋肉、肝臓、結腸、腎臓、肺、卵巣、胎盤、心臓、脾臓、前立腺、上皮もしくは皮膚、精巣、副腎、腸、骨髄または脾臓を含むことができる。いくつかの態様において、細胞への結合を2次元培養において試験することができる。いくつかの態様において、細胞への結合を3次元培養において試験することができる。いくつかの態様において、対照として、組織または細胞は、標的エピトープを発現することが公知のものであることができる。免疫応答を、例えば、T細胞などの免疫細胞の活性化(例えば、細胞傷害性活性)、サイトカイン(例えば、インターフェロンガンマ)の産生、またはシグナル伝達カスケードの活性化を評価することによって、直接的または間接的に評価することができる。

【0368】

いくつかの態様において、特定の標的エピトープを使用したヒトゲノムの相同性検索を実施することによって潜在的なオフターゲットを同定して、例えば、潜在的な配列関連エピトープを同定することができる。場合によっては、タンパク質配列データベースを分析して、標的ペプチドエピトープに対して類似性を有するペプチドを同定することができる。いくつかの態様において、関心対象の潜在的な配列関連エピトープの同定を容易にするために、結合モチーフを最初に同定することができる。いくつかの態様において、結合モチーフを、標的エピトープ(例えば、SEQ ID NO:232~239のいずれかに示されるHPV 16 E6またはE7エピトープ)のペプチド検索、例えばアラニン突然変異誘発検索によって同定して、結合分子によって認識される結合モチーフを同定することができる。例えば、W02014/096803を参照のこと。いくつかの態様において、標的ペプチドの突然変異誘発によって結合モチーフを同定することができ、それによって、各アミノ酸またはそのサブセットが別のアミノ酸残基に変化した一連の突然変異体が作製され、その活性を元の標的エピトープと比べて試験し、結合に関与するかまたはそれに必要な残基が同定される。いくつかの態様において、標的エピトープの各位置におけるアミノ酸残基が全て代替りのアミノ酸に突然変異された一連の突然変異体を製造してよい。場合によっては、結合モチーフ(すなわち、結合を容認しないが結合に関与するかまたはそれに必要なアミノ酸残基)が同定されたら、結合モチーフを含有するタンパク質についてタンパク質データベースを検索してよい。

【0369】

いくつかの態様において、好適なタンパク質データベースは、UniProtKB/Swiss-Prot (<http://www.uniprot.org/>)、Protein Information Resource (PI R) (<http://pir.georgetown.edu/pirwww/index.shtml>)、および/またはReference Sequence (RefSeq) (www.ncbi.nlm.nih.gov/RefSeq)を含むが、これらに限定されない。ペプチドモチーフについての検索は、ExPASy(<http://www.expasy.org/>)などのバイオインフォマティクス情報サイト(bioinformatics resource sites)に見いだされ得る多数のツールのいずれか1つを使用して行ってよい。例えば、検索ツールScanPrositeは、UniProtKB/Swiss-Prot Protein Knowledgebaseにおける全てのタンパク質配列においてユーザーが定義したモチーフを同定する(De Castro et al. Nucleic acids Res. 2006 Jul 1; 34 (Web Server issue):W362-5)。場

合によっては、ヒト起源のペプチド、または、通常ヒトに存在する生物、例えばウイルスもしくは細菌病原体、または常在細菌のペプチドについて検索を行ってよい。

【0370】

いくつかの態様において、潜在的なオフターゲットエピトープが同定された場合、標的ペプチドエピトープへの結合を好ましくは高親和性で維持しながらも、もはやオフターゲットペプチドへいかなる交差反応性もないように、結合分子、例えばTCRを再設計することができる。例えば、WO 03/020763に記載されている方法を使用した突然変異誘発によってT細胞受容体を再設計することができる。

【0371】

いくつかの態様において、結合分子は、例えば、結合分子、例えばTCRを含む操作された細胞は、HPV 16への免疫応答を誘発する。いくつかの態様において、細胞傷害性Tリンパ球(CTL)は、結合分子、例えばTCRを含有する細胞が標的細胞、例えばHPV 16、例えばHPV 16 E6またはHPV 16 E7を発現するものと接触されたとき活性化され得る。例えば、TCRを含有する細胞は、標的細胞、例えば、HPV 16を発現する、例えば、HPV 16 E6またはE7を発現する細胞の溶解を誘導し得る。いくつかの局面において、結合分子の、例えば結合分子、例えばTCRまたはCARを発現する細胞の免疫応答を誘発する能力を、サイトカイン放出を測定することによって決定することができる。いくつかの態様において、結合分子、例えばTCRまたはCARを発現する細胞との共培養または該細胞への曝露に応答して、HPV 16、例えばHPV 16 E6またはHPV 16 E7を発現することが公知の適切な標的細胞によって細胞が刺激されたときに多様なサイトカインが放出される。そのようなサイトカインの非限定例は、IFN- γ 、TNF- α 、およびGM-CSFを含む。HPV 16を発現することが公知の例示的な細胞は、CaSki細胞(ATCC No. CRL-1550、組み込まれたHPV16の約600コピーを含有する)、または、関連するMHC分子および対応するペプチドエピトープ、例えばHPV 16 E6またはE7エピトープ、例えばSEQ ID NO:232~239に示されるもののいずれかを発現する他の腫瘍細胞を含むが、これらに限定されない。

【0372】

いくつかの態様において、CTL活性化を決定することができる。CTLの活性をアッセイするための多様な技術が存在する。いくつかの態様において、放射標識された標的細胞、例えば特異的ペプチドパルス標的を溶解するCTLの存在について培養物をアッセイすることによって、CTL活性を評価することができる。これらの技術は、標的細胞をNa₂、⁵¹CrO₄または³H-チミジンなどの放射性核種で標識し、標的細胞からの放射性核種の放出または保持を細胞死の指数として測定することを含む。いくつかの態様において、CTLは、適切な標的細胞、例えば関連するMHC分子および対応するペプチドエピトープを発現する腫瘍細胞によって刺激されたときに、多様なサイトカインを放出することが知られており、サイトカイン放出を測定することによってそのようなエピトープ特異的CTLの存在を決定することができる。そのようなサイトカインの非限定例は、IFN- γ 、TNF- α 、およびGM-CSFを含む。これらのサイトカインのためのアッセイは、当技術分野において周知であり、それらの選択は、当業者に委ねられる。CTL反応性の尺度として標的細胞死およびサイトカイン放出の両方を測定するための方法論は、Coligan, J. E.ら(Current Protocols in Immunology, 1999, John Wiley & Sons, Inc., New York)に示されている。

【0373】

いくつかの態様において、サイトカイン産生を免疫応答の指標として測定することができる。場合によっては、そのような測定されたサイトカインは、非限定的に、インターロイキン-2(IL-2)、インターフェロン-ガンマ(IFN γ)、インターロイキン-4(IL-4)、TNF-アルファ、インターロイキン-6(IL-6)、インターロイキン-10(IL-10)、インターロイキン-12(IL-12)またはTGF-ベータを含むことができる。サイトカインを測定するアッセイは、当技術分野において周知であり、非限定的に、ELISA、細胞内サイトカイン染色、サイトメトリックアレイ、RT-PCR、ELISPOT、フローサイトメトリー、および、関連するサイトカインに応答する細胞が試験試料の存在下で応答性(例えば、増殖)について試験されるバイオアッセイを含む。

10

20

30

40

50

【0374】

いくつかの態様において、結合分子に曝露される細胞、例えば、結合分子、例えばTCRまたはCARを含有する細胞は、例えばT細胞アッセイを使用して、免疫学的読み出しについて評価される。いくつかの態様において、結合分子を含有する細胞は、CD8+T細胞応答を活性化することができる。一態様において、CD8+T細胞応答を、 ^{51}Cr 放出を介した標的細胞溶解またはインターフェロンガンマ放出の検出を非限定的に含むアッセイを使用して、例えば酵素結合免疫吸着スポットアッセイ(ELISA)、細胞内サイトカイン染色またはELISPOTによって、CTL反応性をモニタリングすることによって評価することができる。いくつかの態様において、結合分子は、例えば、結合分子、例えばTCRまたはCARを含有する細胞は、CD4+T細胞応答を活性化することができる。いくつかの局面において、CD4+T細胞応答を、例えば細胞DNAへの[3H]-チミジンの組み入れによっておよび/またはサイトカインの産生によって増殖を測定するアッセイによって、例えばELISA、細胞内サイトカイン染色またはELISPOTによって評価することができる。場合によっては、サイトカインは、例えば、インターロイキン-2(IL-2)、インターフェロン-ガンマ(IFN-ガンマ)、インターロイキン-4(IL-4)、TNF-アルファ、インターロイキン-6(IL-6)、インターロイキン-10(IL-10)、インターロイキン-12(IL-12)またはTGFベータを含むことができる。いくつかの態様において、結合分子によるペプチドエピトープ、例えばMHCクラスIIエピトープの認識または結合は、CD4+T細胞応答および/またはCD8+T細胞応答を誘発または活性化することができる。

10

【0375】

20

いくつかの態様において、結合分子、例えばTCRまたはその抗原結合フラグメントの結合特異性および/または機能(例えば、HPV 16への免疫応答を誘発する能力)は、少なくとも部分的にCD8非依存的である。場合によっては、MHC分子に関連してのペプチドのTCR認識およびその後のT細胞活性化は、CD8共受容体の存在下で容易になる。例えば、CD8共受容体会合は、低～中程度のTCR親和性相互作用および/またはT細胞活性化を容易にすることができる(例えば、Kerry et al. J. Immunology (2003) 171(9): 4493-4503およびRobbins et al. J Immunology (2008) 180(9): 6116-6131を参照のこと)。中でも、提供される結合分子は、HPV E6またはE7ペプチドエピトープに対してCD8非依存的結合を示す分子、例えばTCRである。いくつかの態様において、そのような結合分子、例えばTCRは、CD8共発現の存在を必要とするTCRまたはその抗原結合フラグメントより高い機能的アビディティまたは親和性を有し得る。いくつかの局面において、提供されるCD8非依存的結合分子、例えばTCRを、CD8を発現しない細胞、例えばT細胞において発現または操作することができ、例えば、CD4+細胞において発現または操作することができる。いくつかの態様において、中でも、提供される操作されたCD8を発現しない細胞、例えばCD4+細胞は、MHC分子に関連してペプチドに対して、CD8+T細胞上に発現される同じ結合分子(例えば、TCRまたはその抗原結合フラグメント)の少なくともまたは少なくとも約20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%以上の結合特異性、親和性および/またはアビディティを示す組換え結合分子、例えばTCRまたは抗原結合フラグメントを発現する細胞である。

30

【0376】

II. 核酸、ベクターおよび発現の方法

40

また、提供される結合分子、例えば、TCRもしくはその抗原結合フラグメントまたは抗体もしくはその抗原結合フラグメントまたはそのような抗体を含有するCAR、例えば本明細書に記載のもののいずれかをコードする核酸が提供される。核酸は、例えば骨格修飾を有するものを含む、天然のおよび/または天然に存在しないヌクレオチドおよび塩基を含むものを含んでよい。用語「核酸分子」、「核酸」、および「ポリヌクレオチド」は、互換的に使用してよく、ヌクレオチドのポリマーを指す。そのようなヌクレオチドのポリマーは、天然のおよび/または非天然のヌクレオチドを含有してよく、DNA、RNA、およびPNAを含むが、これらに限定されない。「核酸配列」は、核酸分子またはポリヌクレオチドを含むヌクレオチドの直鎖状配列を指す。

【0377】

50

いくつかの態様において、結合分子、例えばTCR、またはその抗原結合部分は、1以上の特性、例えば結合特性が変更された、組換え生産された天然タンパク質またはその突然変異形態であってよい。いくつかの局面において、核酸は、合成核酸である。場合によっては、核酸は、cDNAであるかまたはそれを含有する。いくつかの局面において、核酸分子を、本明細書に記載の構築物において使用するために、例えばコドン最適化のために修飾することができる。場合によっては、ベクターへのクローニングの目的のために末端制限部位配列を含有するように、配列を設計することができる。

【0378】

いくつかの態様において、結合分子、例えばTCRをコードする核酸分子を、多様な供給源から、例えば、所与の細胞(1つまたは複数)内のまたはそれから単離されたコード核酸のポリメラーゼ連鎖反応(PCR)増幅によって得ることができる。いくつかの態様において、TCRは、生物学的供給源から、例えば細胞から、例えばT細胞(例えば、細胞傷害性T細胞)、T細胞ハイブリドーマまたは他の公的に入手可能な供給源から得られる。いくつかの態様において、TCRは、様々な動物種、例えばヒト、マウス、ラット、または他の哺乳動物の1つに、例えば一般にヒトに由来してよい。いくつかの態様において、末梢血単核細胞(PBMC)または腫瘍浸潤リンパ球(TIL)に存在するT細胞を含むT細胞を、インビボ単離された細胞から、例えば正常(または健康な)対象または疾患対象から得ることができる。いくつかの態様において、T細胞は、培養T細胞ハイブリドーマまたはクローンであることができる。例えば、いくつかの態様において、TCRをコードするベクターを作製するために、 α および β 鎖を、関心対象のTCRを発現するT細胞クローンから単離された総cDNAからPCR増幅して、発現ベクターにクローニングすることができる。いくつかの態様において、 α および β 鎖を合成によって作製することができる。いくつかの態様において、 α および β 鎖が同じベクターにクローニングされる。

【0379】

いくつかの態様において、TCRまたはその抗原結合部分を、TCRの配列の知識から合成によって作製することができる。

【0380】

いくつかの態様において、核酸分子は、アルファ鎖をコードする核酸配列および/またはベータ鎖をコードするヌクレオチド配列を含有する。

【0381】

いくつかの態様において、アルファ鎖をコードする核酸配列は、以下の1つを含む:SEQ ID NO:20の残基61~816、SEQ ID NO:30の残基58~804、SEQ ID NO:40の残基61~825、SEQ ID NO:50の残基64~813、SEQ ID NO:60の残基64~816、SEQ ID NO:70の残基58~807、SEQ ID NO:80の残基61~825、SEQ ID NO:90の残基67~831、SEQ ID NO:100の残基58~801、SEQ ID NO:183の残基64~810、SEQ ID NO:202の残基58~801、SEQ ID NO:219の残基67~813、その縮重配列またはそれと少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%以上の配列同一性を有する配列。いくつかの局面において、ベータ鎖をコードするヌクレオチド配列は、以下の1つを含む:SEQ ID NO:17の残基58~936、SEQ ID NO:16の残基58~930、SEQ ID NO:24の残基58~939、SEQ ID NO:34もしくは44の残基64~930、SEQ ID NO:55の残基58~933、SEQ ID NO:64の残基58~927、SEQ ID NO:74の残基64~936、SEQ ID NO:84の残基58~933、SEQ ID NO:94の残基63~930、SEQ ID NO:104の残基46~936、SEQ ID NO:108の残基58~933、その縮重配列またはそれと少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%以上の配列同一性を有する配列。

【0382】

いくつかの態様において、アルファ鎖をコードするヌクレオチド配列および/またはベータ鎖をコードするヌクレオチド配列は、コドン最適化される。典型的には、コドン最適化は、選択されたコドンのパーセンテージを、過剰になることも律速になることもないように、公表されたヒト転移RNAの存在度と均衡させることを伴う。ほとんどのアミノ酸は1を超えるコドンによってコードされ、コドン使用頻度は生物ごとに異なるので、場合によっては、これが必要になり得る。トランスフェクトされた遺伝子と宿主細胞との間でのコ

ドン使用頻度の相違は、核酸構築物のタンパク質発現および免疫原性に対して効果を有することができる。一般に、コドン最適化のために、ヒト使用頻度と均衡したコドンが選択されるように、コドンが選ばれる。典型的には、アミノ酸に対するコドンの冗長性は、異なるコドンが1つのアミノ酸をコードするようなものである。いくつかの態様において、置き換えのためのコドンを選択する際には、コドン変化がアミノ酸配列に影響を及ぼさないように、得られる突然変異がサイレント突然変異であることが望ましい場合がある。一般に、コドンの最後のヌクレオチドは、アミノ酸配列に影響を及ぼすことなく、不変のままであることができる。

【0383】

場合によっては、アルファ鎖をコードする核酸配列は、以下の1つを含有する:SEQ ID NO:10の残基67～825、SEQ ID NO:11の残基58～813、SEQ ID NO:12の残基64～822、SEQ ID NO:21の残基61～825、SEQ ID NO:31の残基58～813、SEQ ID NO:41の残基61～834、SEQ ID NO:51の残基63～822、SEQ ID NO:61の残基64～825、SEQ ID NO:71の残基58～816、SEQ ID NO:81の残基61～834、SEQ ID NO:91の残基67～840、SEQ ID NO:101の残基58～810、その縮重配列またはそれとなくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%以上の配列同一性を有する配列。いくつかの例では、ベータ鎖をコードするヌクレオチド配列は、以下の1つを含有する:SEQ ID NO:7の残基58～930、SEQ ID NO:8の残基58～936、SEQ ID NO:9の残基58～933、SEQ ID NO:25の残基58～939、SEQ ID NO:35、45、もしくは95の残基64～930、SEQ ID NO:54もしくは85の残基58～933、SEQ ID NO:65の残基58～927、SEQ ID NO:75の残基64～936、SEQ ID NO:105の残基46～936、その縮重配列またはそれとなくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%以上の配列同一性を有する配列。

【0384】

いくつかの態様において、TCRのアルファ鎖および/またはベータ鎖をコードする核酸分子は、表11に示されるSEQ ID NOに対応する核酸配列を含む。また、中でも、TCRをコードする提供される核酸分子は、そのような配列と少なくともまたは約90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%同一である配列を含有するものである。また、そのような配列によってコードされる例示的なTCR、またはそれらの修飾型も表11に示される。

【0385】

(表11) HPV16 E6 & E7 TCRヌクレオチドSEQ ID NO

10

20

30

例示的なTCR またはその 修飾バージョン	アルファ		ベータ	
	天然	コドン最適化 された	天然	コドン最適化 された
TCR 3	20	21	24	25
TCR 4	30	31	34	35
TCR 5	40	41	44	45
TCR 8	70	71	74	75
TCR 9	80	81	84	85
TCR 10	90	91	94	95
TCR 6	50	51	54	55
TCR 7	60	61	64	65
TCR 11	100	101	104	105
TCR 12	183	12	108	9
TCR 13	202	11	17	8
TCR 14	219	10	16	7
TCR 15	389	1097	390	1098
TCR 16	430	1099	431	1100
TCR 17	1019	1101	1020	1102
TCR 18	1021	1103	1022	1104
TCR 19	1023	1105	1024	1106
TCR 20	1025	1107	1026	1108
TCR 21	1027	1109	1028	1110
TCR 22	1029	1111	1030	1112
TCR 23	1031	1113	1032	1114
TCR 24	1033	1115	1034	1116
TCR 25	1035	1117	1036	1118
TCR 26	1037	1119	1038	1120
TCR 27	1039	1121	1040	1122

10

20

例示的なTCR またはその 修飾バージョン	アルファ		ベータ	
	天然	コドン最適化 された	天然	コドン最適化 された
TCR 28	1041	1123	1042	1124
TCR 29	1043	1125	1044	1126
TCR 30	1045	1127	1046	1128
TCR 31	1225	1129	1224	1130
TCR 32	1049	1131	1050	1132
TCR 33	1051	1133	1052	1134
TCR 34	1226	1135	1227	1136
TCR 35	1055	1137	1056	1138
TCR 36	1057	1139	1058	1140
TCR 37	1059	1141	1060	1142
TCR 38	1061	1143	1062	1144
TCR 39	1063	1145	1064	1146
TCR 40	1065	1147	1066	1148
TCR 41	1067	1149	1068	1150
TCR 42	1069	1151	1070	1152
TCR 43	1071	1153	1072	1154
TCR 44	1073	1155	1074	1156
TCR 45	1075	1157	1076	1158
TCR 46	1077	1159	1078	1160
TCR 47	1079	1161	1080	1162
TCR 48	1081	1163	1082	1164
TCR 49	1083	1165	1084	1166
TCR 50	1085	1167	1086	1168
TCR 51	1087	1169	1088	1170
TCR 52	1089	1171	1090	1172
TCR 53	1091	1173	1092	1174
TCR 54	1093	1175	1094	1176
TCR 55	1095	1177	1228	1178

10

20

30

【0386】

また、そのような核酸分子を含有するベクターまたは構築物が提供される。いくつかの態様において、ベクターまたは構築物は、アルファ鎖および/またはベータ鎖をコードするヌクレオチドに機能的に連結された1以上のプロモーターを含有する。いくつかの態様において、プロモーターは、1または2以上の核酸分子に機能的に連結される。

【0387】

いくつかの態様において、ベクターまたは構築物は、1以上の核酸分子の発現を駆動する単一プロモーターを含有することができる。いくつかの態様において、そのようなプロモーターは、マルチシストロン性(バイシストロン性またはトリシストロン性、例えば、米国特許第6,060,273号を参照のこと)であることができる。例えば、いくつかの態様において、転写単位を、IRES(内部リボソーム進入部位)を含有するバイシストロン性単位として操作することができ、それによって、単一プロモーターからのメッセージによって遺伝産物(例えば、TCRのアルファ鎖および/またはベータ鎖をコードする)の共発現が可能になる。代替的に、場合によっては、単一プロモーターは、自己切断ペプチド(例えば、T2A)またはプロテアーゼ認識部位(例えば、フォーリン)をコードする配列によって互いに隔てられた2または3つの遺伝子(例えば、TCRのアルファ鎖および/またはベータ鎖をコードする)を単一オープンリーディングフレーム(ORF)に含有するRNAの発現を指令し得る。したがって、ORFは、翻訳中(2A、例えばT2Aの場合)または翻訳後のいずれかに個々のタンパク質に切断される単一ポリタンパク質をコードする。場合によっては、ペプチド、例えばT2Aは

40

50

、リボソームに2AエレメントのC末端でのペプチド結合の合成をスキップさせ(リボソームスキッピング)、2A配列の端と次のペプチド下流との間を隔てさせることができる(例えば、de Felipe. Genetic Vaccines and Ther. 2:13 (2004)およびdeFelipe et al. Traffic 5:616-626 (2004)を参照のこと)。リボソームスキッピングを誘導することができるものを含む2A切断ペプチドの例は、Thosea asignaウイルス(T2A、例えば、SEQ ID NO:211または274)、ブタテッショウウイルス-1(P2A、例えば、SEQ ID NO:204または345)、ウマ鼻炎Aウイルス(E2A、例えば、SEQ ID NO:346)および口蹄疫ウイルス由来の2A配列(F2A、例えば、SEQ ID NO:344)であり、米国特許公報第2007/0116690号に記載の通りである。

【0388】

場合によっては、アルファ鎖をコードするヌクレオチド配列およびベータ鎖をコードするヌクレオチド配列は、内部リボソーム進入部位(IRES)をコードするヌクレオチド配列またはリボソームスキッピングを引き起こすペプチド配列によって隔てられる。場合によっては、アルファ鎖をコードするヌクレオチド配列およびベータ鎖をコードするヌクレオチド配列は、リボソームスキッピングを引き起こすペプチド配列によって隔てられる。いくつかのそのような場合では、リボソームスキッピングを引き起こすペプチドは、P2AまたはT2Aペプチドであり、かつ/または、SEQ ID NO:204、211、274もしくは345に示されるアミノ酸配列を含有する。いくつかの局面において、リボソームスキッピングを引き起こすペプチドをコードするヌクレオチド配列は、SEQ ID NO:4、5、6、207、208、209、または210、347、1096、1179、1180、または1181に示される配列を含有する。

【0389】

いくつかの態様において、アルファ鎖をコードする核酸配列およびベータ鎖をコードするヌクレオチド配列は、内部リボソーム進入部位(IRES)をコードするヌクレオチド配列またはリボソームスキッピングを引き起こすペプチド配列によって隔てられて任意の順序で存在する。例えば、いくつかの態様において、核酸分子は、ベータ鎖をコードする核酸配列、IRESをコードする核酸配列またはリボソームスキッピングを引き起こすペプチド配列、例えば本明細書に記載のP2AまたはT2A配列、およびアルファ鎖をその順序でコードする核酸配列を含む。他の態様において、核酸分子は、アルファ鎖をコードする核酸配列、IRESをコードする核酸配列またはリボソームスキッピングを引き起こすペプチド配列、およびベータ鎖をその順序でコードする核酸配列を含有する。

【0390】

したがって、いくつかの局面において、核酸分子は、ベータ鎖、IRESまたはリボソームスキッピングを引き起こすペプチド、およびアルファ鎖をその順序で含むポリペプチドをコードする。他の局面において、核酸分子は、アルファ鎖、IRESまたはリボソームスキッピングを引き起こすペプチド、およびベータ鎖をその順序で含むポリペプチドをコードする。

【0391】

いくつかの態様において、核酸分子は、表12に示されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有する配列を含有するポリペプチドをコードする。いくつかの態様において、核酸分子は、SEQ ID NO:1、2、3、27、37、47、57、67、77、87、97、107、223、224、225、226、227、228、229、230、231、340~342、350~388、もしくは391~429のいずれかに示されるポリペプチド、またはそれと少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有する配列をコードする。いくつかの態様において、核酸分子は、SEQ ID NO:13、14、15、26、36、46、56、66、76、86、96、106、432~472のいずれかに示される核酸配列、またはそれと少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有する配列を含む。

【0392】

また、提供される核酸のいずれかによってコードされる配列を含有するポリペプチドが提供される。いくつかの局面において、ポリペプチドは、表12に示されるSEQ ID NOに対応するアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%

、98%、もしくは99%の配列同一性を有する配列を含む。いくつかの態様において、ポリペプチドは、SEQ ID NO 1、2、3、27、37、47、57、67、77、87、97、107、223、224、225、226、227、228、229、230、231、340～342、350～388、もしくは391～429のいずれかに示される配列、またはそれと少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有する配列を含む。また、例示的なそのようなTCR、またはそれらの修飾バージョンも表12に示される。

【0393】

(表12) HPV16 E6 & E7 TCR SEQ ID NO

例示的なTCR または 修飾バージョン	完全コードアミノ酸		完全 ヌクレオチド コドン最適化 された
	天然	修飾された	
TCR 3	223	27	26
TCR 4	224	37	36
TCR 5	225	47	46
TCR 8	228	77	76
TCR 9	229	87	86
TCR 10	230	97	96
TCR 6	226	57	56
TCR 7	227	67	66
TCR 11	231	107	106
TCR 12	340	3	15
TCR 13	341	2	14
TCR 14	342	1	13
TCR 15	391	350	432
TCR 16	392	351	433
TCR 17	393	352	434
TCR 18	394	353	435
TCR 19	395	354	436
TCR 20	396	355	437
TCR 21	397	356	438
TCR 22	398	357	439
TCR 23	399	358	440
TCR 24	400	359	441
TCR 25	401	360	442
TCR 26	402	361	443
TCR 27	403	362	444
TCR 28	404	363	445
TCR 29	405	364	446
TCR 30	406	365	447
TCR 31	407	366	448
TCR 32	408	367	449
TCR 33	409	368	450
TCR 34	410	369	451
TCR 35	411	370	452
TCR 36	412	371	453
TCR 37	413	372	454
TCR 38	414	373	455
TCR 39	415	374	456
TCR 40	416	375	457
TCR 41	417	376	458
TCR 42	418	377	459
TCR 43	419	378	460

10

20

30

40

例示的なTCR または 修飾バージョン	完全コードアミノ酸		完全 ヌクレオチド
	天然	修飾された	コドン最適化 された
TCR 44	420	379	461
TCR 45	421	380	462
TCR 46	422	381	463
TCR 47	423	382	464
TCR 48	424	383	465
TCR 49	425	384	466
TCR 50	426	385	467
TCR 51	427	386	468
TCR 52	428	387	469
TCR 53	429	388	470
TCR 54	227	67	471
TCR 55	340	3	472

10

【0394】

いくつかの態様において、核酸分子は、リンカー、例えばリボソームスキッピングを引き起こす切断可能リンカー配列またはペプチド配列、例えばT2AまたはP2AによってCARからまたはTCR鎖から隔てられたマーカー(例えば、記載の通りのEGFRtまたは他のマーカー)をさらにコードしてよい。

20

【0395】

いくつかの態様において、コードマーカー配列がアルファおよび/またはベータ配列の3'、アルファおよび/またはベータ配列の5'、および/またはアルファ配列とベータ配列との間のいずれかにあるように構築物を任意の順序で配置させることができ、その場合、場合によっては、隔てられる各成分は、切断可能リンカー配列またはリボソームスキッピングを引き起こすペプチド(例えば、T2AまたはP2A)またはIRESによって隔てられる。いくつかの態様において、核酸分子は、マーカー(例えば、EGFRt)、切断可能リンカーまたはリボソームスキップ配列(例えば、T2AまたはP2A)、ベータ鎖、切断可能リンカーまたはリボソームスキップ配列(例えば、T2AまたはP2A)、およびアルファ鎖をその順序でコードする核酸配列を含有する。いくつかの態様において、核酸分子は、マーカー(例えば、EGFRt)、切断可能リンカーまたはリボソームスキップ配列(例えば、T2AまたはP2A)、アルファ鎖、切断可能リンカーまたはリボソームスキップ配列(例えば、T2AまたはP2A)、およびベータ鎖をその順序でコードする核酸配列を含有する。いくつかの態様において、核酸分子は、ベータ鎖、切断可能リンカーまたはリボソームスキップ配列(例えば、T2AまたはP2A)、アルファ鎖、切断可能リンカーまたはリボソームスキップ配列(例えば、T2AまたはP2A)およびマーカー(例えば、EGFRt)をその順序でコードする核酸配列を含有する。いくつかの態様において、核酸分子は、アルファ鎖、切断可能リンカーまたはリボソームスキップ配列(例えば、T2AまたはP2A)、ベータ鎖、切断可能リンカーまたはリボソームスキップ配列(例えば、T2AまたはP2A)およびマーカー(例えば、EGFRt)をその順序でコードする核酸配列を含有する。いくつかの態様において、核酸分子は、アルファ鎖、切断可能リンカーまたはリボソームスキップ配列(例えば、T2AまたはP2A)、マーカー(例えば、EGFRt)、切断可能リンカーまたはリボソームスキップ配列(例えば、T2AまたはP2A)およびベータ鎖をその順序でコードする核酸配列を含有する。いくつかの態様において、核酸分子は、ベータ鎖、切断可能リンカーまたはリボソームスキップ配列(例えば、T2AまたはP2A)、マーカー(例えば、EGFRt)、切断可能リンカーまたはリボソームスキップ配列(例えば、T2AまたはP2A)およびアルファ鎖をその順序でコードする核酸配列を含有する。

30

40

【0396】

いくつかの態様において、T2Aリボソームスイッチによって隔てられたCARおよびEGFRtをコードする構築物の導入は、同じ構築物から2つのタンパク質を発現させることができ

50

るので、そのような構築物を発現する細胞を検出するためのマーカーとしてEGFRtを使用することができる。

【0397】

核酸は、それぞれTCRまたは抗体の可変アルファ(V α)領域または可変軽(VL)領域を含むアミノ酸配列をコードしてよい。場合によっては、核酸は、それぞれTCRまたは抗体の可変ベータ(V β)領域または可変重(VH)領域を含むアミノ酸配列をコードする。さらなる態様において、そのような核酸を含む1以上のベクター(例えば、発現ベクター)が提供される。

【0398】

また、ベクター、例えば本明細書に記載の核酸のいずれかを含有するものが提供される。いくつかの態様において、結合分子、例えばTCRの一方または両方の鎖をコードする核酸(1つまたは複数)が、好適な発現ベクター(1つまたは複数)にクローニングされる。発現ベクターは、任意の好適な組換え発現ベクターであることができ、これを使用して任意の好適な宿主を形質転換またはそれにトランスフェクトすることができる。好適なベクターは、伝播および拡大のためもしくは発現のためまたは両方のために設計されたもの、例えばプラスミドおよびウイルスを含む。いくつかの態様において、ベクターは、発現ベクターである。

【0399】

いくつかの態様において、ベクターは、pUC系(Fermentas Life Sciences)、pBluescript系(Stratagene, LaJolla, Calif.)、pET系(Novagen, Madison, Wis.)、pGEX系(Pharmacia Biotech, Uppsala, Sweden)、またはpEX系(Clontech, Palo Alto, Calif.)のベクターであることができる。場合によっては、バクテリオファージベクター、例えば λ G10、 λ G T11、 λ ZapII(Stratagene)、 λ EMBL4、および λ NM1149を使用することもできる。いくつかの態様において、植物発現ベクターを使用することができ、pBI01、pBI101.2、pBI101.3、pBI121およびpBIN19(Clontech)を含む。いくつかの態様において、動物発現ベクターは、pEUK-C1、pMAMおよびpMAMneo(Clontech)を含む。場合によっては、ベクターは、ウイルスベクターである。いくつかのそのような局面において、ウイルスベクターは、レトロウイルスベクター、例えばレンチウイルスベクターである。場合によっては、レンチウイルスベクターは、HIV-1に由来する。

【0400】

いくつかの態様において、標準的な組換えDNA技術を使用して組換え発現ベクターを調製することができる。いくつかの態様において、ベクターは、必要に応じて、かつ、ベクターがDNAベースであるかRNAベースであるかを考慮して、ベクターが導入される宿主のタイプ(例えば、細菌、真菌、植物、または動物)に特異的な調節配列、例えば転写および翻訳開始および終結コドンを含むことができる。いくつかの態様において、ベクターは、結合分子、例えばTCR、抗体またはその抗原結合フラグメントをコードするヌクレオチド配列に機能的に連結される非天然プロモーターを含有することができる。いくつかの態様において、プロモーターは、非ウイルスプロモーターまたはウイルスプロモーター、例えばサイトメガロウイルス(CMV)プロモーター、SV40プロモーター、RSVプロモーター、およびマウス幹細胞ウイルスの長い末端反復に見いだされるプロモーターであることができる。当業者に公知の他のプロモーターも想定される。

【0401】

また、結合分子(抗原結合フラグメントを含む)を製造する方法が提供される。いくつかの態様において、そのような核酸を含む宿主細胞が提供される。結合分子の組換え生産のために、結合分子、例えば、上記の通りの結合分子をコードする核酸を単離して、宿主細胞におけるさらなるクローニングおよび/または発現のために1以上のベクターに挿入してよい。そのような核酸は、従来の手順を使用して(例えば、TCRのアルファおよびベータ鎖または抗体の重鎖および軽鎖をコードする遺伝子に特異的に結合することができるオリゴヌクレオチドプローブを使用することによって)容易に単離および配列決定してよい。いくつかの態様において、上に提供される通りの結合分子をコードする核酸を含む宿主細胞

を、結合分子の発現に好適な条件下で培養すること、および場合により、宿主細胞(または宿主細胞培養培地)から結合分子を回収することを含む、結合分子を製造する方法が提供される。

【0402】

1つのそのような態様において、宿主細胞は、TCRまたはその抗原結合フラグメントのV β 領域を含むアミノ酸配列をコードする核酸およびTCRまたはその抗原結合フラグメントのV α 領域を含むアミノ酸配列をコードする核酸を含むベクターを含む(例えば、該ベクターで形質転換されている)。別のそのような態様において、宿主細胞は、抗体またはその抗原結合フラグメントのVHおよび抗体またはその抗原結合フラグメントのVLを含むアミノ酸配列をコードする核酸を含むベクターを含む(例えば、該ベクターで形質転換されている)。いくつかの局面において、宿主細胞は、TCRまたはその抗原結合フラグメントのV α 領域を含むアミノ酸配列をコードする核酸を含む第一のベクターおよびTCRまたはその抗原結合フラグメントのV β 領域を含むアミノ酸配列をコードする核酸を含む第二のベクターを含む(例えば、該ベクターで形質転換されている)。他の局面において、宿主細胞は、抗体またはその抗原結合フラグメントのVLを含むアミノ酸配列をコードする核酸を含む第一のベクターおよび抗体またはその抗原結合フラグメントのVHを含むアミノ酸配列をコードする核酸を含む第二のベクターを含む(例えば、該ベクターで形質転換されている)。

10

【0403】

原核生物に加えて、糸状菌または酵母などの真核微生物も、結合分子をコードするベクターのための好適なクローニングまたは発現宿主であり、ヒト細胞においてクローニングまたは発現を模倣または近似するようグリコシル化経路が修飾されている真菌および酵母株を含む。Gerngross, Nat. Biotech. 22:1409-1414 (2004)、およびLi et al., Nat. Biotech. 24:210-215 (2006)を参照のこと。

20

【0404】

ポリペプチドを発現させるために使用され得る例示的な真核生物細胞は、COS 7細胞を含むCOS細胞；293-6E細胞を含む293細胞；CHO-S、DG44、Lec13 CHO細胞、およびFUT8 CHO細胞を含むCHO細胞；PER.C6(登録商標)細胞；およびNSO細胞を含むが、これらに限定されない。いくつかの態様において、特定の真核生物宿主細胞は、結合分子に所望の翻訳後修飾を加えるその能力に基づいて選択される。例えば、いくつかの態様において、CHO細胞は、293細胞において産生された同じポリペプチドより高いレベルのシアリル化を有するポリペプチドを産生する。いくつかの態様において、結合分子は、無細胞系で産生される。例示的な無細胞系は、例えば、Sitaraman et al., Methods Mol. Biol. 498: 229-44 (2009)；Spirin, Trends Biotechnol. 22: 538-45 (2004)；Endo et al., Biotechnol. Adv. 21: 695-713 (2003)に記載されている。

30

【0405】

III. T細胞受容体を同定および作製するための方法

いくつかの態様において、標的抗原に対して指向するT細胞受容体を同定および作製するための方法が提供される。いくつかの局面において、該方法は、関心対象の疾患または病態を有する正常ドナーまたは患者に由来するものを含むT細胞、例えば初代T細胞を含有する生物学的試料を、多回の抗原曝露および評価のラウンドに供することを伴う。いくつかの局面において、該ラウンドは、人工のまたは操作された抗原提示細胞、例えば所望のペプチド抗原がパルスされた自己樹状細胞または他のAPCを使用して、MHC、例えばクラスIまたはII MHC上の提示を促進することを伴う。いくつかの局面において、多回の抗原曝露ラウンドが行われ、いくつかの局面において、1以上のラウンド後に、例えば、所望の抗原(例えば、ペプチド-MHC四量体)に結合する能力に基づいてT細胞が選別される。いくつかの局面において、選別は、フローサイトメトリーによって行われる。いくつかの局面において、所望の抗原に結合すると見なされる細胞(陽性画分)および抗原に結合しないと見なされる細胞に由来する細胞が、例えば、単一細胞配列決定法によって評価される。いくつかの局面において、該方法は、単一細胞レベルで、各試料中に存在するTCR対を配列決定および同定する。いくつかの局面において、該方法は、試料中に存在する所与のTCR

40

50

対のコピー数を定量することができ、よって、所与の試料中の所与のTCRの、別の試料に対する存在度、および/またはその濃縮度、例えば陽性(抗原結合)画分中の、例えば1以上のラウンドにわたる、例えば陰性画分と比較した場合の濃縮度または存在度を評価することができる。いくつかの局面において、そのようなアッセイを実施して、例えばMHC-I分子上に提示されかつ生存しているヒトパピローマウイルス16または18ペプチド抗原、例えばE6またはE7に由来するペプチド、例えばE6(29-38)またはE7(11-19)ペプチドに特異的に結合するおよび/または多回の抗原刺激ラウンド後に経時的に濃縮された、抗原特異的T細胞受容体(TCR)を作製する。いくつかの局面において、クローンT細胞株を作製し、個々の対になったTCRアルファおよびベータ鎖の配列ならびに様々な集団中のその存在度を、ハイスループット対TCR配列決定を使用して単一細胞基準で決定した。

10

【0406】

いくつかの局面において、ペプチドパルスされたHLA:A02:01APCを、HPV 16 E6(29-38)ペプチド(TIHDIIILECV; SEQ ID NO:233)またはE7(11-19)ペプチド(YMLDLQPET; SEQ ID NO:236)を用いて作製した。正常ヒトドナー由来の自己CD8+T細胞を、ペプチドパルスされた細胞と複数回ラウンドにわたってインキュベートし、ペプチド負荷された自己MHC四量体への結合に基づいて選択を行った。

【0407】

いくつかの局面において、細胞を、多回の、例えば合計2回または3回以上の刺激ラウンドに、ペプチドパルスされた細胞の存在下で供した(例えば、3回のラウンドにわたって特定のペプチド濃度1000ng/mLを維持した)。1回以上の刺激ラウンドの後、例えば刺激ラウンドの第一回後および/または第二および第三回後、フローサイトメトリーによって、細胞を、それぞれ適切な四量体を含むペプチド-MHC四量体への結合について陽性および陰性の集団へ選別した。ラウンドの各々または1回以上のラウンドの後、例えば第二回および第三回後の、四量体に陽性および陰性の集団の細胞を、いくつかの局面において、単一細胞TCR配列決定へ供して、異なる集団中の個々のTCRの存在および頻度、ならびに多回の抗原刺激ラウンドにわたるTCRクローンの持続を評価する。

20

【0408】

いくつかの局面において、1回以上のラウンド後の陽性および陰性画分由来の細胞集団(すなわち、例えば、フローサイトメトリーによって決定した場合に、それぞれ、関連する抗原、例えばペプチド-MHC、例えば負荷された四量体への結合について、陽性および陰性染色に基づいてフローサイトメトリーによって選別された)を、TCRアルファおよびベータ鎖対についてハイスループット単一細胞配列決定へ供する。ハイスループット単一細胞TCR配列決定を、いくつかの局面において、公開されたPCT特許出願公開番号W02012/048340、W02012/048341およびW02016/044227に一般に記載されている通り実施する。したがって、配列決定法は、いくつかの局面において、単一細胞液滴および試料および分子バーコードを用いて、単一開始組成物中に存在する多数(例えば、数百万)の単一細胞ごとにTCRアルファおよびベータ鎖配列の個々の対を単一細胞レベルで同定し、評価される様々な集団中の各TCR対の存在度を評価する。TCR対を単一細胞レベルで同定および定量する能力は、いくつかの態様において、個々の陽性および陰性画分ごとの様々なTCR対ごとの頻度の評価を可能にし、多回の抗原刺激ラウンドにわたるTCRの濃縮および持続を評価する。

30

40

【0409】

いくつかの局面において、該方法は、少なくとも1回、いくつかの局面において、複数の多回の刺激ラウンド後の抗原結合、例えばペプチド結合画分中に濃縮されたTCR対を作製、同定、単離および/または選択する。いくつかの局面において、TCRは、抗原曝露ラウンド1、2および/または3、いくつかの局面において、少なくとも多回のラウンドに、存在するおよび/もしくは所望の存在度で存在する、ならびに/または、その後に優先的に濃縮される。いくつかの局面において、TCRは、集団中に、多回の抗原曝露ラウンド後に経時的に濃縮される。また、そのような方法を使用して作製または同定されたTCR、例えばそのような特性、例えば多回の抗原曝露ラウンドにわたり生存および/または拡大する能力を、例えばペプチドパルスされたAPCアッセイにおいて有するTCRが提供される。

50

【0410】

IV. 操作された細胞

また、細胞、例えば本明細書に記載の結合分子を含有するように操作されている細胞が提供される。また、そのような細胞の集団、そのような細胞を含有するおよび/またはそのような細胞が濃縮された組成物、例えば、結合分子を発現する細胞が、組成物中の総細胞の少なくとも15%、20%、25%、30%、35%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%以上のパーセントを構成するかまたはある特定のタイプの細胞、例えばT細胞またはCD8+もしくはCD4+細胞である組成物が提供される。いくつかの態様において、細胞は、初代T細胞である。中でも、組成物は、投与のための、例えば養子細胞療法のための薬学的組成物および製剤である。また、細胞および組成物を対象、例えば患者に投与するための治療法が提供される。

10

【0411】

したがって、また、結合分子を発現する遺伝子操作された細胞が提供される。細胞は、一般に、真核生物細胞、例えば哺乳動物細胞であり、典型的には、ヒト細胞である。いくつかの態様において、細胞は、血液、骨髓、リンパ液、またはリンパ系器官に由来し、免疫系の細胞、例えば自然または適応免疫の細胞、例えば骨髓性またはリンパ系細胞(リンパ球を含む)、典型的にはT細胞および/またはNK細胞である。他の例示的な細胞は、幹細胞、例えば、誘導多能性幹細胞(iPSC)を含む複能性および多能性幹細胞を含む。細胞は、典型的には、初代細胞、例えば対象から直接単離されたものおよび/または対象から単離され凍結されたものである。いくつかの態様において、細胞は、T細胞または他の細胞タイプ、例えば全T細胞集団、CD4+細胞、CD8+細胞の1以上のサブセット、およびそれらの亜集団、例えば、機能、活性化状態、成熟、分化能、拡大、再循環、局在、および/もしくは持続能、抗原特異性、抗原受容体のタイプ、特定の器官もしくはコンパートメント中の存在、マーカーもしくはサイトカイン分泌プロファイル、ならびに/または分化度によって定義されたものを含む。処置すべき対象に関して、細胞は、同種および/または自己であってよい。中でも、該方法は、既製の方法を含む。いくつかの局面において、例えば既製の技術について、細胞は、多能性および/または複能性、例えば幹細胞、例えば誘導多能性幹細胞(iPSC)である。いくつかの態様において、該方法は、対象から細胞を単離すること、それらを本明細書に記載の通り調製すること、処理すること、培養すること、および/または操作すること、ならびに凍結保存の前または後にそれらを同じ患者に再導入することを含む。

20

30

【0412】

中でも、T細胞ならびに/またはCD4+および/もしくはCD8+T細胞のサブタイプおよび亜集団は、ナイーブT(T_N)細胞、エフェクターT細胞(T_{EFF})、メモリーT細胞およびそのサブタイプ、例えば幹細胞メモリーT(T_{SCM})、セントラルメモリーT(T_{CM})、エフェクターメモリーT(T_{EM})、または最終分化エフェクターメモリーT細胞、腫瘍浸潤リンパ球(TIL)、未熟T細胞、成熟T細胞、ヘルパーT細胞、細胞傷害性T細胞、粘膜関連不変T(MAIT)細胞、天然に存在するおよび適応制御性T(Treg)細胞、ヘルパーT細胞、例えばTH1細胞、TH2細胞、TH3細胞、TH17細胞、TH9細胞、TH22細胞、濾胞ヘルパーT細胞、アルファ/ベータT細胞、ならびにデルタ/ガンマT細胞である。

40

【0413】

いくつかの態様において、細胞は、ナチュラルキラー(NK)細胞である。いくつかの態様において、細胞は、単球または顆粒球、例えば、骨髓性細胞、マクロファージ、好中球、樹状細胞、マスト細胞、好酸球、および/または好塩基球である。

【0414】

いくつかの態様において、細胞は、遺伝子操作を介して導入された1以上の核酸を含み、それによって、そのような核酸の組換えまたは遺伝子操作された産物を発現する。いくつかの態様において、核酸は、異種であり、すなわち、細胞または細胞から得られた試料中、例えば、別の生物または細胞(例えば、操作されている細胞および/またはそのような細胞が由来する生物中に通常見いだされない)から得られたものに一般的に存在しない。

50

いくつかの態様において、核酸は、天然に存在しない、例えば自然に見いだされない核酸であり、複数の異なる細胞タイプ由来の様々なドメインをコードする核酸のキメラ組み合わせを含むものを含む。

【0415】

いくつかの態様において、提供される細胞、および/またはそのような細胞を含有する組成物中の、遺伝子および/または遺伝子産物(および/またはその発現)が、低減、欠失、排除、ノックアウトまたは破壊される。そのような遺伝子および/または遺伝子産物は、いくつかの局面において、TCRアルファ定常領域(TRAC)および/またはTCRベータ定常領域(TRBC; ヒトではTRBC1またはTRBC2によってコードされる)をコードする遺伝子(またはその産物)の1以上を含み、例えば、細胞、例えばT細胞、および/またはその鎖における内因性TCRの発現を低減または防止する。いくつかの態様において、遺伝子および/または遺伝子産物、例えばTRACおよび/またはTRBCが、本明細書に提供される操作された細胞のいずれかおよび/または本明細書に提供される操作された細胞を産生するための方法のいずれかにおいて、低減、欠失、排除、ノックアウトまたは破壊される。いくつかの態様において、操作された細胞および/または該方法によって産生される操作された細胞は、本明細書に記載の結合分子を発現するように操作されている細胞、そのような細胞の集団、そのような細胞を含有するおよび/またはそのような細胞が濃縮された組成物である。いくつかの態様において、遺伝子および/または遺伝子産物、例えばTRACおよび/またはTRBCが、初代T細胞において、低減、欠失、排除、ノックアウトまたは破壊され、初代T細胞、例えば、本明細書に記載の結合分子、例えばTCRのいずれかを発現するように操作された初代T細胞における内因性TCRの発現を低減、欠失、排除、ノックアウトまたは破壊される。

【0416】

いくつかの態様において、低減、欠失、排除、ノックアウトまたは破壊のために標的とされる遺伝子および/または遺伝子産物は、TCRまたはその鎖、ドメインおよび/もしくは領域をコードする内因性遺伝子である。いくつかの態様において、破壊のための標的部位は、T細胞受容体アルファ定常(TRAC)遺伝子中にある。いくつかの態様において、破壊のための標的部位は、T細胞受容体ベータ定常1(TRBC1)またはT細胞受容体ベータ定常2(TRBC2)遺伝子中にある。いくつかの態様において、1以上の標的部位は、TRAC遺伝子中およびTRBC1遺伝子とTRBC2遺伝子の一方または両方中にある。

【0417】

いくつかの態様において、内因性TCR C α は、TRAC遺伝子によってコードされる(IMG命名法)。ヒトT細胞受容体アルファ定常鎖(TRAC)遺伝子座の例示的なヌクレオチド配列は、SEQ ID NO:348(NCBI Reference Sequence: NG_001332.3、TRAC)に示される。いくつかの態様において、内因性TCR C β は、TRBC1またはTRBC2遺伝子によってコードされる(IMG命名法)。ヒトT細胞受容体ベータ定常鎖1(TRBC1)遺伝子座の例示的なヌクレオチド配列は、SEQ ID NO:349(NCBI Reference Sequence: NG_001333.2、TRBC1)に示され; ヒトT細胞受容体ベータ定常鎖2(TRBC2)遺伝子座の例示的なヌクレオチド配列は、SEQ ID NO:1047(NCBI Reference Sequence: NG_001333.2、TRBC2)に示される。

【0418】

いくつかの態様において、破壊またはノックアウトのために標的とされる遺伝子は、TRAC、TRBC1および/またはTRBC2遺伝子座の1以上にあるかまたはそれらの近くにある。いくつかの態様において、TRAC遺伝子がノックアウトされる。いくつかの態様において、TRBC1遺伝子がノックアウトされる。いくつかの態様において、TRBC2遺伝子がノックアウトされる。いくつかの態様において、TRAC遺伝子およびTRBC1遺伝子がノックアウトされる。いくつかの態様において、TRAC遺伝子およびTRBC2遺伝子がノックアウトされる。いくつかの態様において、TRAC遺伝子およびTRBC1遺伝子とTRBC2遺伝子の両方が、例えば、TRBC1とTRBC2との間で保存されている配列を標的として、ノックアウトされる。

【0419】

いくつかの態様において、内因性TCR発現を低減または防止することは、操作されたTCRおよび内因性TCRの鎖間の誤対合のリスクまたは機会を低減させ、それによって、望まし

10

20

30

40

50

くないもしくは意図しない抗原認識および/もしくは副作用のより高いリスクを潜在的にもたらし得、かつ/または所望の外因性TCRの発現レベルを低減させ得る、新たなTCRを生み出すことができる。いくつかの局面において、内因性TCR発現を低減または防止することは、細胞における操作されたTCRの発現を、TCRの発現が低減または防止されない細胞と比較して増加させる、例えば1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍以上増加させることができる。例えば、場合によっては、操作されたまたは組換えTCRの最適以下の発現は、細胞表面上での複合体の発現を可能にするのに関与する不変CD3シグナル伝達分子について、内因性TCRとのおよび/または誤対合した鎖を有するTCRとの競合に起因して起こり得る。

【0420】

いくつかの態様において、低減、欠失、排除、ノックアウトまたは破壊は、遺伝子破壊、切断、二本鎖破壊(DSB)および/またはニックをゲノムDNA中の標的部位に導入することができる1以上の作用物質の使用を伴い、様々な細胞DNA修復機構による修復後に低減、欠失、排除、ノックアウトまたは破壊をもたらす。

【0421】

いくつかの態様において、切断を導入することができる1以上の作用物質は、ゲノム中、例えば、TRACおよび/またはTRBC遺伝子中の標的部位に特異的に結合する、またはそれにハイブリダイズする、DNA結合タンパク質またはDNA結合核酸を含む。いくつかの局面において、TCRをコードする内因性遺伝子の標的化された切断、例えば、DNA破壊は、例えばキメラまたは融合タンパク質において遺伝子編集ヌクレアーゼにカップリングされたまたはそれと複合体化されたタンパク質または核酸を使用して達成される。いくつかの態様において、切断を導入することができる1以上の作用物質は、DNA標的指向タンパク質およびヌクレアーゼまたはRNAによってガイドされるヌクレアーゼを含む融合タンパク質を含む。

【0422】

いくつかの態様において、低減、欠失、排除、ノックアウトまたは破壊は、遺伝子編集法によって、例えば、ジンクフィンガーヌクレアーゼ(ZFN)、TALENまたはCRISPR/Cas系を、TCR遺伝子を切断する操作された単一ガイドRNAと共に使用して行われる。いくつかの態様において、内因性TCRの発現を低減させることは、特異的TCR(例えば、TCR- α およびTCR- β)をコードする標的核酸に対する阻害核酸分子を使用して行われる。いくつかの態様において、阻害核酸は、低分子干渉RNA(siRNA)、マイクロRNA適応shRNA、低分子ヘアピンRNA(shRNA)、ヘアピンsiRNA、マイクロRNA(miRNA前駆体)またはマイクロRNA(miRNA)であるかまたはそれを含有するかまたはコードする。内因性TCR発現を低減または防止するための例示的な方法は、当技術分野において公知であり、例えば、米国特許第9,273,283号；米国公報第US2014/0301990号；およびPCT公報第WO2015/161276号を参照のこと。

【0423】

いくつかの態様において、標的化された切断を導入することができる作用物質は、DNA標的指向タンパク質およびヌクレアーゼまたはRNAによってガイドされるヌクレアーゼを含む融合タンパク質などの様々な成分を含む。いくつかの態様において、標的化された切断は、ヌクレアーゼ、例えばエンドヌクレアーゼに融合された1以上のジンクフィンガータンパク質(ZFP)または転写活性化因子様エフェクター(TALE)などのDNA結合タンパク質を含むDNA標的指向分子を使用して行われる。いくつかの態様において、標的化された切断は、クラスター化して規則的な配置の短い回文核酸(CRISPR)関連ヌクレアーゼ(Cas)系(Casおよび/またはCfp1を含む)などのRNAによってガイドされるヌクレアーゼを使用して行われる。いくつかの態様において、標的化された切断は、切断を導入することができる作用物質、例えば、少なくとも1つの標的部位、遺伝子またはその一部の配列を標的指向するように特異的に操作および/または設計された、DNA結合標的指向ヌクレアーゼおよび遺伝子編集ヌクレアーゼ、例えばジンクフィンガーヌクレアーゼ(ZFN)および転写活性化因子様エフェクターヌクレアーゼ(TALEN)、およびRNAによってガイドされるヌクレアーゼ、例えばCRISPR関連ヌクレアーゼ(Cas)系を含む、配列特異的または標的指向ヌクレアーゼを使用して行われる。

10

20

30

40

50

【0424】

いくつかの態様において、1以上の作用物質は、例えば、TRACおよび/またはTRBC遺伝子におけるまたはその近くの少なくとも1つの標的部位を特異的に標的指向する。いくつかの態様において、作用物質は、標的部位に特異的に結合するか、それを認識するか、またはそれにハイブリダイズする、ZFN、TALENまたはCRISPR/Cas9組み合わせを含む。いくつかの態様において、CRISPR/Cas9系は、特異的切断をガイドする操作されたcrRNA/tracrRNA(「単一ガイドRNA」)を含む。いくつかの態様において、作用物質は、Argonaute系に基づくヌクレアーゼを含む(例えば、T.サーモフィルス(*T. thermophilus*)由来、「TtAgo」として公知、(Swarts et al (2014) *Nature* 507(7491): 258-261)。

【0425】

ジンクフィンガータンパク質(ZFP)、転写活性化因子様エフェクター(TALE)、およびCRISPR系結合ドメインを、所定のヌクレオチド配列に、例えば天然に存在するZFPまたはTALEタンパク質の認識ヘリックス領域の操作(1以上のアミノ酸の変更)を介して、結合するように「操作」することができる。操作されたDNA結合タンパク質(ZFPまたはTALE)は、天然に存在しないタンパク質である。合理的な設計基準は、置換規則の適用ならびに既存のZFPおよび/またはTALE設計および結合データの情報を記憶するデータベース内で情報を処理するためのコンピュータアルゴリズムを含む。例えば、米国特許第6,140,081号;第6,453,242号;および第6,534,261号を参照のこと;また、WO 98/53058; WO 98/53059; WO 98/53060; WO 02/016536およびWO 03/016496ならびに米国特許出願公開第20110301073号も参照のこと。例示的なZFN、TALE、およびTALENは、例えば、Lloyd et al., *Frontiers in Immunology*, 4(221):1-7 (2013)に記載されている。

【0426】

いくつかの態様において、操作されたZFNによる切断のためにTRACおよび/またはTRBC遺伝子を標的とすることができる。内因性T細胞受容体(TCR)遺伝子を標的指向する例示的なZFNは、例えば、US 2015/0164954、US 2011/0158957、US 8956828およびTorikawa et al. (2012) *Blood* 119:5697-5705に記載されているものを含み、その開示は、参照によってその全体が組み入れられる。

【0427】

いくつかの態様において、操作されたTALENによる切断のためにTRACおよび/またはTRBC遺伝子を標的とすることができる。内因性T細胞受容体(TCR)遺伝子を標的指向する例示的なTALENは、例えば、WO 2017/070429、WO 2015/136001、US20170016025およびUS20150203817に記載されているものを含み、その開示は、参照によってその全体が組み入れられる。

【0428】

いくつかの態様において、クラスター化して規則的な配置の短い回文反復(CRISPR)およびCRISPR関連(Cas)タンパク質を使用した切断のためにTRACおよび/またはTRBC遺伝子を標的とすることができる。Sander and Joung, *Nature Biotechnology*, 32(4): 347-355を参照のこと。いくつかの態様において、「CRISPR系」は、総称して、Cas遺伝子をコードする配列、tracr(トランス活性化CRISPR)配列(例えば、tracrRNAまたは活性な部分tracrRNA)、tracr-mate配列(内因性CRISPR系に関連して「直列反復配列(direct repeat)およびtracrRNAによって処理された部分的な直列反復配列を包含する)、ガイド配列(内因性CRISPR系に関連して「スパーサー」とも称される)、ならびに/またはCRISPR遺伝子座由来の他の配列および転写物を含む、CRISPR関連(「Cas」)遺伝子の発現またはその活性の指令に関与する転写物および他のエレメントを指す。

【0429】

いくつかの局面において、CRISPR/CasヌクレアーゼまたはCRISPR/Casヌクレアーゼ系は、DNAに配列特異的に結合する非コードガイドRNA(gRNA)、およびヌクレアーゼ機能を有するCasタンパク質(例えば、Cas9)を含む。

【0430】

いくつかの態様において、CRISPR/Casヌクレアーゼ系は、TRAC遺伝子の標的部位と相補

10

20

30

40

50

的である標的指向ドメインを有するガイドRNA(gRNA)；TRBC1およびTRBC2遺伝子の一方もしくは両方の標的部位と相補的である標的指向ドメインを有するgRNA；またはgRNAをコードする少なくとも1つの核酸の少なくとも1つを含む。

【0431】

一般に、ガイド配列、例えばガイドRNAは、標的部位配列、例えばヒトにおけるTRAC、TRBC1および/またはTRBC2遺伝子中の標的部位と十分な相補性を有する少なくとも配列部分、例えば標的指向ドメインを含む、任意のポリヌクレオチド配列であり、標的部位で標的配列とハイブリダイズして、標的配列へのCRISPR複合体の配列特異的結合を指令する。いくつかの態様において、CRISPR複合体の形成に関連して、「標的部位」(「標的位置」、
「標的DNA配列」または「標的场所」としても公知)は、一般に、相補性を有するようにガイド配列が設計された配列を指し、ここでは、標的配列と、ガイドRNAのドメイン、例えば標的指向ドメインとの間のハイブリダイゼーションは、CRISPR複合体の形成を促進する。ハイブリダイゼーションを引き起こし、CRISPR複合体の形成を促進するのに十分な相補性があれば、完全な相補性が必ずしも必要なわけではない。一般に、ガイド配列は、ガイド配列内の二次構造の程度を低減するように選択される。二次構造は、任意の好適なポリヌクレオチドフォールディングアルゴリズムによって決定してよい。

【0432】

いくつかの局面において、ガイド配列と組み合わせた(および場合により複合体化された)CRISPR酵素(例えば、Cas9ヌクレアーゼ)が細胞に送達される。例えば、CRISPR系の1以上のエレメントは、I型、II型、またはIII型CRISPR系に由来する。例えば、CRISPR系の1以上のエレメントは、化膿レンサ球菌(*Streptococcus pyogenes*)、黄色ブドウ球菌(*Staphylococcus aureus*)または髄膜炎菌(*Neisseria meningitidis*)などの内因性CRISPR系を含む特定の生物に由来する。

【0433】

いくつかの態様において、標的部位(例えば、ヒトにおけるTRAC、TRBC1および/またはTRBC2)に特異的なガイドRNA(gRNA)が使用され、RNAによってガイドされるヌクレアーゼ、例えば、CasがDNA破壊を標的部位または標的位置に導入する。gRNAおよび例示的な標的指向ドメインを設計するための方法は、例えば、国際PCT公報第W02015/161276号に記載されているものを含むことができる。標的指向ドメインを、Cas9ヌクレアーゼを標的部位または標的位置に標的指向させるために使用されるgRNAに組み入れることができる。標的配列の選択および検証方法ならびにオフターゲット分析は、例えば、Mali et al., 2013 *Science* 339(6121): 823-826; Hsu et al. *Nat Biotechnol*, 31(9): 827-32; Fu et al., 2014 *Nat Biotechnol*; Heigwer et al., 2014 *Nat Methods* 11(2):122-3; Bae et al., 2014 *Bioinformatics*; Xiao A et al., 2014 *Bioinformatics*に記載されている。CRISPRゲノム編集のためのゲノムワイドgRNAデータベースが公的に利用可能であり、それは、ヒトゲノムまたはマウスゲノムにおける遺伝子の構成的エクソンを標的指向する例示的な単一ガイドRNA(sgRNA)配列を含有する(例えば、genescript.com/gRNA-database.htmlを参照のこと；また、Sanjana et al. (2014) *Nat. Methods*, 11:783-4も参照のこと)。いくつかの局面において、gRNA配列は、非標的部位または位置へのオフターゲット結合が最小の配列であるかまたはそれを含む。

【0434】

いくつかの態様において、TRAC、TRBC1および/またはTRBC2を標的とするためのgRNAは、本明細書に記載される、または他の箇所に記載されているいずれかであることができる。いくつかの態様において、TRAC遺伝子座におけるCRISPR/Cas9 gRNAによって標的指向される配列は、

ATTCACCGATTTTGATTCTC (SEQ ID NO:1182)

である。いくつかの態様において、TRBC1および/またはTRBC2遺伝子座におけるCRISPR/Cas9 gRNAによって標的指向される配列は、

GATCGTCAGCGCCGAGGCC (SEQ ID NO:1054)

である。いくつかの態様において、TRAC遺伝子座における標的部位を標的指向するための

gRNA標的指向ドメイン配列は、
GAGAAUCAAAAUUCGGUGAAU (SEQ ID NO: 1048)

である。いくつかの態様において、TRBC1および/またはTRBC2遺伝子座における標的部
位を標的指向するためのgRNA標的指向ドメイン配列は、
GGCCUCGGCGCUGACGAUCU (SEQ ID NO: 1053)

である。他の例示的なgRNA配列、もしくはgRNAに含有される標的指向ドメイン、ならびに
/または、内因性TCR遺伝子、例えば、TRACおよび/もしくはTRBC遺伝子を標的とする遺伝
子編集および/またはノックアウトの他の方法は、例えば、国際PCT公報第W02015/161276
号、第W02014/191128号、第W02015/136001号、第W02016/069283号、第W02016/016341号；
米国公報第US2011/0158957号、第US2014/0301990号、第US2015/0098954号および第US2016
/0208243号；ならびにOsborn et al. (2016) Mol. Ther. 24(3):570-581に記載されてい
るいずれかを含む。TCRドメインまたは領域をコードする内因性遺伝子の切断を作製する
ために使用できる公知の方法のいずれかを、本明細書に提供される態様において、例えば、
細胞株および/または初代T細胞における操作のために使用することができる。

【0435】

いくつかの態様において、TCRをコードする内因性遺伝子、例えばTRACおよびTRBC1また
はTRBC2の低減、欠失、排除、ノックアウトまたは破壊は、切断を導入することができる1
以上の作用物質、例えばCas9および/またはgRNA成分を、細胞への導入もしくは移入のた
めの多数の公知の送達法もしくはビヒクルのいずれかを使用して、例えば、レンチウイル
ス送達ベクター、またはCas9分子およびgRNAを送達するための公知の方法もしくはビヒク
ルのいずれかを使用して、細胞に送達または導入することによって行われる。例示的な方
法は、例えば、Wang et al. (2012) J. Immunother. 35(9): 689-701; Cooper et al. (2
003) Blood. 101:1637-1644; Verhoeyen et al. (2009) Methods Mol Biol. 506: 97-114
；およびCavalieri et al. (2003) Blood. 102(2): 497-505に記載されている。いくつか
の態様において、切断、例えばDNA破壊を導入することができる1以上の作用物質の1以上
の成分をコードする核酸配列が、例えば、本明細書に記載のまたは公知の核酸を細胞に導
入するための任意の方法によって細胞に導入される。いくつかの態様において、切断を導
入することができる1以上の作用物質の成分、例えばCRISPRガイドRNAおよび/またはCas9
酵素をコードするベクターを細胞に送達することができる。

【0436】

いくつかの態様において、切断を導入することができる1以上の作用物質、例えばCas9/
gRNA系が、リボヌクレオタンパク質(RNP)複合体として細胞に導入される。RNP複合体は、
リボヌクレオチドの配列、例えばRNAまたはgRNA分子、およびタンパク質、例えばCas9タ
ンパク質またはその変異体を含む。例えば、Cas9タンパク質が、Cas9タンパク質と、標的
配列を標的指向するgRNA分子とを含むRNP複合体として、例えば、エレクトロポレーショ
ンまたは他の物理的送達法を使用して送達される。いくつかの態様において、RNPは、エ
レクトロポレーションまたは他の物理的手段、例えば、パーティクルガン、リン酸カルシ
ウムトランスフェクション、細胞圧縮またはスクイー징を介して細胞に送達される。
いくつかの態様において、RNPは、追加の送達物質(例えば、低分子物質、脂質など)の必
要なしに、細胞の原形質膜を横断することができる。

【0437】

A. 遺伝子操作のための細胞の調製

いくつかの態様において、操作された細胞の調製は、1以上の培養工程および/または調
製工程を含む。結合分子、例えばTCRまたはCARの導入のための細胞は、試料、例えば生物
学的試料、例えば、対象から得られるまたはそれに由来するものから単離されてよい。い
くつかの態様において、細胞が単離される対象は、疾患または病態を有するものまたは細
胞療法を必要とするものまたは細胞療法が投与されるものである。対象は、いくつかの態
様において、特定の治療的介入、例えば、細胞が単離され、処理され、および/または操
作される養子細胞療法を必要とするヒトである。

【0438】

したがって、細胞は、いくつかの態様において、初代細胞、例えば初代ヒト細胞である。試料は、対象から直接採取される組織、流体、および他の試料、ならびに、1以上の処理工程、例えば分離、遠心分離、遺伝子操作(例えば、ウイルスベクターを用いた形質導入)、洗浄、および/またはインキュベーションから生じる試料を含む。生物学的試料は、生物学的供給源から直接得られる試料または処理されている試料であることができる。生物学的試料は、体液、例えば血液、血漿、血清、脳脊髄液、滑液、尿および汗、組織および器官試料(それらに由来する処理試料を含む)を含むが、これらに限定されない。

【0439】

いくつかの局面において、細胞が由来または単離される試料は、血液もしくは血液由来試料であるか、または、アフエレーシスもしくは白血球アフエレーシス産物であるかもしくはそれに由来する。例示的な試料は、全血、末梢血単核細胞(PBMC)、白血球、骨髄、胸腺、組織生検、腫瘍、白血病、リンパ腫、リンパ節、消化管関連リンパ系組織、粘膜関連リンパ系組織、脾臓、他のリンパ系組織、肝臓、肺、胃、腸、結腸、腎臓、膵臓、乳房、骨、前立腺、子宮頸部、精巣、卵巣、扁桃腺、もしくは他の器官、および/またはそれらに由来する細胞を含む。試料は、細胞療法、例えば養子細胞療法に関連して、自己源および同種源由来の試料を含む。

10

【0440】

いくつかの態様において、細胞は、細胞株、例えばT細胞株に由来する。細胞は、いくつかの態様において、異種源から、例えば、マウス、ラット、ヒト以外の霊長類、またはブタから得られる。

20

【0441】

いくつかの態様において、細胞の単離は、1以上の調製工程および/または非親和性に基づく細胞分離工程を含む。いくつかの例では、細胞は、洗浄、遠心分離、および/または1以上の試薬の存在下でインキュベートされて、例えば、不要な成分を除去、所望の成分を濃縮、特定の試薬に感受性の細胞を溶解または除去する。いくつかの例では、細胞は、1以上の特性、例えば密度、付着特性、サイズ、特定の成分への感受性および/または耐性に基づいて分離される。

【0442】

いくつかの例では、対象の循環血液由来の細胞が、例えば、アフエレーシスまたは白血球アフエレーシスによって得られる。試料は、いくつかの局面において、T細胞、単球、顆粒球、B細胞、他の有核白血球、赤血球、および/または血小板を含むリンパ球を含有し、いくつかの局面において、赤血球および血小板以外の細胞を含有する。

30

【0443】

いくつかの態様において、対象から収集される血液細胞が、洗浄されて、例えば、血漿画分が除去され、細胞がその後の処理工程のために適切な緩衝液または媒体中に入れられる。いくつかの態様において、細胞は、リン酸緩衝生理食塩水(PBS)で洗浄される。いくつかの態様において、洗浄液は、カルシウムおよび/またはマグネシウムおよび/または多くのもしくは全ての二価カチオンを欠いている。いくつかの局面において、洗浄工程は、半自動「フロースルー」遠心分離(例えば、Cobe 2991細胞プロセッサー、Baxter)で製造業者の説明書に従って達成される。いくつかの局面において、洗浄工程は、タンジェンシャルフロー濾過(TFF)によって製造業者の説明書に従って達成される。いくつかの態様において、細胞は、洗浄後に、例えば $\text{Ca}^{++}/\text{Mg}^{++}$ 不含PBSなどの多様な生体適合性緩衝液中に再懸濁される。ある特定の態様において、血液細胞試料の成分が除去され、細胞が培養培地中に直接再懸濁される。

40

【0444】

いくつかの態様において、該方法は、密度に基づく細胞分離法、例えば、赤血球の溶解とPercollまたはFicoll勾配を通す遠心分離による末梢血からの白血球の調製を含む。

【0445】

いくつかの態様において、単離法は、1以上の特異的分子、例えば表面マーカー、例えば表面タンパク質、細胞内マーカー、または核酸の細胞中の発現または存在に基づく異な

50

る細胞タイプの分離を含む。いくつかの態様において、そのようなマーカーに基づく任意の公知の分離法を使用してよい。いくつかの態様において、分離は、親和性または免疫親和性に基づく分離である。例えば、単離は、いくつかの局面において、1以上のマーカー、典型的には細胞表面マーカーの細胞の発現または発現レベルに基づく細胞および細胞集団の分離であって、例えば、そのようなマーカーに特異的に結合する抗体または結合パートナーとのインキュベーションと、それに一般に続く、抗体または結合パートナーに結合している細胞の洗浄工程および抗体または結合パートナーに結合していない細胞からの分離による分離を含む。

【0446】

そのような分離工程は、試薬に結合している細胞がさらなる使用のために保持される陽性選択、および/または、抗体もしくは結合パートナーに結合していない細胞が保持される陰性選択に基づくことができる。いくつかの例では、両画分がさらなる使用のために保持される。いくつかの局面において、不均一な集団中の細胞タイプを特異的に同定する抗体が利用可能でないことで、所望の集団以外の細胞によって発現されるマーカーに基づいて分離が最も良く行われる場合に、陰性選択が特に有用であり得る。

【0447】

分離は、特定の細胞集団または特定のマーカーを発現する細胞の100%の濃縮または除去をもたらす必要はない。例えば、特定のタイプの細胞、例えばあるマーカーを発現する細胞の陽性選択または濃縮は、そのような細胞の数またはパーセンテージを増加させることを指すが、該マーカーを発現していない細胞の完全な不在をもたらす必要はない。同様に、特定のタイプの細胞、例えばあるマーカーを発現する細胞の陰性選択、除去、または枯渇は、そのような細胞の数またはパーセンテージを減少させることを指すが、そのような細胞全ての完全な除去をもたらす必要はない。

【0448】

いくつかの例では、1つの工程から陽性または陰性選択された画分が、別の分離工程、例えばその後の陽性または陰性選択に供される、多回ラウンドの分離工程が行われる。いくつかの例では、複数のマーカーを発現する細胞を、例えば、それぞれが陰性選択のために標的とされたマーカーに特異的な複数の抗体または結合パートナーと細胞をインキュベートすることによって、単一の分離工程で同時に枯渇させることができる。同様に、様々な細胞タイプ上に発現される複数の抗体または結合パートナーと細胞をインキュベートすることによって、複数の細胞タイプを同時に陽性選択することができる。

【0449】

例えば、いくつかの局面において、1以上の表面マーカーに陽性またはそれらを高レベルで発現する細胞などのT細胞の特異的な亜集団、例えば、 $CD28^+$ 、 $CD62L^+$ 、 $CCR7^+$ 、 $CD27^+$ 、 $CD127^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD45RA^+$ 、および/または $CD45RO^+$ T細胞が、陽性または陰性選択技術によって単離される。

【0450】

例えば、 $CD3^+$ 、 $CD28^+$ T細胞を、抗CD3/抗CD28コンジュゲート磁性ビーズ(例えば、DYNABEADS(登録商標) M-450 CD3/CD28 T Cell Expander)を使用して陽性選択することができる。

【0451】

いくつかの態様において、単離は、陽性選択による特定の細胞集団の濃縮、または陰性選択による特定の細胞集団の枯渇によって行われる。いくつかの態様において、陽性または陰性選択は、陽性または陰性選択された細胞上にそれぞれ発現される1以上の表面マーカー(マーカー⁺)または相対的により高いレベルで発現される1以上の表面マーカー(マーカー^{high})に特異的に結合する1以上の抗体または他の結合物質と細胞をインキュベートすることによって達成される。

【0452】

いくつかの態様において、T細胞は、非T細胞、例えばB細胞、単球、または他の白血球、例えばCD14上に発現されるマーカーの陰性選択によってPBMC試料から分離される。いく

10

20

30

40

50

つかの局面において、 $CD4^+$ または $CD8^+$ 選択工程が、 $CD4^+$ ヘルパーおよび $CD8^+$ 細胞傷害性T細胞を分離するために使用される。そのような $CD4^+$ および $CD8^+$ 集団は、1以上のナイーブ、メモリー、および／もしくはエフェクターT細胞亜集団上に発現されるかまたは相対的により高い程度発現されるマーカーについての陽性または陰性選択によって、さらに亜集団に選別することができる。

【0453】

いくつかの態様において、 $CD8^+$ 細胞は、ナイーブ、セントラルメモリー、エフェクターメモリー、および／またはセントラルメモリー幹細胞について、例えば、それぞれの亜集団に関連する表面抗原に基づく陽性または陰性選択によって、さらに濃縮または枯渇される。いくつかの態様において、セントラルメモリーT(T_{CM})細胞の濃縮は、投与後の長期生存、拡大、および／または生着を改善するなどの有効性を増加させるために行われ、有効性は、いくつかの局面において、そのような亜集団において特にロバストである。Terakura et al. (2012) Blood.1:72-82; Wang et al. (2012) J Immunother. 35(9):689-701を参照のこと。いくつかの態様において、 T_{CM} が濃縮された $CD8^+$ T細胞と $CD4^+$ T細胞を組み合わせることは、有効性をさらに高める。

【0454】

態様において、メモリーT細胞は、 $CD8^+$ 末梢血リンパ球の $CD62L^+$ サブセットおよび $CD62L^-$ サブセットの両方に存在する。PBMCを、例えば抗 $CD8$ および抗 $CD62L$ 抗体を使用して、 $CD62L^+CD8^+$ 画分および／または $CD62L^+CD8^+$ 画分について濃縮または枯渇させることができる。

【0455】

いくつかの態様において、セントラルメモリーT(T_{CM})細胞の濃縮は、 $CD45RO^-$ 、 $CD62L^-$ 、 $CCR7^+$ 、 $CD28^+$ 、 $CD3^+$ 、および／または $CD127^+$ の陽性または高い表面発現に基づく；いくつかの局面において、それは、 $CD45RA^+$ および／またはグランザイムBを発現するかまたは高度に発現する細胞の陰性選択に基づく。いくつかの局面において、 T_{CM} 細胞が濃縮された $CD8^+$ 集団の単離は、 $CD4^-$ 、 $CD14^-$ 、 $CD45RA^-$ を発現する細胞の枯渇、および $CD62L^+$ を発現する細胞の陽性選択または濃縮によって行われる。一局面において、セントラルメモリーT(T_{CM})細胞の濃縮は、 $CD4^+$ 発現に基づいて選択された細胞の陰性画分で開始して行われ、陰性画分は、 $CD14^-$ および $CD45RA^-$ の発現に基づく陰性選択、および $CD62L^+$ に基づく陽性選択に供される。そのような選択は、いくつかの局面において、同時に行われ、他の局面においては、いずれかの順序で逐次的に行われる。いくつかの局面において、また、 $CD8^+$ 細胞集団または亜集団の調製に使用される同じ $CD4^+$ 発現に基づく選択工程を使用して、 $CD4^+$ 細胞集団または亜集団を作製することで、 $CD4^+$ に基づく分離からの陽性画分および陰性画分の両方が、場合により1以上のさらなる陽性または陰性選択工程の後で、保持され、該方法のその後の工程に使用される。

【0456】

特定の例では、PBMCの試料または他の白血球試料が $CD4^+$ 細胞の選択に供され、この場合、陰性画分および陽性画分の両方が保持される。次いで、陰性画分は、 $CD14^-$ および $CD45RA^-$ の発現に基づく陰性選択に、およびセントラルメモリーT細胞、例えば $CD62L^+$ または $CCR7^+$ に特徴的なマーカーに基づく陽性選択に供され、この場合、陽性および陰性選択は、いずれかの順序で行われる。

【0457】

$CD4^+$ Tヘルパー細胞は、細胞表面抗原を有する細胞集団を同定することによって、ナイーブ、セントラルメモリー、およびエフェクター細胞に選別される。 $CD4^+$ リンパ球は、標準的な方法によって得ることができる。いくつかの態様において、ナイーブ $CD4^+$ Tリンパ球は、 $CD45RO^-$ 、 $CD45RA^+$ 、 $CD62L^+$ 、 $CD4^+$ T細胞である。いくつかの態様において、セントラルメモリー $CD4^+$ 細胞は、 $CD62L^+$ および $CD45RO^+$ である。いくつかの態様において、エフェクター $CD4^+$ 細胞は、 $CD62L^-$ および $CD45RO^-$ である。

【0458】

一例では、陰性選択によって $CD4^+$ 細胞を濃縮するために、モノクローナル抗体カクテルは、典型的には、 $CD14^-$ 、 $CD20^-$ 、 $CD11b^-$ 、 $CD16^-$ 、HLA-DR、および $CD8^-$ に対する抗体を含む。い

くつかの態様において、抗体または結合パートナーは、陽性および／または陰性選択のための細胞の分離を可能にするように、固体支持体またはマトリックス、例えば磁性ビーズまたは常磁性ビーズに結合される。例えば、いくつかの態様において、細胞および細胞集団は、免疫磁気(または親和性磁気)分離技術を使用して分離または単離される(Methods in Molecular Medicine, vol. 58: Metastasis Research Protocols, Vol. 2: Cell Behavior In Vitro and In Vivo, p 17-25 Edited by: S. A. Brooks and U. Schumacher (著作権) Humana Press Inc., Totowa, NJに概説されている)。

【0459】

いくつかの局面において、分離されるべき細胞の試料または組成物は、小型の磁化可能材料または磁気応答性材料、例えば磁気応答性粒子またはマイクロ粒子、例えば常磁性ビーズ(例えば、DynalbeadsまたはMACSビーズなど)とインキュベートされる。磁気応答性材料、例えば粒子は、一般に、分離することが望ましい、例えば陰性または陽性選択をすることが望ましい1種の細胞、複数の細胞、または細胞の集団上に存在する分子、例えば表面マーカーに特異的に結合する結合パートナー、例えば抗体に直接的または間接的に付着される。

10

【0460】

いくつかの態様において、磁性粒子またはビーズは、特異的結合メンバー、例えば抗体または他の結合パートナーに結合された磁気応答性材料を含む。磁気分離法において使用される多くの周知の磁気応答性材料がある。好適な磁性粒子は、参照によって本明細書に組み入れられるMoldayの米国特許第4,452,773号、および欧州特許明細書EP 452342 Bに記載されているものを含む。コロイドサイズの粒子、例えばOwenの米国特許第4,795,698号、およびLibertiらの米国特許第5,200,084号に記載されているものは、他の例である。

20

【0461】

インキュベーションは、一般に、磁性粒子またはビーズに付着されている、抗体もしくは結合パートナー、またはそのような抗体または結合パートナーに特異的に結合する分子、例えば二次抗体もしくは他の試薬が、存在するならば試料内の細胞上の細胞表面分子に特異的に結合する条件下で行われる。

【0462】

いくつかの局面において、試料が磁場中に置かれ、磁気応答性または磁化可能粒子を付着させた細胞が、磁石に引き寄せられ、未標識の細胞から分離される。陽性選択のために、磁石に引き寄せられた細胞が保持され；陰性選択のために、引き寄せられなかった細胞(未標識の細胞)が保持される。いくつかの局面において、陽性選択と陰性選択の組み合わせが同じ選択工程中に実施され、この場合、陽性画分および陰性画分が保持され、さらに処理されるか、またはさらなる分離工程に供される。

30

【0463】

ある特定の態様において、磁気応答性粒子は、一次抗体もしくは他の結合パートナー、二次抗体、レクチン、酵素、またはストレプトアビジンでコーティングされる。ある特定の態様において、磁性粒子は、1以上のマーカーに特異的な一次抗体のコーティングを介して細胞に付着される。ある特定の態様において、ビーズではなく細胞が、一次抗体または結合パートナーで標識され、次いで、細胞タイプに特異的な二次抗体または他の結合パートナー(例えば、ストレプトアビジン)でコーティングされた磁性粒子が加えられる。ある特定の態様において、ストレプトアビジンでコーティングされた磁性粒子が、ビオチン化一次抗体または二次抗体と共に使用される。

40

【0464】

いくつかの態様において、磁気応答性粒子は、その後にインキュベート、培養および／または操作されるべき細胞に付着したままにされ；いくつかの局面において、粒子は、患者への投与のために細胞に付着したままにされる。いくつかの態様において、磁化可能粒子または磁気応答性粒子は、細胞から除去される。細胞から磁化可能粒子を除去するための方法は、公知であり、例えば、競合非標識抗体、磁化可能粒子または切断可能リンカーにコンジュゲートされた抗体などの使用を含む。いくつかの態様において、磁化可能粒子

50

は、生分解性である。

【0465】

いくつかの態様において、親和性に基づく選択は、磁気活性化細胞選別(MACS)(Miltenyi Biotec, Auburn, CA)を介したものである。磁気活性化細胞選別(MACS)システムは、磁化粒子を付着させた細胞の高純度選択を可能にする。ある特定の態様において、MACSは、外部磁場の適用後に非標的種および標的種が逐次的に溶出される方式で作動する。すなわち、磁化粒子に付着した細胞はその場に保たれ、一方で、未付着種は溶出される。次いで、この第一の溶出工程が完了した後、磁場内に補足されて溶出が防止された種が、溶出および回収できるようなある様式で、遊離される。ある特定の態様において、非標的細胞が標識され、不均一な細胞集団から枯渇される。

10

【0466】

ある特定の態様において、単離または分離は、該方法の単離、細胞調製、分離、処理、インキュベーション、培養、および/または製剤化工程の1以上を実施する、システム、デバイス、または装置を使用して行われる。いくつかの局面において、システムを使用して、これらの工程の各々を閉鎖環境または無菌環境中で行って、例えば、誤差、ユーザーの取り扱い、および/または汚染を最小限にする。一例では、システムは、国際特許出願公開番号WO2009/072003、またはUS 2011/0003380 A1に記載の通りのシステムである。

【0467】

いくつかの態様において、システムまたは装置は、統合型もしくは自己充足型システムで、および/または自動化もしくはプログラム可能な様式で、単離、処理、操作、および製剤化工程の1以上、例えば全てを行う。いくつかの局面において、システムまたは装置は、処理、単離、操作、および製剤化工程の様々な局面をユーザーがプログラム、制御、結果の評価、および/または調整することを可能にするシステムまたは装置と通信している、コンピューターおよび/またはコンピュータープログラムを含む。

20

【0468】

いくつかの局面において、分離および/または他の工程は、例えば、閉鎖された無菌系の臨床規模レベルでの細胞の自動分離のために、CliniMACSシステム(Miltenyi Biotec)を使用して行われる。構成要素は、統合型マイクロコンピューター、磁気分離ユニット、蠕動ポンプ、および様々なピンチバルブを含むことができる。統合型コンピューターは、いくつかの局面において、機器の全ての構成要素を制御し、反復手順を標準化シーケンスで実行するようシステムに指令する。磁気分離ユニットは、いくつかの局面において、可動式永久磁石、および選択カラム用のホルダーを含む。蠕動ポンプは、チュービングセットを通過する流速を制御し、ピンチバルブと一緒に、システムを通過する緩衝液の制御流動および細胞の連続的懸濁を保証する。

30

【0469】

CliniMACSシステムは、いくつかの局面において、無菌の非発熱性溶液中に供給された抗体カップリング型の磁化可能粒子を使用する。いくつかの態様において、細胞を磁性粒子で標識した後に、細胞が洗浄され、過剰な粒子が除去される。次いで、細胞調製バッグがチュービングセットに接続され、次にチュービングセットが、緩衝液を含有するバッグおよび細胞収集バッグに接続される。チュービングセットは、プレカラムおよび分離カラムを含めた組み立て済みの無菌チュービングからなり、1回のみの使用型である。分離プログラムの開始後に、システムは、細胞試料を分離カラム上に自動的に装填する。標識された細胞は、カラム内に保持され、一方で、未標識の細胞は、一連の洗浄工程によって除去される。いくつかの態様において、本明細書に記載の方法と共に使用するための細胞集団は、未標識であり、カラム内に保持されない。いくつかの態様において、本明細書に記載の方法と共に使用するための細胞集団は、標識されており、カラム内に保持される。いくつかの態様において、本明細書に記載の方法と共に使用するための細胞集団は、磁場の除去後にカラムから溶出され、細胞収集バッグ内に収集される。

40

【0470】

ある特定の態様において、分離および/または他の工程は、CliniMACS Prodigyシステム

50

(Miltenyi Biotec)を使用して行われる。CliniMACS Prodigyシステムは、いくつかの局面において、遠心分離による細胞の自動洗浄および分画を可能にする細胞処理ユニットを備える。CliniMACS Prodigyシステムはまた、供給源の細胞産物の肉眼的な層を見分けることによって最適な細胞分画エンドポイントを決定する搭載カメラおよび画像認識ソフトウェアを含むこともできる。例えば、末梢血を、赤血球、白血球、および血漿層に自動的に分離してよい。CliniMACS Prodigyシステムはまた、例えば細胞分化および拡大、抗原負荷、および長期細胞培養などの細胞培養プロトコルを達成する、統合型細胞培養チャンバーを含むこともできる。入力ポートは、培地の無菌除去および補充を可能にすることができ、統合型顕微鏡を使用して細胞をモニタリングすることができる。例えば、Klebanoff et al. (2012) J Immunother. 35(9): 651-660, Terakura et al. (2012) Blood. 117:72-82、およびWang et al. (2012) J Immunother. 35(9):689-701を参照のこと。

10

【0471】

いくつかの態様において、本明細書に記載の細胞集団は、複数の細胞表面マーカーが染色された細胞が流体流で運ばれるフローサイトメトリーを介して収集および濃縮(または枯渇)される。いくつかの態様において、本明細書に記載の細胞集団は、分取規模の(FACS)選別を介して収集および濃縮(または枯渇)される。ある特定の態様において、本明細書に記載の細胞集団は、FACSに基づく検出システムと組み合わせた微小電気機械システム(MEMS)チップの使用によって収集および濃縮(または枯渇)される(例えば、WO 2010/033140, Cho et al. (2010) Lab Chip 10, 1567-1573; およびGodin et al. (2008) J Biophoton. 1(5):355-376を参照のこと。どちらの場合も、細胞を複数のマーカーで標識することができ、詳細に定義されたT細胞サブセットを高純度で単離することが可能である。

20

【0472】

いくつかの態様において、抗体または結合パートナーは、陽性および/または陰性選択のための分離を容易にするために、1以上の検出可能なマーカーで標識される。例えば、分離は、蛍光標識抗体への結合に基づいてよい。いくつかの例では、1以上の細胞表面マーカーに特異的な抗体または他の結合パートナーの結合に基づく細胞の分離は、例えば、分取規模(FACS)を含む蛍光活性化細胞選別(FACS)および/または例えばフローサイトメトリー検出システムと組み合わせた微小電気機械システム(MEMS)チップによって流体流中で行われる。そのような方法は、複数のマーカーに基づく陽性および陰性選択を同時に可能にする。

30

【0473】

いくつかの態様において、調製法は、単離、インキュベーションおよび/または操作の前または後のいずれかで細胞を凍結、例えば凍結保存するための工程を含む。いくつかの態様において、凍結およびその後の解凍工程は、細胞集団中の顆粒球およびある程度まで単球を除去する。いくつかの態様において、細胞は、例えば血漿および血小板を除去するための洗浄工程の後に、凍結溶液中に懸濁される。任意の多様な公知の凍結溶液およびパラメーターが、いくつかの局面において使用されてよい。一例は、20% DMSOおよび8%ヒト血清アルブミン(HSA)を含有するPBS、または他の好適な細胞凍結媒体を使用することを伴う。次いで、これは、DMSOおよびHSAの最終濃度がそれぞれ10%および4%となるように媒体で1:1に希釈される。次いで、細胞は、1分間あたり1℃の速度で-80℃まで凍結され、液体窒素貯蔵タンクの気相中で貯蔵される。

40

【0474】

いくつかの態様において、提供される方法は、培養(cultivation)、インキュベーション、培養(culture)、および/または遺伝子操作工程を含む。例えば、いくつかの態様において、枯渇された細胞集団および培養開始組成物をインキュベートおよび/または操作するための方法が提供される。

【0475】

したがって、いくつかの態様において、細胞集団は、培養開始組成物中でインキュベートされる。インキュベーションおよび/または操作は、ユニット、チャンバー、ウェル、カラム、チューブ、チュービングセット、バルブ、バイアル、培養皿、バッグ、または細

50

胞を培養(culture)もしくは培養(cultivation)するための他の容器などの培養槽中で行われてよい。

【0476】

いくつかの態様において、細胞は、遺伝子操作前にまたは遺伝子操作と併せて、インキュベートおよび/または培養される。インキュベーション工程は、培養(culture)、培養(cultivation)、刺激、活性化、および/または伝播を含むことができる。いくつかの態様において、組成物または細胞は、刺激条件または刺激物質の存在下でインキュベートされる。そのような条件は、集団中の細胞の増殖、拡大、活性化、および/もしくは生存を誘導するように、抗原曝露を模倣するように、かつ/または、遺伝子操作のため、例えば抗原受容体の導入のために細胞を予備刺激するように設計された条件を含む。

10

【0477】

条件は、特定の培地、温度、酸素含量、二酸化炭素含量、時間、作用物質、例えば栄養分、アミノ酸、抗生物質、イオン、ならびに/または刺激因子、例えばサイトカイン、ケモカイン、抗原、結合パートナー、融合タンパク質、組換え可溶性受容体、および細胞を活性化するように設計された任意の他の作用物質の1以上を含むことができる。

【0478】

いくつかの態様において、刺激条件または刺激物質は、TCR複合体の細胞内シグナル伝達ドメインを活性化することができる、1以上の作用物質、例えばリガンドを含む。いくつかの局面において、作用物質は、T細胞におけるTCR/CD3細胞内シグナル伝達カスケードを始めるかまたは開始する。そのような作用物質は、抗体、例えばTCR成分および/もしくは共刺激受容体に特異的な抗体、例えば、抗CD3を含むことができる。いくつかの態様において、刺激条件は、共刺激受容体、例えば抗CD28を刺激することができる、1以上の作用物質、例えばリガンドを含む。いくつかの態様において、そのような作用物質および/またはリガンドは、ビーズなどの固体支持体に結合されても、かつ/または、1以上のサイトカインであってもよい。場合により、拡大法は、培養培地に抗CD3および/または抗CD28抗体を(例えば、少なくとも約0.5ng/mlの濃度で)加える工程をさらに含んでよい。いくつかの態様において、刺激物質は、IL-2、IL-15および/またはIL-7を含む。いくつかの局面において、IL-2濃度は、少なくとも約10ユニット/mLである。

20

【0479】

いくつかの局面において、インキュベーションは、例えば、Riddellらへの米国特許第6,040,177号、Klebanoff et al.(2012) J Immunother. 35(9): 651-660, Terakura et al.(2012) Blood. 1:72-82、および/またはWang et al. (2012) J Immunother. 35(9):689-701に記載されているような技術に従って行われる。

30

【0480】

いくつかの態様において、T細胞は、培養開始組成物フィーダー細胞、例えば非分裂末梢血単核細胞(PBMC)に(例えば、得られた細胞集団が、拡大されるべき出発集団中の各Tリンパ球について少なくとも約5、10、20、または40以上のPBMCフィーダー細胞を含有するように)添加し；培養物を(例えば、T細胞数を拡大させるために十分な時間)インキュベートすることによって、拡大される。いくつかの局面において、非分裂フィーダー細胞は、ガンマ照射PBMCフィーダー細胞を含むことができる。いくつかの態様において、PBMCは、細胞分裂を防止するために約3000~3600radの範囲のガンマ線で照射される。いくつかの局面において、フィーダー細胞は、T細胞集団の添加前に培養培地に添加される。

40

【0481】

いくつかの態様において、刺激条件は、ヒトTリンパ球の成長に好適な温度、例えば、少なくともセ氏約25度、一般に少なくとも約30度、一般にセ氏37度または約37度を含む。場合により、インキュベーションは、非分裂EBV形質転換リンパ芽球様細胞(LCL)をフィーダー細胞として添加することをさらに含んでよい。LCLに、約6000~10,000radの範囲のガンマ線を照射することができる。LCLフィーダー細胞は、いくつかの局面において、任意の適切な量で、例えば少なくとも約10:1のLCLフィーダー細胞と出発Tリンパ球の比で提供される。

50

【0482】

態様において、抗原特異的T細胞、例えば抗原特異的CD4+および/またはCD8+T細胞は、ナイーブまたは抗原特異的Tリンパ球を抗原で刺激することによって得られる。例えば、抗原特異的T細胞株またはクローンは、感染した対象からT細胞を単離し、該細胞をサイトメガロウイルス抗原でインビトロ刺激することによって、同抗原に対して作製することができる。

【0483】

B. 遺伝子操作のためのベクターおよび方法

また、結合分子を発現させるためのおよびそのような結合分子を発現する遺伝子操作された細胞を産生するための、方法、核酸、組成物、およびキットが提供される。遺伝子操作は、一般に、結合分子、例えばTCRまたはCAR、例えばTCR様CARをコードする核酸を、例えばレトロウイルス形質導入、トランスフェクション、または形質転換によって細胞に導入することを伴う。

10

【0484】

いくつかの態様において、遺伝子移入は、最初に、細胞を刺激し、例えば、細胞を、例えばサイトカインまたは活性化マーカーの発現によって測定した場合に、増殖、生存、および/または活性化などの応答を誘導する刺激と組み合わせ、続いて、活性化された細胞に形質導入し、臨床用途に十分な数まで培養で拡大させることによって達成される。

【0485】

いくつかの状況において、刺激因子(例えば、リンホカインまたはサイトカイン)の過剰発現が対象に対して毒性であり得る。したがって、いくつかの状況において、操作された細胞は、例えば養子免疫治療において投与されたときに、インビボで細胞を陰性選択に対して感受性にする遺伝子セグメントを含む。例えば、いくつかの局面において、細胞は、投与された患者のインビボ状態の変化の結果として細胞が排除できるように操作される。陰性選択可能な表現型は、投与された作用物質、例えば化合物に対する感受性を付与する遺伝子の挿入から生じ得る。陰性選択可能な遺伝子は、ガンシクロビル感受性を付与する単純ヘルペスウイルスI型チミジンキナーゼ(HSV-I TK)遺伝子(Wigler et al., Cell 2 :223, 1977); 細胞ヒポキサンチンホスホリボシルトランスフェラーゼ(HPRT)遺伝子、細胞アデニンホスホリボシルトランスフェラーゼ(APRT)遺伝子、細菌シトシンデアミナーゼ(Mullen et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 89:33 (1992))を含む。

20

30

【0486】

いくつかの局面において、細胞は、サイトカインまたは他の因子の発現を促進するようにさらに操作される。遺伝子操作された成分を導入するための様々な方法が周知であり、提供される方法および組成物と共に使用してよい。例示的な方法は、ウイルス、例えばレトロウイルスまたはレンチウイルス、形質導入、トランスポゾン、およびエレクトロポレーションを介した方法を含む、結合分子をコードする核酸を移入するための方法を含む。

【0487】

いくつかの態様において、組換え核酸は、組換え感染性ウイルス粒子、例えば、シミアンウイルス40(SV40)、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス(AAV)に由来するベクターを使用して細胞に移入される。いくつかの態様において、組換え核酸は、組換えレンチウイルスベクターまたはレトロウイルスベクター、例えばガンマ-レトロウイルスベクターを使用してT細胞に移入される(例えば、Koste et al. (2014) Gene Therapy 2014 Apr 3. doi: 10.1038/gt.2014.25; Carlens et al. (2000) Exp Hematol 28(10): 1137-46; Alonso-Camino et al. (2013) Mol Ther Nucl Acids 2, e93; Park et al., Trends Biotechnol. 2011 November 29(11): 550-557を参照のこと)。

40

【0488】

いくつかの態様において、レトロウイルスベクター、例えば、モロニー Maus 白血病ウイルス(MoMLV)、骨髄増殖性肉腫ウイルス(myeloproliferative sarcoma virus)(MPSV)、マウス胚性幹細胞ウイルス(MESV)、マウス幹細胞ウイルス(MSCV)、脾フォーカス形成ウイルス(SFFV)、またはアデノ随伴ウイルス(AAV)に由来するレトロウイルスベクターは、長

50

い末端反復配列(LTR)を有する。ほとんどのレトロウイルスベクターは、マウスレトロウイルスに由来する。いくつかの態様において、レトロウイルスは、任意のトリ類または哺乳動物細胞供給源に由来するものを含む。レトロウイルスは、典型的には、両種指向性であり、このことは、レトロウイルスが、ヒトを含む、いくつかの種の宿主細胞に感染できることを意味する。一態様において、発現させようとする遺伝子はレトロウイルスgag配列、pol配列、および/またはenv配列に置き換わる。多数の例示的なレトロウイルス系が記載されている(例えば、米国特許第5,219,740号;第6,207,453号;第5,219,740号;Miller and Rosman (1989) *BioTechniques* 7:980-990; Miller, A. D. (1990) *Human Gene Therapy* 1:5-14; Scarpa et al. (1991) *Virology* 180:849-852; Burns et al. (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:8033-8037; およびBoris-Lawrie and Temin (1993) *Cur. Opin. Genet. Develop.* 3:102-109)。

【0489】

レンチウイルス形質導入法は、公知である。例示的な方法は、例えば、Wang et al. (2012) *J. Immunother.* 35(9): 689-701; Cooper et al. (2003) *Blood*. 101:1637-1644; Verhoeven et al. (2009) *Methods Mol Biol.* 506: 97-114; およびCavalieri et al. (2003) *Blood*. 102(2): 497-505に記載されている。

【0490】

いくつかの態様において、組換え核酸は、エレクトロポレーションを介してT細胞に移入される(例えば、Chicaybam et al, (2013) *PLoS ONE* 8(3): e60298およびVan Tedeloo et al. (2000) *Gene Therapy* 7(16): 1431-1437を参照のこと)。いくつかの態様において、組換え核酸は、転位を介してT細胞に移入される(例えば、Manuri et al. (2010) *Hum Gene Ther* 21(4): 427-437; Sharma et al. (2013) *Molec Ther Nucl Acids* 2, e74; およびHuang et al. (2009) *Methods Mol Biol* 506: 115-126を参照のこと)。免疫細胞において遺伝物質を導入および発現する他の方法は、リン酸カルシウムトランスフェクション(例えば、*Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, New York, N.Y. に記載の通り)、プロトプラスト融合、カチオン性リボソーム媒介性トランスフェクション; タングステン粒子によって促進されるマイクロパーティクルボンバードメント(Johnston, *Nature*, 346: 776-777 (1990)); およびリン酸ストロンチウムDNA共沈殿(Brash et al., *Mol. Cell Biol.*, 7: 2031-2034 (1987))を含む。

【0491】

結合分子または組換え産物をコードする核酸の移入のための他のアプローチおよびベクターは、例えば、国際特許出願公開番号W02014/055668、および米国特許第7,446,190号に記載されているものである。

【0492】

中でも、追加の核酸、例えば、導入のための遺伝子は、Lupton S. D. et al., *Mol. and Cell Biol.*, 11:6 (1991); およびRiddell et al., *Human Gene Therapy* 3:319-338 (1992)に記載のように、療法の有効性を改善するための、例えば、移入された細胞の生存および/または機能を促進することによって療法の有効性を改善するための遺伝子; 細胞の選択および/または評価のための、例えば、インビボ生存または局在化を評価するための遺伝子マーカーを提供するための遺伝子; 安全性を改善する、例えば、細胞をインビボでの陰性選択に対して感受性にすることによって安全性を改善する遺伝子がある; また、ドミナント陽性選択マーカーと陰性選択マーカーとの融合に由来する二機能性の選択可能な融合遺伝子の使用について説明しているLuptonらによるPCT/US91/08442およびPCT/US94/05601の公報も参照のこと。例えば、Riddellらの米国特許第6,040,177号14~17段を参照のこと。

【0493】

したがって、いくつかの態様において、操作された細胞、例えば、本明細書に記載の通りの結合分子(例えば、TCRもしくはその抗原結合フラグメントまたは抗体もしくはその抗原結合フラグメント)、核酸、またはベクターを含有するものが提供される。いくつかの局面において、細胞は、インビトロまたはエクシボで細胞を本明細書に記載のベクター

で形質導入することによって生産される。いくつかの局面において、細胞は、T細胞、例えばCD8+またはCD4+T細胞である。いくつかの態様において、結合分子は、細胞に対して異種である。

【0494】

場合によっては、操作された細胞は、HPV16 E6に由来するペプチドエピトープを認識するかまたはそれに結合する異種TCRまたはその抗原結合フラグメントを含有する。場合によっては、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、アミノ酸配列TIHDIILECV(SEQ ID NO. 233)を含むエピトープE6(29-38)を認識することもそれに結合することもない。場合によっては、HPV16 E6に由来するペプチドエピトープを認識するかまたはそれに結合するTCRまたはその抗原結合フラグメントは、SEQ ID NO:232またはSEQ ID NO:234に示される配列であるかまたはそれを含む。

10

【0495】

いくつかの態様において、操作された細胞は、HPV16 E7に由来するペプチドエピトープを認識するかまたはそれに結合する異種TCRまたはその抗原結合フラグメントを含有する。いくつかの態様において、TCRまたはその抗原結合フラグメントは、アミノ酸配列YMLDLQPET(SEQ ID NO. 236)を含むエピトープE7(11-19)を認識することもそれに結合することもない。場合によっては、HPV16 E7に由来するペプチドエピトープを認識するかまたはそれに結合するTCRまたはその抗原結合フラグメントは、SEQ ID NO:235~239のいずれかに示される配列であるかまたはそれを含有する。場合によっては、HPV16 E7に由来するペプチドは、SEQ ID NO:235に示される配列であるかまたはそれを含有する。

20

【0496】

V. 組成物、方法、および使用

また、結合分子、例えばTCR、および操作された細胞を含む、薬学的組成物および製剤を含む組成物、ならびに、該分子および組成物を、例えばHPV16 E6またはE7が発現される疾患、病態、および障害の処置、ならびに/または検出、診断、および予後判定法において使用する方法および使用が提供される。

【0497】

A. 薬学的組成物および製剤

結合分子、例えば、TCRもしくはその抗原結合フラグメントまたは抗体もしくはその抗原結合フラグメント、および/または結合分子を発現する操作された細胞を含む、薬学的製剤が提供される。薬学的組成物および製剤は、一般に、1以上の場合による薬学的に許容される担体または賦形剤を含む。いくつかの態様において、組成物は、少なくとも1つの追加の治療用物質を含む。

30

【0498】

用語「薬学的製剤」は、その中に含有される活性成分の生物学的活性が有効になるような形態でありかつ製剤が投与される対象に対して許容されない毒性である追加の成分を含有しない、調製物を指す。

【0499】

「薬学的に許容される担体」は、対象に無毒である、活性成分以外の薬学的製剤中の成分を指す。薬学的に許容される担体は、緩衝剤、賦形剤、安定剤、または保存料を含むが、これらに限定されない。

40

【0500】

いくつかの局面において、担体の選択は、一部には、特定の細胞または結合分子によって、および/または投与方法によって決定される。したがって、多様な好適な製剤がある。例えば、薬学的組成物は、保存料を含有することができる。好適な保存料は、例えば、メチルパラベン、プロピルパラベン、安息香酸ナトリウム、および塩化ベンザルコニウムを含んでよい。いくつかの局面において、2以上の保存料の混合物が使用される。保存料またはその混合物は、典型的には、全組成物の重量に対して約0.0001%~約2%の量で存在する。担体は、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)に記載されている。薬学的に許容される担体は、一般に、用いられる投与量

50

および濃度でレシピエントに無毒であり、緩衝液、例えば、リン酸、クエン酸、および他の有機酸；アスコルビン酸およびメチオニンを含む抗酸化物質；保存料(例えば、オクタデシルジメチルベンジル塩化アンモニウム；塩化ヘキサメトニウム；塩化ベンザルコニウム；塩化ベンゼトニウム；フェノール、ブチルアルコールもしくはベンジルアルコール；アルキルパラベン、例えば、メチルパラベンもしくはプロピルパラベン；カテコール；レゾルシノール；シクロヘキサノール；3-ペンタノール；およびm-クレゾール)；低分子量(約10残基未満)ポリペプチド；タンパク質、例えば、血清アルブミン、ゼラチン、もしくは免疫グロブリン；親水性ポリマー、例えば、ポリビニルピロリドン；アミノ酸、例えば、グリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニン、もしくはリジン；単糖、二糖、およびグルコース、マンノース、もしくはデキストリンを含む他の炭水化物；キレート剤、例えば、EDTA；糖、例えば、スクロース、マンニトール、トレハロース、もしくはソルビトール；塩を形成する対イオン、例えば、ナトリウム；金属錯体(例えば、Zn-タンパク質錯体)；ならびに/または非イオン界面活性剤、例えば、ポリエチレングリコール(PEG)を含むが、これらに限定されない。

【0501】

緩衝剤が、いくつかの局面において、組成物に含まれる。好適な緩衝剤は、例えば、クエン酸、クエン酸ナトリウム、リン酸、リン酸カリウム、ならびに様々な他の酸および塩を含む。いくつかの局面において、2以上の緩衝剤の混合物が使用される。緩衝剤またはその混合物は、典型的には、全組成物の重量に対して約0.001%～約4%の量で存在する。投与可能な薬学的組成物を調製するための方法は公知である。例示的な方法は、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins; 21st ed. (May 1, 2005)により詳述されている。

【0502】

結合分子の製剤は、凍結乾燥製剤および水溶液を含むことができる。製剤または組成物はまた、結合分子または細胞で処置されている特定の適応症、疾患、または病態に有用な1を超える活性成分、好ましくは結合分子または細胞を補完する活性を有するものを含有してもよく、この場合、それぞれの活性は、互いに悪影響を及ぼさない。そのような活性成分は、意図する目的に有効な量で組み合わせられて適切に存在する。したがって、いくつかの態様において、薬学的組成物は、他の薬学的に活性な作用物質または薬物、例えば、化学療法剤、例えば、アスパラギナーゼ、ブスルファン、カルボプラチン、シスプラチン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、フルオロウラシル、ゲムシタビン、ヒドロキシウレア、メトトレキセート、パクリタキセル、リツキシマブ、ビンブラスチン、ビンクリスチンなどをさらに含む。いくつかの態様において、細胞または結合分子は、塩、例えば薬学的に許容される塩の形態で投与される。好適な薬学的に許容される酸付加塩は、鉱酸、例えば塩酸、臭化水素酸、リン酸、メタリン酸、硝酸、および硫酸、ならびに、有機酸、例えば酒石酸、酢酸、クエン酸、リンゴ酸、乳酸、フマル酸、安息香酸、グリコール酸、グルコン酸、コハク酸、およびアリアルスルホン酸、例えばp-トルエンスルホン酸に由来するものを含む。

【0503】

活性成分を、マクロカプセル中、コロイダル薬物送達系(例えば、リポソーム、アルブミンマイクロスフェア、マイクロエマルジョン、ナノ粒子およびナノカプセル)中またはマクロエマルジョン中に封入してよい。ある特定の態様において、薬学的組成物は、包接複合体、例えばシクロデキストリン包接複合体として、またはリポソームとして製剤化される。リポソームは、宿主細胞(例えば、T細胞またはNK細胞)を特定の組織へ標的指向させるために役立ち得る。例えば、Szoka et al., Ann. Rev. Biophys. Bioeng., 9: 467 (1980)、ならびに米国特許4,235,871、4,501,728、4,837,028、および5,019,369に記載されているものなどの多くの方法がリポソームを調製するために利用可能である。

【0504】

薬学的組成物は、いくつかの局面において、処置すべき部位の感作の前にかつ感作を引き起こすのに十分な時間で組成物の送達が起こるような、徐放性、遅延放出および持続放

出送達系を用いることができる。多くのタイプの放出送達系が利用可能であり、公知である。そのような系は、組成物の繰り返し投与を回避することができ、それによって対象および医師の利便性が増大する。

【0505】

薬学的組成物は、いくつかの態様において、結合分子および/または細胞を疾患または病態を治療または予防するのに有効な量、例えば、治療有効量または予防有効量で含有する。治療有効性または予防有効性は、いくつかの態様において、処置される対象を定期的に評価することによってモニタリングされる。数日またはより長期にわたる繰り返し投与のために、病態に応じて、所望の疾患症状の抑制が起こるまで処置が繰り返される。しかしながら、他の投薬レジメンも有用であってよく、かつ、これを決定することができる。所望の投与量は、組成物の単回ボラス投与によって、組成物の複数回のボラス投与によって、または組成物の連続注入投与によって、送達されることができる。

10

【0506】

ある特定の態様において、結合分子を含有する遺伝子操作された細胞に関連して、対象は、約100万～約1000億の細胞の範囲、例えば、100万～約500億の細胞(例えば、約500万の細胞、約2500万の細胞、約5億の細胞、約10億の細胞、約50億の細胞、約200億の細胞、約300億の細胞、約400億の細胞、または前述の値の任意の2つによって定義される範囲)など、例えば約1000万～約1000億の細胞(例えば、約2000万の細胞、約3000万の細胞、約4000万の細胞、約6000万の細胞、約7000万の細胞、約8000万の細胞、約9000万の細胞、約100億の細胞、約250億の細胞、約500億の細胞、約750億の細胞、約900億の細胞、または前述の値の任意の2つによって定義される範囲)、場合によっては、約1億の細胞～約500億の細胞(例えば、約1億2000万の細胞、約2億5000万の細胞、約3億5000万の細胞、約4億5000万の細胞、約6億5000万の細胞、約8億の細胞、約9億の細胞、約30億の細胞、約300億の細胞、約450億の細胞)またはこれらの範囲の間の任意の値、および/または対象の体重1キログラム当たりのそのような多数の細胞で投与される。

20

【0507】

細胞または結合分子は、標準的な投与技術、製剤、および/またはデバイスを使用して投与されてよい。組成物の保存および投与のための製剤およびデバイス、例えばシリンジおよびバイアルが提供される。細胞の投与は、自己または異種であることができる。例えば、免疫応答性細胞または前駆細胞を、ある対象から得て、同じ対象または適合性のある異なる対象に投与することができる。末梢血由来免疫応答性細胞またはそれらの子孫(例えば、インビボ、エクスピボまたはインビトロ由来)を、カテーテル投与を含む局所注射、全身注射、局所注射、静脈内注射、または非経口投与を介して投与することができる。治療用組成物(例えば、遺伝子修飾された免疫応答性細胞を含有する薬学的組成物)を投与するとき、それは、一般に、注射用単位剤形(溶液、懸濁液、エマルジョン)で製剤化されるであろう。

30

【0508】

製剤は、経口、静脈内、腹腔内、皮下、肺、経皮、筋肉内、鼻腔内、頬、舌下、または坐剤投与のための製剤を含む。いくつかの態様において、細胞集団は、非経口投与される。用語「非経口」は、本明細書において使用される場合、静脈内、筋肉内、皮下、直腸、腔、頭蓋内、胸腔内、および腹腔内投与を含む。いくつかの態様において、細胞集団は、静脈内、腹腔内、または皮下注射による末梢全身送達を使用して対象に投与される。

40

【0509】

組成物は、いくつかの態様において、滅菌液体調製物、例えば、等張性水溶液、懸濁液、エマルジョン、分散液、または粘性組成物として提供され、これらは、いくつかの局面において、選択されたpHまで緩衝化されてもよい。液体調製物は、通常、ゲル、他の粘性組成物、および固体組成物より調製しやすい。追加的に、液体組成物が、投与に、とりわけ、注射による投与にいくらかより便利である。他方で、粘性組成物を、特定の組織とのより長い接触期間をもたらすように適切な粘性の範囲内で製剤化することができる。液体組成物または粘性組成物は、例えば、水、食塩水、リン酸緩衝食塩水、ポリオール(例え

50

ば、グリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコール)およびそれらの好適な混合物を含有する、溶媒または分散媒であることができる担体を含むことができる。

【0510】

滅菌注射液は、結合分子を、溶媒中に、例えば、好適な担体、希釈剤、または賦形剤、例えば、滅菌水、生理食塩水、グルコース、デキストロースなどとの混合物で取り入れて調製することができる。また、組成物を凍結乾燥することもできる。組成物は、望ましい投与経路および調製物に応じて、補助物質、例えば、湿潤剤、分散剤、または乳化剤(例えば、メチルセルロース)、pH緩衝剤、ゲル化または粘性増強添加物、保存料、着香剤、着色剤などを含有することができる。いくつかの局面において、好適な調製物を調製するために標準的な教科書が参照されてもよい。

10

【0511】

抗菌保存料、酸化防止剤、キレート剤、および緩衝剤を含む、組成物の安定性および無菌性を増強する様々な添加物を加えることができる。微生物の作用の防止は、様々な抗菌剤および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸などによって保証することができる。注射用薬学的剤形の長期吸収は、吸収を遅延する作用物質、例えば、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンを使用することによってもたすことができる。

【0512】

持続放出調製物を調製してよい。好適な持続放出調製物の例は、抗体を含有する固体疎水性ポリマーの半透過性マトリックスを含み、このマトリックスは、造形品、例えばフィルムまたはマイクロカプセルの形態である。

20

【0513】

インビボ投与に使用しようとする製剤は、一般に滅菌状態のものである。滅菌状態は、例えば滅菌濾過膜で濾過することによって、容易に達成され得る。

【0514】

B. 治療法および予防法ならびに使用

また、TCRおよびその抗原結合フラグメントおよび抗体またはその抗原結合フラグメントを含む結合分子、ならびに/または結合分子を発現する操作された細胞の投与方法および使用、例えば治療的および予防的使用が提供される。そのような方法および使用は、例えば、分子、細胞、またはそれを含有する組成物の、HPV、例えばHPV16を発現するもしくはそれに関連する、および/または細胞もしくは組織がHPV16、例えばHPV16 E6もしくはE7を発現する、例えば特異的に発現する疾患、病態、または障害を有する対象への投与を伴う、治療法および使用を含む。いくつかの態様において、分子、細胞、および/または組成物は、疾患または障害の処置を達成する有効量で投与される。使用は、そのような方法および処置における、ならびにそのような治療法を行うための医薬の調製における、結合分子および細胞の使用を含む。いくつかの態様において、該方法は、結合分子または細胞、またはそれを含む組成物を疾患または病態を有するか、それ有していたか、またはそれを有する疑いのある対象に投与することによって行われる。いくつかの態様において、該方法は、それによって、対象における疾患または病態または障害を処置する。

30

40

【0515】

本明細書において使用される場合、「処置(treatment)」(および「処置する(treat)」または「処置すること(treating)」などのその文法上の変形)は、疾患もしくは病態もしくは障害、またはそれに関連する症状、有害作用もしくは転帰、もしくは表現型の完全または部分的な改善または低減を指す。望ましい処置効果は、疾患の発生または再発の防止、症状の緩和、疾患のあらゆる直接的または間接的な病理学的結果の減少、転移の防止、疾患進行速度の減少、疾患状態の改善または軽減、および寛解または予後の改善を含むが、これらに限定されない。この用語は、疾患の完治、またはあらゆる症状の完全な排除、または全ての症状もしくは転帰に及ぼす影響を意味しない。

【0516】

50

本明細書において使用される場合、「疾患の発症を遅延させる」とは、疾患(例えば、がん)の発症を延ばす、邪魔する、遅らせる、減速する、安定化する、抑制する、および/または延期することを意味する。この遅延は、病歴および/または処置されている個体に応じて様々な長さの時間であることができる。当業者に明らかなように、十分なまたは顕著な遅延は、実際には、個体が疾患を発症しない点では予防を含む。例えば、転移の発症などの末期がんを遅延させることができる。

【0517】

「予防すること(preventing)」は、本明細書において使用される場合、疾患の素因があり得るがまだ疾患と診断されていない対象における疾患の発生または再発に関する予防を提供することを含む。いくつかの態様において、提供される分子および組成物は、疾患の発症を遅延させる、または疾患の進行を遅らせるために使用される。

10

【0518】

本明細書において使用される場合、機能または活性を「抑制する」ことは、関心対象の条件もしくはパラメーター以外は同じ条件と比較したときに、または代替的に、別の条件と比較して、機能または活性を低減させることである。例えば、腫瘍成長を抑制する結合分子または組成物または細胞は、結合分子または組成物または細胞の非存在下での腫瘍成長の速度と比較して腫瘍成長の速度を低減させる。

【0519】

投与に関連して、作用物質、例えば、薬学的製剤、結合分子、または細胞、または組成物の「有効量」は、所望の結果、例えば、治療結果または予防結果を達成するための必要な投与量/量および期間にわたる、有効な量を指す。

20

【0520】

作用物質、例えば、薬学的製剤、結合分子、または細胞の「治療有効量」は、所望の治療結果、例えば、疾患、病態、もしくは障害の処置のための所望の治療結果、および/または処置の薬物動態学的もしくは薬力学的効果を達成するための必要な投与量および期間にわたる、有効な量を指す。治療有効量は、対象の疾患状態、年齢、性別、および体重、ならびに投与される細胞集団などの要因に応じて変動し得る。いくつかの態様において、提供される方法は、有効量、例えば治療有効量の結合分子、細胞、および/または組成物を投与することを伴う。

【0521】

「予防有効量」は、所望の予防結果を達成するための必要な投与量および期間にわたる有効な量を指す。典型的には、疾患の前にまたはその初期段階に対象において予防用量が使用されるので、予防有効量は治療有効量より少ないが、必ずしもそうとは限らない。

30

【0522】

本明細書において使用される場合、「対象」は、ヒトまたは他の動物などの哺乳動物であり、典型的にはヒトである。

【0523】

中でも、処置すべき疾患は、がん、典型的にはHPVが関連するがん、および任意のHPVが関連する、例えばHPV 16が関連する疾患もしくは病態、または、HPVがんタンパク質、例えばE6もしくはE7、例えばHPV 16がんタンパク質、例えば、HPV 16 E6もしくはE7が発現される疾患もしくは病態である。ある特定の疾患および病態において、ウイルスタンパク質、例えばがんタンパク質、例えばHPV 16 E6またはE7が悪性細胞およびがんにおいてまたはそれによって発現され、かつ/または、そのペプチドエピトープがそのような悪性がんまたは組織上に、例えばMHC提示によって発現される。いくつかの態様において、疾患または病態は、HPV16を発現するがんである。いくつかの態様において、がんは、HPV、例えばHPV-16によって引き起こされるかまたはそうでなければそれに関連する、がん腫、黒色腫または他の前がん状態もしくはがん性状態である。いくつかの態様において、がん腫は、扁平細胞または腺がんであることができる。いくつかの態様において、疾患または病態は、発がん性HPV感染、例えばコイロサイトーシスに関連する上皮細胞異常；過角化；上皮内新生物または上皮内病変を包含する前がん状態；高度異形成；および浸潤または悪

40

50

性がんによって特徴付けられ得る。中でも、処置することができるHPV 16が関連する疾患または病態は、子宮頸部がん、子宮がん、肛門がん、大腸がん、膣がん、外陰がん、陰茎がん、口腔咽頭がん、扁桃腺がん、咽頭がん(pharyngeal cancer、pharynx cancer)、喉頭がん(laryngeal cancer、larynx cancer)、口腔がん、皮膚がん、食道がん、頭頸部がん、例えば扁平細胞がん腫(SCC)頭頸部がん、または小細胞肺癌を含むが、これらに限定されない。いくつかの態様において、疾患または病態は、子宮頸部がん腫である。

【0524】

いくつかの態様において、該方法は、HPV 16が関連する疾患または障害を有するか、それを有する疑いがあるか、またはそれを発症するリスクのある対象を同定する工程または特徴を含んでよく(例えば、米国特許第6,355,424号および第8,968,995号を参照のこと)、
かつ/または、処置すべき対象は、そのようなHPVが関連する疾患または病態またはがんを有するかまたはそれを有するもしくは発症するリスクがあると同定された対象であってよい。これ故、いくつかの局面において、HPV 16 E6またはE7発現に関連する疾患または障害を有する対象を同定すること、ならびに、処置のためにそれらを選択することおよび/またはそのような対象を処置すること、例えば、そのような対象を、提供されるHPV 16結合分子で、いくつかの局面において、そのような結合分子、いくつかの局面において、HPV 16 E6もしくはE7 TCRまたはその抗原結合フラグメント、または抗HPV 16 E6もしくはE7抗体、例えば、それを含有する抗体フラグメントおよびタンパク質、例えばキメラ受容体、例えばTCR様CAR、および/またはTCRまたはCARを発現する操作された細胞のいずれかを含むものを発現するように操作された細胞を含むもので選択的に処置するための方法が提供される。

【0525】

例えば、対象は、HPV 16 E6またはE7発現に関連する疾患または障害、例えばHPV 16 E6またはE7を発現するがんの存在についてスクリーニングされてよい。いくつかの態様において、該方法は、HPV 16 E6またはE7が関連する疾患、例えば腫瘍の存在についてスクリーニングすることまたはそれを検出することを含む。したがって、いくつかの局面において、試料は、HPV 16 E6またはE7発現に関連する疾患または障害を有する疑いのある患者から得て、HPV 16 E6またはE7の発現レベルについてアッセイしてよい。いくつかの局面において、HPV 16 E6またはE7が関連する疾患または障害について陽性反応を示す対象を、本方法による処置のために選択してよく、本明細書に記載の結合分子、そのような結合分子を発現するCAR、結合分子を含有する細胞、または本明細書に記載の通りのその薬学的組成物の治療有効量を投与してよい。いくつかの態様において、該方法を使用して、HPV 16 E6またはE7を発現する組織、例えば腫瘍のサイズまたは密度を、経時的に、例えば、該方法による処置の前、その間、またはその後にモニタリングすることができる。いくつかの局面において、本明細書に提供される方法によって処置される対象は、そのような方法に従って、例えば、処置の開始前またはその間に、HPV発現について選択されているかまたは陽性反応を示している。

【0526】

いくつかの態様において、HPV 16 E6もしくはE7 TCRまたはその抗原結合フラグメントまたは抗HPV 16 E6もしくはE7抗体、例えば、それを含有する抗体フラグメントおよびタンパク質、例えばキメラ受容体、例えばTCR様CAR、および/またはTCRまたはCARを発現する操作された細胞のいずれかを含む、提供されるHPV 16結合分子の投与を、HPV疾患の処置のための別の治療法と組み合わせることができる。例えば、追加の治療的処置は、子宮頸部がんの処置のための別の抗がん剤での処置を含むことができる。そのような共投与される作用物質の好適な投与量は、作用物質および提供されるHPV 16結合分子の組み合わせ作用(相乗効果)に起因して低下されてよい。

【0527】

いくつかの態様において、対象は、例えば、別のHPV 16特異的結合分子、ならびに/またはHPV 16標的指向結合分子を発現する細胞、ならびに/または化学療法、放射線療法、および/もしくは造血幹細胞移植(HSCT)、例えば同種HSCTを含む他の療法での処置後に、

持続性または再発性の疾患を有する。いくつかの態様において、対象が別のHPV 16標的化療法に対して耐性になったのにもかかわらず、投与は対象を効果的に処置する。いくつかの態様において、対象は、再発していないが、再発のリスク、例えば再発の高いリスクがあると決定され、したがって、化合物または組成物が、例えば再発の可能性を低減または再発を防止するために、予防的に投与される。

【0528】

いくつかの態様において、処置は、療法に対する対象による免疫応答を誘発せず、かつ/または、疾患もしくは病態の有効な処置を防止する程度までそのような応答を誘導しない。いくつかの局面において、免疫原性および/または移植片対宿主応答の程度は、異なるが同等の処置で観察されるものより低い。例えば、提供される結合分子を含むTCRまたはCARを発現する細胞を使用した養子細胞療法の場合、免疫原性の程度は、いくつかの態様において、異なる結合分子を含むTCRまたはCARと比較して低減される。

10

【0529】

いくつかの態様において、該方法は、提供される結合分子を発現する遺伝子操作された細胞が対象に投与される養子細胞療法を含む。そのような投与は、疾患または障害の細胞が破壊のために標的とされるように、HPV 16標的化様式で細胞の活性化(例えば、T細胞活性化)を促進することができる。

【0530】

したがって、提供される方法および使用は、養子細胞療法のための方法および使用を含む。いくつかの態様において、該方法は、細胞または細胞を含有する組成物の、対象、組織、または細胞、例えば、疾患、病態または障害を有する、そのリスクのある、またはそれを有する疑いのあるものへの投与を含む。いくつかの態様において、細胞、集団、および組成物は、処置すべき特定の疾患または病態を有する対象に、例えば、養子細胞療法、例えば養子T細胞療法を介して投与される。いくつかの態様において、細胞または組成物は、対象、例えば、疾患または病態を有するまたはそのリスクのある対象に投与される。いくつかの局面において、該方法は、それによって、疾患または病態の1以上の症状を、例えばHPV 16 E6またはE7を発現するがんにおける腫瘍量を低下させることによって、処置、例えば改善する。

20

【0531】

養子細胞療法のための細胞の投与法は、公知であり、提供される方法および組成物と併用してよい。例えば、養子T細胞療法は、例えば、Gruenbergらへの米国特許出願公報第2003/0170238; Rosenbergに対する米国特許第4,690,915号; Rosenberg (2011) Nat Rev Clin Oncol. 8(10):577-85)に記載されている。例えば、Themeli et al. (2013) Nat Biotechnol. 31(10): 928-933; Tsukahara et al. (2013) Biochem Biophys Res Commun 438(1): 84-9; Davila et al. (2013) PLoS ONE 8(4): e61338を参照のこと。

30

【0532】

いくつかの態様において、細胞療法、例えば、養子細胞療法、例えば、養子T細胞療法は、細胞療法を受けようとする対象からまたはそのような対象に由来する試料から細胞が単離されかつ/または別の方法で調製される、自己移入によって行われる。したがって、いくつかの局面において、細胞は、処置を必要とする対象、例えば患者に由来し、単離および処理された後にその細胞が同じ対象に投与される。

40

【0533】

いくつかの態様において、細胞療法、例えば、養子細胞療法、例えば、養子T細胞療法は、細胞療法を受けようとする対象または細胞療法を最終的に受ける対象以外の対象、例えば第一の対象から細胞が単離されかつ/または別の方法で調製される、同種移入によって行われる。そのような態様において、次いで、細胞が同じ種の異なる対象、例えば第二の対象に投与される。いくつかの態様において、第一および第二の対象は、遺伝的に同一である。いくつかの態様において、第一および第二の対象は、遺伝的に類似している。いくつかの態様において、第二の対象は、第一対象と同じHLAクラスまたはスーパータイプを発現する。

50

【0534】

いくつかの態様において、細胞、細胞集団、または組成物が投与される対象は、霊長類、例えばヒトである。いくつかの態様において、霊長類は、サルまたは類人猿である。対象は、雄または雌であることができ、幼年期、若年期、青年期、成年期、および老年期の対象を含む任意の好適な年齢であることができる。いくつかの態様において、対象は、霊長類以外の哺乳動物、例えば齧歯動物である。いくつかの例では、患者または対象は、疾患、養子細胞療法のための、および/またはサイトカイン放出症候群(CRS)などの毒性転帰を評価するための検証された動物モデルである。

【0535】

提供される結合分子、例えばTCRおよびその抗原結合フラグメントならびに抗体およびその抗原結合フラグメント、ならびにそれを発現する細胞を、任意の好適な手段によって、例えば、注射、例えば、静脈内または皮下注射、眼内注射、眼周囲注射、網膜下注射、硝子体内注射、経中隔注射、強膜下注射、脈絡膜内注射、前房内注射、結膜下(subconjunctival、subconjunctival)注射、テノン嚢下注射、眼球後注射、眼球周囲注射、または強膜近傍後方(posterior juxtасcleral)送達によって投与することができる。いくつかの態様において、これらは、非経口、肺内、および鼻腔内、局所処置が望ましい場合は病巣内投与によって投与される。非経口注入は、筋肉内、静脈内、動脈内、腹腔内、頭蓋内、胸腔内、または皮下投与を含む。投薬および投与は、一部には、投与が短期であるか慢性であるかに依存し得る。様々な投薬計画は、単回投与または様々な時点にわたる複数回投与、ボーラス投与、およびパルス注入を含むが、これらに限定されない。

【0536】

疾患の予防または治療のために、結合分子または細胞の適切な投与量は、処置すべき疾患のタイプ、結合分子のタイプ、疾患の重症度および経過、細胞が予防目的で投与されるか治療目的で投与されるか、以前の療法、患者の病歴および結合分子に対応する応答、ならびに主治医の判断に依存し得る。組成物および分子および細胞は、いくつかの態様において、一度または一連の処置にわたって患者に適切に投与される。

【0537】

ある特定の態様において、結合分子を含有する遺伝子操作された細胞に関連して、対象は、約100万～約1000億の細胞の範囲および/または体重1キログラム当たりのその細胞量、例えば、100万～約500億の細胞(例えば、約500万の細胞、約2500万の細胞、約5億の細胞、約10億の細胞、約50億の細胞、約200億の細胞、約300億の細胞、約400億の細胞、または前述の値の任意の2つによって定義される範囲)など、例えば約1000万～約1000億の細胞(例えば、約2000万の細胞、約3000万の細胞、約4000万の細胞、約6000万の細胞、約7000万の細胞、約8000万の細胞、約9000万の細胞、約100億の細胞、約250億の細胞、約500億の細胞、約750億の細胞、約900億の細胞、または前述の値の任意の2つによって定義される範囲)、場合によっては、約1億の細胞～約500億の細胞(例えば、約1億2000万の細胞、約2億5000万の細胞、約3億5000万の細胞、約4億5000万の細胞、約6億5000万の細胞、約8億の細胞、約9億の細胞、約30億の細胞、約300億の細胞、約450億の細胞)またはこれらの範囲の間および/または体重1キログラム当たりの任意の値で投与される。この場合も同じく、投与量は、疾患もしくは障害および/または患者および/または他の処置に特有の特性に依存して変動し得る。

【0538】

いくつかの態様において、結合分子または細胞は、組み合わせ処置の一部として、例えば、別の治療的介入、例えば別のTCR、抗体または操作された細胞または受容体または作用物質、例えば細胞傷害性または治療用物質と同時にまたは任意の順序で逐次的に投与される。

【0539】

細胞または抗体は、いくつかの態様において、1以上の追加の治療用物質と共に、または別の治療的介入と併せて、同時にまたは任意の順序で逐次的に同時投与される。いくつかの状況において、細胞は、細胞集団が1以上の追加の治療用物質の効果を増強するよう

な十分に短い期間で別の療法と共に同時投与され、逆もまた同じである。いくつかの態様において、細胞または抗体は、1以上の追加の治療用物質の前に投与される。いくつかの態様において、細胞または抗体は、1以上の追加の治療用物質の後に投与される。

【0540】

細胞が哺乳動物(例えば、ヒト)に投与されたら、操作された細胞集団および/または結合分子の生物学的活性が、いくつかの局面において、多数の公知の方法のいずれかによって測定される。評価するパラメーターは、インビボでは、例えば、画像検査による、またはエクスピボでは、例えば、ELISAもしくはフローサイトメトリーによる、操作されたもしくは天然のT細胞または他の免疫細胞の抗原への特異的結合を含む。ある特定の態様において、標的細胞を破壊する操作された細胞の能力を、当技術分野において公知の任意の好適な方法、例えばKochenderfer et al., J. Immunotherapy, 32(7): 689-702 (2009)、およびHerman et al. J. Immunological Methods, 285(1): 25-40 (2004)に記載されている、例えば細胞傷害アッセイを使用して測定することができる。ある特定の態様において、また、CD 107a、IFN γ 、IL-2、およびTNFなどのある特定のサイトカインの発現および/または分泌をアッセイすることによって細胞の生物学的活性を測定することもできる。いくつかの局面において、生物学的活性は、臨床的転帰、例えば腫瘍量または負荷の低減を評価することによって測定される。

【0541】

ある特定の態様において、操作された細胞は、治療的または予防有効性が増加するようないくつもの手法で修飾される。例えば、操作された細胞によって発現される、操作されたTCRまたは抗体を発現するCARは、いくつかの態様において、標的化部分に直接的にまたはリンカーを通じて間接的にコンジュゲートされる。化合物、例えばTCRまたはCARを標的化部分にコンジュゲートする実践は、当技術分野において公知である。例として、Wadwa et al., J. Drug Targeting 3: 111 (1995)、および米国特許5,087,616を参照のこと。

【0542】

C. 診断法および検出法

また、提供される結合分子、例えば、TCRまたはその抗原結合フラグメントならびに抗体およびその抗原結合フラグメントの、HPV 16、例えば、HPV 16 E6またはHPV 16 E7の検出における、例えば、HPV 16を発現する疾患または病態に関連した診断法および/または予後判定法における使用を伴う方法が提供される。該方法は、いくつかの態様においては、生物学的試料を結合分子とインキュベートすることおよび/または結合分子を対象に投与することを含む。ある特定の態様において、生物学的試料は、細胞または組織、例えば腫瘍またはがん組織を含む。HPV 16、例えば、HPV 16 E6またはE7の領域またはペプチドエピトープへのある特定の結合分子では、結合分子とペプチドエピトープとの間で複合体が形成されるかどうかを検出すること。そのような方法は、インビトロ法であってもインビボ法であってもよい。一態様において、例えば、HPV 16、例えばHPV 16 E6またはE7が患者の選択のためのバイオマーカーである場合、抗HPV 16結合分子を使用して、抗HPV 16結合分子またはそのような分子を含む操作された細胞を用いた療法を受けるのに適する対象を選択する。

【0543】

いくつかの態様において、試料、例えば細胞、組織試料、溶解物、組成物、またはそれらに由来する他の試料を、結合分子と接触させて、結合分子と試料(例えば、試料中のHPV 16の領域またはエピトープ)との間の結合または複合体形成を決定または検出する。同じ組織タイプの参照細胞と比較して試験試料中で結合が実証または検出されたとき、それは、関連する疾患または病態の存在を指示し得る。いくつかの態様において、試料は、ヒト組織由来である。

【0544】

特異的結合分子-抗原結合を検出するための当技術分野において公知の様々な方法を使用することができる。例示的な免疫測定法は、蛍光偏光免疫測定法(FPIA)、蛍光免疫測定法(FIA)、酵素免疫測定法(EIA)、比濁阻害免疫測定法(NIA)、酵素結合免疫吸着測定法(EL

ISA)、および放射免疫測定法(RIA)を含む。指示部分、または標識基を、対象の結合分子に付着させることができ、多くの場合アッセイ装置および適合する免疫測定法手順の利用可能性によって決定される該方法の様々な用途の必要性を満たすように選択してよい。例示的な標識は、放射性核種(例えば、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{35}S 、 ^3H 、または ^{32}P)、酵素(例えば、アルカリホスファターゼ、ホースラディッシュペルオキシダーゼ、ルシフェラーゼ、または β -ガラクトシダーゼ)、蛍光部分もしくはタンパク質(例えば、フルオレセイン、ローダミン、フィコエリスリン、GFP、またはBFP)、または発光部分(例えば、Quantum Dot Corporation, Palo Alto, Calif.によって供給されるQdot(商標)ナノ粒子)を含む。上記の様々な免疫測定法を実施する際に使用される一般的な技術は、当業者に公知である。

【0545】

10

診断のために、結合分子を、当技術分野において公知の放射性同位体、蛍光標識、および様々な酵素-基質標識を非限定的に含む検出可能部分で標識することができる。標識を結合分子、例えばTCRまたは抗体にコンジュゲートする方法は、当技術分野において公知である。いくつかの態様において、結合分子は、標識する必要はなく、結合分子に結合する標識抗体を使用してその存在を検出することができる。

【0546】

提供される結合分子は、いくつかの態様において、任意の公知のアッセイ法、例えば競合結合アッセイ、直接および間接的サンドイッチアッセイ、ならびに免疫沈降アッセイにおいて用いることができる。結合分子はまた、インビボ診断アッセイ、例えばインビボ画像検査に使用することもできる。一般に、結合分子は、対象へ投与の後に関心対象の細胞または組織がインビボで局在化できるように、放射性核種(例えば、 ^{111}In 、 ^{99}Tc 、 ^{14}C 、 ^{131}I 、 ^{125}I 、または ^3H)で標識される。結合分子はまた、例えば公知の技術を使用する、病理の染色試薬として使用してもよい。

20

【0547】

VI. 製造品

また、提供される結合分子、例えば、TCR、抗体、およびCARならびに/または操作された細胞、ならびに/または組成物を含有する製造品が提供される。製造品は、容器と容器上のまたはそれに付随したラベルまたは添付文書を含んでよい。好適な容器は、例えば、瓶、バイアル、シリンジ、IV輸液バッグなどを含む。容器は、ガラスまたはプラスチックなどの多様な材料から形成されてよい。容器は、いくつかの態様において、組成物を、それ自体で、または、病態を治療、予防および/もしくは診断するのに有効である別の組成物と組み合わせられて収容する。いくつかの態様において、容器は、滅菌アクセスポートを有する。例示的な容器は、注射用の針で貫通可能な栓を有するものを含む静脈内輸液バッグ、バイアルを含む。ラベルまたは添付文書は、HPV 16 E6もしくはE7を発現するかまたはそれが関連する疾患または病態を処置するために組成物が使用されることを示し得る。製造品は、(a)組成物がその中に含有された第一の容器であって、組成物が抗体または操作された抗原受容体を含む第一の容器；および(b)組成物がその中に含有された第二の容器であって、組成物がさらなる作用物質、例えば細胞傷害性物質または他の治療用物質を含む第二の容器を含んでよい。製造品は、組成物を使用して特定の病態を処置できることを示す添付文書をさらに含んでよい。代替的に、または追加的に、製造品は、薬学的に許容される緩衝液を含む別のまたは同じ容器をさらに含んでよい。それは、他の緩衝液、希釈剤、フィルター、針、および/またはシリンジなどの他の材料をさらに含んでよい。

30

40

【0548】

VII. 定義

他に定義のない限り、本明細書において使用される専門用語、注釈、ならびに他の技術用語および科学用語または専門語は全て、請求される主題が属する当業者に一般的に理解するものと同じ意味を有することが意図される。場合によっては、理解しやすいようにかつ/または容易に参照できるように、一般的に理解されている意味を有する用語が本明細書において定義され、本明細書におけるそのような定義の包含は、必ずしも、当技術分野において一般的に理解されているものと大きく異なると解釈されるべきではない。

50

【0549】

用語「ポリペプチド」および「タンパク質」は、互換的に使用され、アミノ酸残基のポリマーを指し、最小の長さに限定されない。提供される抗体および抗体鎖および他のペプチド、例えばリンカーを含む、ポリペプチドは、天然および/または非天然アミノ酸残基を含むアミノ酸残基を含んでもよい。この用語はまた、ポリペプチドの発現後修飾、例えば、グリコシル化、シアリル化、アセチル化、およびリン酸化なども含む。いくつかの局面において、ポリペプチドは、タンパク質が所望の活性を維持する限り、天然または自然の配列に対して修飾を含有してよい。これらの修飾は、部位特異的突然変異誘発を介した修飾のように意図的なものでもよく、あるいはタンパク質を産生する宿主の突然変異またはPCR増幅によるエラーを介した修飾のように偶発的なものでもよい。

10

【0550】

「単離された」核酸は、その天然環境の構成要素から分離されている核酸分子を指す。単離された核酸は、核酸分子を通常含有する細胞に含有される核酸分子を含むが、核酸分子は、染色体外にまたはその天然の染色体位置とは異なる染色体位置に存在する。

【0551】

「TCRまたは抗体をコードする単離された核酸」は、TCRアルファもしくはベータ鎖(またはそのフラグメント)または抗体重鎖および軽鎖(またはそのフラグメント)をコードする1以上の核酸分子を指し、単一ベクターまたは別個のベクター中のそのような核酸分子、および宿主細胞中の1以上の位置に存在するそのような核酸分子を含む。

【0552】

用語「宿主細胞」、「宿主細胞株」、および「宿主細胞培養物」は、互換的に使用され、外因性核酸が導入されている細胞(そのような細胞の子孫を含む)を指す。宿主細胞は、初代の形質転換された細胞および継代数を問わずそれに由来する子孫を含む「形質転換体」および「形質転換された細胞」を含む。子孫は、核酸含量が親細胞と完全に同一でなくともよいが、突然変異を含有してよい。元々の形質転換された細胞においてスクリーニングまたは選択されたものと同じ機能または生物学的活性を有する突然変異体子孫が本明細書に含まれる。

20

【0553】

本明細書において使用される場合、「アミノ酸配列同一性パーセント(%)」および「同一性パーセント」は、アミノ酸配列(参照ポリペプチド配列)に関して使用されるとき、配列を整列させ、必要であれば、最大の配列同一性パーセントを達成するために、ギャップを導入した後、いかなる保存的置換も配列同一性の一部として考慮しないとした場合の、参照ポリペプチド配列中のアミノ酸残基と同一である候補配列(例えば、対象抗体またはフラグメント)中のアミノ酸残基のパーセンテージとして定義される。アミノ酸配列同一性パーセントを決定するためのアライメントは、当技術分野の技能の範囲内の様々な手法で、例として、公的に入手可能なコンピューターソフトウェア、例えば、BLAST、BLAST-2、ALIGNまたはMegalalign(DNASTAR)ソフトウェアを使用して達成することができる。当業者は、比較される配列の全長にわたって最大アライメントを達成するために必要な任意のアルゴリズムを含め、配列を整列させるための適切なパラメーターを決定することができる。

30

40

【0554】

アミノ酸置換は、ポリペプチド中のあるアミノ酸を別のアミノ酸で置き換えることを含む得る。アミノ酸置換を、関心対象の結合分子、例えば、TCRまたは抗体に導入し、生成物を、所望の活性、例えば、保持された/改善された抗原結合、減少された免疫原性、または改善された細胞溶菌活性についてスクリーニングしてよい。

【0555】

アミノ酸は、一般に、以下の共通する側鎖特性に従って分類することができる。

- (1)疎水性：ノルロイシン、Met、Ala、Val、Leu、Ile；
- (2)中性親水性：Cys、Ser、Thr、Asn、Gln；
- (3)酸性：Asp、Glu；

50

- (4) 塩基性：His、Lys、Arg；
(5) 鎖配向に影響を及ぼす残基：Gly、Pro；
(6) 芳香族：Trp、Tyr、Phe

【0556】

いくつかの態様において、保存的置換は、これらのクラスの1つのメンバーを同じクラスの別のメンバーに交換することを伴うことができる。いくつかの態様において、非保存的アミノ酸置換は、これらのクラスの1つのメンバーを別のクラスに交換することを伴うことができる。

【0557】

用語「ベクター」は、本明細書において使用される場合、それに連結されている別の核酸を増殖させることができる核酸分子を指す。この用語は、自己複製核酸構造としてのベクター、ならびに、それが導入されている宿主細胞のゲノムに組み込まれたベクターを含む。ある特定のベクターは、これらが機能的に連結されている核酸の発現を指令することができる。そのようなベクターは、本明細書において「発現ベクター」と称される。

【0558】

用語「添付文書」は、適応症、用法、投与量、投与、併用療法、禁忌症についての情報、および/または治療製品の使用に関する警告を含有する、市販の治療製品パッケージに慣例に従って含まれる説明書を指すために使用される。

【0559】

本明細書において使用される場合、単数形「1つの(a)」、「1つの(an)」、および「その(the)」は、文脈が明確に他のことを指示していない限り複数の指示対象を含む。例えば、「1つの(a)」または「1つの(an)」は、「少なくとも1つの」または「1以上の」を意味する。本明細書に記載の局面およびバリエーションは、局面およびバリエーション「からなる」および/または「から本質的になる」ことを含むと理解される。

【0560】

本開示全体を通じて、請求される主題の様々な局面が範囲の形で提示される。範囲の形での説明は、単に便宜および簡略のためであり、請求される主題の範囲に対する融通の利かない限定として解釈すべきではないと理解されるべきである。したがって、範囲の説明は、可能性のある部分範囲ならびにその範囲内にある個々の数値全てを具体的に開示したとみなされるべきである。例えば、広範な値が提供された場合、その範囲の上限と下限との間の各介在値と、その述べられた範囲内にある任意の他の述べられた値または介在値が、請求される主題の範囲内に包含されると理解される。これらのより小さな範囲の上限および下限は、独立してそのより小さな範囲に含まれてよく、その述べられた範囲内にある明確に除外されるあらゆる限界を条件として、請求される主題の範囲内にも包含される。述べられた範囲が限界の一方または両方を含む場合、それらの含まれる限界のいずれかまたは両方を除外する範囲もまた、請求される主題に含まれる。このことは、範囲の幅に関係なく適用される。

【0561】

用語「約」は、本明細書において使用される場合、この技術分野の当業者に容易に分かる、それぞれの値の通常の誤差範囲を指す。本明細書における「約」のついた値またはパラメーターについての言及は、その値またはパラメーターそれ自体に向けられた態様を含む(およびそれを説明する)。例えば、「約X」についての説明は、「X」の説明を含む。

【0562】

本明細書において使用される場合、組成物は、2以上の生成物、物質、または化合物(細胞を含む)の任意の混合物を指す。それは、溶液、懸濁液、液体、粉末、ペースト、水性、非水性、またはその任意の組み合わせでよい。

【0563】

本明細書において使用される場合、細胞または細胞の集団が特定のマーカーについて「陽性」とであるという記載は、特定のマーカー、典型的には表面マーカーが細胞の表面にまたは細胞中に検出可能に存在することを指す。表面マーカーについて言及するとき、この

10

20

30

40

50

用語は、フローサイトメトリーによって、例えば、マーカーに特異的に結合する抗体で染色し、前記抗体を検出することによって検出されるときに表面発現が存在することを指し、ここで、染色は、フローサイトメトリーによって、他の点で同一の条件下で、アイソタイプが一致する対照を用いた同じ手順を行って検出される染色を大幅に上回るレベルで、および/または、マーカーに陽性であることが分かっている細胞のレベルと実質的に類似するレベルで、および/または、マーカーに陰性であることが分かっている細胞のレベルより大幅に高いレベルで検出可能である。

【0564】

本明細書において使用される場合、細胞または細胞の集団が特定のマーカーについて「陰性」とあるという記載は、特定のマーカー、典型的には表面マーカーが細胞の表面にまたは細胞中に実質的に検出可能に存在することが無いことを指す。表面マーカーについて言及するとき、この用語は、フローサイトメトリーによって、例えば、マーカーに特異的に結合する抗体で染色し、前記抗体を検出することによって検出されるときに表面発現が存在しないことを指し、ここで、染色は、フローサイトメトリーによって、他の点で同一の条件下で、アイソタイプが一致する対照を用いた同じ手順を行って検出される染色を大幅に上回るレベルで、および/または、マーカーに陽性であることが分かっている細胞のレベルより大幅に低いレベルで、および/または、マーカーに陰性であることが分かっている細胞のレベルと比較して実質的に類似するレベルで検出されない。

【0565】

本出願において言及された、特許文書、科学文献、およびデータベースを含む刊行物は全て、それぞれ個々の刊行物が個々に参照によって組み入れられたかのように同程度に、全ての目的のためにその全体が参照によって組み入れられる。本明細書において示された定義が、参照によって本明細書に組み入れられる特許、出願、公開された出願、および他の刊行物に示された定義と相違するか、または他の点で一致しない場合、参照によって本明細書に組み入れられる定義ではなく、本明細書において示された定義が優先される。

【0566】

本明細書において使用されるセクションの見出しは、系統立ててまとめることだけを目的とし、記載された主題を限定すると解釈されるべきではない。

【0567】

VIII. 例示的な態様

提供される態様の中に、以下が含まれる：

1.

SEQ ID NO：138、144、147、153、159、163、167、173、175、301、304、308、478、493、505、511、523、539、555、572、588、600、612、624、638、650、662、679、694、712、729、744、762、776、788、802、818、832、846、858、870、882、896、911、926、940、952、964、976、988、もしくは1002のいずれかに示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域3（CDR-3）、またはSEQ ID NO：111、113、115、117、119、121、123、125、127、295、297、299、477、492、504、510、522、536、554、569、587、599、611、623、637、649、661、676、691、709、726、741、759、775、787、799、815、830、845、857、869、881、895、908、925、937、951、963、975、987、もしくは999のいずれかに示されるアミノ酸配列内に含有されるCDR3を含む第1の可変領域；および／あるいは

SEQ ID NO：141、146、150、156、160、164、170、174、178、305、309、486、499、517、531、548、563、581、594、606、618、630、644、656、670、686、703、721、736、753、769、782、794、809、825、840、852、864、876、888、902、919、932、946、958、970、982、994、もしくは1010のいずれかに示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域3（CDR-3）、またはSEQ ID NO：112、114、116、118、120、122、124、126、128、296、298、300、483、498、498、516、530、545、560、578、593、605、617、629、643、655、667、685、700、718、735、750、768、781、793、808、824、839、851、863、875、887、901、917、931、945、957、969、981、993、もしくは1008のいずれかに示されるアミノ酸配列内に含有されるCDR3を含む第2の可変領域

を含む、
結合分子。

【0568】

2.

第1の変領域が、

SEQ ID NO: 136、142、151、157、161、165、171、302、306、537、570、677、692、710、727、742、760、800、816、909、938、もしくは1000のいずれかに示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域1 (CDR-1)、またはSEQ ID NO: 111、113、115、117、119、121、123、125、127、295、297、299、477、492、504、510、522、536、554、569、587、599、611、623、637、649、661、676、691、709、726、741、759、775、787、799、815、830、845、857、869、881、895、908、925、937、951、963、975、987、もしくは999のいずれかに示されるアミノ酸配列内に含有されるCDR-1; および/あるいは

SEQ ID NO: 137、143、152、158、162、166、172、303、307、538、571、678、693、711、728、743、761、801、817、831、833、910、939、もしくは1001のいずれかに示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域2 (CDR-2)、またはSEQ ID NO: 111、113、115、117、119、121、123、125、127、295、297、299、477、492、504、510、522、536、554、569、587、599、611、623、637、649、661、676、691、709、726、741、759、775、787、799、815、830、845、857、869、881、895、908、925、937、951、963、975、987、もしくは999のいずれかに示されるアミノ酸配列内に含有されるCDR-2
をさらに含む、態様1記載の結合分子。

【0569】

3.

第2の変領域が、

SEQ ID NO: 139、145、148、154、168、176、484、546、561、579、668、701、719、もしくは751のいずれかに示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域1 (CDR-1) またはSEQ ID NO: 112、114、116、118、120、122、124、126、128、296、298、300、483、498、498、516、530、545、560、578、593、605、617、629、643、655、667、685、700、718、735、750、768、781、793、808、824、839、851、863、875、887、901、917、931、945、957、969、981、993、もしくは1008のいずれかに示されるアミノ酸配列内に含有されるCDR-1; および/あるいは

SEQ ID NO: 140、149、155、169、177、485、547、562、580、669、702、720、752、918、もしくは1009のいずれかに示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域2 (CDR-2)、またはSEQ ID NO: 112、114、116、118、120、122、124、126、128、296、298、300、483、498、498、516、530、545、560、578、593、605、617、629、643、655、667、685、700、718、735、750、768、781、793、808、824、839、851、863、875、887、901、917、931、945、957、969、981、993、もしくは1008のいずれかに示されるアミノ酸配列内に含有されるCDR-2
を含む、態様1または態様2記載の結合分子。

【0570】

4.

抗体またはその抗原結合フラグメントである、態様1~3のいずれか記載の結合分子。

【0571】

5.

T細胞受容体 (TCR) またはその抗原結合フラグメントである、態様1~3のいずれか記載の結合分子。

【0572】

6.

可変 α ($V\alpha$) 領域を含むアルファ鎖および可変ベータ ($V\beta$) 領域を含むベータ鎖を含む、T細胞受容体 (TCR) またはその抗原結合フラグメントであって、

$V\alpha$ 領域が、SEQ ID NO: 111、113、115、117、119、121、123、125、127、295、297、2

99、477、492、504、510、522、536、554、569、587、599、611、623、637、649、661、676、691、709、726、741、759、775、787、799、815、830、845、857、869、881、895、908、925、937、951、963、975、987、もしくは999のいずれかに示されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み；かつ／あるいは

Vβ領域が、SEQ ID NO：112、114、116、118、120、122、124、126、128、296、298、300、483、498、498、516、530、545、560、578、593、605、617、629、643、655、667、685、700、718、735、750、768、781、793、808、824、839、851、863、875、887、901、917、931、945、957、969、981、993、もしくは1008のいずれかに示されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、

TCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0573】

7.

Vα領域が、アミノ酸配列 $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}X_{17}X_{18}$ (SEQ ID NO：251) [配列中、 X_1 は、A、I、またはVであり； X_2 は、M、L、V、EまたはAであり； X_3 は、R、L、N、またはSであり； X_4 は、E、V、P、T、F、I、RまたはAであり； X_5 は、G、I、L、A、P、R、D、またはHであり； X_6 は、R、T、G、S、NまたはHであり； X_7 は、G、R、A、N、または不在であり； X_8 は、T、G、または不在であり； X_9 は、不在、AまたはGであり； X_{10} は、不在またはGであり； X_{11} は、不在またはGであり； X_{12} は、不在またはTであり； X_{13} は、F、Y、A、Sまたは不在であり； X_{14} は、G、Y、またはNであり； X_{15} は、F、G、T、N、Q、またはYであり； X_{16} は、K、P、V、NまたはAであり； X_{17} は、T、L、またはFであり； X_{18} は、I、V、T、H、またはNである]を含む相補性決定領域3 (CDR-3) を含み；かつ／または

Vβ領域が、アミノ酸配列 $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}$ (SEQ ID NO：261) [配列中、 X_1 は、AまたはSであり； X_2 は、S、I、またはVであり； X_3 は、S、T、またはVであり； X_4 は、H、P、L、Y、T、D、またはQであり； X_5 は、L、G、W、F、S、またはRであり； X_6 は、A、G、L、S、またはTであり； X_7 は、G、E、A、T、R、または不在であり； X_8 は、不在またはGであり； X_9 は、不在またはGであり； X_{10} は、不在、F、G、T、S、またはAであり； X_{11} は、T、N、H、A、S、またはFであり； X_{12} は、G、T、Q、D、Y、またはLであり； X_{13} は、E、P、T、GまたはWであり； X_{14} は、L、A、Q、Y、またはKであり； X_{15} は、F、H、Y、またはTである]を含む相補性決定領域3 (CDR-3) を含む、
態様6記載のT細胞受容体 (TCR) またはその抗原結合フラグメント。

【0574】

8.

Vα領域が、

アミノ酸配列 $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7$ (SEQ ID NO：243) [配列中、 X_1 は、T、D、N、またはVであり； X_2 は、IまたはSであり； X_3 は、S、D、A、P、またはMであり； X_4 は、G、Q、P、または不在であり； X_5 は、T、S、I、またはFであり； X_6 は、D、Y、Q、T、またはSであり； X_7 は、Y、G、N、またはQである]を含む相補性決定領域1 (CDR-1) ；または

アミノ酸配列 $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8$ (SEQ ID NO：247) [配列中、 X_1 は、G、Q、I、V、またはMであり； X_2 は、L、S、Q、Y、F、T、またはGであり； X_3 は、T、G、S、またはFであり； X_4 は、Y、S、N、I、または不在であり； X_5 は、不在またはDであり； X_6 は、不在、E、Q、S、M、またはKであり； X_7 は、S、Q、R、G、D、またはNであり； X_8 は、N、E、M、T、またはKである]を含む相補性決定領域2 (CDR-2) を含み；かつ／あるいは

Vβ領域が、

アミノ酸配列 $X_1X_2X_3X_4X_5$ (SEQ ID NO：254) [配列中、 X_1 は、S、M、またはLであり； X_2 は、G、E、D、N、またはQであり； X_3 は、HまたはVであり； X_4 は、V、N、E、L、またはTであり； X_5 は、S、R、N、Y、A、またはMである]を含む相補性決定領域1 (CDR-1) ；または

10

20

30

40

50

アミノ酸配列 $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7$ (SEQ ID NO: 257) [配列中、 X_1 は、F、Y、S、またはAであり； X_2 は、Q、Y、V、またはNであり； X_3 は、N、D、G、F、またはQであり； X_4 は、不在またはGであり； X_5 は、E、V、N、K、またはSであり； X_6 は、A、K、G、またはEであり； X_7 は、Q、M、T、I、またはAである]を含む相補性決定領域2 (CDR-2) を含む、
態様7記載のT細胞受容体 (TCR) またはその抗原結合フラグメント。

【0575】

9.

MHC分子に関連して、ヒトパピローマウイルス (HPV) 16 E6またはE7のペプチドエピトープと結合またはそれを認識する、態様1～5のいずれか記載の結合分子または態様6～8のいずれか記載のTCRもしくはその抗原結合フラグメント。

【0576】

10.

MHC分子に関連して、ヒトパピローマウイルス (HPV) 16 E6のペプチドエピトープと結合またはそれを認識する、態様9記載の結合分子またはTCRもしくはその抗原結合フラグメント。

【0577】

11.

HPV16 E6由来のペプチドエピトープが、SEQ ID NO: 232～234のいずれかに示されるアミノ酸配列である、またはそれを含む、態様10記載の結合分子またはTCRもしくはその抗原結合フラグメント。

【0578】

12.

HPV16 E6由来のペプチドエピトープが、E6(29-38) TIHDIILECV (SEQ ID NO: 233) である、またはそれを含む、態様10または態様11記載の結合分子またはTCRもしくはその抗原結合フラグメント。

【0579】

13.

V α 領域が、アミノ酸配列 $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}X_{17}X_{18}$ (SEQ ID NO: 248) [配列中、 X_1 は、A、I、またはVであり； X_2 は、M、L、またはVであり； X_3 は、R、L、またはNであり； X_4 は、E、V、T、P、またはFであり； X_5 は、G、I、L、A、またはPであり； X_6 は、R、T、G、またはSであり； X_7 は、G、R、または不在であり； X_8 は、T、G、または不在であり； X_9 は、不在またはAであり； X_{10} は、不在またはGであり； X_{11} は、不在またはGであり； X_{12} は、不在またはTであり； X_{13} は、不在またはSであり； X_{14} は、G、Y、またはNであり； X_{15} は、F、G、またはTであり； X_{16} は、KまたはPであり； X_{17} は、TまたはLであり； X_{18} は、I、VまたはTである]を含む相補性決定領域3 (CDR-3) を含む；かつ／または

V β 領域が、アミノ酸配列 $ASSX_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}$ (SEQ ID NO: 258) [配列中、 X_4 は、H、P、L、またはYであり； X_5 は、L、G、W、F、またはSであり； X_6 は、A、G、またはLであり； X_7 は、G、E、A、T、または不在であり； X_8 は、F、G、T、またはSであり； X_9 は、T、N、H、またはAであり； X_{10} は、G、T、Q、D、またはYであり； X_{11} は、E、P、T、またはGであり； X_{12} は、L、A、Q、またはYであり； X_{13} は、F、H、Y、またはTである]を含む相補性決定領域3 (CDR-3) を含む、

態様1～12のいずれか記載の結合分子またはTCRもしくはその抗原結合フラグメント。

【0580】

14.

V α 領域が、アミノ酸配列 $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7$ (SEQ ID NO: 240) [配列中、 X_1 は、T、D、またはNであり； X_2 は、IまたはSであり； X_3 は、S、D、またはAであり； X_4 は、G、Q、P、または不在であり； X_5 は、T、S、またはIであり； X_6 は、D、Y、またはQであり； X_7 は、Y、G、N、またはQである]を含む相補性決定領域1 (CDR-1)；またはアミノ酸配列 $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8$ (SEQ ID NO: 244) [配列中、 X_1 は、G、Q、I、またはVであり； X_2 は、L、S、Q

10

20

30

40

50

、またはYであり；X₃は、T、G、またはSであり；X₄は、Y、S、または不在であり；X₅は、不在またはDであり；X₆は、不在、E、Q、またはSであり；X₇は、S、Q、R、またはGであり；X₈は、NまたはEである」を含む相補性決定領域2（CDR-2）を含み；かつ／あるいは

Vβ領域が、アミノ酸配列X₁X₂HX₄X₅（SEQ ID NO：252）〔配列中、X₁は、SまたはMであり；X₂は、G、E、D、またはNであり；X₄は、V、N、またはEであり；X₅は、S、R、N、またはYである〕を含む相補性決定領域1（CDR-1）；またはアミノ酸配列X₁X₂X₃X₄X₅X₆（SEQ ID NO：255）〔配列中、X₁は、FまたはSであり；X₂は、Q、Y、またはVであり；X₃は、N、D、またはGであり；X₄は、EまたはVであり；X₅は、A、K、またはGであり；X₆は、Q、M、またはTである〕を含む相補性決定領域2（CDR-2）を含む、
態様13記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

10

【0581】

15.

Vα領域が、SEQ ID NO：138、144、147、163、167 173、304、308、478、493、505、511、523、539、555、572、588、600、612、624、638、650、662、もしくは679のいずれかに示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域3（CDR-3）、またはSEQ ID NO：111、113、115、121、123 125、297、299、477、492、504、510、522、536、554、569、587、599、611、623、637、649、661、もしくは676のいずれかに示されるアミノ酸配列内に含有されるCDR3を含み；かつ／あるいは

Vβ領域が、SEQ ID NO：141、146、150、164、170、174、305、309、486、499、517、531、548、563、581、594、606、618、630、644、656、670、もしくは686のいずれかに示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域3（CDR-3）、またはSEQ ID NO：112、114、116、122、124 126、298、300、483、498、498、516、530、545、560、578、593、605、617、629、643、655、667、もしくは685のいずれかに示されるアミノ酸配列内に含有されるCDR3を含む、

20

態様6～14のいずれか記載のTCRまたは抗原結合フラグメント。

【0582】

16.

Vα領域が、

SEQ ID NO：136、142、161、165、171、302、306、537、570、もしくは677のいずれかに示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域1（CDR-1）、またはSEQ ID NO：111、113、115、121、123、125、297、299、477、492、504、510、522、536、554、569、587、599、611、623、637、649、661、もしくは676のいずれかに示されるアミノ酸配列内に含有されるCDR-1；および／あるいは

30

SEQ ID NO：137、143、162、166、172、303、307、538、571、もしくは678のいずれかに示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域2（CDR-2）、またはSEQ ID NO：111、113、115、121、123、125、297、299、477、492、504、510、522、536、554、569、587、599、611、623、637、649、661、もしくは676のいずれかに示されるアミノ酸配列内に含有されるCDR-2

をさらに含む、態様15記載のTCRまたは抗原結合フラグメント。

【0583】

17.

Vβ領域が、

SEQ ID NO：139、145、148、168、484、546、561、579、もしくは668のいずれかに示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域1（CDR-1）、またはSEQ ID NO：112、114、116、122、124、126、298、300、483、498、498、516、530、545、560、578、593、605、617、629、643、655、667、もしくは685のいずれかに示されるアミノ酸配列内に含有されるCDR-1；および／あるいは

SEQ ID NO：140、149、169、177、485、547、562、580、もしくは669のいずれかに示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域2（CDR-2）、またはSEQ ID NO：112、114、116、122、124、126、298、300、483、498、498、516、530、545、560、578、593、605、617、

50

629、643、655、667、もしくは685のいずれかに示されるアミノ酸配列内に含有されるCDR-2

を含む、態様15または態様16記載のTCRまたは抗原結合フラグメント。

【0584】

18.

V α 領域が、SEQ ID NO:136、142、161、165、171、302、306、537、570、もしくは677のいずれかに示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域1 (CDR-1) ; SEQ ID NO:137、143、162、166、172、303、307、538、571、もしくは678のいずれかに示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域2 (CDR-2) ; および／またはSEQ ID NO:138、144、147、163、167、173、304、308、478、493、505、511、523、539、555、572、588、600、612、624、638、650、662、もしくは679のいずれかに示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域3 (CDR-3) を含み; かつ／あるいは

V β 領域が、SEQ ID NO:139、145、148、168、484、546、561、579、もしくは668のいずれかに示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域1 (CDR-1) ; SEQ ID NO:140、149もしくは169のいずれかに示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域2 (CDR-2) ; および／またはSEQ ID NO:141、146、150、164、170、174、305、309、486、499、517、531、548、563、581、594、606、618、630、644、656、670、もしくは686のいずれかに示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域3 (CDR-3) を含む、態様6～17のいずれか記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0585】

19.

V α 領域が、SEQ ID NO:136、137、および138のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含み、V β 領域が、SEQ ID NO:139、140、および141のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む;

V α 領域が、SEQ ID NO:142、143、および144のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含み、V β 領域が、SEQ ID NO:145、140、および146のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む;

V α 領域が、SEQ ID NO:136、137、および147のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含み、V β 領域が、SEQ ID NO:148、149、および150のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む;

V α 領域が、SEQ ID NO:161、162、および163のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含み、V β 領域が、SEQ ID NO:148、149、および164のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む;

V α 領域が、SEQ ID NO:165、166、および167のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含み、V β 領域が、SEQ ID NO:168、169、および170のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む;

V α 領域が、SEQ ID NO:171、172、および173のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含み、V β 領域が、SEQ ID NO:148、149、および174のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む;

V α 領域が、SEQ ID NO:302、303、および304のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含み、V β 領域が、SEQ ID NO:139、140、および305のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む; または

V α 領域が、SEQ ID NO:306、307、および308のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含み、V β 領域が、SEQ ID NO:148、149、および309のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む、態様6～18のいずれか記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0586】

20.

V α 領域が、SEQ ID NO:111、113、115、121、123、125、297、299、477、492、504、510、522、536、554、569、587、599、611、623、637、649、661、もしくは676のいずれか

に示されるV α 領域アミノ酸配列内に含有される相補性決定領域1 (CDR-1)、CDR-2、およびCDR-3アミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含み；かつ／または

V β 領域が、SEQ ID NO：112、114、116、122、124、126、298、300、483、498、498、516、530、545、560、578、593、605、617、629、643、655、667、もしくは685のいずれかに示されるV β 領域アミノ酸配列内に含有される相補性決定領域1 (CDR-1)、CDR-2、およびCDR-3アミノ酸配列を含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む、
態様6～19のいずれか記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0587】

21.

V α およびV β 領域が、SEQ ID NO：111および112のアミノ酸配列をそれぞれ含む；

10

V α およびV β 領域が、SEQ ID NO：113および114のアミノ酸配列をそれぞれ含む；

V α およびV β 領域が、SEQ ID NO：115および116のアミノ酸配列をそれぞれ含む；

V α およびV β 領域が、SEQ ID NO：121および122のアミノ酸配列をそれぞれ含む；

V α およびV β 領域が、SEQ ID NO：123および124のアミノ酸配列をそれぞれ含む；

V α およびV β 領域が、SEQ ID NO：125および126のアミノ酸配列をそれぞれ含む；

V α およびV β 領域が、SEQ ID NO：297および298のアミノ酸配列をそれぞれ含む；

V α およびV β 領域が、SEQ ID NO：299および300のアミノ酸配列をそれぞれ含む、

態様6～20のいずれか記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0588】

22.

20

MHC分子に関連してヒトパピローマウイルス (HPV) 16 E7のペプチドエピトープと結合またはそれを認識する、態様9記載の結合分子またはTCRもしくはその抗原結合フラグメント。

【0589】

23.

可変アルファ (V α) 領域を含むアルファ鎖および可変ベータ (V β) 領域を含むベータ鎖を含む、T細胞受容体 (TCR) またはその抗原結合フラグメントであって、MHC分子に関連してヒトパピローマウイルス (HPV) 16 E7のペプチドエピトープと結合またはそれを認識する、TCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0590】

30

24.

HPV16 E7由来のペプチドエピトープが、SEQ ID NO：235～239のいずれかに示されるアミノ酸配列である、またはそれを含む、態様22または態様23記載の結合分子またはTCRもしくはその抗原結合フラグメント。

【0591】

25.

HPV16 E7由来のペプチドエピトープが、E7(11-19) YMLDLQPET (SEQ ID NO:236) である、またはそれを含む、態様26記載の結合分子またはTCRもしくはその抗原結合フラグメント。

【0592】

40

26.

V α 領域が、アミノ酸配列X₁X₂SX₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁ (SEQ ID NO：249) [配列中、X₁は、AまたはVであり；X₂は、EまたはVであり；X₄は、IまたはRであり；X₅は、RまたはDであり；X₆は、GまたはNであり；X₇は、FまたはYであり；X₈は、NまたはQであり；X₉は、VまたはNであり；X₁₀は、LまたはFであり；X₁₁は、HまたはVである] を含む相補性決定領域3 (CDR-3) を含み；かつ／または

V β 領域が、アミノ酸配列AX₂TX₄RX₆X₇YX₉X₁₀X₁₁ (SEQ ID NO：259) [配列中、X₂は、SまたはIであり；X₄は、TまたはDであり；X₆は、SまたはTであり；X₇は、SまたはNであり；X₉は、EまたはGであり；X₁₀は、QまたはYであり；X₁₁は、YまたはTである] を含む相補性決定領域3 (CDR-3) を含む、

50

態様5～8および22～25のいずれか記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0593】

27.

V α 領域が、アミノ酸配列X₁SX₃X₄X₅X₆ (SEQ ID NO: 241) [配列中、X₁は、DまたはVであり；X₃は、SまたはPであり；X₄は、SまたはFであり；X₅は、TまたはSであり；X₆は、YまたはNである]を含む相補性決定領域1 (CDR-1)；またはアミノ酸配列X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇ (SEQ ID NO: 245) [配列中、X₁は、IまたはMであり；X₂は、FまたはTであり；X₃は、SまたはFであり；X₄は、NまたはSであり；X₅は、MまたはEであり；X₆は、DまたはNであり；X₇は、MまたはTである]を含む相補性決定領域2 (CDR-2)を含み；かつ／あるいは

V β 領域が、SEQ ID NO: 154に示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域1 (CDR-1)；またはSEQ ID NO: 155に示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域2 (CDR-2)を含む、態様26記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0594】

28.

V α 領域が、SEQ ID NO: 153、159、301、694、712、729、744、762、776、788、802、818、832、846、858、870、882、896、911、926、940、952、964、976、988、もしくは1002のいずれかに示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域3 (CDR-3)、またはSEQ ID NO: 117、119、もしくは295のいずれかに示されるアミノ酸配列内に含有されるCDR3を含み；かつ／あるいは

V β 領域が、SEQ ID NO: 156、160、703、721、736、753、769、782、794、809、825、840、852、864、876、888、902、919、932、946、958、970、982、994、もしくは1010のいずれかに示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域3 (CDR-3)、またはSEQ ID NO: 118、120、296、700、718、735、750、768、781、793、808、824、839、851、863、875、887、901、917、931、945、957、969、981、993、もしくは1008のいずれかに示されるアミノ酸配列内に含有されるCDR3を含む、

態様5～8および22～27のいずれか記載のTCRまたは抗原結合フラグメント。

【0595】

29.

V α 領域が、

SEQ ID NO: 151、157、692、710、727、742、760、800、816、909、938、もしくは1000のいずれかに示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域1 (CDR-1)；および／または

SEQ ID NO: 152、158、693、711、728、743、761、801、817、831、833、910、939、もしくは1001のいずれかに示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域2 (CDR-2)をさらに含む、態様28記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0596】

30.

V β 領域が、

SEQ ID NO: 154に示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域1 (CDR-1)；および／または

SEQ ID NO: 155に示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域2 (CDR-2)を含む、態様28または態様29記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0597】

31.

V α 領域が、SEQ ID NO: 151、152、および153のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含み、V β 領域が、SEQ ID NO: 154、155、および156のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む；

V α 領域が、SEQ ID NO: 157、158、および159のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含み、V β 領域が、SEQ ID NO: 154、155、および160のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む；または

V α 領域が、SEQ ID NO:151、152、および301のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CD R-2、およびCDR-3を含み、V β 領域が、SEQ ID NO:154、155、および156のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む、
態様5～8および22～30のいずれか記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0598】

32.

V α 領域が、SEQ ID NO:117、119、もしくは295のいずれかに示されるV α 領域アミノ酸配列内に含有される相補性決定領域1 (CDR-1)、CDR-2、およびCDR-3アミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含み；かつ／または

V β 領域が、SEQ ID NO:118、120、296、700、718、735、750、768、781、793、808、8 10
24、839、851、863、875、887、901、917、931、945、957、969、981、993、もしくは100
8のいずれかに示されるV β 領域アミノ酸配列内に含有される相補性決定領域1 (CDR-1)、
CDR-2、およびCDR-3アミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む、
態様5～8および22～31のいずれか記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0599】

33.

V α およびV β 領域が、SEQ ID NO:117、および118または296のいずれかのアミノ酸配列をそれぞれ含む；

V α およびV β 領域が、SEQ ID NO:119および120のアミノ酸配列をそれぞれ含む；また 20
は

V α およびV β 領域が、SEQ ID NO:295、および118または296のいずれかのアミノ酸配列をそれぞれ含む、
態様5～8および22～32のいずれか記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0600】

34.

HPV16 E7由来のペプチドエピトープが、E7(86-93) TLGIVCPI (SEQ ID NO:235) である、またはそれを含む、態様22記載の結合分子またはTCRもしくはその抗原結合フラグメント。

【0601】

35.

V α 領域が、SEQ ID NO:175に示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域3 (CDR-3) を含み；かつ／または

V β 領域が、SEQ ID NO:178に示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域3 (CDR-3) を含む、
態様5～8、22～24および34のいずれか記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0602】

36.

V α 領域が、

SEQ ID NO:136もしくは142のいずれかに示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域1 (CDR-1)；および／または

SEQ ID NO:137もしくは143のいずれかに示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域2 (CDR-2)を含む、

態様35記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0603】

37.

V β 領域が、

SEQ ID NO:176に示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域1 (CDR-1)；および／または

SEQ ID NO:177に示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域2 (CDR-2)を含む、
態様35または態様36記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

50

【0604】

38.

V α 領域が、SEQ ID NO:142、143、および175のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含み、V β 領域が、SEQ ID NO:176、177、および178のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む、
態様5～8、22～24および34～37のいずれか記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0605】

39.

V α 領域が、SEQ ID NO:127に示されるV α 領域アミノ酸配列内に含有される相補性決定領域1 (CDR-1)、CDR-2、およびCDR-3アミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含み；かつ／または

10

V β 領域が、SEQ ID NO:128に示されるV β 領域アミノ酸配列内に含有される相補性決定領域1 (CDR-1)、CDR-2、およびCDR-3アミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む、
態様5～8、22～24および34～38のいずれか記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0606】

40.

V α およびV β 領域が、SEQ ID NO:127および128のアミノ酸配列をそれぞれ含む、
態様5～8、22～24および34～39のいずれか記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0607】

20

41.

アルファ鎖が、アルファ定常 (C α) 領域をさらに含み、かつ／またはベータ鎖が、ベータ定常 (C β) 領域をさらに含む、態様5～40のいずれか記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0608】

42.

C α およびC β 領域が、マウス定常領域である、態様41記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0609】

43.

30

C α 領域が、SEQ ID NO:262に示されるアミノ酸配列、もしくはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み；かつ／または

C β 領域が、SEQ ID NO:263に示されるアミノ酸配列、もしくはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、
態様41または態様42に記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0610】

44.

C α およびC β 領域が、ヒト定常領域である、態様41記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0611】

40

45.

C α 領域が、SEQ ID NO:212、213、215、217、218、220、もしくは524のいずれかに示されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み；かつ／あるいは

C β 領域が、SEQ ID NO:214、216、631、もしくは889のいずれかに示されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、
態様41または態様44記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0612】

46.

α 鎖および／または β 鎖中に1つまたは複数の修飾を含むことにより、TCRまたはその抗

50

原結合フラグメントが細胞において発現されたときに、TCR α鎖およびβ鎖と内因性TCR α鎖およびβ鎖との間の誤対合の頻度が減少する、TCR α鎖およびβ鎖の発現が増加する、ならびに／またはTCR α鎖およびβ鎖の安定性が増加する、
 態様5～45のいずれか記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0613】

47.

1つまたは複数の修飾が、Cα領域および／またはCβ領域における1つまたは複数のアミノ酸の置換、欠失、または挿入である、態様46記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0614】

48.

1つまたは複数の修飾が、アルファ鎖とベータ鎖との間に1つまたは複数の非天然ジスルフィド架橋を形成可能な1つまたは複数のシステイン残基を導入するための置換を含む、態様46または態様47記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0615】

49.

SEQ ID NO: 212、213、215、217、218、220、もしくは524に示される番号付けで48位に対応する位置にシステインを含むCα領域、および／またはSEQ ID NO: 214、216、631、もしくは889に示される番号付けで57位に対応する位置にシステインを含むCβ領域を含む、態様5～41および44～48のいずれか記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0616】

50.

Cα領域が、SEQ ID NO: 196、198、200、201、203、もしくは525のいずれかに示されるアミノ酸配列、またはベータ鎖と非天然ジスルフィド結合を形成可能な1つもしくは複数のシステイン残基を含む、それと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む；かつ／あるいは

Cβ領域が、SEQ ID NO: 197、199、632、もしくは890のいずれかに示されるアミノ酸配列、またはアルファ鎖と非天然ジスルフィド結合を形成可能な1つもしくは複数のシステイン残基を含有する、それと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、態様41、44、および46～49のいずれか記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0617】

51.

コドン最適化されたヌクレオチド配列によってコードされる、態様5～50のいずれか記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0618】

52.

(a) アルファ鎖が、SEQ ID NO: 18、28、38、68、78、88、287、291、473、488、500、506、518、532、550、565、583、595、607、619、633、645、657、もしくは672のいずれかに示されるアミノ酸配列、それと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列；またはSEQ ID NO: 20、30、40、70、80、90、100、202、219、389、430、1019、1021、1023、1025、1027、1029、1031、1033、1035、1037、1039、1041、1043、1045のいずれかに示されるヌクレオチド配列、もしくはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む；かつ／あるいは

ベータ鎖が、SEQ ID NO: 22、32、42、72、82、92、289、293、479、494、512、526、541、556、574、589、601、613、625、639、651、663、もしくは681のいずれかに示されるアミノ酸配列、それと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列；またはSEQ ID NO: 16、17、24、34、44、74、84、94、104、390、431、1020、1022、1024、1026、1028、1030、1032、1034、1036、1038、1040、1042、1044、1046のいずれかに示されるヌクレオチド配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む；あるいは

10

20

30

40

50

(b) アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：18および22のアミノ酸配列をそれぞれ含む；アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：28および32のアミノ酸配列をそれぞれ含む；アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：38および42のアミノ酸配列をそれぞれ含む；アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：68および72のアミノ酸配列をそれぞれ含む；アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：78および82のアミノ酸配列をそれぞれ含む；アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：88および92のアミノ酸配列をそれぞれ含む、アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：287および289のアミノ酸配列をそれぞれ含む、またはアルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：291および293のアミノ酸配列をそれぞれ含む、態様5～21および41～45のいずれか記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0619】

10

53.

(a) アルファ鎖が、SEQ ID NO：19、29、39、69、89、288、292、474、489、501、507、519、533、551、566、584、596、608、620、634、646、658、もしくは673のいずれかに示されるアミノ酸配列、ベータ鎖と非天然ジスルフィド結合を形成可能な1つもしくは複数のシステイン残基を含有する、それと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列；またはSEQ ID NO：10、11、21、31、41、71、81、91、101、1097、1099、1101、1103、1105、1107、1109、1111、1113、1115、1117、1119、1121、1123、1125、1127のいずれかに示されるヌクレオチド配列、もしくはそれと少なくとも90%の配列同一性を有し、ベータ鎖と非天然ジスルフィド結合を形成可能な1つもしくは複数のシステイン残基を含有するアルファ鎖をコードするヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含み；かつ／あるいは

20

ベータ鎖が、SEQ ID NO：23、33、43、73、83、93、290、294、480、495、513、527、542、557、575、590、602、614、626、640、652、664、もしくは682のいずれかに示されるアミノ酸配列、アルファ鎖と非天然ジスルフィド結合を形成可能な1つもしくは複数のシステイン残基を含有する、それと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列；またはSEQ ID NO：7、8、25、35、45、75、85、95、105、1098、1100、1102、1104、1106、1108、1110、1112、1114、1116、1118、1120、1122、1124、1126、1128のいずれかに示されるヌクレオチド配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有し、アルファ鎖と非天然ジスルフィド結合を形成可能な1つもしくは複数のシステイン残基を含有するベータ鎖をコードするヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む；あるいは

30

(b) アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：19および23のアミノ酸配列をそれぞれ含む；アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：29および33のアミノ酸配列をそれぞれ含む；アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：39および43のアミノ酸配列をそれぞれ含む；アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：69および73のアミノ酸配列をそれぞれ含む；アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：79および83のアミノ酸配列をそれぞれ含む；アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：89および93のアミノ酸配列をそれぞれ含む、アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：288および290のアミノ酸配列を含む、アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：292および294のアミノ酸配列を含む、態様5～21および41～51のいずれか記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0620】

40

54.

(a) アルファ鎖が、SEQ ID NO：48、58、283、687、705、722、737、755、771、783、795、811、826、841、853、865、877、891、904、921、933、947、959、971、983、もしくは995に示されるアミノ酸配列、それと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列；またはSEQ ID NO：50、60、183、1049、1051、1055、1057、1059、1061、1063、1065、1067、1069、1071、1073、1075、1077、1079、1081、1083、1085、1087、1089、1091、1093、1095、1225、1226のいずれかに示されるヌクレオチド配列、もしくはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含み；かつ／あるいは

ベータ鎖が、SEQ ID NO：52、62、285、696、714、731、746、764、777、789、804、82

50

0、835、847、859、871、883、897、913、927、941、953、965、977、989、もしくは1004に示されるアミノ酸配列、それと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列；またはSEQ ID NO：54、64、108、1050、1052、1056、1058、1060、1062、1064、1066、1068、1070、1072、1074、1076、1078、1080、1082、1084、1086、1088、1090、1092、1094、1224、1227、1228に示されるヌクレオチド配列もしくはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む；あるいは

(b) アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：48および52もしくは285のいずれかのアミノ酸配列をそれぞれ含む；アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：58および62のアミノ酸配列をそれぞれ含む；またはアルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：283および52もしくは285のいずれかのアミノ酸配列をそれぞれ含む、
態様5～8、22～33および41～4のいずれか記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

10

【0621】

55.

(a) アルファ鎖が、SEQ ID NO：49、59、284、688、706、723、738、756、772、784、796、812、827、842、854、866、878、892、905、922、934、948、960、972、984、もしくは996に示されるアミノ酸配列、ベータ鎖と非天然ジスルフィド結合を形成可能な1つもしくは複数のシステイン残基を含有する、それと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列；またはSEQ ID NO：51、61、12、1129、1131、1133、1135、1137、1139、1141、1143、1145、1147、1149、1151、1153、1155、1157、1159、1161、1163、1165、1167、1169、1171、1173、1175、1177のいずれかに示されるヌクレオチド配列、もしくはそれと少なくとも90%の配列同一性を有し、ベータ鎖と非天然ジスルフィド結合を形成可能な1つもしくは複数のシステイン残基を含有するアルファ鎖をコードするヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含み；かつ／あるいは

20

ベータ鎖が、SEQ ID NO：53、63、286、697、715、732、747、765、778、790、805、821、836、848、860、872、884、898、914、928、942、954、966、978、990、もしくは1005に示されるアミノ酸配列、アルファ鎖と非天然ジスルフィド結合を形成可能な1つまたは複数のシステイン残基を含有する、それと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列；またはSEQ ID NO：54、65、9、1130、1132、1134、1136、1138、1140、1142、1144、1146、1148、1150、1152、1154、1156、1158、1160、1162、1164、1166、1168、1170、1172、1174、1176、1178に示されるヌクレオチド配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有し、アルファ鎖と非天然ジスルフィド結合を形成可能な1つもしくは複数のシステイン残基を含有するベータ鎖をコードするヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む；あるいは

30

(b) アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：49および53のアミノ酸配列をそれぞれ含む；アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：59および63のアミノ酸配列をそれぞれ含む；またはアルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：284および286のアミノ酸配列をそれぞれ含む、

態様5～8、22～33および41～51のいずれか記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0622】

56.

(a) アルファ鎖が、SEQ ID NO：98に示されるアミノ酸配列、それと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列；またはSEQ ID NO：100に示されるヌクレオチド配列、もしくはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含み；かつ／あるいは

40

ベータ鎖が、SEQ ID NO：9もしくは102のいずれかに示されるアミノ酸配列、それと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列；またはSEQ ID NO：11もしくは104のいずれかに示されるヌクレオチド配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む；あるいは

(b) アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：98および102のアミノ酸配列をそれぞれ含む、

50

態様5～8および34～45のいずれか記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0623】

57.

(a) アルファ鎖が、SEQ ID NO：99に示されるアミノ酸配列、ベータ鎖と非天然ジスルフィド結合を形成可能な1つもしくは複数のシステイン残基を含有する、それと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列；またはSEQ ID NO：101に示されるヌクレオチド配列、もしくはそれと少なくとも90%の配列同一性を有し、ベータ鎖と非天然ジスルフィド結合を形成可能な1つもしくは複数のシステイン残基を含有するアルファ鎖をコードするヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含み；かつ／あるいは

ベータ鎖が、SEQ ID NO：10もしくは103のいずれかに示されるアミノ酸配列、アルファ鎖と非天然ジスルフィド結合を形成可能な1つもしくは複数のシステイン残基を含有する、それと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列；またはSEQ ID NO：105に示されるヌクレオチド配列、もしくはそれと少なくとも90%の配列同一性を有し、アルファ鎖と非天然ジスルフィド結合を形成可能な1つもしくは複数のシステイン残基を含有するベータ鎖をコードするヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む；あるいは

(b) アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：99および103のアミノ酸配列をそれぞれ含む、

態様5～8および34～51のいずれか記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0624】

58.

シグナルペプチドをさらに含む、態様5～57のいずれか記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0625】

59.

シグナルペプチドが、SEQ ID NO：181、184、187、189、190、192、193、310、311、182、185、186、188、191、194、487、540、549、564、573、582、671、680、695、704、713、730、745、754、763、770、803、810、819、834、903、912、920、1003、または1011のいずれかに示されるアミノ酸配列を含む、態様58記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0626】

60.

単離または精製または組換えされている、態様1～59のいずれか記載の結合分子またはTCRもしくはその抗原結合フラグメント。

【0627】

61.

ヒト結合分子またはヒトTCRもしくはその抗原結合フラグメントである、態様1～60のいずれか記載の結合分子またはTCRもしくはその抗原結合フラグメント。

【0628】

62.

モノクローナルである、態様1～61のいずれか記載の結合分子またはTCRもしくはその抗原結合フラグメント。

【0629】

63.

単鎖である、態様1～62のいずれか記載の結合分子またはTCRもしくはその抗原結合フラグメント。

【0630】

64.

2つの鎖を含む、態様1～62のいずれか記載の結合分子またはTCRもしくはその抗原結合フラグメント。

10

20

30

40

50

【0631】

65.

抗原特異性が、少なくとも部分的にCD8非依存性である、態様1～64のいずれか記載の結合分子またはTCRもしくはその抗原結合フラグメント。

【0632】

66.

MHC分子が、HLA-A2分子である、態様9～65のいずれか記載の結合分子またはTCRもしくは抗原結合フラグメント。

【0633】

67.

態様1～66のいずれか記載の結合分子またはTCRもしくはその抗原結合フラグメントをコードする核酸分子。

【0634】

68.

アルファ鎖をコードするヌクレオチド配列および／またはベータ鎖をコードするヌクレオチド配列を含む核酸分子であって、

アルファ鎖をコードするヌクレオチド配列が、SEQ ID NO：20の残基61～816、SEQ ID NO：30の残基58～804、SEQ ID NO：40の残基61～825、SEQ ID NO：50の残基64～813、SEQ ID NO：60の残基64～816、SEQ ID NO：70の残基58～807、SEQ ID NO：80の残基61～825、SEQ ID NO：90の残基67～831、SEQ ID NO：100の残基58～801、SEQ ID NO：183の残基64～810、SEQ ID NO：202の残基58～801、およびSEQ ID NO：219の残基67～813からなる群より選択される配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有する配列を含み；かつ／あるいは

ベータ鎖をコードするヌクレオチド配列が、SEQ ID NO：16の残基58～930、SEQ ID NO：17の残基58～936、SEQ ID NO：24の残基58～939、SEQ ID NO：34もしくは44の残基64～930、SEQ ID NO：54の残基58～933、SEQ ID NO：64の残基58～927、SEQ ID NO：74の残基64～936、SEQ ID NO：84の残基58～933、SEQ ID NO：94の残基63～930、SEQ ID NO：104の残基46～936、およびSEQ ID NO：108の残基58～933からなる群より選択される配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有する配列を含む、態様67記載の核酸分子。

【0635】

69.

ヌクレオチド配列が、コドン最適化されている、態様67記載の核酸分子。

【0636】

70.

アルファ鎖をコードするヌクレオチド配列および／またはベータ鎖をコードするヌクレオチド配列を含む核酸分子であって、

アルファ鎖をコードするヌクレオチド配列が、SEQ ID NO：10の残基67～825、SEQ ID NO：11の残基58～813、SEQ ID NO：12の残基64～822、SEQ ID NO：21の残基61～825、SEQ ID NO：31の残基58～813、SEQ ID NO：41の残基61～834、SEQ ID NO：51の残基63～822、SEQ ID NO：61の残基64～825、SEQ ID NO：71の残基58～816、SEQ ID NO：81の残基61～834、SEQ ID NO：91の残基67～840、およびSEQ ID NO：101の残基58～810からなる群より選択される配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有する配列を含み；かつ／あるいは

ベータ鎖をコードするヌクレオチド配列が、SEQ ID NO：7の残基58～930、SEQ ID NO：8の残基58～936、SEQ ID NO：9の残基58～933、SEQ ID NO：25の残基58～939、SEQ ID NO：35、45、もしくは95の残基64～930、SEQ ID NO：54もしくは85の残基58～933、SEQ ID NO：65の残基58～927、SEQ ID NO：75の残基64～936、およびSEQ ID NO：105の残基46～936からなる群より選択される配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有する配列を含む、

態様67または態様69記載の核酸分子。

【0637】

71.

アルファ鎖をコードするヌクレオチド配列およびベータ鎖をコードするヌクレオチド配列が、配列内リボソーム進入部位（IRES）をコードするヌクレオチド配列またはリボソームスキッピングを引き起こすペプチド配列によって隔てられている、態様67～71のいずれか記載の核酸分子。

【0638】

72.

アルファ鎖をコードするヌクレオチド配列およびベータ鎖をコードするヌクレオチド配列が、リボソームスキッピングを引き起こすペプチド配列によって隔てられている、態様71記載の核酸分子。

【0639】

73.

リボソームスキッピングを引き起こすペプチドが、P2AもしくはT2Aペプチドであり、かつ／またはSEQ ID NO：204もしくは211に示されるアミノ酸配列を含む、態様71または態様74記載の核酸分子。

【0640】

74.

SEQ ID NO：13、14、15、26、36、46、56、66、76、86、96、106、432～472のいずれかに示されるヌクレオチド配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するヌクレオチド配列を含む、態様67～73のいずれか記載の核酸。

【0641】

75.

合成核酸である、態様67～74のいずれか記載の核酸。

【0642】

76.

cDNAである、態様67～75のいずれか記載の核酸。

【0643】

77.

態様67～76のいずれか記載の核酸を含むベクター。

【0644】

78.

発現ベクターである、態様77記載のベクター。

【0645】

79.

ウイルスベクターである、態様77または態様78記載のベクター。

【0646】

80.

ウイルスベクターが、レトロウイルスベクターである、態様79記載のベクター。

【0647】

81.

ウイルスベクターが、レンチウイルスベクターである、態様79または態様80記載のベクター。

【0648】

82.

レンチウイルスベクターが、HIV-1由来である、態様81記載のベクター。

【0649】

83.

態様77～82のいずれか記載のベクターを含む、操作された細胞。

10

20

30

40

50

【0650】

84.

態様1～66のいずれか記載の結合分子またはTCRもしくはその抗原結合フラグメントを含む、操作された細胞。

【0651】

85.

結合分子またはTCRもしくはその抗原結合フラグメントが、細胞とは異種である、態様83または態様84記載の操作された細胞。

【0652】

86.

MHC分子に関連してヒトパピローマウイルス（HPV）16 E6のペプチドエピトープと結合またはそれを認識する異種TCRまたはその抗原結合フラグメントを含む、操作された細胞であって、TCRまたはその抗原結合フラグメントが、アミノ酸配列TIHDIILECV（SEQ ID NO. 233）を含むエピトープE6(29-38)と、結合またはそれを認識しない、操作された細胞。

【0653】

87.

MHC分子に関連してヒトパピローマウイルス（HPV）16 E6のペプチドエピトープと結合またはそれを認識するTCRまたはその抗原結合フラグメントが、SEQ ID NO：232またはSEQ ID NO：234に示される配列であるまたはそれを含む、態様86記載の操作された細胞。

【0654】

88.

MHC分子に関連してヒトパピローマウイルス（HPV）16 E7のペプチドエピトープと結合またはそれを認識する異種TCRまたはその抗原結合フラグメントを含む、操作された細胞。

【0655】

89.

HPV16 E7由来のペプチドが、SEQ ID NO：235～239のいずれかに示される配列であるまたはそれを含む、態様88記載の操作された細胞。

【0656】

90.

HPV16 E7由来のペプチドが、SEQ ID NO：236に示される配列であるまたはそれを含む、態様88または態様89記載の操作された細胞。

【0657】

91.

TCRまたはその抗原結合フラグメントが、態様25～33、55または56のいずれか記載のTCRまたはその抗原結合フラグメントである、態様88～90のいずれか記載の操作された細胞。

【0658】

92.

HPV16 E7由来のペプチドが、SEQ ID NO：235に示される配列であるまたはそれを含む、態様88または態様89記載の操作された細胞。

【0659】

93.

TCRまたはその抗原結合フラグメントが、態様34～42、58または59のいずれか記載のTCRまたはその抗原結合フラグメントである、態様88、89または92記載の操作された細胞。

【0660】

94.

T細胞である、態様83～93のいずれか記載の操作された細胞。

【0661】

95.

T細胞が、CD8+である、態様94記載の操作された細胞。

10

20

30

40

50

【0662】

96.

T細胞が、CD4+である、態様94記載の操作された細胞。

【0663】

97.

態様77～82のいずれか記載のベクターを細胞にインビトロまたはエキスピボで形質導入することを含む、態様83～96のいずれか記載の細胞を産生するための方法。

【0664】

98.

態様1～66のいずれか記載の結合分子またはTCRもしくはその抗原結合フラグメント、あるいは態様83～96のいずれか記載の操作された細胞を含む、組成物。

10

【0665】

99.

態様95記載の操作されたCD8+細胞および態様96記載の操作されたCD4+細胞を含む、組成物。

【0666】

100.

TCRまたはその抗原結合フラグメントが、少なくとも部分的にCD8非依存性であるMHC分子に関連してHPV16のペプチドエピトープと結合またはそれを認識する、態様99記載の組成物。

20

【0667】

101.

CD8+細胞およびCD4+細胞が、同じTCRもしくはその抗原結合フラグメントを有するように操作されており、かつ／またはMHC分子に関連してHPV16の同じペプチドエピトープと結合もしくはそれを認識するTCRもしくはその抗原結合フラグメントを有するようにそれぞれ操作されている、態様99または態様100記載の組成物。

【0668】

102.

薬学的に許容される賦形剤をさらに含む、態様99～101のいずれか記載の組成物。

【0669】

30

103.

態様83～96のいずれか記載の操作された細胞を、HPV関連疾患または障害を有する対象に投与することを含む、処置方法。

【0670】

104.

態様98～102のいずれか記載の組成物を、HPV関連疾患または障害を有する対象に投与することを含む、処置方法。

【0671】

105.

疾患または障害が、HPV16に関連する、態様103または態様104記載の方法。

40

【0672】

106.

疾患または障害が、がんである、態様103～105のいずれか記載の方法。

【0673】

107.

可変アルファ（V α ）領域を含むアルファ鎖および可変ベータ（V β ）領域を含むベータ鎖を含む、T細胞受容体（TCR）またはその抗原結合フラグメントであって、

V α 領域が、SEQ ID NO: 117、119もしくは295のいずれかに示されるアミノ酸配列またはそれと少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む；かつ／あるいは

50

Vβ領域が、SEQ ID NO:118、120、もしくは296のいずれかに示されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、TCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0674】

108.

Vα領域が、アミノ酸配列X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄ (SEQ ID NO:1183) [配列中、X₁は、AまたはVであり；X₂は、V、A、G、Q、M、またはEであり；X₃は、S、G、A、N、Y、R、T、またはPであり；X₄は、E、A、S、G、R、F、N、D、V、P、L、I、またはMであり；X₅は、R、N、H、T、D、G、S、A、P、L、Q、またはFであり；X₆は、G、H、N、A、S、L、またはTであり；X₇は、T、S、G、または不在であり；X₈は、Gまたは不在であり；X₉は、G、Y、N、S、または不在であり；X₁₀は、T、G、S、D、F、Y、A、N、または不在であり；X₁₁は、Y、F、Y、Q、N、またはRであり；X₁₂は、N、K、Q、またはDであり；X₁₃は、Y、L、T、F、M、またはVであり；X₁₄は、I、T、S、V、R、またはYである]を含む相補性決定領域3 (CDR-3) を含む；かつ／または

10

Vβ領域が、アミノ酸配列AX₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄ (SEQ ID NO:1193) [配列中、X₂は、S、M、I、K、またはVであり；X₃は、S、T、N、またはAであり；X₄は、R、V、P、S、T、G、L、A、I、またはDであり；X₅は、F、G、R、Y、S、L、V、またはTであり；X₆は、L、G、D、A、S、T、V、R、または不在であり；X₇は、G、D、R、S、T、または不在であり；X₈は、Sまたは不在であり；X₉は、S、H、G、R、V、T、D、L、または不在であり；X₁₀は、T、S、A、Y、N、G、またはPであり；X₁₁は、D、Y、N、E、K、またはGであり；X₁₂は、T、E、G、またはKであり；X₁₃は、Q、Y、A、またはLであり；X₁₄は、Y、F、T、またはIである]を含む相補性決定領域3 (CDR-3) を含む、態様107記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

20

【0675】

109.

可変アルファ (Vα) 領域を含むアルファ鎖および可変ベータ (Vβ) 領域を含むベータ鎖を含む、T細胞受容体 (TCR) またはその抗原結合フラグメントであって、

Vα領域が、アミノ酸配列X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄ (SEQ ID NO:1183) [配列中、X₁は、AまたはVであり；X₂は、V、A、G、Q、M、またはEであり；X₃は、S、G、A、N、Y、R、T、またはPであり；X₄は、E、A、S、G、R、F、N、D、V、P、L、I、またはMであり；X₅は、R、N、H、T、D、G、S、A、P、L、Q、またはFであり；X₆は、G、H、N、A、S、L、またはTであり；X₇は、T、S、G、または不在であり；X₈は、Gまたは不在であり；X₉は、G、Y、N、S、または不在であり；X₁₀は、T、G、S、D、F、Y、A、N、または不在であり；X₁₁は、Y、F、Y、Q、N、またはRであり；X₁₂は、N、K、Q、またはDであり；X₁₃は、Y、L、T、F、M、またはVであり；X₁₄は、I、T、S、V、R、またはYである]を含む相補性決定領域3 (CDR-3) を含む；かつ／または

30

Vβ領域が、アミノ酸配列AX₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄ (SEQ ID NO:1193) [配列中、X₂は、S、M、I、K、またはVであり；X₃は、S、T、N、またはAであり；X₄は、R、V、P、S、T、G、L、A、I、またはDであり；X₅は、F、G、R、Y、S、L、V、またはTであり；X₆は、L、G、D、A、S、T、V、R、または不在であり；X₇は、G、D、R、S、T、または不在であり；X₈は、Sまたは不在であり；X₉は、S、H、G、R、V、T、D、L、または不在であり；X₁₀は、T、S、A、Y、N、G、またはPであり；X₁₁は、D、Y、N、E、K、またはGであり；X₁₂は、T、E、G、またはKであり；X₁₃は、Q、Y、A、またはLであり；X₁₄は、Y、F、T、またはIである]を含む相補性決定領域3 (CDR-3) を含む、TCRまたはその抗原結合フラグメント。

40

【0676】

110.

Vα領域が、アミノ酸配列VVX₃X₄X₅X₆X₇X₈GX₁₀X₁₁X₁₂X₁₃ (SEQ ID NO:1184) [配列中、X₃は、S、N、またはTであり；X₄は、RまたはFであり；X₅は、DまたはAであり；X₆は、Nま

50

たはLであり；X₇は、Tまたは不在であり；X₈は、YまたはGであり；X₁₀は、QまたはFであり；X₁₁は、NまたはKであり；X₁₂は、FまたはTであり；X₁₃は、VまたはIである」を含む相補性決定領域3（CDR-3）を含む、態様108または態様109記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0677】

111.

Vβ領域が、アミノ酸配列AX₂TX₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁X₁₂（SEQ ID NO:1194）〔配列中、X₂は、S、M、I、またはKであり；X₄は、P、T、G、A、S、またはDであり；X₅は、RまたはSであり；X₆は、D、G、S、T、またはVであり；X₇は、R、S、または不在であり；X₈は、T、Y、G、N、またはSであり；X₉は、Y、N、またはKであり；X₁₀は、EまたはGであり；X₁₁は、Q、A、またはYであり；X₁₂は、Y、F、またはTである〕を含む相補性決定領域3（CDR-3）を含む；

10

Vβ領域が、アミノ酸配列AX₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄（SEQ ID NO:1195）〔配列中、X₂は、S、M、I、またはKであり；X₃は、S、T、A、またはNであり；X₄は、R、V、S、P、T、G、L、またはAであり；X₅は、F、G、R、Y、S、V、またはTであり；X₆は、L、G、D、A、S、T、V、または不在であり；X₇は、G、D、R、T、または不在であり；X₈は、Sまたは不在であり；X₉は、S、H、G、R、V、T、L、または不在であり；X₁₀は、T、S、Y、A、N、G、またはPであり；X₁₁は、D、Y、N、K、E、またはGであり；X₁₂は、TまたはEであり；X₁₃は、Q、A、またはLであり；X₁₄は、YまたはFである〕を含む相補性決定領域3（CDR-3）を含む；

20

Vβ領域が、アミノ酸配列AX₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁QY（SEQ ID NO:1196）〔配列中、X₂は、S、M、I、またはKであり；X₃は、S、T、A、またはNであり；X₄は、R、P、S、G、L、A、またはTであり；X₅は、F、R、Y、V、またはTであり；X₆は、L、D、A、S、T、V、または不在であり；X₇は、G、R、または不在であり；X₈は、S、G、V、または不在であり；X₉は、T、A、G、N、S、またはPであり；X₁₀は、D、Y、またはEであり；X₁₁は、TまたはEである〕を含む相補性決定領域3（CDR-3）を含む；

Vβ領域が、アミノ酸配列AX₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉YEYQY（SEQ ID NO:1197）〔配列中、X₂は、S、M、I、またはKであり；X₃は、S、T、A、またはNであり；X₄は、P、S、G、T、またはAであり；X₅は、RまたはYであり；X₆は、D、A、S、T、またはVであり；X₇は、Rまたは不在であり；X₈は、G、V、または不在であり；X₉は、S、T、A、またはNである〕を含む相補性決定領域3（CDR-3）を含む；

30

Vβ領域が、アミノ酸配列ASTX₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁EX₁₃X₁₄（SEQ ID NO:1198）〔配列中、X₄は、T、P、またはGであり；X₅は、RまたはSであり；X₆は、S、D、G、またはVであり；X₇は、Dまたは不在であり；X₈は、Sまたは不在であり；X₉は、S、R、または不在であり；X₁₀は、S、T、Y、またはGであり；X₁₁は、Y、N、またはKであり；X₁₃は、QまたはAであり；X₁₄は、YまたはFである〕を含む相補性決定領域3（CDR-3）を含む；

Vβ領域が、アミノ酸配列AX₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈YGYT（SEQ ID NO:1199）〔配列中、X₂は、SまたはIであり；X₃は、SまたはTであり；X₄は、L、A、またはDであり；X₅は、L、T、またはRであり；X₆は、L、T、またはRであり；X₇は、G、D、または不在であり；X₈は、AまたはNである〕を含む相補性決定領域3（CDR-3）を含む；または

40

Vβ領域が、アミノ酸配列AX₂TX₄RX₆X₇YX₉X₁₀X₁₁（SEQ ID NO:259）〔配列中、X₂は、SまたはIであり；X₄は、TまたはDであり；X₆は、SまたはTであり；X₇は、SまたはNであり；X₉は、EまたはGであり；X₁₀は、QまたはYであり；X₁₁は、YまたはTである〕を含む相補性決定領域3（CDR-3）を含む、態様108～110のいずれかのTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0678】

112.

Vα領域が、

アミノ酸配列X₁X₂X₃X₄X₅X₆（SEQ ID NO:1191）〔配列中、X₁は、N、S、D、T、またはVであり；X₂は、S、V、R、T、またはIであり；X₃は、M、F、G、S、N、A、L、V、またはPで

50

あり；X₄は、F、S、N、A、または不在であり；X₅は、D、S、Q、Y、N、V、T、またはPであり；X₆は、Y、S、R、N、G、またはTである」を含む相補性決定領域1（CDR-1）；および／または

アミノ酸配列X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈（SEQ ID NO：1192）〔配列中、X₁は、I、V、L、G、N、T、Y、またはMであり；X₂は、S、V、Y、L、P、F、I、またはTであり；X₃は、S、Y、K、L、T、またはFであり；X₄は、I、G、N、A、S、または不在であり；X₅は、S、D、または不在であり；X₆は、K、G、N、S、D、T、またはEであり；X₇は、D、E、G、A、K、L、またはNであり；X₈は、K、V、D、P、N、T、L、またはMである〕を含む相補性決定領域2（CDR-2）を含む、

態様107～111のいずれかのTCRまたはその抗原結合フラグメント。

10

【0679】

113.

Vβ領域が、

アミノ酸配列SX₂X₃X₄X₅（SEQ ID NO:1203）〔配列中、X₂は、GまたはNであり；X₃は、HまたはDであり；X₄は、T、L、N、またはVであり；X₅は、A、S、Y、またはTである〕を含む相補性決定領域1（CDR-1）；および／または

アミノ酸配列X₁X₂X₃X₄X₅X₆〔配列中、X₁は、FまたはYであり；X₂は、Q、Y、またはNであり；X₃は、G、N、R、またはYであり；X₄は、N、G、E、またはTであり；X₅は、S、E、A、またはGであり；X₆は、A、E、I、またはQである〕を含む相補性決定領域2（CDR-2）を含む、

20

態様107～112のいずれかのTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0680】

114.

Vα領域が、アミノ酸配列X₁SX₃X₄X₅X₆（SEQ ID NO：241）〔配列中、X₁は、DまたはVであり；X₃は、SまたはPであり；X₄は、SまたはFであり；X₅は、TまたはSであり；X₆は、YまたはNである〕を含む相補性決定領域1（CDR-1）；またはアミノ酸配列X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇（SEQ ID NO：245）〔配列中、X₁は、IまたはMであり；X₂は、FまたはTであり；X₃は、SまたはFであり；X₄は、NまたはSであり；X₅は、MまたはEであり；X₆は、DまたはNであり；X₇は、MまたはTである〕を含む相補性決定領域2（CDR-2）を含む；かつ／あるいは

Vβ領域が、SEQ ID NO：154に示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域1（CDR-1）；またはSEQ ID NO：155に示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域2（CDR-2）を含む、

30

態様107～113のいずれかのTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0681】

115.

TCRまたはその抗原結合フラグメントが、MHC分子に関連してヒトパピローマウイルス（HPV）16 E7のペプチドエピトープと結合またはそれを認識し、ペプチドエピトープが、E7（11-19）YMLDLQPET（SEQ ID NO:236）であるまたはそれを含む、態様107～114のいずれかのTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0682】

40

116.

Vα領域が、SEQ ID NO：153、159、もしくは301のいずれかに示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域3（CDR-3）、またはSEQ ID NO：117、119、もしくは295のいずれかに示されるアミノ酸配列内に含有されるCDR3を含む；かつ／あるいは

Vβ領域が、SEQ ID NO：156もしくは160のいずれかに示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域3（CDR-3）またはSEQ ID NO：118、120、もしくは296のいずれかに示されるアミノ酸配列内に含有されるCDR3を含む、

態様107～115のいずれかのTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0683】

117.

50

V α 領域が、
SEQ ID NO:151もしくは157のいずれかに示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域1 (CDR-1) ; および／または
SEQ ID NO:152もしくは158のいずれかに示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域2 (CDR-2)
をさらに含む、
態様107~116のいずれかのTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0684】

118.

V β 領域が、
SEQ ID NO:154に示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域1 (CDR-1) ; および／または
SEQ ID NO:155に示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域2 (CDR-2)
を含む、
態様107~117のいずれかのTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0685】

119.

V α 領域が、SEQ ID NO:151、152、および153のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含み、V β 領域が、SEQ ID NO:154、155、および156のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む；

V α 領域が、SEQ ID NO:157、158、および159のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含み、V β 領域が、SEQ ID NO:154、155、および160のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む；または

V α 領域が、SEQ ID NO:151、152、および301のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含み、V β 領域が、SEQ ID NO:154、155、および156のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む、
態様107~118のいずれかのTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0686】

120.

V α 領域が、SEQ ID NO:117、119、もしくは295のいずれかに示されるV α 領域アミノ酸配列内に含有される相補性決定領域1 (CDR-1) 、CDR-2、およびCDR-3アミノ酸配列をそれぞれ含む、CDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む；かつ／または

V β 領域が、SEQ ID NO:118、120、もしくは296のいずれかに示されるV β 領域アミノ酸配列内に含有される相補性決定領域1 (CDR-1) 、CDR-2、およびCDR-3アミノ酸配列をそれぞれ含む、CDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む、

態様107~119のいずれかのTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0687】

121.

V α およびV β 領域が、SEQ ID NO:117、および118もしくは296のいずれかのアミノ酸配列をそれぞれ含む；

V α およびV β 領域が、SEQ ID NO:119および120のアミノ酸配列をそれぞれ含む；または

V α およびV β 領域が、SEQ ID NO:295、および118もしくは296のいずれかのアミノ酸配列をそれぞれ含む、
態様107~120のいずれかのTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0688】

122.

アルファ鎖が、アルファ定常 (C α) 領域をさらに含む、かつ／またはベータ鎖が、ベータ定常 (C β) 領域をさらに含む、態様107~121のいずれかのTCRまたはその抗原結合フラグメント。

10

20

30

40

50

【0689】

123.

C α およびC β 領域が、マウス定常領域である、態様122記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0690】

124.

C α 領域が、SEQ ID NO: 262、833、1012、1014、1015、1017、1018に示されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む；かつ／あるいは

C β 領域が、SEQ ID NO: 263、1013もしくは1016に示されるアミノ酸配列またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、
態様122または態様123記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

10

【0691】

125.

C α およびC β 領域が、ヒト定常領域である、態様122記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0692】

126.

C α 領域が、SEQ ID NO: 212、213、215、217、218、220もしくは524のいずれかに示されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む；かつ／あるいは

20

C β 領域が、SEQ ID NO: 214、216、631もしくは889のいずれかに示されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、
態様122または態様19記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0693】

127.

(a) アルファ鎖が、SEQ ID NO: 48、58、もしくは283に示されるアミノ酸配列、それと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列；またはSEQ ID NO: 50、60、183、1093もしくは1095のいずれかに示されるヌクレオチド配列またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む；かつ／あるいは

30

ベータ鎖が、SEQ ID NO: 52、62、もしくは285に示されるアミノ酸配列、それと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列；またはSEQ ID NO: 55、64、108、もしくは1094に示されるヌクレオチド配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む；あるいは

(b) アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO: 48、および52もしくは285のいずれかのアミノ酸配列をそれぞれ含む；アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO: 58および62のアミノ酸配列をそれぞれ含む；またはアルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO: 283、および52もしくは285のいずれかのアミノ酸配列をそれぞれ含む、
態様107～126のいずれかのTCRまたはその抗原結合フラグメント。

40

【0694】

128.

TCRまたはその抗原結合フラグメントが細胞において発現されたときに、1つまたは複数の修飾を含有しないTCRまたはその抗原結合フラグメントの細胞における発現とそれぞれ比較して、TCR α 鎖および β 鎖と内因性TCR α 鎖および β 鎖との間の誤対合の頻度が減少する、TCR α 鎖および β 鎖の発現が増加する、ならびに／またはTCR α 鎖および β 鎖の安定性が増加するように、TCRまたは抗原結合フラグメントが、 α 鎖および／または β 鎖中に1つまたは複数の修飾を含む、態様107～125のいずれかのTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0695】

50

129.

1つまたは複数の修飾が、C α 領域および／またはC β 領域における1つまたは複数のアミノ酸の置換、欠失、または挿入である、態様128記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0696】

130.

1つまたは複数の修飾が、アルファ鎖とベータ鎖との間に1つまたは複数の非天然ジスルフィド架橋を形成可能な1つまたは複数のシステイン残基を導入するための置換を含む、態様128または態様129記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0697】

10

131.

SEQ ID NO: 212、213、217、218、もしくは524に示される番号付けで48位に対応する位置またはSEQ ID NO: 215もしくは220に示される番号付けで49位に対応する位置にシステインを含むC α 領域；および／あるいはSEQ ID NO: 214もしくは216に示される番号付けで57位に対応する位置またはSEQ ID NO: 631もしくは889に示される番号付けで58位に対応する位置にシステインを含むC β 領域を含む、態様107～122、125および128～130のいずれかのTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0698】

132.

C α 領域が、SEQ ID NO: 196、198、200、201、203、もしくは525のいずれかに示されるアミノ酸配列、またはベータ鎖と非天然ジスルフィド結合を形成可能な1つもしくは複数のシステイン残基を含む、それと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む；かつ／あるいは

20

C β 領域が、SEQ ID NO: 197、199、632、もしくは890のいずれかに示されるアミノ酸配列、またはアルファ鎖と非天然ジスルフィド結合を形成可能な1つもしくは複数のシステイン残基を含有する、それと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、態様122、125、および128～130のいずれかのTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0699】

133.

コドン最適化されたヌクレオチド配列によってコードされる、態様107～132のいずれかのTCRまたはその抗原結合フラグメント。

30

【0700】

134.

(a) アルファ鎖が、SEQ ID NO: 49、59、もしくは284に示されるアミノ酸配列、ベータ鎖と非天然ジスルフィド結合を形成可能な1つもしくは複数のシステイン残基を含有する、それと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列；またはSEQ ID NO: 51、61、12、1175もしくは1177のいずれかに示されるヌクレオチド配列またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有し、ベータ鎖と非天然ジスルフィド結合を形成可能な1つもしくは複数のシステイン残基を含有するアルファ鎖をコードするヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む；かつ／あるいは

40

ベータ鎖が、SEQ ID NO: 53、63、もしくは286に示されるアミノ酸配列、アルファ鎖と非天然ジスルフィド結合を形成可能な1つもしくは複数のシステイン残基を含有する、それと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列；またはSEQ ID NO: 54、65、9、1176もしくは1178に示されるヌクレオチド配列またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有し、アルファ鎖と非天然ジスルフィド結合を形成可能な1つもしくは複数のシステイン残基を含有するベータ鎖をコードするヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む；あるいは

(b) アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO: 49および53のアミノ酸配列をそれぞれ含む；アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO: 59および63のアミノ酸配列をそれぞれ含む；またはアルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO: 284および286のアミノ酸配列をそれぞれ

50

れ含む、
態様107～132のいずれかのTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0701】

135.

アルファおよび／またはベータ鎖が、シグナルペプチドをさらに含む、態様107～134のいずれかのTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0702】

136.

アルファ鎖が、SEQ ID NO：181、184、187、189、190、192、193、310、311のいずれかに示されるアミノ酸配列を含むシグナルペプチドを含む；かつ／または

ベータ鎖が、SEQ ID NO：182、185、186、188、191、もしくは194のいずれかに示されるアミノ酸配列を含むシグナルペプチドを含む、
態様135記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0703】

137.

単離または精製または組換えされている、態様107～136のいずれかのTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0704】

138.

ヒトTCRまたはその抗原結合フラグメントである、態様107～137のいずれかのTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0705】

139.

モノクローナルである、態様107～138のいずれかのTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0706】

140.

単鎖である、態様107～139のいずれかのTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0707】

141.

2つの鎖を含む、態様107～139のいずれかのTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0708】

142.

抗原特異性が、少なくとも部分的にCD8非依存性である、態様107～141のいずれかのTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0709】

143.

MHC分子が、HLA-A2分子である、態様115～142のいずれかのTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0710】

144.

態様107～143のいずれかのTCRもしくはその抗原結合フラグメント、またはそのアルファもしくはベータ鎖をコードする核酸分子。

【0711】

145.

アルファ鎖をコードするヌクレオチド配列および／またはベータ鎖をコードするヌクレオチド配列を含む、

アルファ鎖をコードするヌクレオチド配列が、SEQ ID NO：50の残基64～813、SEQ ID NO：60の残基64～816、SEQ ID NO：183の残基64～810、もしくはそれと少なくとも90%の配列同一性を有する配列を含む；またはSEQ ID NO：50、60、183、1093もしくは1095のい

10

20

30

40

50

ずれかに示される配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有する配列を含む；
かつ／あるいは

ベータ鎖をコードするヌクレオチド配列が、SEQ ID NO：55の残基58～933、SEQ ID NO：64の残基58～927、SEQ ID NO：108の残基58～933、もしくはそれと少なくとも90%の配列同一性を有する配列を含む、またはSEQ ID NO：55、64、108もしくは1094のいずれかに示される配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有する配列を含む、
態様144記載の核酸分子。

【0712】

146.

ヌクレオチド配列が、コドン最適化されている、態様144記載の核酸分子。

10

【0713】

147.

アルファ鎖をコードするヌクレオチド配列および／またはベータ鎖をコードするヌクレオチド配列を含み、

アルファ鎖をコードするヌクレオチド配列が、SEQ ID NO：12の残基64～822、SEQ ID NO：51の残基63～822、SEQ ID NO：61の残基64～825、もしくはそれと少なくとも90%の配列同一性を有する配列を含む、またはSEQ ID NO：12、51、61、1175、もしくは1177のいずれかに示される配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有する配列を含む；
かつ／あるいは

ベータ鎖をコードするヌクレオチド配列が、SEQ ID NO：9の残基58～933；SEQ ID NO：54の残基58～933、SEQ ID NO：65の残基58～927、もしくはそれと少なくとも90%の配列同一性を有する配列を含む、またはSEQ ID NO：9、54、65、1176もしくは1178のいずれかに示される配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有する配列を含む、
態様144または態様146記載の核酸分子。

20

【0714】

148.

アルファ鎖をコードするヌクレオチド配列およびベータ鎖をコードするヌクレオチド配列が、リボソームスキッピングを引き起こすペプチド配列によって隔てられている、態様144～147のいずれかの核酸分子。

【0715】

149.

リボソームスキッピングを引き起こすペプチドが、P2AもしくはT2Aペプチドであり、かつ／またはSEQ ID NO：204もしくは211に示されるアミノ酸配列を含む、態様148記載の核酸分子。

30

【0716】

150.

SEQ ID NO：15、56、66、471もしくは472のいずれかに示されるヌクレオチド配列またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するヌクレオチド配列を含む、態様144～149のいずれかの核酸。

【0717】

151.

可変アルファ（V α ）領域を含むアルファ鎖および可変ベータ（V β ）領域を含むベータ鎖を含む、T細胞受容体（TCR）またはその抗原結合フラグメントであって、

V α 領域が、SEQ ID NO：111、113、115、121、123、125、297、もしくは299のいずれかに示されるアミノ酸配列またはそれと少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む；かつ／あるいは

V β 領域が、SEQ ID NO：112、114、116、122、124、126、298、もしくは300のいずれかに示されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、

50

TCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0718】

152.

V α 領域が、アミノ酸配列X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄X₁₅X₁₆X₁₇X₁₈ (SEQ ID NO: 1220) [配列中、X₁は、A、I、またはVであり；X₂は、M、L、A、V、S、またはEであり；X₃は、R、L、N、S、Q、K、G、またはWであり；X₄は、E、V、P、T、F、A、G、N、D、またはLであり；X₅は、G、I、D、L、A、P、N、R、T、または不在であり；X₆は、G、N、R、T、M、S、P、または不在であり；X₇は、G、V、D、L、Q、T、R、または不在であり；X₈は、T、D、S、L、G、または不在であり；X₉は、A、G、Q、または不在であり；X₁₀は、Gまたは不在であり；X₁₁は、Gまたは不在であり；X₁₂は、Tまたは不在であり；X₁₃は、S、A、T、G、または不在であり；X₁₄は、G、Y、T、N、A、W、または不在であり；X₁₅は、F、G、N、T、Y、D、S、R、Q、またはEであり；X₁₆は、K、P、N、D、またはQであり；X₁₇は、L、M、I、V、またはTであり；X₁₈は、I、T、V、F、R、またはQである]を含む相補性決定領域3 (CDR-3) を含む；かつ／または

V β 領域が、アミノ酸配列X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄X₁₅ (SEQ ID NO: 1222) [配列中、X₁は、A、S、またはVであり；X₂は、S、A、またはVであり；X₃は、S、R、またはQであり；X₄は、H、P、Q、L、Y、G、T、F、S、R、またはEであり；X₅は、L、G、R、W、F、S、V、T、Y、Q、または不在であり；X₆は、A、G、L、E、P、または不在であり；X₇は、G、T、A、R、Q、N、S、または不在であり；X₈は、G、S、または不在であり；X₉は、Gまたは不在であり；X₁₀は、F、G、A、S、T、R、Q、L、または不在であり；X₁₁は、T、N、F、A、R、S、G、または不在であり；X₁₂は、G、T、L、D、Y、N、Q、S、またはEであり；X₁₃は、E、W、T、G、K、N、またはPであり；X₁₄は、L、A、K、Q、Y、またはIであり；X₁₅は、F、H、Y、T、またはIである]を含む相補性決定領域3 (CDR-3) を含む、
態様107記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0719】

153.

可変アルファ (V α) 領域を含むアルファ鎖および可変ベータ (V β) 領域を含むベータ鎖を含む、T細胞受容体 (TCR) またはその抗原結合フラグメントであって、

V α 領域が、アミノ酸配列X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄X₁₅X₁₆X₁₇X₁₈ (SEQ ID NO: 1220) [配列中、X₁は、A、I、またはVであり；X₂は、M、L、A、V、S、またはEであり；X₃は、R、L、N、S、Q、K、G、またはWであり；X₄は、E、V、P、T、F、A、G、N、D、またはLであり；X₅は、G、I、D、L、A、P、N、R、T、または不在であり；X₆は、G、N、R、T、M、S、P、または不在であり；X₇は、G、V、D、L、Q、T、R、または不在であり；X₈は、T、D、S、L、G、または不在であり；X₉は、A、G、Q、または不在であり；X₁₀は、Gまたは不在であり；X₁₁は、Gまたは不在であり；X₁₂は、Tまたは不在であり；X₁₃は、S、A、T、G、または不在であり；X₁₄は、G、Y、T、N、A、W、または不在であり；X₁₅は、F、G、N、T、Y、D、S、R、Q、またはEであり；X₁₆は、K、P、N、D、またはQであり；X₁₇は、L、M、I、V、またはTであり；X₁₈は、I、T、V、F、R、またはQである]を含む相補性決定領域3 (CDR-3) を含む；かつ／または

V β 領域が、アミノ酸配列X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄X₁₅ (SEQ ID NO: 1222) [配列中、X₁は、A、S、またはVであり；X₂は、S、A、またはVであり；X₃は、S、R、またはQであり；X₄は、H、P、Q、L、Y、G、T、F、S、R、またはEであり；X₅は、L、G、R、W、F、S、V、T、Y、Q、または不在であり；X₆は、A、G、L、E、P、または不在であり；X₇は、G、T、A、R、Q、N、S、または不在であり；X₈は、G、S、または不在であり；X₉は、Gまたは不在であり；X₁₀は、F、G、A、S、T、R、Q、L、または不在であり；X₁₁は、T、N、F、A、R、S、G、または不在であり；X₁₂は、G、T、L、D、Y、N、Q、S、またはEであり；X₁₃は、E、W、T、G、K、N、またはPであり；X₁₄は、L、A、K、Q、Y、またはIであり；X₁₅は、F、H、Y、T、またはIである]を含む相補性決定領域3 (CDR-3) を含む、
TCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0720】

154.

Vα領域が、アミノ酸配列 $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}$ LT (SEQ ID NO:1206) [配列中、 X_1 は、A、I、またはVであり； X_2 は、L、M、V、またはEであり； X_3 は、L、R、N、G、またはSであり； X_4 は、V、T、F、N、E、P、G、またはLであり； X_5 は、I、A、P、N、G、またはTであり； X_6 は、R、G、S、またはTであり； X_7 は、G、R、L、V、またはTであり； X_8 は、T、G、L、または不在であり； X_9 は、A、G、Q、または不在であり； X_{10} は、Gまたは不在であり； X_{11} は、Gまたは不在であり； X_{12} は、Tまたは不在であり； X_{13} は、S、T、またはGであり； X_{14} は、Y、A、G、またはNであり； X_{15} は、G、S、N、R、またはEであり； X_{16} は、KまたはQである]を含む相補性決定領域3 (CDR-3) を含む；

Vα領域が、アミノ酸配列 $AMRX_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}$ (SEQ ID NO:1207) [配列中、 X_4 は、E、T、A、D、またはLであり； X_5 は、G、A、N、またはRであり； X_6 は、R、G、R、T、M、またはSであり； X_7 は、G、V、D、L、または不在であり； X_8 は、T、D、または不在であり； X_9 は、Gまたは不在であり； X_{10} は、S、T、G、または不在であり； X_{11} は、G、Y、N、A、またはWであり； X_{12} は、F、G、N、D、S、またはYであり； X_{13} は、K、D、またはQであり； X_{14} は、T、L、M、またはIであり； X_{15} は、I、T、R、またはQである]を含む相補性決定領域3 (CDR-3) を含む；

Vα領域が、アミノ酸配列 $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}KX_{17}X_{18}$ (SEQ ID NO:1208) [配列中、 X_1 は、IまたはVであり； X_2 は、LまたはVであり； X_3 は、L、N、またはRであり； X_4 は、V、F、またはGであり； X_5 は、I、P、G、またはTであり； X_6 は、R、S、P、またはGであり； X_7 は、G、R、Q、T、またはVであり； X_8 は、T、G、S、またはLであり； X_9 は、A、G、Q、または不在であり； X_{10} は、Gまたは不在であり； X_{11} は、Gまたは不在であり； X_{12} は、Tまたは不在であり； X_{13} は、GまたはSであり； X_{14} は、YまたはNであり； X_{15} は、G、Q、またはEであり； X_{17} は、VまたはLであり； X_{18} は、IまたはTである]を含む相補性決定領域3 (CDR-3) を含む；または

Vα領域が、アミノ酸配列 $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}X_{17}X_{18}$ (SEQ ID NO:248) [配列中、 X_1 は、A、I、またはVであり； X_2 は、M、L、またはVであり； X_3 は、R、L、またはNであり； X_4 は、E、V、T、P、またはFであり； X_5 は、G、I、L、A、またはPであり； X_6 は、R、T、G、またはSであり； X_7 は、G、R、または不在であり； X_8 は、T、G、または不在であり； X_9 は、不在またはAであり； X_{10} は、不在またはGであり； X_{11} は、不在またはGであり； X_{12} は、不在またはTであり； X_{13} は、不在またはSであり； X_{14} は、G、Y、またはNであり； X_{15} は、F、G、またはTであり； X_{16} は、KまたはPであり； X_{17} は、TまたはLであり； X_{18} は、I、VまたはTである]を含む相補性決定領域3 (CDR-3) を含む、
態様46または153記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0721】

155.

Vβ領域が、アミノ酸配列 $ASSX_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}$ (SEQ ID NO:1212) [配列中、 X_4 は、H、P、Q、L、Y、F、R、またはEであり； X_5 は、L、G、R、W、F、S、V、T、Y、またはQであり； X_6 は、A、G、L、EまたはPであり； X_7 は、G、T、A、R、Q、S、または不在であり； X_8 は、G、S、または不在であり； X_9 は、F、G、A、S、T、R、L、または不在であり； X_{10} は、T、N、A、F、R、S、またはGであり； X_{11} は、G、T、L、D、Y、Q、S、E、またはNであり； X_{12} は、E、W、T、G、P、またはKであり； X_{13} は、L、A、K、Q、Y、またはIであり； X_{14} は、F、H、Y、またはTである]を含む相補性決定領域3 (CDR-3) を含む；

Vβ領域が、アミノ酸配列 $X_1X_2SX_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}QY$ (SEQ ID NO:1223) [配列中、 X_1 は、AまたはSであり； X_2 は、S、V、またはAであり； X_4 は、L、Y、P、またはSであり； X_5 は、W、F、V、L、またはYであり； X_6 は、GまたはAであり； X_7 は、A、R、Q、S、または不在であり； X_8 は、Gまたは不在であり； X_9 は、Gまたは不在であり； X_{10} は、S、T、R、またはGであり； X_{11} は、T、A、R、S、またはNであり； X_{12} は、D、Y、T、またはGであり； X_{13} は、TまたはEである]を含む相補性決定領域3 (CDR-3) を含む；

Vβ領域が、アミノ酸配列 $ASX_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}F$ (SEQ ID NO:1214) [配列中、 X_3 は、S、Q、またはRであり； X_4 は、H、P、T、またはEであり； X_5 は、L、G、W、またはFで

10

20

30

40

50

あり； X_6 は、A、G、または不在であり； X_7 は、G、N、S、R、または不在であり； X_8 は、F、G、Q、L、A、または不在であり； X_9 は、T、N、またはAであり； X_{10} は、G、T、N、またはEであり； X_{11} は、E、N、またはKであり； X_{12} は、L、A、またはQである」を含む相補性決定領域3（CDR-3）を含む；

V β 領域が、アミノ酸配列ASSX $_4$ X $_5$ X $_6$ X $_7$ X $_8$ NYX $_{11}$ YT（SEQ ID NO：1215）〔配列中、 X_4 は、LまたはRであり； X_5 は、SまたはTであり； X_6 は、G、T、またはAであり； X_7 は、Tまたは不在であり； X_8 は、Gまたは不在であり； X_{11} は、Gまたは不在である〕を含む相補性決定領域3（CDR-3）を含む；または

V β 領域が、アミノ酸配列ASSX $_4$ X $_5$ X $_6$ X $_7$ X $_8$ X $_9$ X $_{10}$ X $_{11}$ X $_{12}$ X $_{13}$ （SEQ ID NO：258）〔配列中、 X_4 は、H、P、L、またはYであり； X_5 は、L、G、W、F、またはSであり； X_6 は、A、G、またはLであり； X_7 は、G、E、A、T、または不在であり； X_8 は、F、G、T、またはSであり； X_9 は、T、N、H、またはAであり； X_{10} は、G、T、Q、D、またはYであり； X_{11} は、E、P、T、またはGであり； X_{12} は、L、A、Q、またはYであり； X_{13} は、F、H、Y、またはTである〕を含む相補性決定領域3（CDR-3）を含む、

態様151～154のいずれかのTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0722】

156.

V α アミノ酸配列X $_1$ X $_2$ X $_3$ X $_4$ X $_5$ X $_6$ X $_7$ （SEQ ID NO:1209）〔配列中、 X_1 は、T、N、D、またはSであり； X_2 は、S、I、またはRであり； X_3 は、D、S、M、A、Y、N、またはGであり； X_4 は、Q、G、P、または不在であり； X_5 は、S、T、F、I、またはNであり； X_6 は、Y、D、Q、P、N、またはEであり； X_7 は、G、Y、N、S、またはAである〕；または

アミノ酸配列X $_1$ X $_2$ X $_3$ X $_4$ X $_5$ X $_6$ X $_7$ （SEQ ID NO：240）〔配列中、 X_1 は、T、D、またはNであり； X_2 は、IまたはSであり； X_3 は、S、D、またはAであり； X_4 は、G、Q、P、または不在であり； X_5 は、T、S、またはIであり； X_6 は、D、Y、またはQであり； X_7 は、Y、G、N、またはQである〕

を含む相補性決定領域1（CDR-1）を含む、

態様151～155のいずれかのTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0723】

157.

V α 領域が、

アミノ酸配列X $_1$ X $_2$ X $_3$ X $_4$ X $_5$ X $_6$ X $_7$ X $_8$ （SEQ ID NO:1210）〔配列中、 X_1 は、Q、G、I、V、Y、M、R、またはNであり； X_2 は、G、L、S、Q、Y、T、N、またはVであり； X_3 は、S、T、L、またはKであり； X_4 は、Y、I、S、A、N、F、または不在であり； X_5 は、D、A、または不在であり； X_6 は、E、K、Q、S、T、G、D、または不在であり； X_7 は、Q、S、N、R、G、L、またはDであり； X_8 は、N、K、E、V、またはLである〕；または

アミノ酸配列X $_1$ X $_2$ X $_3$ X $_4$ X $_5$ X $_6$ X $_7$ X $_8$ （SEQ ID NO：244）〔配列中、 X_1 は、G、Q、I、またはVであり； X_2 は、L、S、Q、またはYであり； X_3 は、T、G、またはSであり； X_4 は、Y、S、または不在であり； X_5 は、不在またはDであり； X_6 は、不在、E、Q、またはSであり； X_7 は、S、Q、R、またはGであり； X_8 は、NまたはEである〕

を含む相補性決定領域2（CDR-2）を含む、

態様151～156のいずれかのTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0724】

158.

V β 領域が、

アミノ酸配列X $_1$ X $_2$ X $_3$ X $_4$ X $_5$ X $_6$ （SEQ ID NO:1218）〔配列中、 X_1 は、S、M、D、またはLであり； X_2 は、G、E、D、N、Q、S、またはFであり； X_3 は、H、V、Y、N、またはQであり； X_4 は、A、S、F、または不在であり； X_5 は、W、V、N、E、T、P、Y、K、D、またはLであり； X_6 は、S、R、A、N、Y、M、またはTである〕；または

アミノ酸配列X $_1$ X $_2$ HX $_4$ X $_5$ （SEQ ID NO：252）〔配列中、 X_1 は、SまたはMであり； X_2 は、G、E、D、またはNであり； X_4 は、V、N、またはEであり； X_5 は、S、R、N、またはYである〕

10

20

30

40

50

を含む相補性決定領域1 (CDR-1) を含む、
態様151～157のいずれかのTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0725】

159.

V β 領域が、

アミノ酸配列X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇ (SEQ ID NO:1219) [配列中、X₁は、F、Y、S、AまたはMであり；X₂は、N、Q、V、T、Y、またはAであり；X₃は、N、D、E、S、G、I、F、Q、またはLであり；X₄は、G、A、N、または不在であり；X₅は、E、K、V、E、S、T、G、またはNであり；X₆は、A、E、K、G、L、D、V、またはNであり；X₇は、Q、M、T、A、V、E、P、D、またはIである]；または

10

アミノ酸配列X₁X₂X₃X₄X₅X₆ (SEQ ID NO:255) [配列中、X₁は、FまたはSであり；X₂は、Q、Y、またはVであり；X₃は、N、D、またはGであり；X₄は、EまたはVであり；X₅は、A、K、またはGであり；X₆は、Q、M、またはTである]

を含む相補性決定領域2 (CDR-2) を含む、
態様151～158のいずれかのTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0726】

160.

TCRまたはその抗原結合フラグメントが、MHC分子に関連してヒトパピローマウイルス (HPV) 16 E6のペプチドエピトープと結合またはそれを認識し、ペプチドエピトープが、E6 (29-38) TIHDIILECV (SEQ ID NO:233) である、またはそれを含む、態様151～159のいずれかのTCRまたはその抗原結合フラグメント。

20

【0727】

161.

V α 領域が、SEQ ID NO:138、144、147、163、167、173、304、もしくは308のいずれかに示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域3 (CDR-3)、またはSEQ ID NO:111、113、115、121、123、125、297、もしくは299のいずれかに示されるアミノ酸配列内に含有されるCDR3を含む；かつ／あるいは

V β 領域が、SEQ ID NO:141、146、150、164、170、174、305、もしくは309のいずれかに示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域3 (CDR-3)、またはSEQ ID NO:112、114、116、122、124、126、298、もしくは300のいずれかに示されるアミノ酸配列内に含有されるCDR3を含む、

30

態様151～160のいずれかのTCRまたは抗原結合フラグメント。

【0728】

162.

V α 領域が、

SEQ ID NO:136、142、161、165、171、302、もしくは306のいずれかに示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域1 (CDR-1)、またはSEQ ID NO:111、113、115、121、123、125、297、もしくは299のいずれかに示されるアミノ酸配列内に含有されるCDR-1；および／あるいは

SEQ ID NO:137、143、162、166、172、303、もしくは307のいずれかに示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域2 (CDR-2)、またはSEQ ID NO:111、113、115、121、123、125、297、もしくは299のいずれかに示されるアミノ酸配列内に含有されるCDR-2

40

をさらに含む、

態様151～161のいずれかのTCRまたは抗原結合フラグメント。

【0729】

163.

V β 領域が、

SEQ ID NO:139、145、148、168のいずれかに示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域1 (CDR-1)、またはSEQ ID NO:112、114、116、122、124、126、298、もしくは300のいずれかに示されるアミノ酸配列内に含有されるCDR-1；および／あるいは

50

SEQ ID NO : 140、149、もしくは169のいずれかに示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域2 (CDR-2) またはSEQ ID NO : 112、114、116、122、124、126、298、もしくは300のいずれかに示されるアミノ酸配列内に含有されるCDR-2を含む、
態様151～152のいずれかのTCRまたは抗原結合フラグメント。

【0730】

164.

V α 領域が、SEQ ID NO : 136、142、161、165、171、302、もしくは306のいずれかに示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域1 (CDR-1) ; SEQ ID NO : 137、143、162、166、172、303、もしくは307のいずれかに示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域2 (CDR-2) ; および／またはSEQ ID NO : 138、144、147、163、167、173、304、308のいずれかに示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域3 (CDR-3) を含む ; かつ／あるいは

V β 領域が、SEQ ID NO : 139、145、148、もしくは168のいずれかに示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域1 (CDR-1) ; SEQ ID NO : 140、149、もしくは169のいずれかに示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域2 (CDR-2) ; および／またはSEQ ID NO : 141、146、150、164、170、174、305、もしくは309のいずれかに示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域3 (CDR-3) を含む、

態様151～163のいずれかのTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0731】

165.

V α 領域が、SEQ ID NO : 136、137、および138のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含み、V β 領域が、SEQ ID NO : 139、140、および141のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む ;

V α 領域が、SEQ ID NO : 142、143、および144のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含み、V β 領域が、SEQ ID NO : 145、140、および146のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む ;

V α 領域が、SEQ ID NO : 136、137、および147のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含み、V β 領域が、SEQ ID NO : 148、149、および150のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む ;

V α 領域が、SEQ ID NO : 161、162、および163のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含み、V β 領域が、SEQ ID NO : 148、149、および164のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む ;

V α 領域が、SEQ ID NO : 165、166、および167のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含み、V β 領域が、SEQ ID NO : 168、169、および170のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む ;

V α 領域が、SEQ ID NO : 171、172、および173のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含み、V β 領域が、SEQ ID NO : 148、149、および174のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む ;

V α 領域が、SEQ ID NO : 302、303、および304のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含み、V β 領域が、SEQ ID NO : 139、140、および305のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む ;

V α 領域が、SEQ ID NO : 306、307、および308のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含み、V β 領域が、SEQ ID NO : 148、149、および309のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む、
態様151～164のいずれかのTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0732】

166.

V α 領域が、SEQ ID NO : 111、113、115、121、123、125、297、もしくは299のいずれかに示されるV α 領域アミノ酸配列内に含有される相補性決定領域1 (CDR-1)、CDR-2、およびCDR-3アミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む ; かつ／または

50

V β 領域が、SEQ ID NO：112、114、116、122、124、126、298、もしくは300のいずれかに示されるV β 領域アミノ酸配列内に含有される相補性決定領域1（CDR-1）、CDR-2、およびCDR-3アミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む、態様151～165のいずれかのTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0733】

167.

V α およびV β 領域が、SEQ ID NO：111および112のアミノ酸配列をそれぞれ含む；
V α およびV β 領域が、SEQ ID NO：113および114のアミノ酸配列をそれぞれ含む；
V α およびV β 領域が、SEQ ID NO：115および116のアミノ酸配列をそれぞれ含む；
V α およびV β 領域が、SEQ ID NO：121および122のアミノ酸配列をそれぞれ含む；
V α およびV β 領域が、SEQ ID NO：123および124のアミノ酸配列をそれぞれ含む；
V α およびV β 領域が、SEQ ID NO：125および126のアミノ酸配列をそれぞれ含む；
V α およびV β 領域が、SEQ ID NO：297および298のアミノ酸配列をそれぞれ含む；
V α およびV β 領域が、SEQ ID NO：299および300のアミノ酸配列をそれぞれ含む、
態様151～166のいずれかのTCRまたはその抗原結合フラグメント。

10

【0734】

168.

アルファ鎖が、アルファ定常（C α ）領域をさらに含む、かつ／またはベータ鎖が、ベータ定常（C β ）領域をさらに含む、態様151～167のいずれかのTCRまたはその抗原結合フラグメント。

20

【0735】

169.

C α およびC β 領域が、マウス定常領域である、態様168記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0736】

170.

C α 領域が、SEQ ID NO：262、833、1012、1014、1015、1017、1018に示されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む；かつ／あるいは

C β 領域が、SEQ ID NO：263、1013もしくは1016に示されるアミノ酸配列またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、
態様168または態様63記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

30

【0737】

171.

C α およびC β 領域が、ヒト定常領域である、態様168記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0738】

172.

C α 領域が、SEQ ID NO：212、213、215、217、218、220もしくは524のいずれかに示されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む；かつ／あるいは

40

C β 領域が、SEQ ID NO：214、216、631もしくは889のいずれかに示されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、
態様168または態様65記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0739】

173.

TCRまたはその抗原結合フラグメントが細胞において発現されたときに、1つまたは複数の修飾を含有しないTCRまたはその抗原結合フラグメントの細胞における発現とそれぞれ比較して、TCR α 鎖および β 鎖と内因性TCR α 鎖および β 鎖との間の誤対合の頻度が減少する、TCR α 鎖および β 鎖の発現が増加する、ならびに／またはTCR α 鎖および β 鎖の安

50

定性が増加するように、 α 鎖および／または β 鎖中に1つまたは複数の修飾を含む、態様151～172のいずれかのTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0740】

174.

1つまたは複数の修飾が、 $C\alpha$ 領域および／または $C\beta$ 領域における1つまたは複数のアミノ酸の置換、欠失、または挿入である、態様173記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0741】

175.

1つまたは複数の修飾が、アルファ鎖とベータ鎖との間に1つまたは複数の非天然ジスルフィド架橋を形成可能な1つまたは複数のシステイン残基を導入するための置換を含む、態様173または68記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0742】

176.

SEQ ID NO: 212、213、217、218、もしくは524に示される番号付けで48位に対応する位置またはSEQ ID NO: 215もしくは220に示される番号付けで49位に対応する位置にシステインを含む $C\alpha$ 領域；および／あるいはSEQ ID NO: 214もしくは216に示される番号付けで57位に対応する位置またはSEQ ID NO: 631もしくは889に示される番号付けで58位に対応する位置にシステインを含む $C\beta$ 領域を含む、態様151～168および171～175のいずれかのTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0743】

177.

$C\alpha$ 領域が、SEQ ID NO: 196、198、200、201、203、もしくは525のいずれかに示されるアミノ酸配列、またはベータ鎖と非天然ジスルフィド結合を形成可能な1つもしくは複数のシステイン残基を含む、それと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む；かつ／あるいは

$C\beta$ 領域が、SEQ ID NO: 197、199、632、もしくは890のいずれかに示されるアミノ酸配列またはアルファ鎖と非天然ジスルフィド結合を形成可能な1つもしくは複数のシステイン残基を含有する、それと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、態様168、171、および173～176のいずれかのTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0744】

178.

コドン最適化されたヌクレオチド配列によってコードされる、態様151～177のいずれかのTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0745】

179.

(a) アルファ鎖が、SEQ ID NO: 18、28、38、68、78、88、287、もしくは291のいずれかに示されるアミノ酸配列、それと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列；またはSEQ ID NO: 20、30、40、70、80、90、202もしくは219のいずれかに示されるヌクレオチド配列またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む；かつ／あるいは

ベータ鎖が、SEQ ID NO: 22、32、42、72、82、92、289、もしくは293のいずれかに示されるアミノ酸配列、それと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列；またはSEQ ID NO: 16、17、24、34、44、74、84、94のいずれかに示されるヌクレオチド配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む；あるいは

(b) アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO: 18および22のアミノ酸配列をそれぞれ含む；アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO: 28および32のアミノ酸配列をそれぞれ含む；アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO: 38および42のアミノ酸配列をそれぞれ含む；アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO: 68および72のアミノ酸配列をそれぞれ含む；ア

ルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：78および82のアミノ酸配列をそれぞれ含む；アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：88および92のアミノ酸配列をそれぞれ含む；アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：287および289のアミノ酸配列をそれぞれ含む；またはアルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：291および293のアミノ酸配列をそれぞれ含む、態様151～178のいずれかのTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0746】

180.

(a) アルファ鎖が、SEQ ID NO：19、29、39、69、79、89、288もしくは292のいずれかに示されるアミノ酸配列、ベータ鎖と非天然ジスルフィド結合を形成可能な1つもしくは複数のシステイン残基を含有する、それと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列；またはSEQ ID NO：10、11、21、31、41、71、81、91のいずれかに示されるヌクレオチド配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有し、ベータ鎖と非天然ジスルフィド結合を形成可能な1つもしくは複数のシステイン残基を含有するアルファ鎖をコードするヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む；かつ／あるいは

ベータ鎖が、SEQ ID NO：23、33、43、73、83、93、290、もしくは294のいずれかに示されるアミノ酸配列、アルファ鎖と非天然ジスルフィド結合を形成可能な1つもしくは複数のシステイン残基を含有する、それと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列；またはSEQ ID NO：7、8、25、35、45、75、85、95のいずれかに示されるヌクレオチド配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有し、アルファ鎖と非天然ジスルフィド結合を形成可能な1つもしくは複数のシステイン残基を含有するベータ鎖をコードするヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む；あるいは

(b) アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：19および23のアミノ酸配列をそれぞれ含む；アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：29および33のアミノ酸配列をそれぞれ含む；アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：39および43のアミノ酸配列をそれぞれ含む；アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：69および73のアミノ酸配列をそれぞれ含む；アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：79および83のアミノ酸配列をそれぞれ含む；アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：89および93のアミノ酸配列をそれぞれ含む；アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：288および290のアミノ酸配列をそれぞれ含む；アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：292および294のアミノ酸配列をそれぞれ含む、態様151～178のいずれかのTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0747】

181.

アルファおよび／またはベータ鎖が、シグナルペプチドをさらに含む、態様151～180のいずれかのTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0748】

182.

アルファ鎖が、SEQ ID NO：181、184、187、189、190、192、193、310、311のいずれかに示されるアミノ酸配列を含むシグナルペプチドを含む；かつ／または

ベータ鎖が、SEQ ID NO：182、185、186、188、191、もしくは194のいずれかに示されるアミノ酸配列を含むシグナルペプチドを含む、態様181記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0749】

183.

単離または精製または組換えされている、態様151～182のいずれかのTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0750】

184.

ヒトTCRまたはその抗原結合フラグメントである、態様151～183のいずれかのTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0751】

185.

モノクローナルである、態様151～184のいずれかのTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0752】

186.

単鎖である、態様151～185のいずれかのTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0753】

187.

2つの鎖を含む、態様151～185のいずれかのTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0754】

10

188.

抗原特異性が、少なくとも部分的にCD8非依存性である、態様151～187のいずれかのTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0755】

189.

MHC分子が、HLA-A2分子である、態様151～188のいずれかのTCRまたは抗原結合フラグメント。

【0756】

190.

態様151～189のいずれかのTCRもしくはその抗原結合フラグメント、またはそのアルファもしくはベータ鎖をコードする核酸分子。

20

【0757】

191.

アルファ鎖をコードするヌクレオチド配列および／またはベータ鎖をコードするヌクレオチド配列を含む、

アルファ鎖をコードするヌクレオチド配列が、SEQ ID NO：20の残基61～816、SEQ ID NO：30の残基58～804、SEQ ID NO：40の残基61～825、SEQ ID NO：70の残基58～807、SEQ ID NO：80の残基61～825、SEQ ID NO：90の残基67～831、SEQ ID NO：202の残基58～801、SEQ ID NO：219の残基67～813からなる群より選択される配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有する配列を含む；かつ／あるいは

30

ベータ鎖をコードするヌクレオチド配列が、SEQ ID NO：16の残基58～930、SEQ ID NO：17の残基58～936、SEQ ID NO：24の残基58～939、SEQ ID NO：34もしくは44の残基64～930、SEQ ID NO：74の残基64～936、SEQ ID NO：84の残基58～933、およびSEQ ID NO：94の残基63～930からなる群より選択される配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有する配列を含む、

態様190記載の核酸分子。

【0758】

192.

ヌクレオチド配列が、コドン最適化されている、態様190記載の核酸分子。

【0759】

40

193.

アルファ鎖をコードするヌクレオチド配列および／またはベータ鎖をコードするヌクレオチド配列を含む、

アルファ鎖をコードするヌクレオチド配列が、SEQ ID NO：10の残基67～825、SEQ ID NO：11の残基58～813、SEQ ID NO：21の残基61～825、SEQ ID NO：31の残基58～813、SEQ ID NO：41の残基61～834、SEQ ID NO：71の残基58～816、SEQ ID NO：81の残基61～834、SEQ ID NO：91の残基67～840からなる群より選択される配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有する配列を含む；かつ／あるいは

ベータ鎖をコードするヌクレオチド配列が、SEQ ID NO：7の残基58～930、SEQ ID NO：8の残基58～936、SEQ ID NO：25の残基58～939、SEQ ID NO：35、45、もしくは95の残基6

50

4～930、SEQ ID NO：85の残基58～933、SEQ ID NO：75の残基64～936からなる群より選択される配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有する配列を含む、態様190または192記載の核酸分子。

【0760】

194.

アルファ鎖をコードするヌクレオチド配列およびベータ鎖をコードするヌクレオチド配列が、リボソームスキッピングを引き起こすペプチド配列によって隔てられている、態様190～193のいずれかの核酸分子。

【0761】

195.

リボソームスキッピングを引き起こすペプチドが、P2AもしくはT2Aペプチドであり、かつ／またはSEQ ID NO：204もしくは211に示されるアミノ酸配列を含む、態様194記載の核酸分子。

【0762】

196.

SEQ ID NO：13、14、26、36、46、76、86、96のいずれかに示されるヌクレオチド配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するヌクレオチド配列を含む、態様190～195のいずれかの核酸。

【0763】

197.

合成核酸である、態様144～151および190～196のいずれかの核酸。

【0764】

198.

cDNAである、態様144～151および190～197のいずれかの核酸。

【0765】

199.

態様144～150および190～198のいずれかの核酸を含む、ベクター。

【0766】

200.

発現ベクターである、態様199記載のベクター。

【0767】

201.

ウイルスベクターである、態様199または態様200記載のベクター。

【0768】

202.

ウイルスベクターが、レトロウイルスベクターである、態様201記載のベクター。

【0769】

203.

ウイルスベクターが、レンチウイルスベクターである、態様201または態様202記載のベクター。

【0770】

204.

レンチウイルスベクターが、HIV-1に由来する、態様203記載のベクター。

【0771】

205.

態様144～150および190～198のいずれかの核酸分子または態様199～204のいずれかのベクターを含む、操作された細胞。

【0772】

206.

態様107～143および151～189のいずれかのTCRまたはその抗原結合フラグメントを含む

10

20

30

40

50

、操作された細胞。

【0773】

207.

TCRまたはその抗原結合フラグメントが、細胞とは異種である、態様205または態様206記載の操作された細胞。

【0774】

208.

細胞株である、態様205～207のいずれかの操作された細胞。

【0775】

209.

対象から得られた初代細胞である、態様205～207のいずれかの操作された細胞。

【0776】

210.

対象が、哺乳動物対象である、態様209記載の操作された細胞。

【0777】

211.

対象が、ヒトである、態様209または210記載の操作された細胞。

【0778】

212.

T細胞である、態様205～211のいずれかの操作された細胞。

【0779】

213.

T細胞が、CD8+である、態様212記載の操作された細胞。

【0780】

214.

T細胞が、CD4+である、態様212記載の操作された細胞。

【0781】

215.

T細胞受容体アルファ定常部（TRAC）遺伝子および／またはT細胞受容体ベータ定常部（TRBC）遺伝子の遺伝子破壊を含む、態様205～214のいずれかの操作された細胞。

【0782】

216.

TRBC遺伝子が、T細胞受容体ベータ定常部1（TRBC1）遺伝子またはT細胞受容体ベータ定常部2（TRBC2）遺伝子の一方または両方である、態様215記載の操作された細胞。

【0783】

217.

態様199～204のいずれかのベクターを細胞内にインビトロまたはエキスピボで導入することを含む、態様205～216のいずれかの細胞を産生するための方法。

【0784】

218.

ベクターが、ウイルスベクターであり、導入することが、形質導入によって実行される、態様217記載の方法。

【0785】

219.

細胞に1種または複数種の作用物質を導入することをさらに含み、1種または複数種の作用物質のそれぞれが、独立して、T細胞受容体アルファ定常部（TRAC）遺伝子および／またはT細胞受容体ベータ定常部（TRBC）遺伝子の遺伝子破壊を誘導することが可能である、態様217または態様218記載の方法。

【0786】

220.

10

20

30

40

50

遺伝子破壊を誘導することが可能な1種または複数種の作用物質が、標的部位と特異的に結合する、またはそれにハイブリダイズする、DNA結合タンパク質またはDNA結合核酸を含む、態様219記載の方法。

【0787】

221.

遺伝子破壊を誘導することが可能な1種または複数種の作用物質が、(a) DNA標的指向タンパク質およびヌクレアーゼを含む融合タンパク質、または(b) RNAによってガイドされるヌクレアーゼを含む、態様220記載の方法。

【0788】

222.

DNA標的指向タンパク質またはRNAによってガイドされるヌクレアーゼが、TRACおよび／またはTRBC遺伝子内の標的部位に特異的な、ジンクフィンガータンパク質(ZFP)、TALタンパク質、またはクラスター化して規則的な配置の短い回文配列核酸(CRISPR)関連ヌクレアーゼ(Cas)を含む、態様221記載の方法。

【0789】

223.

1種または複数種の作用物質が、標的部位と特異的に結合する、それを認識する、またはそれにハイブリダイズする、ジンクフィンガーヌクレアーゼ(ZFN)、TALエフェクターヌクレアーゼ(TALEN)、または／およびCRISPR-Cas9の組み合わせを含む、態様222記載の方法。

【0790】

224.

1種または複数種の作用物質のそれぞれが、少なくとも1つの標的部位と相補的な標的指向ドメインを有するガイドRNA(gRNA)を含む、態様222または態様223記載の方法。

【0791】

225.

1種または複数種の作用物質が、gRNAおよびCas9タンパク質を含むリボ核タンパク質(RNP)複合体として導入される、態様224記載の方法。

【0792】

226.

RNPが、エレクトロポレーション、パーティクルガン、リン酸カルシウムトランスフェクション、細胞圧縮または圧搾を介して導入される、態様225記載の方法。

【0793】

227.

RNPが、エレクトロポレーションを介して導入される、態様225または態様226記載の方法。

【0794】

228.

1種または複数種の作用物質が、gRNAおよび／またはCas9タンパク質をコードする1つまたは複数のポリヌクレオチドとして導入される、態様224～227のいずれかの方法。

【0795】

229.

態様205～216のいずれかの操作された細胞を含む、組成物。

【0796】

230.

操作された細胞が、CD4+および／またはCD8+ T細胞を含む、態様229記載の組成物。

【0797】

231.

操作された細胞が、CD4+およびCD8+ T細胞を含む、態様229または態様230記載の組成物。

10

20

30

40

50

【0798】

232.

態様107記載の操作されたCD8+細胞および態様214記載の操作されたCD4+細胞を含む、組成物。

【0799】

233.

TCRまたはその抗原結合フラグメントが、少なくとも部分的にCD8非依存性であるMHC分子に関連して、HPV16のペプチドエピトープと結合またはそれを認識する、態様229～232のいずれかの組成物。

【0800】

234.

CD8+細胞およびCD4+細胞が、同じTCRもしくはその抗原結合フラグメントを有するように操作されており、かつ／またはMHC分子に関連してHPV16の同じペプチドエピトープと結合もしくはそれを認識するTCRもしくはその抗原結合フラグメントを有するようにそれぞれ操作されている、態様230～233のいずれかの組成物。

【0801】

235.

薬学的に許容される賦形剤をさらに含む、態様229～234のいずれかの組成物。

【0802】

236.

HPVに関連する疾患または障害を有する対象に、態様205～216のいずれかの操作された細胞を投与することを含む、処置方法。

【0803】

237.

HPVに関連する疾患または障害を有する対象に、態様229～235のいずれかの組成物を投与することを含む、処置方法。

【0804】

238.

疾患または障害が、HPV16に関連する、態様236または態様237記載の方法。

【0805】

239.

疾患または障害が、がんである、態様236～237のいずれかの方法。

【0806】

240.

対象が、ヒトである、態様236～239のいずれかの方法。

【0807】

241.

HPVに関連する疾患または障害の処置に使用するための、態様229～235のいずれかの組成物。

【0808】

242.

HPVに関連する疾患または障害を処置するための医薬の製造のための、態様229～235のいずれかの組成物の使用。

【0809】

243.

疾患または障害が、HPV16に関連する、態様241記載の組成物または態様136記載の使用。

【0810】

244.

疾患または障害が、がんである、態様241～243のいずれかの組成物または使用。

10

20

30

40

50

【0811】

245.

対象が、ヒトである、態様241～244のいずれかの組成物または使用。

【0812】

246.

可変アルファ（V α ）領域を含むアルファ鎖および可変ベータ（V β ）領域を含むベータ鎖を含む、T細胞受容体（TCR）またはその抗原結合フラグメントであって、

V α 領域が、SEQ ID NO：691、709、726、741、759、775、787、799、815、830、845、857、869、881、895、908、925、937、951、963、975、987もしくは999のいずれかに示されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み；かつ／あるいは

V β 領域が、SEQ ID NO：700、718、735、750、768、781、793、808、824、839、851、863、875、887、901、917、931、945、957、969、981、993もしくは1008のいずれかに示されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、TCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0813】

247.

V α 領域が、アミノ酸配列AX₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄（SEQ ID NO:1185）〔配列中、X₂は、A、G、V、Q、M、またはEであり；X₃は、S、G、N、A、Y、R、またはPであり；X₄は、E、S、A、G、F、N、D、V、P、L、I、M、またはRであり；X₅は、R、N、H、T、D、G、S、P、L、Q、またはFであり；X₆は、G、H、A、S、T、または不在であり；X₇は、T、S、G、または不在であり；X₈は、Gまたは不在であり；X₉は、G、N、S、または不在であり；X₁₀は、T、G、S、D、F、Y、A、またはNであり；X₁₁は、Y、F、Q、R、またはNであり；X₁₂は、K、Q、またはDであり；X₁₃は、Y、L、T、M、F、またはVであり；X₁₄は、I、T、S、R、Y、またはVである〕を含む相補性決定領域3（CDR-3）を含む；

V α 領域が、アミノ酸配列X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀KX₁₂I（SEQ ID NO:1186）〔配列中、X₁は、AまたはVであり；X₂は、A、V、またはEであり；X₃は、S、N、T、R、またはPであり；X₄は、E、A、G、F、V、P、I、D、またはSであり；X₅は、R、H、T、A、P、S、G、またはFであり；X₆は、G、H、L、T、S、A、または不在であり；X₇は、S、T、または不在であり；X₈は、Gまたは不在であり；X₉は、G、T、または不在であり；X₁₀は、F、Y、またはNであり；X₁₂は、Y、T、またはLである〕を含む相補性決定領域3（CDR-3）を含む；

V α 領域が、アミノ酸配列AX₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉YKYI（SEQ ID NO:1187）〔配列中、X₂は、A、V、またはEであり；X₃は、S、N、またはRであり；X₄は、E、G、V、P、I、またはDであり；X₅は、R、T、P、S、G、またはFであり；X₆は、G、T、S、または不在であり；X₇は、Sまたは不在であり；X₈は、Gまたは不在であり；X₉は、Tまたは不在である〕を含む相補性決定領域3（CDR-3）を含む；

V α 領域が、アミノ酸配列AX₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄（SEQ ID NO:1188）〔配列中、X₂は、G、V、Q、またはMであり；X₃は、G、A、Y、S、N、またはRであり；X₄は、S、G、L、I、M、またはRであり；X₅は、N、D、G、S、L、Q、またはRであり；X₆は、A、S、G、または不在であり；X₇は、Gまたは不在であり；X₈は、Gまたは不在であり；X₉は、G、N、S、または不在であり；X₁₀は、S、D、Y、A、N、または不在であり；X₁₁は、Y、Q、またはRであり；X₁₂は、KまたはQであり；X₁₃は、LまたはVであり；X₁₄は、S、T、またはVである〕を含む相補性決定領域3（CDR-3）を含む；

V α 領域が、アミノ酸配列AX₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃T（SEQ ID NO：1189）〔配列中、X₂は、G、V、またはQであり；X₃は、G、Y、S、またはNであり；X₄は、S、L、またはMであり；X₅は、N、G、L、またはRであり；X₆は、A、S、G、または不在であり；X₇は、Gまたは不在であり；X₈は、Gまたは不在であり；X₉は、G、S、または不在であり；X₁₀は、S、Y、A、N、または不在であり；X₁₁は、Y、Q、またはRであり；X₁₂は、KまたはQであり；X₁₃は、LまたはVである〕を含む相補性決定領域3（CDR-3）を含む；あるいは

V α 領域が、アミノ酸配列AX₂X₃X₄X₅X₆X₇YKLS (SEQ ID NO:1190) [配列中、X₂は、GまたはVであり；X₃は、AまたはYであり；X₄は、G、S、またはRであり；X₅は、DまたはSであり；X₆は、Nまたは不在であり；X₇は、Dまたは不在である]を含む相補性決定領域3 (CDR-3)を含む、
態様246記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0814】

248.

V β 領域が、アミノ酸配列AX₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄ (SEQ ID NO:1200) [配列中、X₂は、S、V、またはIであり；X₃は、S、N、またはAであり；X₄は、R、V、S、L、P、G、I、またはAであり；X₅は、F、G、Y、L、V、R、T、またはSであり；X₆は、L、G、A、D、R、V、または不在であり；X₇は、G、D、R、S、T、または不在であり；X₈は、Sまたは不在であり；X₉は、S、H、G、V、T、D、L、または不在であり；X₁₀は、T、S、A、G、P、N、またはYであり；X₁₁は、D、Y、E、G、またはNであり；X₁₂は、T、E、G、またはKであり；X₁₃は、Q、Y、またはLであり；X₁₄は、Y、F、T、またはIである]を含む相補性決定領域3 (CDR-3)を含む；

V β 領域が、アミノ酸配列ASSX₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄ (SEQ ID NO:1201) [配列中、X₄は、R、V、S、L、G、またはAであり；X₅は、F、G、Y、L、V、T、またはSであり；X₆は、A、L、R、D、G、または不在であり；X₇は、G、D、T、または不在であり；X₈は、Sまたは不在であり；X₉は、S、H、G、T、D、L、または不在であり；X₁₀は、T、S、A、G、P、N、またはYであり；X₁₁は、D、Y、E、G、またはNであり；X₁₂は、T、E、またはGであり；X₁₃は、Q、Y、またはLであり；X₁₄は、Y、F、またはTである]を含む相補性決定領域3 (CDR-3)を含む；あるいは

V β 領域が、アミノ酸配列ASSX₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀TQY (SEQ ID NO:1202) [配列中、X₄は、R、L、またはGであり；X₅は、F、V、T、またはYであり；X₆は、L、A、または不在であり；X₇は、Gまたは不在であり；X₈は、S、G、または不在であり；X₉は、T、G、P、またはSであり；X₁₀は、DまたはEである]を含む相補性決定領域3 (CDR-3)を含む、
態様246または態様247記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0815】

249.

可変アルファ (V α) 領域を含むアルファ鎖および可変ベータ (V β) 領域を含むベータ鎖を含む、T細胞受容体 (TCR) またはその抗原結合フラグメントであって、

V α 領域が、アミノ酸配列AX₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄ (SEQ ID NO:1185) [配列中、X₂は、A、G、V、Q、M、またはEであり；X₃は、S、G、N、A、Y、R、またはPであり；X₄は、E、S、A、G、F、N、D、V、P、L、I、M、またはRであり；X₅は、R、N、H、T、D、G、S、P、L、Q、またはFであり；X₆は、G、H、A、S、T、または不在であり；X₇は、T、S、G、または不在であり；X₈は、Gまたは不在であり；X₉は、G、N、S、または不在であり；X₁₀は、T、G、S、D、F、Y、A、またはNであり；X₁₁は、Y、F、Q、R、またはNであり；X₁₂は、K、Q、またはDであり；X₁₃は、Y、L、T、M、F、またはVであり；X₁₄は、I、T、S、R、Y、またはVである]を含む相補性決定領域3 (CDR-3)を含む；

V α 領域が、アミノ酸配列X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀KX₁₂I (SEQ ID NO:1186) [配列中、X₁は、AまたはVであり；X₂は、A、V、またはEであり；X₃は、S、N、T、R、またはPであり；X₄は、E、A、G、F、V、P、I、D、またはSであり；X₅は、R、H、T、A、P、S、G、またはFであり；X₆は、G、H、L、T、S、A、または不在であり；X₇は、S、T、または不在であり；X₈は、Gまたは不在であり；X₉は、G、T、または不在であり；X₁₀は、F、Y、またはNであり；X₁₂は、Y、T、またはLである]を含む相補性決定領域3 (CDR-3)を含む；

V α 領域が、アミノ酸配列AX₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉YKYI (SEQ ID NO:1187) [配列中、X₂は、A、V、またはEであり；X₃は、S、N、またはRであり；X₄は、E、G、V、P、I、またはDであり；X₅は、R、T、P、S、G、またはFであり；X₆は、G、T、S、または不在であり；X₇は、Sまたは不在であり；X₈は、Gまたは不在であり；X₉は、Tまたは不在である]を含む相補性決定領域3 (CDR-3)を含む；

10

20

30

40

50

V α 領域が、アミノ酸配列AX₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄ (SEQ ID NO:1188) [配列中、X₂は、G、V、Q、またはMであり；X₃は、G、A、Y、S、N、またはRであり；X₄は、S、G、L、I、M、またはRであり；X₅は、N、D、G、S、L、Q、またはRであり；X₆は、A、S、G、または不在であり；X₇は、Gまたは不在であり；X₈は、Gまたは不在であり；X₉は、G、N、S、または不在であり；X₁₀は、S、D、Y、A、N、または不在であり；X₁₁は、Y、Q、またはRであり；X₁₂は、KまたはQであり；X₁₃は、LまたはVであり；X₁₄は、S、T、またはVである] を含む相補性決定領域3 (CDR-3) を含む；

V α 領域が、アミノ酸配列AX₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃T (SEQ ID NO:1189) [配列中、X₂は、G、V、またはQであり；X₃は、G、Y、S、またはNであり；X₄は、S、L、またはMであり；X₅は、N、G、L、またはRであり；X₆は、A、S、G、または不在であり；X₇は、Gまたは不在であり；X₈は、Gまたは不在であり；X₉は、G、S、または不在であり；X₁₀は、S、Y、A、N、または不在であり；X₁₁は、Y、Q、またはRであり；X₁₂は、KまたはQであり；X₁₃は、LまたはVである] を含む相補性決定領域3 (CDR-3) を含む；あるいは

V α 領域が、アミノ酸配列AX₂X₃X₄X₅X₆X₇YKLS (SEQ ID NO:1190) [配列中、X₂は、GまたはVであり；X₃は、AまたはYであり；X₄は、G、S、またはRであり；X₅は、DまたはSであり；X₆は、Nまたは不在であり；X₇は、Dまたは不在である] を含む相補性決定領域3 (CDR-3) を含む、

TCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0816】

250.

可変アルファ (V α) 領域を含むアルファ鎖および可変ベータ (V β) 領域を含むベータ鎖を含む、T細胞受容体 (TCR) またはその抗原結合フラグメントであって、

V β 領域が、アミノ酸配列AX₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄ (SEQ ID NO:1200) [配列中、X₂は、S、V、またはIであり；X₃は、S、N、またはAであり；X₄は、R、V、S、L、P、G、I、またはAであり；X₅は、F、G、Y、L、V、R、T、またはSであり；X₆は、L、G、A、D、R、V、または不在であり；X₇は、G、D、R、S、T、または不在であり；X₈は、Sまたは不在であり；X₉は、S、H、G、V、T、D、L、または不在であり；X₁₀は、T、S、A、G、P、N、またはYであり；X₁₁は、D、Y、E、G、またはNであり；X₁₂は、T、E、G、またはKであり；X₁₃は、Q、Y、またはLであり；X₁₄は、Y、F、T、またはIである] を含む相補性決定領域3 (CDR-3) を含む；

V β 領域が、アミノ酸配列ASSX₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄ (SEQ ID NO:1201) [配列中、X₄は、R、V、S、L、G、またはAであり；X₅は、F、G、Y、L、V、T、またはSであり；X₆は、A、L、R、D、G、または不在であり；X₇は、G、D、T、または不在であり；X₈は、Sまたは不在であり；X₉は、S、H、G、T、D、L、または不在であり；X₁₀は、T、S、A、G、P、N、またはYであり；X₁₁は、D、Y、E、G、またはNであり；X₁₂は、T、E、またはGであり；X₁₃は、Q、Y、またはLであり；X₁₄は、Y、F、またはTである] を含む相補性決定領域3 (CDR-3) を含む；あるいは

V β 領域が、アミノ酸配列ASSX₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀TQY (SEQ ID NO:1202) [配列中、X₄は、R、L、またはGであり；X₅は、F、V、T、またはYであり；X₆は、L、A、または不在であり；X₇は、Gまたは不在であり；X₈は、S、G、または不在であり；X₉は、T、G、P、またはSであり；X₁₀は、DまたはEである] を含む相補性決定領域3 (CDR-3) を含む、

TCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0817】

251.

可変アルファ (V α) 領域を含むアルファ鎖および可変ベータ (V β) 領域を含むベータ鎖を含む、T細胞受容体 (TCR) またはその抗原結合フラグメントであって、

V α 領域が、SEQ ID NO:694、712、729、744、762、776、788、802、818、832、846、858、870、882、896、911、926、940、952、964、976、988、1002のいずれかに示される相補性決定領域3 (CDR-3) またはそれと少なくとも60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%もしくは95%の配列同一性を示す配列を含み；かつ／あるいは

Vβ領域が、SEQ ID NO: 703、721、736、753、769、782、794、809、825、840、852、864、876、888、902、919、932、946、958、970、982、994、もしくは1010のいずれかに示される相補性決定領域3 (CDR-3) またはそれと少なくとも60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%もしくは95%の配列同一性を示す配列を含む、TCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0818】

252.

Vα領域が、

アミノ酸配列X₁X₂X₃X₄X₅X₆ (SEQ ID NO: 1191) [配列中、X₁は、N、S、D、T、またはVであり；X₂は、S、V、R、T、またはIであり；X₃は、M、F、G、S、N、A、L、V、またはPであり；X₄は、F、S、N、A、または不在であり；X₅は、D、S、Q、Y、N、V、T、またはPであり；X₆は、Y、S、R、N、G、またはTである] を含む相補性決定領域1 (CDR-1) ；および／または

アミノ酸配列X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈ (SEQ ID NO: 1192) [配列中、X₁は、I、V、L、G、N、T、Y、またはMであり；X₂は、S、V、Y、L、P、F、I、またはTであり；X₃は、S、Y、K、L、T、またはFであり；X₄は、I、G、N、A、S、または不在であり；X₅は、S、D、または不在であり；X₆は、K、G、N、S、D、T、またはEであり；X₇は、D、E、G、A、K、L、またはNであり；X₈は、K、V、D、P、N、T、L、またはMである] を含む相補性決定領域2 (CDR-2) を含む、

態様246～251のいずれか記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0819】

253.

Vβ領域が、

アミノ酸配列SX₂X₃X₄X₅ (SEQ ID NO: 1203) [配列中、X₂は、GまたはNであり；X₃は、HまたはDであり；X₄は、T、L、N、またはVであり；X₅は、A、S、Y、またはTである] を含む相補性決定領域1 (CDR-1) ；および／または

アミノ酸配列X₁X₂X₃X₄X₅X₆ (SEQ ID NO: 1204) [配列中、X₁は、FまたはYであり；X₂は、Q、Y、またはNであり；X₃は、G、N、R、またはYであり；X₄は、N、G、E、またはTであり；X₅は、S、E、A、またはGであり；X₆は、A、E、I、またはQである] を含む相補性決定領域2 (CDR-2)

を含む、態様246～252のいずれか記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0820】

254.

TCRまたはその抗原結合フラグメントが、MHC分子に関連してヒトパピローマウイルス (HPV) 16 E7のペプチドエピトープと結合またはそれを認識し、ペプチドエピトープが、E7 (11-19) YMLDLQPET (SEQ ID NO: 236) であるまたはそれを含む、態様246～8のいずれか記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0821】

255.

Vα領域が、SEQ ID NO: 694、712、729、744、762、776、788、802、818、832、846、858、870、882、896、911、926、940、952、964、976、988もしくは1002のいずれかに示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域3 (CDR-3) 、またはSEQ ID NO: 691、709、726、741、759、775、787、799、815、830、845、857、869、881、895、908、925、937、951、963、975、987もしくは999のいずれかに示されるアミノ酸配列内に含有されるCDR3を含み；かつ／あるいは

Vβ領域が、SEQ ID NO: 703、721、736、753、769、782、794、809、825、840、852、864、876、888、902、919、932、946、958、970、982、994、もしくは1010のいずれかに示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域3 (CDR-3) またはSEQ ID NO: 700、718、735、750、768、781、793、808、824、839、851、863、875、887、901、917、931、945、957、969、981、993もしくは1008のいずれかに示されるアミノ酸配列内に含有されるCDR3を含

む、
態様246～254のいずれか記載のTCRまたは抗原結合フラグメント。

【0822】

256.

V α 領域が、

SEQ ID NO：692、710、727、742、760、171、800、816、570、909、938、151、もしくは1000のいずれかに示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域1（CDR-1）；および／または

SEQ ID NO：693、711、728、743、761、172、801、817、831、833、571、910、939、152、もしくは1001のいずれかに示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域2（CDR-2）
をさらに含む、
態様246～255のいずれか記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。 10

【0823】

257.

V β 領域が、

SEQ ID NO：701、719、154、751もしくは139のいずれかに示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域1（CDR-1）；および／または

SEQ ID NO：702、720、155、752、140もしくは918のいずれかに示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域2（CDR-2）

を含む、態様246～256のいずれか記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。 20

【0824】

258.

V α 領域が、SEQ ID NO：692、693、および694のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含み、V β 領域が、SEQ ID NO：701、702および703のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む；

V α 領域が、SEQ ID NO：710、711、および712のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含み、V β 領域が、SEQ ID NO：719、720および721のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む；

V α 領域が、SEQ ID NO：727、728および729のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含み、V β 領域が、SEQ ID NO：154、155および736のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む； 30

V α 領域が、SEQ ID NO：742、743および744のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含み、V β 領域が、SEQ ID NO：751、752および753のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む；

V α 領域が、SEQ ID NO：760、761および762のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含み、V β 領域が、SEQ ID NO：719、720および769のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む；

V α 領域が、SEQ ID NO：171、172および776のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含み、V β 領域が、SEQ ID NO：154、155および782のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む； 40

V α 領域が、SEQ ID NO：742、743および788のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含み、V β 領域が、SEQ ID NO：139、140および794のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む；

V α 領域が、SEQ ID NO：800、801および802のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含み、V β 領域が、SEQ ID NO：751、752および809のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む；

V α 領域が、SEQ ID NO：816、817および818のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含み、V β 領域が、SEQ ID NO：154、155および825のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む；

V α 領域が、SEQ ID NO：816、831および832のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR- 50

2、およびCDR-3を含み、V β 領域が、SEQ ID NO：154、155および840のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む；

V α 領域が、SEQ ID NO：171、172および846のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含み、V β 領域が、SEQ ID NO：154、155および852のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む；

V α 領域が、SEQ ID NO：816、833および858のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含み、V β 領域が、SEQ ID NO：154、155および864のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む；

V α 領域が、SEQ ID NO：727、728および870のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含み、V β 領域が、SEQ ID NO：154、155および876のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む；

10

V α 領域が、SEQ ID NO：570、571および882のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含み、V β 領域が、SEQ ID NO：719、720および888のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む；

V α 領域が、SEQ ID NO：816、817および896のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含み、V β 領域が、SEQ ID NO：701、702および902のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む；

V α 領域が、SEQ ID NO：909、910および911のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含み、V β 領域が、SEQ ID NO：701、702および919のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む；

20

V α 領域が、SEQ ID NO：727、728および926のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含み、V β 領域が、SEQ ID NO：154、155および932のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む；

V α 領域が、SEQ ID NO：938、939および940のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含み、V β 領域が、SEQ ID NO：154、155および946のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む；

V α 領域が、SEQ ID NO：727、728および952のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含み、V β 領域が、SEQ ID NO：154、155および958のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む；

V α 領域が、SEQ ID NO：151、152および964のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含み、V β 領域が、SEQ ID NO：719、720および970のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む；

30

V α 領域が、SEQ ID NO：727、728および976のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含み、V β 領域が、SEQ ID NO：154、155および982のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む；

V α 領域が、SEQ ID NO：710、711および988のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含み、V β 領域が、SEQ ID NO：719、729および994のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む；または

V α 領域が、SEQ ID NO：1000、1001および1002のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含み、V β 領域が、SEQ ID NO：139、1009および1010のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む、

40

態様246～257のいずれか記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0825】

259.

V α 領域が、SEQ ID NO：691、709、726、741、759、775、787、799、815、830、845、857、869、881、895、908、925、937、951、963、975、987もしくは999のいずれかに示されるV α 領域アミノ酸配列内に含有される相補性決定領域1（CDR-1）、CDR-2、およびCDR-3アミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含み；かつ／または

V β 領域が、SEQ ID NO：700、718、735、750、768、781、793、808、824、839、851、863、875、887、901、917、931、945、957、969、981、993もしくは1008のいずれかに示さ

50

れるV β 領域アミノ酸配列内に含有される相補性決定領域1 (CDR-1)、CDR-2、およびCDR-3アミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む、
態様246～258のいずれか記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0826】

260.

V α およびV β 領域が、SEQ ID NO: 691および700のアミノ酸配列をそれぞれ含む；
V α およびV β 領域が、SEQ ID NO: 709および718のアミノ酸配列をそれぞれ含む；
V α およびV β 領域が、SEQ ID NO: 726および735のアミノ酸配列をそれぞれ含む；
V α およびV β 領域が、SEQ ID NO: 741および750のアミノ酸配列をそれぞれ含む；
V α およびV β 領域が、SEQ ID NO: 759および768のアミノ酸配列をそれぞれ含む；
V α およびV β 領域が、SEQ ID NO: 775および781のアミノ酸配列をそれぞれ含む；
V α およびV β 領域が、SEQ ID NO: 787および793のアミノ酸配列をそれぞれ含む；
V α およびV β 領域が、SEQ ID NO: 799および808のアミノ酸配列をそれぞれ含む；
V α およびV β 領域が、SEQ ID NO: 815および824のアミノ酸配列をそれぞれ含む；
V α およびV β 領域が、SEQ ID NO: 830および839のアミノ酸配列をそれぞれ含む；
V α およびV β 領域が、SEQ ID NO: 845および851のアミノ酸配列をそれぞれ含む；
V α およびV β 領域が、SEQ ID NO: 857および863のアミノ酸配列をそれぞれ含む；
V α およびV β 領域が、SEQ ID NO: 869および875のアミノ酸配列をそれぞれ含む；
V α およびV β 領域が、SEQ ID NO: 881および887のアミノ酸配列をそれぞれ含む；
V α およびV β 領域が、SEQ ID NO: 895および901のアミノ酸配列をそれぞれ含む；
V α およびV β 領域が、SEQ ID NO: 908および917のアミノ酸配列をそれぞれ含む；
V α およびV β 領域が、SEQ ID NO: 925および931のアミノ酸配列をそれぞれ含む；
V α およびV β 領域が、SEQ ID NO: 937および945のアミノ酸配列をそれぞれ含む；
V α およびV β 領域が、SEQ ID NO: 951および957のアミノ酸配列をそれぞれ含む；
V α およびV β 領域が、SEQ ID NO: 963および969のアミノ酸配列をそれぞれ含む；
V α およびV β 領域が、SEQ ID NO: 975および981のアミノ酸配列をそれぞれ含む；
V α およびV β 領域が、SEQ ID NO: 987および993のアミノ酸配列をそれぞれ含む；また

10

20

は

V α およびV β 領域が、SEQ ID NO: 999および1008のアミノ酸配列をそれぞれ含む、
態様246～259のいずれか記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

30

【0827】

261.

アルファ鎖が、アルファ定常 (C α) 領域をさらに含み、かつ／またはベータ鎖が、ベータ定常 (C β) 領域をさらに含む、態様246～260のいずれか記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0828】

262.

C α およびC β 領域が、マウス定常領域である、態様261記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0829】

263.

C α 領域が、SEQ ID NO: 262、833、1012、1014、1015、1017、1018に示されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み；かつ／あるいは

C β 領域が、SEQ ID NO: 263、1013もしくは1016に示されるアミノ酸配列またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、
態様261または態様262記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0830】

264.

C α およびC β 領域が、ヒト定常領域である、態様261記載のTCRまたはその抗原結合フラ

50

グメント。

【0831】

265.

C α 領域が、SEQ ID NO：212、213、215、217、218、220もしくは524のいずれかに示されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み；かつ／あるいは

C β 領域が、SEQ ID NO：214、216、631もしくは889のいずれかに示されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、
態様261または態様19記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0832】

266.

a) アルファ鎖が、SEQ ID NO：687、705、722、737、755、771、783、795、811、826、841、853、865、877、891、904、921、933、947、959、971、983、995のいずれかに示されるアミノ酸配列、それと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列；またはSEQ ID NO：1049、1051、1055、1057、1059、1061、1063、1065、1067、1069、1071、1073、1075、1077、1079、1081、1083、1085、1087、1089、1091のいずれかに示されるヌクレオチド配列、もしくはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含み；かつ／あるいは

ベータ鎖が、SEQ ID NO：696、714、731、746、764、777、789、804、820、835、847、859、871、883、897、913、927、941、953、965、977、989、もしくは1004のいずれかに示されるアミノ酸配列、それと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列；またはSEQ ID NO：1050、1052、1056、1058、1060、1062、1064、1066、1068、1070、1072、1074、1076、1078、1080、1082、1084、1086、1088、1090もしくは1092に示されるヌクレオチド配列、もしくはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む、
態様246～265のいずれか記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0833】

267.

アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：687および696のアミノ酸配列をそれぞれ含む；

アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：705および714のアミノ酸配列をそれぞれ含む；

アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：722および731のアミノ酸配列をそれぞれ含む；

アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：737および746のアミノ酸配列をそれぞれ含む；

アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：755および764のアミノ酸配列をそれぞれ含む；

アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：771および777のアミノ酸配列をそれぞれ含む；

アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：783および789のアミノ酸配列をそれぞれ含む；

アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：795および804のアミノ酸配列をそれぞれ含む；

アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：811および820のアミノ酸配列をそれぞれ含む；

アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：826および835のアミノ酸配列をそれぞれ含む；

アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：841および847のアミノ酸配列をそれぞれ含む；

10

20

30

40

50

アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：853および859のアミノ酸配列をそれぞれ含む
；
アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：865および871のアミノ酸配列をそれぞれ含む
；
アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：877および883のアミノ酸配列をそれぞれ含む
；
アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：891および897のアミノ酸配列をそれぞれ含む
；
アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：904および913のアミノ酸配列をそれぞれ含む
；
アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：921および927のアミノ酸配列をそれぞれ含む
；
アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：933および941のアミノ酸配列をそれぞれ含む
；
アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：947および953のアミノ酸配列をそれぞれ含む
；
アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：959および965のアミノ酸配列をそれぞれ含む
；
アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：971および977のアミノ酸配列をそれぞれ含む
；
アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：983および989のアミノ酸配列をそれぞれ含む
；または
アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：995および1004のアミノ酸配列をそれぞれ含む
、
態様246～265のいずれか記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0834】

268.

TCRまたは抗原結合フラグメントが、 α 鎖および／または β 鎖中に1つまたは複数の修飾を含むことにより、TCRまたはその抗原結合フラグメントが細胞において発現されたときに、細胞における1つまたは複数の修飾を含有しないTCRまたはその抗原結合フラグメントの発現とそれぞれ比較して、TCR α 鎖および β 鎖と内因性TCR α 鎖および β 鎖との間の誤対合の頻度が減少する、TCR α 鎖および β 鎖の発現が増加する、ならびに／またはTCR α 鎖および β 鎖の安定性が増加する、
態様246～264のいずれか記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0835】

269.

1つまたは複数の修飾が、C α 領域および／またはC β 領域における1つまたは複数のアミノ酸の置換、欠失、または挿入である、態様268記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0836】

270.

1つまたは複数の修飾が、アルファ鎖とベータ鎖との間に1つまたは複数の非天然ジスルフィド架橋を形成可能な1つまたは複数のシステイン残基を導入するための置換を含む、態様268または態様269記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0837】

271.

SEQ ID NO：212、213、217、218、もしくは524に示される番号付けで48位に対応する位置またはSEQ ID NO：215もしくは220に示される番号付けで49位に対応する位置にシステインを含むC α 領域；および／あるいはSEQ ID NO：214もしくは216に示される番号付けで57位に対応する位置またはSEQ ID NO：631もしくは889に示される番号付けで58位に対応

10

20

30

40

50

する位置にシステインを含むC β 領域を含む、態様246～16、19および23～25のいずれか記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0838】

272.

C α 領域が、SEQ ID NO：196、198、200、201、203、もしくは525のいずれかに示されるアミノ酸配列、またはベータ鎖と非天然ジスルフィド結合を形成可能な1つもしくは複数のシステイン残基を含む、それと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む；かつ／あるいは

C β 領域が、SEQ ID NO：197、199、632、もしくは890のいずれかに示されるアミノ酸配列、またはアルファ鎖と非天然ジスルフィド結合を形成可能な1つもしくは複数のシステイン残基を含有する、それと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、態様261、264、および268～271のいずれか記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

10

【0839】

273.

コドン最適化されたヌクレオチド配列によってコードされる、態様246～272のいずれか記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0840】

274.

a) アルファ鎖が、SEQ ID NO：688、706、723、738、756、772、784、796、812、827、842、854、866、878、892、905、922、934、948、960、972、984もしくは996のいずれかに示されるアミノ酸配列、それと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列；またはSEQ ID NO：1129、1131、1133、1135、1137、1139、1141、1143、1145、1147、1149、1151、1153、1155、1157、1159、1161、1163、1165、1167、1169、1171もしくは1173のいずれかに示されるヌクレオチド配列、もしくはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む；かつ／あるいは

20

ベータ鎖が、SEQ ID NO：697、715、732、747、765、778、790、805、821、836、848、860、872、884、898、914、928、942、954、966、978、990もしくは1005のいずれかに示されるアミノ酸配列、それと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列；またはSEQ ID NO：1130、1132、1134、1136、1138、1140、1142、1144、1146、1148、1150、1152、1154、1156、1158、1160、1162、1164、1166、1168、1170、1172もしくは1174に示されるヌクレオチド配列、もしくはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む、態様246～264および268～273のいずれか記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

30

【0841】

275.

アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：688および697のアミノ酸配列をそれぞれ含む；
 アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：706および715のアミノ酸配列をそれぞれ含む；
 アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：723および732のアミノ酸配列をそれぞれ含む；
 アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：738および747のアミノ酸配列をそれぞれ含む；
 アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：756および765のアミノ酸配列をそれぞれ含む；
 アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：772および778のアミノ酸配列をそれぞれ含む；
 アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：784および790のアミノ酸配列をそれぞれ含む；
 アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：796および805のアミノ酸配列をそれぞれ含む

40

50

- ；
アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：812および821のアミノ酸配列をそれぞれ含む
；
アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：827および836のアミノ酸配列をそれぞれ含む
；
アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：842および848のアミノ酸配列をそれぞれ含む
；
アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：854および860のアミノ酸配列をそれぞれ含む
；
アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：866および872のアミノ酸配列をそれぞれ含む 10
；
アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：878および884のアミノ酸配列をそれぞれ含む
；
アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：892および898のアミノ酸配列をそれぞれ含む
；
アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：905および914のアミノ酸配列をそれぞれ含む
；
アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：922および928のアミノ酸配列をそれぞれ含む
；
アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：934および942のアミノ酸配列をそれぞれ含む 20
；
アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：948および954のアミノ酸配列をそれぞれ含む
；
アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：960および966のアミノ酸配列をそれぞれ含む
；
アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：972および978のアミノ酸配列をそれぞれ含む
；
アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：984および990のアミノ酸配列をそれぞれ含む
；または
アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：996および1005のアミノ酸配列をそれぞれ含む 30
、
態様246～264および268～274のいずれか記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。
【0842】
276.
アルファおよび／またはベータ鎖が、シグナルペプチドをさらに含む、態様1～30のいずれか記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。
【0843】
277.
アルファ鎖が、SEQ ID NO：181、184、187、189、190、192、193、310、311のいずれかに示されるアミノ酸配列を含むシグナルペプチドを含み；かつ／または 40
ベータ鎖が、SEQ ID NO：182、185、186、188、191、もしくは194のいずれかに示されるアミノ酸配列を含むシグナルペプチドを含む、
態様31記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。
【0844】
278.
単離または精製または組換えされている、態様246～277のいずれか記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。
【0845】
279.
ヒトTCRまたはその抗原結合フラグメントである、態様246～279のいずれか記載のTCRま 50

たはその抗原結合フラグメント。

【0846】

280.

モノクローナルである、態様246～279のいずれか記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0847】

281.

単鎖である、態様246～280のいずれか記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0848】

282.

2つの鎖を含む、態様246～281のいずれか記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0849】

283.

抗原特異性が、少なくとも部分的にCD8非依存性である、態様246～282のいずれか記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0850】

284.

MHC分子が、HLA-A2分子である、態様254～283のいずれか記載のTCRまたは抗原結合フラグメント。

【0851】

285.

態様246～284のいずれか記載のTCRもしくはその抗原結合フラグメント、またはそのアルファもしくはベータ鎖をコードする核酸分子。

【0852】

286.

アルファ鎖をコードするヌクレオチド配列および／またはベータ鎖をコードするヌクレオチド配列を含む核酸分子であって、

アルファ鎖をコードするヌクレオチド配列が、SEQ ID NO：1049、1051、1055、1057、1059、1061、1063、1065、1067、1069、1071、1073、1075、1077、1079、1081、1083、1085、1087、1089、1091のいずれかに示される配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するヌクレオチド配列を含み；かつ／あるいは

ベータ鎖をコードするヌクレオチド配列が、SEQ ID NO：1050、1052、1056、1058、1060、1062、1064、1066、1068、1070、1072、1074、1076、1078、1080、1082、1084、1086、1088、1090もしくは1092に示される配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するヌクレオチド配列を含む、

態様285記載の核酸分子。

【0853】

287.

ヌクレオチド配列が、コドン最適化されている、態様285記載の核酸分子。

【0854】

288.

アルファ鎖をコードするヌクレオチド配列および／またはベータ鎖をコードするヌクレオチド配列を含む核酸分子であって、

アルファ鎖をコードするヌクレオチド配列が、SEQ ID NO：1129、1131、1133、1135、1137、1139、1141、1143、1145、1147、1149、1151、1153、1155、1157、1159、1161、1163、1165、1167、1169、1171もしくは1173のいずれかに示される配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するヌクレオチド配列を含み；かつ／あるいは

ベータ鎖をコードするヌクレオチド配列が、SEQ ID NO：1130、1132、1134、1136、1138、1140、1142、1144、1146、1148、1150、1152、1154、1156、1158、1160、1162、1164、1166、1168、1170、1172もしくは1174に示される配列、またはそれと少なくとも90%の

10

20

30

40

50

配列同一性を有するヌクレオチド配列を含む、
態様285または態様287記載の核酸分子。

【0855】

289.

アルファ鎖をコードするヌクレオチド配列およびベータ鎖をコードするヌクレオチド配列が、リボソームスキッピングを引き起こすペプチド配列によって隔てられている、態様285～288のいずれか記載の核酸分子。

【0856】

290.

リボソームスキッピングを引き起こすペプチドが、P2AもしくはT2Aペプチドであり、かつ／またはSEQ ID NO：204もしくは211に示されるアミノ酸配列を含む、態様289記載の核酸分子。

【0857】

291.

SEQ ID NO：448、449、450、451、452、453、454、455、456、457、458、459、460、461、462、463、464、465、466、467、468、469もしくは470のいずれかに示されるヌクレオチド配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するヌクレオチド配列を含む、態様285～290のいずれか記載の核酸。

【0858】

292.

可変アルファ（V α ）領域を含むアルファ鎖および可変ベータ（V β ）領域を含むベータ鎖を含む、T細胞受容体（TCR）またはその抗原結合フラグメントであって、

V α 領域が、SEQ ID NO：477、492、504、510、522、536、554、569、587、599、611、623、637、649、661もしくは676のいずれかに示されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み；かつ／あるいは

V β 領域が、SEQ ID NO：483、498、498、516、530、545、560、578、593、605、617、629、643、655、667もしくは685のいずれかに示されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、

TCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0859】

293.

V α 領域が、アミノ酸配列

AX₂RX₄AX₆NNDMR

〔配列中、X₂は、VまたはMであり；X₄は、PまたはDであり；X₆は、NまたはRである〕を含む相補性決定領域3（CDR-3）を含む、態様292記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0860】

294.

V β 領域が、アミノ酸配列

ASSX₄WGX₇SNQPX₁₂H

〔配列中、X₄は、L、F、またはPであり；X₇は、RまたはQであり；X₁₂は、QまたはLである〕を含む相補性決定領域3（CDR-3）を含む；あるいは

V β 領域が、アミノ酸配列

ASSX₄X₅X₆X₇X₈SGNTIY

〔配列中、X₄は、LまたはRであり；X₅は、WまたはQであり；X₆は、GまたはPであり；X₇は、RまたはSであり；X₈は、Sまたは不在である〕を含む相補性決定領域3（CDR-3）を含む、態様292または態様293記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0861】

10

20

30

40

50

295.

可変アルファ（V α ）領域を含むアルファ鎖および可変ベータ（V β ）領域を含むベータ鎖を含む、T細胞受容体（TCR）またはその抗原結合フラグメントであって、

V α 領域が、アミノ酸配列

AX₂RX₄AX₆NNDMR

〔配列中、X₂は、VまたはMであり；X₄は、PまたはDであり；X₆は、NまたはRである〕を含む相補性決定領域3（CDR-3）を含む、

TCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0862】

296.

可変アルファ（V α ）領域を含むアルファ鎖および可変ベータ（V β ）領域を含むベータ鎖を含む、T細胞受容体（TCR）またはその抗原結合フラグメントであって：

V β 領域が、アミノ酸配列

ASSX₄WGX₇SNQPX₁₂H

〔配列中、X₄は、L、F、またはPであり；X₇は、RまたはQであり；X₁₂は、QまたはLである〕を含む相補性決定領域3（CDR-3）を含む；あるいは

V β 領域が、アミノ酸配列

ASSX₄X₅X₆X₇X₈SGNTIY

〔配列中、X₄は、LまたはRであり；X₅は、WまたはQであり；X₆は、GまたはPであり；X₇は、RまたはSであり；X₈は、Sまたは不在である〕を含む相補性決定領域3（CDR-3）を含む、

TCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0863】

297.

可変アルファ（V α ）領域を含むアルファ鎖および可変ベータ（V β ）領域を含むベータ鎖を含む、T細胞受容体（TCR）またはその抗原結合フラグメントであって、

V α 領域が、SEQ ID NO：478、493、505、511、523、539、555、572、588、600、612、624、638、650、662もしくは679のいずれかに示される相補性決定領域3（CDR-3）、またはそれと少なくとも60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%もしくは95%の配列同一性を示す配列を含み；かつ／あるいは

V β 領域が、SEQ ID NO：486、499、517、531、548、563、581、594、606、618、630、644、656、670もしくは686のいずれかに示される相補性決定領域3（CDR-3）、またはそれと少なくとも60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%もしくは95%の配列同一性を示す配列を含む、

TCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0864】

298.

V α 領域が、

アミノ酸配列X₁X₂X₃X₄X₅X₆（SEQ ID NO：1191）〔配列中、X₁は、N、S、D、T、またはVであり；X₂は、S、V、R、T、またはIであり；X₃は、M、F、G、S、N、A、L、V、またはPであり；X₄は、F、S、N、A、または不在であり；X₅は、D、S、Q、Y、N、V、T、またはPであり；X₆は、Y、S、R、N、G、またはTである〕を含む相補性決定領域1（CDR-1）；および／あるいは

アミノ酸配列X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈（SEQ ID NO:1192）〔配列中、X₁は、I、V、L、G、N、T、Y、またはMであり；X₂は、S、V、Y、L、P、F、I、またはTであり；X₃は、S、Y、K、L、T、またはFであり；X₄は、I、G、N、A、S、または不在であり；X₅は、S、D、または不在であり；X₆は、K、G、N、S、D、T、またはEであり；X₇は、D、E、G、A、K、L、またはNであり；X₈は、K、V、D、P、N、T、L、またはMである〕を含む相補性決定領域2（CDR-2）を含む、態様292～297のいずれか記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0865】

10

20

30

40

50

299.

Vβ領域が、

アミノ酸配列SX₂X₃X₄X₅ (SEQ ID NO:1203) [配列中、X₂は、GまたはNであり；X₃は、HまたはDであり；X₄は、T、L、N、またはVであり；X₅は、A、S、Y、またはTである]を含む相補性決定領域1 (CDR-1)；および／あるいは

アミノ酸配列X₁X₂X₃X₄X₅X₆ (SEQ ID NO:1204) [配列中、X₁は、FまたはYであり；X₂は、Q、Y、またはNであり；X₃は、G、N、R、またはYであり；X₄は、N、G、E、またはTであり；X₅は、S、E、A、またはGであり；X₆は、A、E、I、またはQである]を含む相補性決定領域2 (CDR-2)

を含む、態様292～298のいずれか記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

10

【0866】

300.

TCRまたはその抗原結合フラグメントが、MHC分子に関連してヒトパピローマウイルス (HPV) 16 E6のペプチドエピトープと結合またはそれを認識し、ペプチドエピトープが、E6 (29-38) TIHDIILECV (SEQ ID NO:233) であるまたはそれを含む、態様292～299のいずれか記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0867】

301.

Vα領域が、SEQ ID NO:478、493、505、511、523、539、555、572、588、600、612、624、638、650、662もしくは679のいずれかに示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域3 (CDR-3)、またはSEQ ID NO:477、492、504、510、522、536、554、569、587、599、611、623、637、649、661もしくは676のいずれかに示されるアミノ酸配列内に含有されるCDR3を含み；かつ／あるいは

20

Vβ領域が、SEQ ID NO:486、499、517、531、548、563、581、594、606、618、630、644、656、670もしくは686のいずれかに示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域3 (CDR-3) またはSEQ ID NO:483、498、498、516、530、545、560、578、593、605、617、629、643、655、667もしくは685のいずれかに示されるアミノ酸配列内に含有されるCDR3を含む、

態様292～300のいずれか記載のTCRまたは抗原結合フラグメント。

【0868】

30

302.

Vα領域が、

SEQ ID NO:136、161、165、537、570、142、171もしくは677のいずれかに示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域1 (CDR-1)；および／または

SEQ ID NO:137、162、166、538、571、143、172もしくは678のいずれかに示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域2 (CDR-2)

をさらに含む、態様292～301のいずれか記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0869】

303.

Vβ領域が、

SEQ ID NO:484、148、546、561、579、168、668もしくは154のいずれかに示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域1 (CDR-1)；および／または

SEQ ID NO:485、149、547、562、580、169、669もしくは155のいずれかに示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域2 (CDR-2)

を含む、態様292～301のいずれか記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0870】

40

304.

Vα領域が、SEQ ID NO:136、137および478のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含み、Vβ領域が、SEQ ID NO:484、485および486のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む；

50

V α 領域が、SEQ ID NO：161、162および493のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含み、V β 領域が、SEQ ID NO：148、149および499のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む；

V α 領域が、SEQ ID NO：165、166および505のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含み、V β 領域が、SEQ ID NO：148、149および499のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む；

V α 領域が、SEQ ID NO：161、162および511のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含み、V β 領域が、SEQ ID NO：148、149および517のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む；

V α 領域が、SEQ ID NO：136、137および523のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含み、V β 領域が、SEQ ID NO：148、149および531のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む；

V α 領域が、SEQ ID NO：537、538、および539のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含み、V β 領域が、SEQ ID NO：546、547および548のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む；

V α 領域が、SEQ ID NO：136、137および555のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含み、V β 領域が、SEQ ID NO：561、562および563のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む；

V α 領域が、SEQ ID NO：570、571および572のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含み、V β 領域が、SEQ ID NO：579、580および581のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む；

V α 領域が、SEQ ID NO：136、137および600のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含み、V β 領域が、SEQ ID NO：148、149および594のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む；

V α 領域が、SEQ ID NO：136、137および600のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含み、V β 領域が、SEQ ID NO：148、149および606のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む；

V α 領域が、SEQ ID NO：136、137および612のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含み、V β 領域が、SEQ ID NO：148、149および618のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む；

V α 領域が、SEQ ID NO：136、137および624のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含み、V β 領域が、SEQ ID NO：168、169および630のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む；

V α 領域が、SEQ ID NO：142、143および638のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含み、V β 領域が、SEQ ID NO：561、562および644のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む；

V α 領域が、SEQ ID NO：171、172および650のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含み、V β 領域が、SEQ ID NO：148、149および656のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む；

V α 領域が、SEQ ID NO：136、137および662のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含み、V β 領域が、SEQ ID NO：668、669および670のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む；または

V α 領域が、SEQ ID NO：677、678および679のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含み、V β 領域が、SEQ ID NO：154、155および686のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む、

態様292～303のいずれか記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0871】

305.

V α 領域が、SEQ ID NO：477、492、504、510、522、536、554、569、587、599、611、623、637、649、661もしくは676のいずれかに示されるV α 領域アミノ酸配列内に含有され

る相補性決定領域1 (CDR-1)、CDR-2、およびCDR-3アミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含み；かつ／あるいは

Vβ領域が、SEQ ID NO: 483、498、498、516、530、545、560、578、593、605、617、629、643、655、667もしくは685のいずれかに示されるVβ領域アミノ酸配列内に含有される相補性決定領域1 (CDR-1)、CDR-2、およびCDR-3アミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-1、CDR-2、およびCDR-3を含む、

態様292～304のいずれか記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0872】

306.

VαおよびVβ領域が、SEQ ID NO: 477および403のアミノ酸配列をそれぞれ含む；

10

VαおよびVβ領域が、SEQ ID NO: 492および498のアミノ酸配列をそれぞれ含む；

VαおよびVβ領域が、SEQ ID NO: 504および498のアミノ酸配列をそれぞれ含む；

VαおよびVβ領域が、SEQ ID NO: 510および516のアミノ酸配列をそれぞれ含む；

VαおよびVβ領域が、SEQ ID NO: 522および530のアミノ酸配列をそれぞれ含む；

VαおよびVβ領域が、SEQ ID NO: 536および545のアミノ酸配列をそれぞれ含む；

VαおよびVβ領域が、SEQ ID NO: 554および560のアミノ酸配列をそれぞれ含む；

VαおよびVβ領域が、SEQ ID NO: 569および578のアミノ酸配列をそれぞれ含む；

VαおよびVβ領域が、SEQ ID NO: 587および593のアミノ酸配列をそれぞれ含む；

VαおよびVβ領域が、SEQ ID NO: 599および605のアミノ酸配列をそれぞれ含む；

VαおよびVβ領域が、SEQ ID NO: 611および617のアミノ酸配列をそれぞれ含む；

20

VαおよびVβ領域が、SEQ ID NO: 623および629のアミノ酸配列をそれぞれ含む；

VαおよびVβ領域が、SEQ ID NO: 637および643のアミノ酸配列をそれぞれ含む；

VαおよびVβ領域が、SEQ ID NO: 649および655のアミノ酸配列をそれぞれ含む；

VαおよびVβ領域が、SEQ ID NO: 661および667のアミノ酸配列をそれぞれ含む；また

は

VαおよびVβ領域が、SEQ ID NO: 676および685のアミノ酸配列をそれぞれ含む、

態様292～305のいずれか記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0873】

307.

アルファ鎖が、アルファ定常 (Cα) 領域をさらに含み、かつ／またはベータ鎖が、ベータ定常 (Cβ) 領域をさらに含む、態様292～306のいずれか記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

30

【0874】

308.

CαおよびCβ領域が、マウス定常領域である、態様307記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0875】

309.

Cα領域が、SEQ ID NO: 262、833、1012、1014、1015、1017、1018に示されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み；かつ／あるいは

40

Cβ領域が、SEQ ID NO: 263、1013もしくは1016に示されるアミノ酸配列またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、

態様307または態様308記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0876】

310.

CαおよびCβ領域が、ヒト定常領域である、態様307記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0877】

311.

50

C α 領域が、SEQ ID NO：212、213、215、217、218、220もしくは524のいずれかに示されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み；かつ／あるいは

C β 領域が、SEQ ID NO：214、216、631もしくは889のいずれかに示されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、
態様307または態様310記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0878】

312.

a) アルファ鎖が、SEQ ID NO：473、488、500、506、518、532、550、565、583、595、607、619、633、645、657もしくは672のいずれかに示されるアミノ酸配列、それと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列；またはSEQ ID NO：389、430、1019、1021、1023、1025、1027、1029、1031、1033、1035、1037、1039、1041、1043もしくは1045のいずれかに示されるヌクレオチド配列、もしくはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含み；かつ／あるいは

ベータ鎖が、SEQ ID NO：479、494、494、512、526、541、556、574、589、601、613、625、639、651、663もしくは681のいずれかに示されるアミノ酸配列、それと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列；またはSEQ ID NO：390、431、1020、1022、1024、1026、1028、1030、1032、1034 1036、1038、1040、1042、1044もしくは1046に示されるヌクレオチド配列、もしくはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む、
態様292～311のいずれか記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0879】

313.

アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：473および479のアミノ酸配列をそれぞれ含む

；

アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：488および494のアミノ酸配列をそれぞれ含む

；

アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：500および494のアミノ酸配列をそれぞれ含む

；

アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：506および512のアミノ酸配列をそれぞれ含む

；

アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：518および526のアミノ酸配列をそれぞれ含む

；

アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：532および541のアミノ酸配列をそれぞれ含む

；

アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：550および556のアミノ酸配列をそれぞれ含む

；

アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：565および574のアミノ酸配列をそれぞれ含む

；

アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：583および589のアミノ酸配列をそれぞれ含む

；

アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：595および601のアミノ酸配列をそれぞれ含む

；

アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：607および613のアミノ酸配列をそれぞれ含む

；

アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：619および625のアミノ酸配列をそれぞれ含む

；

アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：633および639のアミノ酸配列をそれぞれ含む

；

アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：645および651のアミノ酸配列をそれぞれ含む

10

20

30

40

50

；

アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：657および663のアミノ酸配列をそれぞれ含む；または

アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：672および681のアミノ酸配列をそれぞれ含む、
態様292～312のいずれか記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0880】

314.

TCRまたは抗原結合フラグメントが、 α 鎖および／または β 鎖中に1つまたは複数の修飾を含むことにより、TCRまたはその抗原結合フラグメントが細胞において発現されたときに、細胞における1つまたは複数の修飾を含有しないTCRまたはその抗原結合フラグメントの発現とそれぞれ比較して、TCR α 鎖および β 鎖と内因性TCR α 鎖および β 鎖との間の誤対合の頻度が減少する、TCR α 鎖および β 鎖の発現が増加する、ならびに／またはTCR α 鎖および β 鎖の安定性が増加する、態様292～313のいずれか記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

10

【0881】

315.

1つまたは複数の修飾が、C α 領域および／またはC β 領域における1つまたは複数のアミノ酸の置換、欠失、または挿入である、態様314記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

20

【0882】

316.

1つまたは複数の修飾が、アルファ鎖とベータ鎖との間に1つまたは複数の非天然ジスルフィド架橋を形成可能な1つまたは複数のシステイン残基を導入するための置換を含む、態様314または態様315記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0883】

317.

SEQ ID NO：212、213、217、218、もしくは524に示される番号付けで48位に対応する位置またはSEQ ID NO：215もしくは220に示される番号付けで49位に対応する位置にシステインを含むC α 領域；および／あるいはSEQ ID NO：214もしくは216に示される番号付けで57位に対応する位置またはSEQ ID NO：631もしくは889に示される番号付けで58位に対応する位置にシステインを含むC β 領域を含む、態様292～307、310および314～316のいずれか記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

30

【0884】

318.

C α 領域が、SEQ ID NO：196、198、200、201、203、もしくは525のいずれかに示されるアミノ酸配列、またはベータ鎖と非天然ジスルフィド結合を形成可能な1つもしくは複数のシステイン残基を含む、それと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む；かつ／あるいは

C β 領域が、SEQ ID NO：197、199、632、もしくは890のいずれかに示されるアミノ酸配列またはアルファ鎖と非天然ジスルフィド結合を形成可能な1つもしくは複数のシステイン残基を含有する、それと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、態様307、310、および314～317のいずれか記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

40

【0885】

319.

コドン最適化されたヌクレオチド配列によってコードされる、態様292～318のいずれか記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0886】

320.

a) アルファ鎖が、SEQ ID NO：474、489、501、507、519、533、551、566、584、596、

50

608、620、634、646、658もしくは673のいずれかに示されるアミノ酸配列、それと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列；またはSEQ ID NO：1097、1099、1101、1103、1105、1107、1109、1111、1113、1115、1117、1119、1121、1123、1125もしくは1127のいずれかに示されるヌクレオチド配列、もしくはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含み；および／あるいは

ベータ鎖が、SEQ ID NO：480、495、495、513、527、542、557、575、590、602、614、626、640、652、664もしくは682のいずれかに示されるアミノ酸配列、それと少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列；またはSEQ ID NO：1098、1100、1102、1104、1106、1108、1110、1112、1114、1116、1118、1120、1122、1124、1126もしくは1128に示されるヌクレオチド配列、もしくはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む、

10

態様292～307、310、および314～319のいずれか記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0887】

321.

アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：474および482のアミノ酸配列をそれぞれ含む；

アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：489および497のアミノ酸配列をそれぞれ含む；

アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：501および497のアミノ酸配列をそれぞれ含む；

20

アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：507および515のアミノ酸配列をそれぞれ含む；

アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：519および529のアミノ酸配列をそれぞれ含む；

アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：533および544のアミノ酸配列をそれぞれ含む；

アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：551および559のアミノ酸配列をそれぞれ含む；

アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：566および577のアミノ酸配列をそれぞれ含む；

30

アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：584および592のアミノ酸配列をそれぞれ含む；

アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：596および604のアミノ酸配列をそれぞれ含む；

アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：608および616のアミノ酸配列をそれぞれ含む；

アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：620および628のアミノ酸配列をそれぞれ含む；

アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：634および642のアミノ酸配列をそれぞれ含む；

40

アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：646および654のアミノ酸配列をそれぞれ含む；

アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：658および666のアミノ酸配列をそれぞれ含む；または

アルファおよびベータ鎖が、SEQ ID NO：673および684のアミノ酸配列をそれぞれ含む、態様292～307、310、および314～320のいずれか記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0888】

50

322.

アルファおよび／またはベータ鎖が、シグナルペプチドをさらに含む、態様292～321のいずれか記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0889】

323.

アルファ鎖が、SEQ ID NO：181、184、187、189、190、192、193、310、311のいずれかに示されるアミノ酸配列を含むシグナルペプチドを含み；かつ／または

ベータ鎖が、SEQ ID NO：182、185、186、188、191、もしくは194のいずれかに示されるアミノ酸配列を含むシグナルペプチドを含む、

態様322記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

10

【0890】

324.

単離または精製または組換えされている、態様292～323のいずれか記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0891】

325.

ヒトTCRまたはその抗原結合フラグメントである、態様292～324のいずれか記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0892】

326.

モノクローナルである、態様292～325のいずれか記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

20

【0893】

327.

単鎖である、態様292～326のいずれか記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0894】

328.

2つの鎖を含む、態様292～327のいずれか記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

【0895】

329.

抗原特異性が、少なくとも部分的にCD8非依存性である、態様292～328のいずれか記載のTCRまたはその抗原結合フラグメント。

30

【0896】

330.

MHC分子が、HLA-A2分子である、態様292～329のいずれか記載のTCRまたは抗原結合フラグメント。

【0897】

331.

態様292～330のいずれか記載のTCRもしくはその抗原結合フラグメント、またはそのアルファもしくはベータ鎖をコードする核酸分子。

40

【0898】

332.

アルファ鎖をコードするヌクレオチド配列および／またはベータ鎖をコードするヌクレオチド配列を含む核酸分子であって、

アルファ鎖をコードするヌクレオチド配列が、SEQ ID NO：389、430、1019、1021、1023、1025、1027、1029、1031、1033、1035、1037、1039、1041、1043もしくは1045のいずれかに示される配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するヌクレオチド配列を含み；かつ／あるいは

ベータ鎖をコードするヌクレオチド配列が、SEQ ID NO：390、431、1020、1022、1024、1026、1028、1030、1032、1034 1036、1038、1040、1042、1044もしくは1046に示され

50

る配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するヌクレオチド配列を含む、態様331記載の核酸分子。

【0899】

333.

ヌクレオチド配列が、コドン最適化されている、態様331記載の核酸分子。

【0900】

334.

アルファ鎖をコードするヌクレオチド配列および／またはベータ鎖をコードするヌクレオチド配列を含む核酸分子であって、

アルファ鎖をコードするヌクレオチド配列が、SEQ ID NO: 1097、1099、1101、1103、1105、1107、1109、1111、1113、1115、1117、1119、1121、1123、1125もしくは1127のいずれかに示される配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するヌクレオチド配列を含む；かつ／または

ベータ鎖をコードするヌクレオチド配列が、SEQ ID NO: 1098、1100、1102、1104、1106、1108、1110、1112、1114、1116、1118、1120、1122、1124、1126もしくは1128に示される配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するヌクレオチド配列を含む、態様331または態様332記載の核酸分子。

【0901】

335.

アルファ鎖をコードするヌクレオチド配列およびベータ鎖をコードするヌクレオチド配列が、リボソームスキッピングを引き起こすペプチド配列によって隔てられている、態様331～334のいずれか記載の核酸分子。

【0902】

336.

リボソームスキッピングを引き起こすペプチドが、P2AもしくはT2Aペプチドであり、かつ／またはSEQ ID NO: 204もしくは211に示されるアミノ酸配列を含む、態様335記載の核酸分子。

【0903】

337.

SEQ ID NO: 432、433、434、435、436、437、438、439、440、441、442、443、444、445、446もしくは447のいずれかに示されるヌクレオチド配列、またはそれと少なくとも90%の配列同一性を有するヌクレオチド配列を含む、態様331～336のいずれか記載の核酸。

【0904】

338.

合成核酸である、態様285～291および331～337のいずれか記載の核酸。

【0905】

339.

cDNAである、態様285～291および331～338のいずれか記載の核酸。

【0906】

340.

態様285～291および331～339のいずれか記載の核酸を含むベクター。

【0907】

341.

発現ベクターである、態様340記載のベクター。

【0908】

342.

ウイルスベクターである、態様340または態様341記載のベクター。

【0909】

343.

ウイルスベクターが、レトロウイルスベクターである、態様342記載のベクター。

10

20

30

40

50

【0910】

344.

ウイルスベクターが、レンチウイルスベクターである、態様342または態様343記載のベクター。

【0911】

345.

レンチウイルスベクターが、HIV-1由来である、態様344記載のベクター。

【0912】

346. 態様40～46および86～94のいずれか記載の核酸分子または態様340～345のいずれか記載のベクターを含む、操作された細胞。

10

【0913】

347.

態様246～384および292～330のいずれか記載のTCRまたはその抗原結合フラグメントを含む、操作された細胞。

【0914】

348.

TCRまたはその抗原結合フラグメントが、細胞とは異種である、態様346または態様347記載の操作された細胞。

【0915】

349.

細胞株である、態様346～348のいずれか記載の操作された細胞。

20

【0916】

350.

対象から得られた初代細胞である、態様346～349のいずれか記載の操作された細胞。

【0917】

351.

対象が、哺乳動物対象である、態様350記載の操作された細胞。

【0918】

352.

対象が、ヒトである、態様350または態様351記載の操作された細胞。

30

【0919】

353.

T細胞である、態様346～352のいずれか記載の操作された細胞。

【0920】

354.

T細胞が、CD8+である、態様353記載の操作された細胞。

【0921】

355.

T細胞が、CD4+である、態様353記載の操作された細胞。

【0922】

356.

T細胞受容体アルファ定常部（TRAC）遺伝子および／またはT細胞受容体ベータ定常部（TRBC）遺伝子の遺伝子破壊を含む、態様346～355のいずれか記載の操作された細胞。

【0923】

357.

TRBC遺伝子が、T細胞受容体ベータ定常部1（TRBC1）またはT細胞受容体ベータ定常部2（TRBC2）遺伝子の一方または両方である、態様356記載の操作された細胞。

【0924】

358.

態様93～98のいずれか記載のベクターを細胞内にインビトロまたはエキスピボで導入す

50

ることを含む、態様346～357のいずれか記載の細胞を産生するための方法。

【0925】

359.

ベクターが、ウイルスベクターであり、導入することが、形質導入によって実行される、態様358記載の方法。

【0926】

360.

細胞に1種または複数種の作用物質を導入することをさらに含む方法であって、1種または複数種の作用物質のそれぞれが、独立して、T細胞受容体アルファ定常部（TRAC）遺伝子および／またはT細胞受容体ベータ定常部（TRBC）遺伝子の遺伝子破壊を誘導することが可能である、態様358または態様359記載の方法。

10

【0927】

361.

遺伝子破壊を誘導することが可能な1種または複数種の作用物質が、標的部位と特異的に結合する、またはそれにハイブリダイズする、DNA結合タンパク質またはDNA結合核酸を含む、態様360記載の方法。

【0928】

362.

遺伝子破壊を誘導することが可能な1種または複数種の作用物質が、（a）DNA標的指向タンパク質およびヌクレアーゼを含む融合タンパク質または（b）RNAによってガイドされるヌクレアーゼを含む、態様361記載の方法。

20

【0929】

363.

DNA標的指向タンパク質またはRNAによってガイドされるヌクレアーゼが、TRACおよび／またはTRBC遺伝子内の標的部位に特異的な、ジンクフィンガータンパク質（ZFP）、TALタンパク質、またはクラスター化して規則的な配置の短い回文配列核酸（CRISPR）関連ヌクレアーゼ（Cas）を含む、態様362記載の方法。

【0930】

364.

1種または複数種の作用物質が、標的部位と特異的に結合する、それを認識する、またはそれにハイブリダイズする、ジンクフィンガーヌクレアーゼ（ZFN）、TALエフェクターヌクレアーゼ（TALEN）、または／およびCRISPR-Cas9の組み合わせを含む、態様363記載の方法。

30

【0931】

365.

1種または複数種の作用物質のそれぞれが、少なくとも1つの標的部位と相補的な標的指向ドメインを有するガイドRNA（gRNA）を含む、態様363または態様364記載の方法。

【0932】

366.

1種または複数種の作用物質が、gRNAおよびCas9タンパク質を含むリボ核タンパク質（RNP）複合体として導入される、態様365記載の方法。

40

【0933】

367.

RNPが、エレクトロポレーション、パーティクルガン、リン酸カルシウムトランスフェクション、細胞圧縮または圧搾を介して導入される、態様366記載の方法。

【0934】

368.

RNPが、エレクトロポレーションを介して導入される、態様366または態様367記載の方法。

【0935】

50

369.

1種または複数種の作用物質が、gRNAおよび／またはCas9タンパク質をコードする1つまたは複数のポリヌクレオチドとして導入される、態様365～368のいずれか記載の方法。

【0936】

370.

態様346～357のいずれか記載の操作された細胞を含む、組成物。

【0937】

371.

操作された細胞が、CD4+および／またはCD8+ T細胞を含む、態様370記載の組成物。

【0938】

10

372.

操作された細胞が、CD4+およびCD8+ T細胞を含む、態様370または態様371記載の組成物。

【0939】

373.

態様354記載の操作CD8+ 細胞および態様355記載の操作CD4+ 細胞を含む組成物。

【0940】

374.

TCRまたはその抗原結合フラグメントが、少なくとも部分的にCD8非依存性であるMHC分子に関連して、HPV16のペプチドエペトープと結合またはそれを認識する、態様370～373のいずれか記載の組成物。

20

【0941】

375.

CD8+細胞およびCD4+細胞が、同じTCRもしくはその抗原結合フラグメントを有するように操作されており、かつ／またはそれぞれMHC分子に関連してHPV16の同じペプチドエペトープと結合もしくはそれを認識するTCRもしくはその抗原結合フラグメントを有するようにそれぞれ操作されている、態様371～374のいずれか記載の組成物。

【0942】

376.

薬学的に許容される賦形剤をさらに含む、態様370～375のいずれか記載の組成物。

30

【0943】

377.

HPVに関連する疾患または障害を有する対象に、態様346～357のいずれか記載の操作された細胞を投与することを含む、処置方法。

【0944】

378.

HPVに関連する疾患または障害を有する対象に、態様370～376のいずれか記載の組成物を投与することを含む、処置方法。

【0945】

379.

40

疾患または障害が、HPV16に関連する、態様377または態様378記載の方法。

【0946】

380.

疾患または障害が、がんである、態様377～379のいずれか記載の方法。

【0947】

381.

対象が、ヒトである、態様377～380のいずれか記載の方法。

【0948】

382.

HPVに関連する疾患または障害の処置に使用するための、態様370～376のいずれか記載

50

の組成物。

【0949】

383.

HPVに関連する疾患または障害を処置するための医薬の製造のための、態様370～376のいずれか記載の組成物の使用。

【0950】

384.

疾患または障害が、HPV16に関連する、態様382記載の組成物または態様383記載の使用。

【0951】

385.

疾患または障害が、がんである、態様382～384のいずれか記載の組成物または使用。

【0952】

386.

対象が、ヒトである、態様382～385のいずれか記載の組成物または使用。

【実施例】

【0953】

IX. 実施例

以下の実施例は、例証を目的としてのみ含まれ、本発明の範囲を限定する意図はない。

【0954】

実施例1: 正常ドナーからのHPV-16 E6およびE7エピトープ特異的T細胞受容体のスクリーニングおよび選択

一般に、Ho et al., J. Immunol. Methods, 310:1-2, 40-52によって記載されている通りの、表示した修飾による自己樹状細胞およびT細胞を使用した例示的な自己スクリーニングプロセスを実施して、MHC-I分子上に提示されるヒトパピローマウイルス16(HPV16) E6およびE7タンパク質のペプチドエピトープに特異的に結合する抗原特異的T細胞を作製した。クローンT細胞株を作製し、この方法によってクローニングしたそれらのTCR配列をクローニングした。

【0955】

1A. ヒトHPV特異的T細胞およびTCRの作製およびクローニング

簡潔に述べると、正常なヒトHLA-A02:01ドナーから得られる末梢血単核細胞(PBMC)試料の付着画分から、GM-CSFおよびIL-4の存在下で2日間にわたり培養し、続いて、3日目から炎症誘発性サイトカインの存在下でインキュベーションを開始して成熟樹状細胞を生産することによって、樹状細胞を誘導した。4日目に、得られた成熟樹状細胞を採取し、洗浄し、HPV-16 E6またはE7由来ペプチド、例えば、ペプチドエピトープE6(29-38)、E7(11-19)、およびE7(86-93)を含む表13に示されるもののいくつかでパルスした。

【0956】

(表13) HPV-16エピトープ

エピトープの詳細	エピトープ名	SEQ ID NO.
KLPQLCTEL	E6(18-26)	232
TIHDIILECV	E6(29-38)	233
FAFRDLCIV	E6(52-60)	234
TLGIVCPI	E7(86-93)	235
YMLDLQPET	E7(11-19)	236
GTLGIVCPI	E7(85-93)	237
LLMGTLGIV	E7(82-90)	238
TLHEYMLDL	E7(7-15)	239

【0957】

5日目に、正常ヒトドナー由来の自己CD8⁺T細胞を、ペプチドパルスされた樹状細胞とインキュベートした。

【0958】

8日目に、抗原特異的T細胞を含有する培養物について、培養物中のIFN γ を指標として測定した。反応性共培養物からの細胞を選択し、ペプチドパルスされた樹状細胞で2回または3回再刺激して、特異的T細胞を濃縮した。反復刺激の後、ペプチド負荷された自己MHC四量体について染色陽性の細胞の集団をフローサイトメトリーによって同定した。クローン株を、基本的にHo et al. 2006によって記載されている通り、細胞選別および/または限界希釈クローニングによって作製した。

【0959】

クローンを、関連するペプチド、例えばE6(29-38)、E7(11-19)またはE7(86-93)でパルスされた、ペプチドパルスT2細胞(抗原輸送に関連するトランスポーター(TAP)を欠損しているがMHC-Iを発現し、したがって、細胞上に負荷されたペプチドを提示することができる細胞)と培養した。非HPV由来(陰性対照)ペプチドを負荷した細胞との共培養から生じるものと比較した培養物中のIFN γ のレベルを、ペプチド-MHCについてのT細胞特異性および機能的活性の指標として測定した。フローサイトメトリーに基づく染色を使用して、クローン細胞株が、ペプチド特異的に、標識ペプチド-MHC(HLA-A02:01)四量体(HLA-A2/E6(29-38)、HLA-A2/E7(11-19)またはHLA-A2/E7(86-93)のいずれか)に結合する能力を評価した；四量体は、陰性対照としての役割を果たす無関係のペプチドを含有する。

【0960】

表14は、このプロセスを介して作製したクローンT細胞株によって発現されるTCRアルファおよびベータ鎖に対応する配列識別子を列挙する。

【0961】

標的細胞を抗原特異的に溶解するクローン株の能力を、ペプチドパルスされたT2細胞および/または抗原を発現するがん細胞株の細胞を使用して評価した。

【0962】

例示的なアッセイでは、TCRを発現するモノクローナル細胞株を、CaSki標的細胞(ATCC No. CRL-1550、およそ600コピーの組み込まれたHPV16を含有する)と様々なエフェクター：標的(E:T)比でインキュベートした。標的細胞中のカスパーゼを測定し、T細胞とのインキュベーションの開始後の様々な時点でカスパーゼ陽性であるそのような細胞のパーセンテージを、50時間を超えて評価することによって、溶菌活性を評価した。陰性対照は、T細胞とSiHa細胞(ATCC No. HTB-35、およそ1または2コピー以下の組み込まれたHPV16ゲノムを有する、内因性標的抗原について本質的に陰性)のインキュベーションおよびT細胞クローンとインキュベートしなかったCaski細胞を含んだ。2つの例示的なクローンT細胞株の結果を図1に示す。示す通り、モノクローナルT細胞株は、HLA-A02:01に関連して対象HPV16由来ペプチドを提示する細胞に対して溶菌活性を示すことが観察された。多数のCD8+クローンを作製し、このプロセスによって抗原特異的結合および機能性を示すことを確認した。

【0963】

CD8共受容体非依存的にペプチドエピトープに特異的に結合するクローン株のT細胞の能力を、T細胞上のCD8共受容体と会合できなくさせる、そのCD8結合部位にD227K突然変異を含有する突然変異体MHCクラスI四量体を使用して評価した。Kerry et al. J Immunol (2003) 171:4493-4503; Kerry et al. Immunology (2005) 114: 44-52を参照のこと。表14は、この方法によって作製した例示的なクローン細胞株によって発現される例示的なTCRを列挙する。これらの細胞株の各々は、この研究において、対照と比較した四量体染色によって示される通り、表示のペプチド-MHC複合体に抗原特異的に結合することが観察された。追加的に、表示のクローン株は、突然変異体(CD8と相互作用しない)四量体に関連して、関連するペプチドに特異的に結合することが観察されたが、このことは、これらのクローン株によって発現されるTCRが、CD8非依存的に同族抗原に特異的に結合する能力を示している。

【0964】

1B. クローン細胞株によって発現されるTCRのクローニング

上記の通り作製したクローン株由来のTCRのポリペプチド鎖をコードする配列を有するポリヌクレオチドをT細胞株から増幅させて、cDNA端の5'端の急速増幅(RACE)を使用して配列決定した。表14は、それぞれこのプロセスによって作製した複数のTCRについてのアルファおよびベータ鎖ヌクレオチドおよびアミノ酸配列の配列識別子(SEQ ID NO)を提供する。表14はまた、リボソームスキップP2A配列(SEQ ID NO:204に示されるP2Aリンカー、SEQ ID NO:4、5、6、207~210のいずれかに示されるヌクレオチドの配列によってコードされ得る)、「ベータ-P2A-アルファ」と指定される)によって隔てられたそれぞれのTCRごとのベータおよびアルファ鎖配列を含有する例示的な完全長コードアミノ酸配列に対応するSEQ ID NOを列挙する。多数のTCRごとのそのような完全長配列をコードするヌクレオチド配列を、下記の通り、宿主細胞、例えば初代ヒト細胞、例えばT細胞への移入のためにベクターに挿入した。ヌクレオチド配列の翻訳およびTCR鎖を隔てているP2A配列の自己切断後、TCRの組換えアルファおよびベータ鎖を、宿主細胞、例えば初代T細胞において外因性発現させた。表14はまた、クローン化TCRごとの特異的VアルファおよびVベータ使用を列挙する。

【0965】

(表14) HPV特異的TCRのアミノ酸およびヌクレオチド配列

TCR	エピトープ	クローン株による突然変異体(非CD8結合)MHC四量体と複合体化されたペプチドへの結合	Vアルファ使用量	Vベータ使用量	SEQ ID NO.				
					完全長ベータ-P2A-アルファ	アルファ		ベータ	
						aa	nt	aa	nt
TCR 3	E6(29-38)	あり	TRAV14/DV4*02	TRBV7-8*01	223	20	18	24	22
TCR 4	E6(29-38)	あり	TRAV26-2*01	TRBV7-9*03	224	30	28	34	32
TCR 5	E6(29-38)	なし	TRAV14/DV4*02	TRBV28*01	225	40	38	44	42
TCR 7	E7(11-19)	なし	TRAV10*01	TRBV2*01	227	60	58	64	62
TCR 8	E6(29-38)	なし	TRAV21*02	TRBV28*01	228	70	68	74	72
TCR 9	E6(29-38)	あり	TRAV14/DV4*01	TRBV6-2*01	229	80	78	84	82
TCR 10	E6(29-38)	あり	TRAV12-1*01	TRBV28*01	230	90	88	94	92
TCR 11	E7(86-93)	なし	TRAV26-2*01	TRBV29-1*01	231	100	98	104	102
TCR 12	E7(11-19)	あり		TRBV2*01	340	183	283	108	52, 285
TCR 13	E6(29-38)	あり	TRAV8-2	TRBV10-3	341	202	287	17	289
TCR 14	E6(29-38)		TRAV24	TRBV28	342	219	291	16	293

【0966】

1C. コドン最適化、修飾およびレンチウイルス発現

上記の通り作製したTCRをコードするヌクレオチド配列を、コドン最適化によっておよび/または突然変異によって修飾し、TCR定常ドメイン間の界面で非天然ジスルフィド結合の形成を促進して、TCRの対合および安定性を増加させた。C α 領域中の残基48でThrからCysへ、かつ、C β 領域中の残基57でSerからCysへTCR鎖を修飾することによって、非天然ジスルフィド結合を促進した(Kuball et al. (2007) Blood, 109:2331-2338を参照のこと)。修飾バージョンTCRごとの得られた修飾されたヌクレオチド配列および対応するコードされたアミノ酸配列の対応するSEQ ID NOを表15に示す。

【0967】

上記の通り修飾された個々のTCRについて、P2Aポリペプチドをコードする配列によって隔てられたクローン化TCRのベータ鎖およびアルファ鎖をそれぞれコードする修飾されたヌクレオチド配列を含有した構築物を作製して、レンチウイルスベクターに挿入し、これを使用して、T細胞株および初代T細胞を標準的な方法を使用して形質導入し、コードされたTCR鎖を発現させた。

【0968】

(表15) コドン最適化されたシステイン修飾バージョンTCR

TCR	エピトープ	TCRの修飾バージョンのSEQ ID NO.				
		完全長	アルファ		ベータ	
		nt	nt	aa	nt	aa
TCR 3	E6(29-38)	26	21	19	25	23
TCR 4	E6(29-38)	36	31	29	35	33
TCR 5	E6(29-38)	46	41	39	45	43
TCR 6	E7(11-19)	56	51	49	54	53, 286
TCR 7	E7(11-19)	66	61	59	65	63
TCR 8	E6(29-38)	76	71	69	75	73
TCR 9	E6(29-38)	86	81	79	85	83
TCR 10	E6(29-38)	96	91	89	95	93
TCR 11	E7(86-93)	106	101	99	105	103
TCR 12	E7(11-19)	15	12	284	9	53, 286
TCR 13	E6(29-38)	14	11	288	8	290
TCR 14	E6(29-38)	13	10	292	7	294

10

【0969】

実施例2: Jurkat細胞における例示的なTCRの発現および抗原結合

上記の通り作製した例示的なE6特異的およびE7特異的T細胞受容体(TCR)を、T細胞上での表面発現およびCD8相互作用を伴うまたは伴わない抗原特異的結合について評価した。具体的には、外因性発現されたCD8を伴うまたは伴わない、内因性TCRをその表面に発現しなかったJurkatヒトT細胞株に由来する細胞(CD4+Jurkat由来細胞)(図2A、図2B、図3および図4において、それぞれCD8+およびCD4+と称される)を、修飾バージョンTCRを発現するように操作した。このプロセスにおいて評価した各TCRについて、Jurkat由来細胞を、特定の修飾バージョンTCRをコードする上記の通り作製したレンチウイルスベクター粒子で形質導入した。TCRで形質導入されなかった細胞(外因性CD8を含有するものまたは含有しないもの)を対照として使用した。各TCRをコードする配列での形質導入後6日目に、それぞれのE6またはE7ペプチドと複合体化された標識四量体(HLA-A2/E6(29-38)、HLA-A2/E7(11-19)またはHLA-A2/E7(86-93)四量体のいずれか)で染色した後にフローサイトメトリーによって、TCR発現および機能的活性を評価した。HLA-A2/E6(29-38)に結合することができる参照TCRもこの研究で評価した。

20

30

【0970】

例示的な結果を、図2Aおよび図2B(E6(29-38)負荷四量体結合)、図3(E7(11-19)負荷四量体結合)および図4(E7(86-93)負荷四量体結合)に示す。また、図2A、2B、3および4に示されるフローサイトメトリープロットの表示の四分円中の細胞のパーセンテージを以下の表16(図2A)、表17(図2B)、表18(図3)および表19(図4)にまとめる。

【0971】

(表16) 図2Aに示されるフローサイトメトリープロットの表示の四分円ごとに存在する細胞のパーセンテージ

TCR/細胞	E6 tet+/CD8- 四分円	E6 tet+/CD8+ 四分円	E6 tet-/CD8+ 四分円	E6 tet-/CD8- 四分円
参照/陰性対照 (CD4+)	0.1	4.24E-03	0.17	99.7
参照/CD4+ TCR - E6(29)	7.53	8.63E-03	0.056	92.4
TCR 5/陰性対照 (CD4+)	0.14	0	0.1	99.8
TCR 5/CD4+ TCR -E6(29)	0.094	0	0.026	99.9
TCR 4/陰性対照 (CD4+)	0.1	0	0.12	99.8
TCR 4/CD4+ TCR -E6(29)	2.52	4.42E-03	0.04	97.4
参照/CD8	8.73E-03	0.27	98	1.69
参照/CD8+ TCR - E6(29)	0.041	15.8	82.5	1.65
TCR 5/CD8	8.90E-03	0.18	97.5	2.33
TCR 5/CD8+ TCR -E6(29)	0.018	3.28	94.5	2.22
TCR 4/CD8	0	0.26	98.1	1.6
TCR 4/CD8+ TCR -E6(29)	0.023	24.4	73.5	2.04

10

【0972】

(表17) 図2Bに示されるフローサイトメトリープロットの表示の四分円ごとに存在する細胞のパーセンテージ

TCR/細胞	E6 tet+/CD8- 四分円	E6 tet+/CD8+ 四分円	E6 tet-/CD8+ 四分円	E6 tet-/CD8- 四分円
参照/陰性対照 (CD4+)	0.1	4.24E-03	0.17	99.7
参照/CD4+ TCR - E6(29)	7.53	8.63E-03	0.056	92.4
TCR 3/陰性対照 (CD4+)	0.15	4.29E-03	0.1	99.7
TCR 3/CD4+ TCR -E6(29)	8.05	0	0.022	91.9
TCR 8/陰性対照 (CD4+)	0.15	0	0.11	99.7
TCR 8/CD4+ TCR -E6(29)	0.12	0	0.044	99.8
参照/CD8	8.73E-03	0.27	98	1.69
参照/CD8+ TCR - E6(29)	0.041	15.8	82.5	1.65
TCR 3/CD8	4.58E-03	0.31	97.8	1.9
TCR 3/CD8+ TCR -E6(29)	0.083	18	80	1.84
TCR 8/CD8	0	0.22	97.2	2.57
TCR 8/CD8+ TCR -E6(29)	0	4.09	93.6	2.34

20

30

【0973】

(表18) 図3に示されるフローサイトメトリープロットの表示の四分円ごとに存在する細胞のパーセンテージ

TCR/細胞	E7 tet+/CD8- 四分円	E7 tet+/CD8+ 四分円	E7 tet-/CD8+ 四分円	E7 tet-/CD8- 四分円
TCR 7/陰性対照 (CD4+)	0.098	0	0.29	99.6
TCR 7/CD4+ TCR -E7(11)	0.095	4.11E-03	0.3	99.6
TCR 12/陰性対照 (CD4+)	0.32	0	0	99.7
TCR 12/CD4+ TCR -E7(11)	0.3	0.015	0.049	99.6
TCR 7/CD8	0	0.15	97.9	1.95
TCR 7/CD8+ TCR -E7(11)	4.28E-03	2.05	96	1.93
TCR 12/CD8	0	0.21	99.8	0
TCR 12/CD8+ TCR -E7(11)	0	9.66	90.3	0

40

【0974】

(表19) 図4に示されるフローサイトメトリープロットの表示の四分円ごとに存在する

50

細胞のパーセンテージ

TCR/細胞	E7 tet+/CD8- 四分円	E7 tet+/CD8+ 四分円	E7 tet-/CD8+ 四分円	E7 tet-/CD8- 四分円
TCR 11/陰性対照 (CD4+)	0.1	4.54E-03	0.027	99.9
TCR 11/CD4+ TCR -E7(86)	0.11	0	0.045	99.8
TCR 11/CD8	9.41E-03	2.09	95.3	2.62
TCR 11/CD8+ TCR -E7(86)	0.015	8.04	89	2.96

【0975】

示す通り、これらの方法によって作製したTCRをクローニングし、T細胞の表面に発現されることおよびMHC四量体に関連してHPVペプチドに結合することが、場合によってはCD8共受容体非依存的に観察された。

10

【0976】

実施例3: HPV-16 E6およびE7エピトープ特異的T細胞受容体で形質導入された細胞の機能性評価

TCR 5、TCR 4、TCR 3、TCR 8、TCR 9、TCR 10およびTCR 15の例示的な修飾バージョンのTCRを含む、HLA:A2:01に関連してE6(29-38)に特異的な修飾バージョンTCRの鎖をコードする上記の通り作製したレンチウイルスベクター粒子で初代CD8+T細胞に形質導入した。そのような形質導入T細胞を、ペプチド:MHCを発現する細胞に应答してサイトカインを生成するおよび溶菌活性を示す能力を含め機能的活性について評価した。これらの研究において例示的なE7(11-19)特異的TCRを陰性対照として使用した。

20

【0977】

A. サイトカイン産生

抗原に应答したサイトカインの産生を評価するために、細胞を、10 μ MのE6(29-38)ペプチドでまたは対照として10 μ MのE7(11-19)ペプチドで一晩パルスしたT2細胞とE:T比10:1で4時間インキュベートした。陽性対照として、サイトカイン活性も、酢酸ミリスチン酸ホルボール(PMA)およびブレフェルジンA(BFA)またはBFA単独のいずれかで刺激した形質導入T細胞の培養物中で評価した。細胞内IFN γ を、フローサイトメトリーによって培養細胞中で測定した。CD8と細胞内IFN γ 陽性細胞のパーセント(% CD8+/IC IFN γ +)をフローサイトメトリーによって決定した。

【0978】

結果を表20に示す。これらの結果は、これらの方法によって作製したE6(29-38)特異的TCRを発現する初代ヒトT細胞が、標的細胞に应答してサイトカインを抗原特異的に産生することができることを裏付けた。

30

【0979】

(表20) サイトカイン活性

ペプチド/処置	TCR	% CD8+ / IC IFN γ +
E6(29-38)	TCR 5	43.7
	TCR 7	70.5
	TCR 4	94.2
	TCR 3	95.1
	TCR 8	95.0
	TCR 9	91.1
	TCR 10	98.9
E7(11-19)	TCR 5	7.22
	TCR 7	62.4
	TCR 4	2.5
	TCR 3	2.51
	TCR 8	11.4
	TCR 9	19.5
	TCR 10	1.17
T細胞 + PMA + BFA	TCR 5	22.4
	TCR 7	89.4
	TCR 4	27.9
	TCR 3	94.4
	TCR 8	98.4
	TCR 9	22.3
	TCR 10	27.5
T細胞 + BFA	TCR 5	4.83
	TCR 7	57.9
	TCR 4	1.87
	TCR 3	1.82
	TCR 8	8.18
	TCR 9	11.1
	TCR 10	0.63

10

20

【0980】

B. 溶菌活性

30

HPV16を発現する細胞に対する形質導入初代T細胞の溶菌活性を、CaSki細胞を(IFN γ の存在下または非存在下) E:T比10:1でインキュベートすることによって評価した。同じE:T比でSiHa細胞を標的細胞として使用した試料は、陰性対照としての役割を果たした。ペプチドE6(29-38)でパルスされたT2細胞に対する溶菌活性も評価した。溶菌活性を抗原特異的に引き起こすT細胞の能力を、共培養の4時間後の標的細胞中の活性カスパーゼを測定することによって評価した。

【0981】

実施例4: 正常ドナーからのHPV-16 E6およびE7エピトープ特異的T細胞受容体のスクリーニングおよび選択

自己樹状細胞およびT細胞を使用したスクリーニングプロセスを実施して、MHC-I分子上に提示されかつ生存しているヒトパピローマウイルス16(HPV16) E6(29-38)またはE7(11-19)ペプチドに特異的に結合したおよび/または多回の抗原刺激ラウンド後に経時的に濃縮された、抗原特異的T細胞受容体(TCR)を作製した。クローンT細胞株を作製し、個々の対になったTCRアルファおよびベータ鎖の配列ならびに様々な集団中のその存在度を、ハイスループット対TCR配列決定を使用して単一細胞基準で決定した。

40

【0982】

A. ヒトHPV特異的T細胞およびTCRの作製およびクローニング

簡潔に述べると、ペプチドパルスされた抗原提示細胞をPBMCから実質的に実施例1に記載の通り作製した。具体的には、ペプチドパルスされたHLA:A02:01APCを、HPV 16 E6(29-38)ペプチド(TIHDIILECV; SEQ ID NO:233)またはE7(11-19)ペプチド(YMLDLQPET; SEQ ID

50

NO:236)で作製した。正常ヒトドナー由来の自己CD8+T細胞を、ペプチドパルスされた細胞と多回ラウンドにわたってインキュベートし、ペプチド負荷された自己MHC四量体への結合に基づいて選択を行った。一般に、細胞を、合計3回の刺激ラウンドに、ペプチドパルスされた細胞の存在下で供した(3ラウンドにわたってペプチド濃度1000ng/mLを維持した)。第二および第三の刺激ラウンド後、細胞を、フローサイトメトリーによって、それぞれ適切な四量体を含有するペプチド-MHC四量体への結合について、陽性および陰性の集団に選別した。第二および第三のラウンドのそれぞれの後の四量体陽性および陰性集団の細胞を、単一細胞TCR配列決定に供して、異なる集団中の個々のTCRの存在および頻度、ならびに多回の抗原刺激ラウンドにわたるTCRクローンの持続を評価した。

【0983】

10

B. TCR配列の決定およびTCRの評価

刺激ラウンド2および3後の陽性および陰性画分からの細胞集団(すなわち、フローサイトメトリーによって決定した場合に、それぞれE6(29-38)ペプチド負荷またはE7(11-19)ペプチド負荷のMHC四量体への結合について陽性および陰性染色に基づいてフローサイトメトリーによって選別された)を、TCRアルファおよびベータ鎖対についてハイスループット単一細胞配列決定へ供した。ハイスループット単一細胞TCR配列決定を、一般に、公開されたPCT特許出願公開番号WO2012/048340、WO2012/048341およびWO2016/044227に記載の通り実施した。配列決定法は、単一細胞液滴ならびに試料および分子バーコードを用いて、単一開始組成物中に存在する多数(例えば、数百万)の単一細胞ごとにTCRアルファおよびベータ鎖配列の個々の対を単一細胞レベルで同定し、評価される様々な集団中の各TCR対の存在度を評価した。TCR対を単一細胞レベルで同定および定量する能力は、個々の陽性および陰性画分ごとの様々なTCR対ごとの頻度の評価を可能にし、多回の抗原刺激ラウンドにわたるTCRの濃縮および持続を評価した。このアッセイにおいて同定されたTCR対を、ラウンド2および3後のペプチド結合画分中の存在、これらのラウンドごとの陽性画分対陰性画分中のより高い存在度、ならびに抗原への多回曝露ラウンド後の経時的な濃縮に基づいて選択した。

20

【0984】

表21および22は、この方法に従って単離された例示的なE6(29-38)およびE7(11-19)特異的TCRそれぞれ、ならびにTCRごとのアルファおよびベータ鎖ヌクレオチドおよびアミノ酸配列の配列識別子(SEQ ID NO:)を列挙する。表21および22はまた、リボソームスキップP2A配列をコードする配列(SEQ ID NO:204に示されるP2Aリンカー)(「ベータ-P2A-アルファ」と指定される)によって隔てられたそれぞれのTCRごとのベータおよびアルファ鎖配列を含有する例示的な完全長コードアミノ酸配列に対応する配列識別子(SEQ ID NO)も列挙する。多数のTCRごとのそのような完全長配列をコードするヌクレオチド配列を、下記の通り、宿主細胞、例えば初代ヒト細胞、例えばT細胞への移入のためにベクターに挿入した。ヌクレオチド配列の翻訳およびTCR鎖を隔てているP2A配列の自己切断後、TCRの組換えアルファおよびベータ鎖を、宿主細胞において外因性発現させた。

30

【0985】

(表21) HPV 16 E6(29-38)特異的TCRのアミノ酸およびヌクレオチド配列

TCR	エピトープ	SEQ ID NO.				
		完全長ベータ -P2A-アルファ配列	アルファ		ベータ	
		aa	nt	aa	nt	aa
TCR 15	E6(29-38)	391	389	473	390	479
TCR 16	E6(29-38)	392	430	488	431	494
TCR 17	E6(29-38)	393	1019	500	1020	494
TCR 18	E6(29-38)	394	1021	506	1022	512
TCR 19	E6(29-38)	395	1023	518	1024	526
TCR 20	E6(29-38)	396	1025	532	1026	541
TCR 21	E6(29-38)	397	1027	550	1028	556
TCR 22	E6(29-38)	398	1029	565	1030	574
TCR 23	E6(29-38)	399	1031	583	1032	589
TCR 24	E6(29-38)	400	1033	595	1034	601
TCR 25	E6(29-38)	401	1035	607	1036	613
TCR 26	E6(29-38)	402	1037	619	1038	625
TCR 27	E6(29-38)	403	1039	633	1040	639
TCR 28	E6(29-38)	404	1041	645	1042	651
TCR 29	E6(29-38)	405	1043	657	1044	663
TCR 30	E6(29-38)	406	1045	672	1046	681

10

【0986】

(表22) HPV 16 E7(11-19)特異的TCRのアミノ酸およびヌクレオチド配列

20

TCR	エピトープ	SEQ ID NO.				
		完全長ベータ -P2A-アルファ配列	アルファ		ベータ	
		aa	nt	aa	nt	aa
TCR 31	E7(11-19)	407	1225	687	1224	696
TCR 32	E7(11-19)	408	1049	705	1050	714
TCR 33	E7(11-19)	409	1051	722	1052	731
TCR 34	E7(11-19)	410	1226	737	1227	746
TCR 35	E7(11-19)	411	1055	755	1056	764
TCR 36	E7(11-19)	412	1057	771	1058	777
TCR 37	E7(11-19)	413	1059	783	1060	789
TCR 38	E7(11-19)	414	1061	795	1062	804
TCR 39	E7(11-19)	415	1063	811	1064	820
TCR 40	E7(11-19)	416	1065	826	1066	835
TCR 41	E7(11-19)	417	1067	841	1068	847
TCR 42	E7(11-19)	418	1069	853	1070	859
TCR 43	E7(11-19)	419	1071	865	1072	871
TCR 44	E7(11-19)	420	1073	877	1074	883
TCR 45	E7(11-19)	421	1075	891	1076	897
TCR 46	E7(11-19)	422	1077	904	1078	913
TCR 47	E7(11-19)	423	1079	921	1080	927
TCR 48	E7(11-19)	424	1081	933	1082	941
TCR 49	E7(11-19)	425	1083	947	1084	953
TCR 50	E7(11-19)	426	1085	959	1086	965
TCR 51	E7(11-19)	427	1087	971	1088	977
TCR 52	E7(11-19)	428	1089	983	1090	989
TCR 53	E7(11-19)	429	1091	995	1092	1004
TCR 54	E7(11-19)	227	1093	58	1094	62
TCR 55	E7(11-19)	340	1095	283	1228	285

30

40

【0987】

C. コドン最適化および修飾

上記の通り作製したTCRをコードするヌクレオチド配列を、コドン最適化によっておよび/または突然変異によって修飾し、TCR定常ドメイン間の界面で非天然ジスルフィド結合の形成を促進して、TCRの対合および安定性を増加させた。Cα領域中の残基48でThrからC

50

ysへ、かつ、C β 領域中の残基57でSerからCysへTCR鎖を修飾することによって、非天然ジスルフィド結合を促進した(Kuball et al. (2007) Blood, 109:2331-2338を参照のこと)。修飾バージョンTCRごとの得られた修飾されたヌクレオチド配列および対応するコードされたアミノ酸配列の対応するSEQ ID NOを、表23(E6(29-38)特異的TCR)および表24(E7(11-19)特異的TCR)に示す。

【0988】

上記の通り修飾した個々のTCRについて、P2Aポリペプチドをコードする配列によって隔てられたクローン化TCRのベータ鎖およびアルファ鎖をそれぞれコードする修飾されたヌクレオチド配列を含有した構築物を作製して、ベクター、例えばレンチウイルスベクターに挿入し、標準的な方法を使用してT細胞株および初代T細胞においてTCR鎖を発現させるためにこれを使用した。

【0989】

(表23) コドン最適化されたシステイン修飾バージョンのHPV 16 E6(29-38)特異的TCR

TCR	エピトープ	TCRの修飾バージョンのSEQ ID NO.				
		完全長	アルファ		ベータ	
		nt	nt	aa	nt	aa
TCR 15	E6(29-38)	432	1097	474	1098	480
TCR 16	E6(29-38)	433	1099	489	1100	495
TCR 17	E6(29-38)	434	1101	501	1102	495
TCR 18	E6(29-38)	435	1103	507	1104	513
TCR 19	E6(29-38)	436	1105	519	1106	527
TCR 20	E6(29-38)	437	1107	533	1108	542
TCR 21	E6(29-38)	438	1109	551	1110	557
TCR 22	E6(29-38)	439	1111	566	1112	575
TCR 23	E6(29-38)	440	1113	584	1114	590
TCR 24	E6(29-38)	441	1115	596	1116	602
TCR 25	E6(29-38)	442	1117	608	1118	614
TCR 26	E6(29-38)	443	1119	620	1120	626
TCR 27	E6(29-38)	444	1121	634	1122	640
TCR 28	E6(29-38)	445	1123	646	1124	652
TCR 29	E6(29-38)	446	1125	658	1126	664
TCR 30	E6(29-38)	447	1127	673	1128	682

【0990】

(表24) コドン最適化されたシステイン修飾バージョンのHPV 16 E7(11-19)特異的TCR

TCR	エピトープ	TCRの修飾バージョンのSEQ ID NO.				
		完全長	アルファ		ベータ	
		nt	nt	aa	nt	aa
TCR 31	E7(11-19)	448	1129	688	1130	697
TCR 32	E7(11-19)	449	1131	706	1132	715
TCR 33	E7(11-19)	450	1133	723	1134	732
TCR 34	E7(11-19)	451	1135	738	1136	747
TCR 35	E7(11-19)	452	1137	756	1138	765
TCR 36	E7(11-19)	453	1139	772	1140	778
TCR 37	E7(11-19)	454	1141	784	1142	790
TCR 38	E7(11-19)	455	1143	796	1144	805
TCR 39	E7(11-19)	456	1145	812	1146	821
TCR 40	E7(11-19)	457	1147	827	1148	836
TCR 41	E7(11-19)	458	1149	842	1150	848
TCR 42	E7(11-19)	459	1151	854	1152	860
TCR 43	E7(11-19)	460	1153	866	1154	872
TCR 44	E7(11-19)	461	1155	878	1156	884
TCR 45	E7(11-19)	462	1157	892	1158	898
TCR 46	E7(11-19)	463	1159	905	1160	914
TCR 47	E7(11-19)	464	1161	922	1162	928
TCR 48	E7(11-19)	465	1163	934	1164	942
TCR 49	E7(11-19)	466	1165	948	1166	954
TCR 50	E7(11-19)	467	1167	960	1168	966
TCR 51	E7(11-19)	468	1169	972	1170	978
TCR 52	E7(11-19)	469	1171	984	1172	990
TCR 53	E7(11-19)	470	1173	996	1174	1005
TCR 54	E7(11-19)	471	1175	59	1176	63
TCR 55	E7(11-19)	472	1177	284	1178	286

10

20

【0991】

実施例5: 例示的なE6およびE7特異的TCRの発現および抗原結合

上の実施例4に記載の通り同定された例示的なE6およびE7特異的T細胞受容体(TCR)を、T細胞において発現させ、上の実施例2に実質的に記載の通り、表面発現およびCD8相互作用を伴うまたは伴わない抗原特異的結合について評価した。具体的には、外因性CD8の導入によって修飾された(CD4+/CD8+細胞をもたらず修飾)または修飾されていない内因性TCRをその表面に発現しなかったCD4+Jurkat由来細胞を、TCRをコードするプラスミドDNAでのトランスフェクションのために1:1混合物で混合し、TCRのCD8非依存的結合活性を評価した。トランスフェクションのために、CD4+およびCD4+/CD8+細胞混合物に、TCRをコードするプラスミドを一過性にトランスフェクトし、トランスフェクションの48時間後、フローサイトメトリーによって、(1)E6(29-38)ペプチド-またはE7(11-19)ペプチド-MHC四量体試薬での染色によるMHC分子(HLA:A02:01)に関連して標的ペプチドの結合、および/または(2)四量体標識細胞を抗CD8抗体で共染色することによる標的のCD8+非依存的結合について細胞を評価した。また、モックトランスフェクションした細胞(モック)およびHLA-A2/E6(29-38)に結合することができる参照TCRを発現する細胞もこの研究において評価した。

30

【0992】

例示的な結果を図5A～5F(E6(29-38)負荷四量体結合)および図6A～6F(E7(11-19)負荷四量体結合)に示す。また、図5A～5Hおよび6A～6Hに示されるフローサイトメトリープロットの表示の四分円中の細胞のパーセンテージを、以下の表25(フローサイトメトリープロットは、TCRをトランスフェクトした組成物由来のCD8+細胞についてのE6(29)四量体およびCD8+染色結果を示す；図5A～5C)、表26(フローサイトメトリープロットは、E6(29)特異的TCRをトランスフェクトした細胞組成物の結果を示す；図5D～5F)および表27(フローサイトメトリープロットは、E7(11)特異的TCRの結果を示す；図6A～6F)にまとめる。具体的には、図5A～5Cは、CD8+集団における四量体およびCD8染色についてのフローサイトメトリープロットを描写する；図5D～5Fおよび6A～6Fは、CD8+およびCD8-集団の染色を反映するプロットを描写する。

40

50

【 0 9 9 3 】

(表 2 5) 図5A～5Cに示されるフローサイトメトリープロットの表示の四分円ごとに存在する細胞のパーセンテージ

E6 TCR	E6 tet+/CD8- 四分円	E6 tet+/CD8+ 四分円	E6 tet-/CD8+ 四分円	E6 tet-/CD8- 四分円
モック	0.046	12.5	83.7	3.75
参照 TCR	0.07	32	65.9	1.95
TCR 9	0.051	42.5	55.6	1.89
TCR 13	0.064	38.6	59.5	1.82
TCR 14	0.04	38.4	59.7	1.8
モック	5.85E-03	4.44	88.9	6.64
参照 TCR	0.16	40	57.9	1.93
TCR 17	0.17	34.7	63.6	1.53
TCR 18	0.045	50.4	47.7	1.86
TCR 21	0.22	51.6	46	2.18
TCR 22	0.14	51.2	47.3	1.38
TCR 23	0.18	43.6	54.1	2.14
TCR 24	0.13	29.1	66.2	4.51
TCR 27	0.02	24.5	73.5	1.96

10

20

【 0 9 9 4 】

(表 2 6) 図5D～5Fのフローサイトメトリープロットの表示の四分円ごとに存在する細胞のパーセンテージ

E6 TCR	E6 tet+/CD8- 四分円	E6 tet+/CD8+ 四分円	E6 tet-/CD8+ 四分円	E6 tet-/CD8- 四分円
TCR 15	40.2	21.4	13.6	24.8
TCR 16	28.2	35.6	9.51	26.7
TCR 17	21.3	36.2	7.72	34.8
TCR 18	3.61	23.3	12	61.1
TCR 19	20.8	35.5	7.71	36
TCR 20	34.1	38.2	5.17	22.6
TCR 21	32.7	28.8	7.16	31.3
TCR 23	22.5	52.5	5.19	19.7
TCR 24	23.5	55	5.56	16
TCR 25	14.7	34	10.2	41.1
TCR 26	47.4	42.3	1.58	8.73
TCR 27	3.5	15.8	20.1	60.6
TCR 28	0.15	13.1	31.4	55.4
TCR 29	44.5	35.6	2	17.9
TCR 30	0.74	31	13.9	54.3

30

40

【 0 9 9 5 】

(表 2 7) 図6A～6Fのフローサイトメトリープロットの表示の四分円ごとに存在する細胞のパーセンテージ

E7 TCR	E7 tet+/CD8- 四分円	E7 tet+/CD8+ 四分円	E7 tet-/CD8+ 四分円	E7 tet-/CD8- 四分円
モック	0.01	0.1	96.1	3.77
TCR 12	8.48E-03	1.89	96.2	1.86
TCR 12	0.001	18.6	78.6	2.82
TCR 31	0.042	4.52	21.1	74.3
TCR 32	33.5	25.3	7.53	33.7
TCR 33	14	22.6	12.8	50.6
TCR 34	26	26.3	6.85	40.9
TCR 35	7.18	14.5	35.1	43.2
TCR 36	16.7	23.4	25.4	34.5
TCR 37	19.5	25.5	22.7	32.2
TCR 38	5.44	15.7	33.3	45.5
TCR 39	2.61	12.3	37	48
TCR 40	1.37	7.84	42.4	48.4
TCR 41	2.41	6.07	43.6	47.9
TCR 42	1.65	1.21	39.5	57.4
TCR 43	1.88	3.82	37.6	56.7
TCR 44	1.43	2.96	39.9	55.7
TCR 45	16.9	22.4	19.5	41.3
TCR 46	1.21	1.27	38.9	58.6
TCR 47	0.71	1.98	40.6	56.7
TCR 48	1.29	5.36	37	56.4
TCR 49	3.06	5.54	27.2	64.3
TCR 50	0.25	3.28	30.7	65.8
TCR 51	2.06	5.7	27.5	64.7
TCR 53	0.43	3.35	28.7	67.5
TCR 54	11.3	9.66	21.2	57.6
TCR 54	0.63	2.75	48.3	48.3
TCR 55	0.28	1.45	50.4	47.9

10

20

30

【0996】

示す通り、例示的な評価したTCRをT細胞の表面で発現させ、MHC四量体に関連してHPVペプチドを認識した。場合によっては、結合は、図5D～5F(表26に列挙されたパーセンテージ)および図6A～6F(表27に列挙されたパーセンテージ)におけるCD8⁺集団中の四量体⁺細胞によって示される通り、CD8共受容体非依存的であった。

【0997】

実施例6: 初代T細胞における例示的な組換えT細胞受容体(TCR)の発現および評価

初代ヒトT細胞における例示的な組換えE7特異的TCRの発現および機能の評価した。

【0998】

初代ヒトCD4⁺およびCD8⁺T細胞を、HPV 16 E6(29-38)に特異的なTCR 16；ならびに各々HPV 16 E7(11-19)特異的なTCR 49、TCR 53およびTCR 37(上の実施例4に上記のもの)をコードするレンチウイルス調製物で形質導入した。およそ5×10⁶の初代ヒトCD4⁺およびCD8⁺T細胞を、健康なドナーから得られたヒト末梢血単核細胞(PBMC)から免疫親和性に基づく選択によって単離した。レンチウイルス形質導入の前に、細胞を、ヒト血清およびサイトカインを含有する培地中37℃で抗CD3/抗CD28試薬と培養することによって24時間刺激した。刺激した細胞を、TCR 16、TCR 49、TCR 53もしくはTCR 37をコードするレンチウイルス調製物、またはモック形質導入対照(レンチウイルス形質導入に使用した同じ条件下で処置したがレンチウイルスを添加しなかった細胞)で形質導入した。レンチウイルス構築物はまた、T2Aリボソームスキップ配列をコードする配列によって組換えTCRコード配列から隔

40

50

てられている、形質導入および発現に関する代理マーカーとしてのEGFRtをコードする配列を含有した。形質導入後、細胞を、ヒト血清およびサイトカインを含有する培地中で培養した。形質導入後の13日目に、フローサイトメトリーによって抗CD3抗体、抗CD8抗体、およびHPV16 E6(29-38)またはHPV16 E7(11-19)ペプチド-MHC四量体複合体での染色について細胞を評価した。組換えTCRを発現する細胞を、HPV+である抗原特異的標的細胞株である扁平細胞がん腫細胞株UPCI:SCC152(ATCC(登録商標)CRL-3240(商標))と、TCR 16を発現する細胞についてE:T比7.5:1または3.25:1で、およびTCR 49、TCR 53またはTCR 37を発現する細胞についてE:T比2.5:1でインキュベーションした後に、インターフェロン-ガンマ(IFN γ)産生を評価した。

【0999】

10

結果は、各TCRに特異的なそれぞれのペプチド-MHC四量体複合体の結合を示した。TCR 16を発現する細胞は、試験した両E:T比でバックグラウンドを超えるレベルでIFN γ を産生した。TCR 49、TCR 53またはTCR 37を発現するCD8+細胞は、バックグラウンドを超えるレベルでIFN γ を産生し、TCR 53およびTCR 37を発現するCD4+細胞は、バックグラウンドを超えるレベルでIFN γ を産生したが、これは、初代T細胞におけるこれらのTCRのCD8非依存的功能と一致した。結果は、初代T細胞における組換えTCRの発現、細胞表面発現および抗原特異的功能と一致する。

【1000】

本発明は、例えば本発明の様々な局面を例証するために提供される、特定の開示した態様に範囲が限定されると意図されない。本明細書の説明および教示から記載の組成物および方法への様々な修飾が明らかであろう。そのような変形は、本開示の真の範囲および精神から逸脱することなく実施されてよく、これらが本開示の範囲内にあると意図される。

20

【1001】

配列表

SEQ ID NO.	配列	説明	
1	MGIRLLCRVAFCLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLECVQDMDHENMF WYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGDIPEGYSVSREKKERFSLILESASTNQTS YLCASTFWGQRRTEAFFGQGTRLTVVEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATL VCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRV SATFWQNPРНHFRСQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTS VSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDFGSGATNFSLLKQ AGDVEENPGPMEKNPLAAPLLILWFHLDVSSILNVEQSPQSLHVEGDDSTNFTC SFPSSNFYALHWYRWETAKSPEALFVMTLNGDEKKKGRISATLNTKEGYSYLYI KGSQPEDSATYLCASQTGANNLFFGTGTRLTVIPYIQNPDPVAVYQLRDSKSSDKS VCLFTDFDSQTNVSQSKSDSVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACA NAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFN LLMTLRLWSS	TCR 14 完全配列 システイン修飾された ヒト (Homo sapiens) (aa)	10
2	MGTRLLCWVVLGFLGTDHTGAGVSQSPRYKVAKRQDVALRCDPISGHVSLF WYQQALGQGPEFLTYFQNEAQLDKSGLPSDRFFAERPEGSVSTLKIQRТQQEDS AVYLCASSPTGTERELFFGEGSRLTVLEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATL VCLATGFYPDHVELSWWV NGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPРНHFRСQVQFY YGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLG KATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRGGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMLLLL VPVLEVIFTLGGTRAQSVTQLDSHVSSEGTPVLLRCNYSSSYSPSLFWYVQHPN KGLQLLLKYTSAATLVKGINGFEAEFKKSETSFHLTKPSAHMSDAAEYFCVVRG GKLIFGQGTSLSVKPNIQNPDPVAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDS DVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSC DVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 13 完全配列 システイン修飾された ヒト (aa)	20
3	MDTWLVCWAIFSLKAGLTEPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCVPISNHLFYFYWY RQILGQKVEFLVSFYNNSEIKSEIFDDQFSVERPDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYF CASTTRSSYEQYFGPGTRLTVTEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLA TGFPDPHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATF WQNPРНHFRСQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESY QQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRGGSGATNFSLLKQ AGDVEENPGPMKTFAGFSFLFLWLQLDCMSRGEDVEQSLFLSVREGDSSVINCT YTDSSTYLYWYKQEPGAGLQLLTYIFSNMDMKQDQRLTVLLNKKDKHLSLRI ADTQTGDSAIYFCAVPSGATNKLIFGTGTLAVQPNIQNPDPVAVYQLRDSKSSDK SVCLFTDFDSQTNVSQSKSDSVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFAC ANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGF NLLMTLRLWSS	TCR 12/ TCR 55 完全配列 システイン修飾された ヒト (aa)	30
4	GGCTCCGGCGCCACAAACTTTTCTCTGCTGAAGCAGGCAGGCGATGTGGAGG AGAACCCTGGACCA	TCR 14 P2A 人工 (nt)	
5	GGAAGCGGAGCCACCAACTTTTCCCTGCTGAAGCAGGCCGCGATGTGGAG GAGAATCCTGGCCCA	TCR 13 P2A 人工 (nt)	
6	GGATCTGGAGCCACCAACTTCTCCCTGCTGAAGCAGGCCGCGATGTGGAGG AGAATCCTGGCCCA	TCR 12 P2A 人工 (nt)	40

7	ATGGGATCCGGCTGCTGTGCAGAGTGGCCCTTCTGTTTCTGGCCGTGGGCCT GGTGGACGTGAAGGTGACCCAGAGCTCCCGGTATCTGGTGAAGAGAACAGG CGAGAAGGTGTTTCTGGAGTGCCTGCAGGACATGGATCACGAGAACATGTTT TGGTACAGGCAGGATCCAGGCCTGGGCCTGAGACTGATCTATTTTCAGCTACG ATGTGAAGATGAAGGAGAAGGGCGACATCCCTGAGGGCTATTCTGTGAGCA GGGAGAAGAAGGAGCGGTTCAGCCTGATCCTGGAGTCCGCCTCTACCAACC AGACATCTATGTACCTGTGCGCAAGCACCTTCTGGGGACAGAGGAGAACAG AGGCCTTCTTTGGCCAGGGCACCAAGGCTGACAGTGGTGGAGGACCTGAATAA GGTGTTCCTCCCTGAGGTGGCCGTGTTTGAGCCATCCGAGGCGGAGATCTCT CACACCCAGAAGGCCACCCTGGTGTGCCTGGCAACCGGCTTCTTTCCCGATC ACGTGGAGCTGTCTGGTGGGTGAACGGCAAGGAGGTGCACCTGGCGGTGTG CACAGACCCACAGCCCTGAAGGAGCAGCCTGCCCTGAATGATAGCCCGCTAT TGTCTGTCTAGCAGGCTGCGCGTGTCCGCCACCTTTTGGCAGAACCCAAGGA ATCACTTCCGCTGCCAGGTGCAGTTTTACGGCCTGTCCGAGAATGACGAGTG GACCCAGGATAGGGCCAAGCCAGTGACACAGATCGTGTCTGCCGAGGCATG GGGCAGAGCCGACTGTGGCTTACCAGCGTGTCTACCAGCAGGGCGTGCTG AGCGCCACCATCCTGTATGAGATCCTGCTGGGCAAGGCCACACTGTACGCCG TGCTGGTGTCCGCCCTGGTGTCTGATGGCCATGGTGAAGCGGAAGGACTTC	TCR 14 - ベータ コドン最適化された/ システイン修飾された ヒト (nt)	10
8	ATGGGAACCGAGCTGCTGTGCTGGGTGGTGTGGGCTTTCTGGGAACCGACC ACACAGGAGCAGGCGTGTCCAGTCTCCAAGGTACAAGGTGGCCAAGAGAG GCCAGGATGTGGCCCTGAGATGTGACCCCATCTCCGGCCACGTGTCTCTGTT CTGGTACCAGCAGGCCCTGGGACAGGGACACAGAGTTCCTGACATATTTTCAG AACGAGGCCACAGTGGATAAGAGCGGCCTGCCCTCCGACAGGTTCTTTGCAG AGCGCCAGAGGGAAGCGTGTCCACCCTGAAGATCCAGAGGACACAGCAGG AGGACTCCGCCGTGTACCTGTGCGCAAGCTCCCCTACCGGAACAGAGAGGG AGCTGTTCTTTGGAGAGGGCAGCCGCTGACCGTGTCTGGAGGATCTGAAGAA CGTGTTCCTCCCTGAGGTGGCCGTGTTTGAGCCTAGCGAGGCGGAGATCTCC CACACCCAGAAGGCCACCCTGGTGTGCCTGGCAACCGGCTTCTATCCAGACC ACGTGGAGCTGAGCTGGTGGGTGAACGGCAAGGAGGTGCACCTCCGGCGTGT GCACAGACCCACAGCCCTGAAGGAGCAGCCCGCCCTGAATGATAGCCGCT ACTGTCTGTCTAGCCGGCTGAGAGTGTCCGCCACCTTTTGGCAGAACCCTAG GAATCACTTCCGCTGCCAGGTGCAGTTTTATGGCCTGTCCGAGAACGACGAG TGGACCCAGGATCGGGCCAAGCCCGTGACACAGATCGTGTCTGCCGAGCAT GGGGCAGAGCCGATTGTGGCTTACATCTGAGAGCTACCAGCAGGGCGTGCT GTCCGCCACCATCCTGTACGAGATCCTGCTGGGCAAGGCCACACTGTATGCC GTGCTGGTGTAGCGCCCTGGTGTCTGATGGCCATGGTGAAGAGGAAGGACTCTA GAGGA	TCR 13 - ベータ コドン最適化された/ システイン修飾された ヒト (nt)	20
9	ATGGACACCTGGCTGGTGTGCTGGGCCATCTTCAGCCTGCTGAAGGCAGGCC TGACCGAGCCTGAGGTGACCCAGACACCATCCCACCAGGTGACACAGATGG GCCAGGAAGTGATCCTGCGGTGCGTGCCATCTCCAACCACCTGTACTTTAT TGGTACAGACAGATCCTGGGCCAGAAGGTGGAGTTTCTGGTGAGCTTCTACA ACAATGAGATCAGCGAGAAGTCCGAGATCTTTGACGATCAGTTCTCTGTGGA GAGGCCCCAGCGCAGCAACTTACCCCTGAAGATCCGCTCCACAAAGCTGGA GGATTCTGCCATGATTTCTGCGCCAGCACACAGAGCTCCTACGAGCAG TATTTTGGCCCTGGCACCAAGACTGACCGTGACAGAGGACCTGAAGAACGTGT TCCCCCTGAGGTGGCCGTGTTTCGAGCCATCTGAGGCCGAGATCAGCCACAC CCAGAAGGCCACCCTGGTGTGCCTGGCAACCGGCTTCTACCCGATCACGTG GAGCTGAGCTGGTGGGTGAACGGCAAGGAGGTGCACCTCCGGCGTGTGCACA GACCCACAGCCCTGAAGGAGCAGCCTGCCCTGAATGATAGCAGATACTGTC TGTCTAGCCGGCTGAGAGTGTCCGCCACCTTCTGGCAGAACCCAAGGAATCA CTTTCGCTGCCAGGTGCAGTTCTATGGCCTGTCTGAGAACGACGAGTGGACC CAGGATAGGGCCAAGCCAGTGACACAGATCGTGAGCGCCGAGGCATGGGGC AGAGCCGATTGTGGCTTTACAAGCGAGTCCTATCAGCAGGGCGTGCTGTCCG CCACCATCCTGTACGAGATCCTGCTGGGCAAGGCCACACTGTATGCCGTGCT GGTGTCTGCCCTGGTGTCTGATGGCCATGGTGAAGAGGAAGGACTCCAGAGG A	TCR 12 - ベータ コドン最適化された/ システイン修飾された ヒト (nt)	30
			40

10	ATGGAGAAGAATCCTCTGGCCGCCCCACTGCTGATCCTGTGGTTCCACCTGG ACTGCGTGTCTCTATCCTGAATGTGGAGCAGAGCCCACAGTCCCTGCACGT GCAGGAGGGCGATAGCACCAACTTCACATGTTTCCTTCTAGCTCCAACTTCT ACGCCCTGCACTGGTACCGGTGGGAGACAGCCAAGAGCCCAGAGGCCCTGT TCGTGATGACACTGAACGGCGACGAGAAGAAGAAGGGCAGAATCAGCGCCA CCCTGAATACAAAGGAGGGCTACTCCTATCTGTACATCAAGGGCAGCCAGCC CGAGGATTCCGCCACCTACCTGTGCGCCTCCCAGACAGGGCGCCAACAATCTG TTCTTTGGCACC GG CACAAGGCTGACCGTGATCCCTTATATCCAGAACCAG ACCCTGCCGTGTACCAGCTGAGGGACTCTAAGTCTAGCGATAAGAGCGTGTG CCTGTTACCGACTTTGATTCTCAGACAAACGTGAGCCAGAGCAAGGACAGC GACGTGTACATCACCGACAAGTGCGTGCTGGATATGAGAAGCATGGACTTTA AGTCCAACCTCTGCCGTGGCCTGGTCTAATAAGAGCGATTTTCGCTGCGCCA CGCCTTTAACAATTCCATCATCCCCGAGGATACATTCTTTCCATCTCCCGAGT CCTCTTGTGACGTGAAGCTGGTGGAGAAGAGCTTCGAGACAGATACAAACCT GAATTTTCAGAACCTGAGCGTGATCGGCTTCCGGATCCTGCTGCTGAAGGTG GCCGGCTTCAATCTGCTGATGACCTGAGACTGTGGAGCTCCTGA	TCR 14 – アルファ コドン最適化された/ システイン修飾された ヒト (nt)	10
11	ATGCTGCTGCTGCTGGTGCCAGTGCTGGAAGTGATCTTCACCCTGGGAGGAA CAAGGGCACAGTCTGTGACCCAGCTGGACAGCCACGTGTCCGTGTCTGAGGG CACACCCGTGCTGCTGAGATGCAACTACTCCTCTAGCTATAGCCCCCTCCCTGT TTTGGTACGTGCAGCACCTAATAAGGGCCTGCAGCTGCTGCTGAAGTATAC CTCCGCCGCCACACTGGTGAAGGGCATCAATGGCTTCGAGGCCGAGTTTAAG AAGAGCGAGACAAGCTTCCACCTGACAAAGCCTTCCGCCACATGTCTGACG CCGCCGAGTACTTTTGGCTGGTGCGGGGAGGCAAGCTGATCTTCGGACAGGG AACCGAGCTGAGCGTGAAGCCAAACATCCAGAATCCCGATCCTGCCGTGTAT CAGCTGCGCGACTCCAAGTCTCTGATAAGAGCGTGTGCCTGTTACCGACT TTGATTCTCAGACAAACGTGTCTCAGAGCAAGGACAGCGACGTGTACATCAC CGACAAGTGCGTGCTGGATATGCGGAGCATGGACTTTAAGTCCAACCTCTGCC GTGGCCTGGTCTAATAAGAGCGATTTTCGCTGCGCCAATGCCTTTAACAATT CCATCATCCCCGAGGATACATTCTTTCCATCTCCCGAGAGCTCCTGTGACGTG AAGCTGGTGGAGAAGAGCTTCGAGACAGATACAAACCTGAATTTTCAGAAC CTGAGCGTGATCGGCTTCAGGATCCTGCTGCTGAAGGTGGCCGGCTTCAATC TGCTGATGACCCTGCGCCTGTGGTCTAGCTGA	TCR 13 – アルファ コドン最適化された/ システイン修飾された ヒト (nt)	20
12	ATGAAGACATTTGCCGGCTTCTCTTTTCTGTTTCCTGTGGCTGCAGCTGGATTG CATGAGCAGGGGCGAGGACGTGGAGCAGAGCCTGTTCTGTCCGTGCGCGA GGGCGATTCTCTGTGATCAACTGTACCTACACAGACAGCTCCTCTACCTATC TGTA CTGGTATAAGCAGGAGCCAGGAGCAGGCCTGCAGCTGCTGACCTATAT CTTTTCCAACATGGACATGAAGCAGGATCAGCGGCTGACAGTGCTGCTGAAT AAGAAGGACAAGCACCTGAGCCTGAGAATCGCTGACACCCAGACAGGCGAT TCCGCCATCTACTTCTGCGCCGTGCCCTCTGGCGCCACCAATAAGCTGATCTT TGGAACCGGCGAGGATGCTGGCAGTGCAGCCTAACATCCAGAATCCCGATCCT GCCGTGTACCAGCTGCGGGACAGCAAGAGCTCCGATAAGTCCGTGTGCCTGT TTACCGACTTCGATTCTCAGACAAACGTGTCTCAGAGCAAGGACAGCGACGT GTACATCACCGACAAGTGCGTGCTGGATATGCGGAGCATGGACTTCAAGTCC AACTCTGCCGTGGCCTGGTCTAATAAGAGCGACTTTGCCTGCGCCAATGCCT TCAACAATTCCATCATCCCCGAGGATACATTCTTTCCATCTCCCGAGTCTAGC TGTGACGTGAAGCTGGTGGAGAAGAGCTTCGAGACAGATACAAACCTGAAT TTCCAGAACCTGTCTGTGATCGGCTTTAGGATCCTGCTGCTGAAGGTGGCCG GCTTTAATCTGCTGATGACCTGCGCCTGTGGTCTCTTGA	TCR 12 – アルファ コドン最適化された/ システイン修飾された ヒト (nt)	30
13	ATGGGCATCCGGCTGCTGTGCAGAGTGCCCTTCTGTTTTCTGGCCGTGGCCCT GGTGGACGTGAAGGTGACCCAGAGTCCCGGTATCTGGTGAAGAGAACAGG CGAGAAGGTGTTTCTGGAGTGCGTGACGACATGGATCACGAGAACATGTTCT TGGTACAGGCAGGATCCAGGCCTGGGCCCTGAGACTGATCTATTTACAGCTACG ATGTGAAGATGAAGGAGAAGGGCGACATCCCTGAGGGCTATTCTGTGAGCA GGGAGAAGAAGGAGCGGTTTCAGCCTGATCCTGGAGTCCGCCTCTACCAACC AGACATCTATGTACCTGTGCGCAAGCACCTTCTGGGGACAGAGGAGAACAG AGGCCTTCTTTGGCCAGGGCACCAGGCTGACAGTGGTGGAGGACCTGAATAA	TCR 14 コドン最適化された/ システイン修飾された 完全配列 ヒト (nt)	40

	GGTGTTCCTCCCTGAGGTGGCCGTGTTTGAGCCATCCGAGGCCGAGATCTCT CACACCCAGAAGGCCACCCTGGTGTGCCTGGCAACCGGCTTCTTCCCGATC ACGTGGAGCTGTCCTGGTGGGTGAACGGCAAGGAGGTGCACTCTGGCGTGTG CACAGACCCACAGCCCCTGAAGGAGCAGCCTGCCCTGAATGATAGCCGCTAT TGCTGTCTAGCAGGCTGCGCGTGTCCGCCACCTTTTGGCAGAACCCAAAGGA ATCACTTCCGCTGCCAGGTGCAGTTTTACGGCCTGTCCGAGAATGACGAGTG GACCCAGGATAGGGCCAAGCCAGTGACACAGATCGTGTCTGCCGAGGCATG GGGCAGAGCCGACTGTGGCTTCACCAGCGTGTCTACCAGCAGGGCGTGTG AGCGCCACCATCTGTATGAGATCCTGCTGGGCAAGGCCACACTGTACGCCG TGCTGGTGTCCGCCCTGGTGTGATGGCCATGGTGAAGCGGAAGGACTTCGG CTCCGGCGCCACAACTTTTCTGTGCTGAAGCAGGCAGGCGATGTGGAGGAG AACCTTGACCAATGGAGAAGAATCCTCTGGCCGCCCACTGCTGATCCTGT GGTTCACCTGGACTGCGTGTCTCTATCCTGAATGTGGAGCAGAGCCCACA GTCCCTGCACGTGCAGGAGGGCGATAGCACCAACTTCACATGTTCCCTTTCCT AGCTCCAACCTTCTACGCCCTGCACTGGTACCGGTGGGAGACAGCCAAGAGCC CAGAGGCCCTGTTCTGTGATGACACTGAACGGCGACGAGAAGAAGAAGGGCA GAATCAGCGCCACCCTGAATACAAAGGAGGGCTACTCCTATCTGTACATCAA GGCAGCCAGCCCCAGGATTCCGCCACCTACCTGTGCGCCTCCAGACAGGC GCCAACAACTGTCTTTGGCACCGGCACAAGGCTGACCGTGATCCCTTATA TCCAGAACCCAGACCCTGCCGTGTACCAGCTGAGGGACTCTAAGTCTAGCGA TAAGAGCGTGTGCCTGTTACCGACTTTGATTCTCAGACAAACGTGAGCCAG AGCAAGGACAGCGACGTGTACATCACCGACAAGTGCCTGTGATATGAGA AGCATGGACTTTAAGTCCAACCTGTCCGTGGCCTGGTCTAATAAGAGCGATT TCGCCTGCGCCAACGCCTTTAACAATTCCATCATCCCCGAGGATACATTCTTT CCATCTCCCGAGTCTCTTGTGACGTGAAGCTGGTGGAGAAGAGCTTCGAGA CAGATACAAACCTGAATTTTCAGAACCTGAGCGTGATCGGCTTCCGGATCCT GCTGCTGAAGGTGGCCGGCTTCAATCTGCTGATGACCCTGAGACTGTGGAGC TCCTGA		10
14	ATGGGAACACAGGCTGCTGTGCTGGGTGGTGTGCTGGGCTTTCTGGGAACCGACC ACACAGGAGCAGGCGTGTCCAGTCTCCAAGGTACAAGGTGGCCAAGAGAG GCCAGGATGTGGCCCTGAGATGTGACCCCATCTCCGGCCACGTGTCTCTGT CTGGTACCAGCAGGCCCTGGGACAGGGACCAGAGTTTCTGACATATTTTCAG AACGAGGCCAGCTGGATAAGAGCGGCCTGCCTTCCGACAGGTTCTTTGCAG AGCGCCCAGAGGGAAGCGTGTCCACCCTGAAGATCCAGAGGACACAGCAGG AGGACTCCGCGTGTACCTGTGCGCAAGCTCCCTACCGGAACAGAGAGGG AGCTGTCTTTGGAGAGGGCAGCCGCCTGACCGTGCTGGAGGATCTGAAGAA CGTGTTCCTCCCTGAGGTGGCCGTGTTTGAGCCTAGCGAGGCCGAGATCTCC CACACCCAGAAGGCCACCCTGGTGTGCCTGGCAACCGGCTTCTATCCAGACC ACGTGGAGCTGAGCTGGTGGGTGAACGGCAAGGAGGTGCACTCCGGCGTGT GCACAGACCCACAGCCCCTGAAGGAGCAGCCCCGCTGAATGATAGCCGCT ACTGTCTGTCTAGCCGGCTGAGAGTGTCCGCCACCTTTTGGCAGAACCCCTAG GAATCACTTCCGCTGCCAGGTGCAGTTTTATGGCCTGTCCGAGAACGACGAG TGGACCCAGGATCGGGCCAAGCCCCTGACACAGATCGTGTCTGCCGAGGCAT GGGGCAGAGCCGATTGTGGCTTCACATCTGAGAGCTACCAGCAGGGCGTGT GTCCGCCACCATCCTGTACGAGATCCTGCTGGGCAAGGCCACACTGTATGCC GTGCTGGTGAGCGCCCTGGTGTGATGGCCATGGTGAAGAGGAAGGACTCTA GAGGAGGAAGCGGAGCCACCAACTTTTCCCTGCTGAAGCAGGCCGGCGATG TGGAGGAGAATCTGGCCCAATGCTGCTGCTGCTGGTGGCAGTGTGGAAGT GATCTTACCCCTGGGAGGAACAAGGGCACAGTCTGTGACCCAGCTGGACAG CCACGTGTCCGTGTCTGAGGGCACACCCGCTGCTGCTGAGATGCACTACTCC TCTAGCTATAGCCCCTCCCTGTTTTGGTACGTGCAGCACCTAATAAGGGCCT GCAGCTGCTGCTGAAGTATACCTCCGCCGCCACACTGGTGAAGGGCATCAAT GGCTTCGAGGCCGAGTTAAGAAGAGCGAGACAAGCTTCCACCTGACAAAG CCTTCCGCCACATGTCTGACGCCGCCGAGTACTTTGCGTGGTGGCGGGAG GCAAGCTGATCTTCGGACAGGGAACCGAGCTGAGCGTGAAGCCAAACATCC AGAATCCCGATCCTGCCGTGTATCAGCTGCGCGACTCCAAGTCTCTGATAA	TCR 13 コドン最適化された/ システイン修飾された 完全配列 ヒト (nt)	30
			40

	GAGCGTGTGCCTGTTTACCGACTTTTGATTCTCAGACAAACGTTGCTCAGAGC AAGGACAGCGACTGTGATCATCACCGACAAGTGCCTGCTGGATATGCGGAGC ATGGACTTTAAGTCCAACCTCTGCCGTGGCCTGGTCTAATAAGAGCGATTTTCG CCTGCGCCAATGCCTTTAACAATTCCATCATCCCCGAGGATACATTCTTTCCA TCTCCCGAGAGCTCCTGTGACGTGAAGCTGGTGGAGAAGAGCTTCGAGACAG ATACAAACCTGAATTTTCAGAACCTGAGCGTGATCGGCTTCAGGATCCTGCT GCTGAAGGTGGCCGGCTTCAATCTGCTGATGACCCTGCGCCTGTGGTCTAGC TGA	
15	ATGGACACCTGGCTGGTGTGCTGGGCCATCTTCAGCCTGCTGAAGGCAGGCC TGACCGAGCCTGAGGTGACCCAGACACCATCCCACCAGGTGACACAGATGG GCCAGGAAGTGAATCCTGCGGTGCGTGCCTATCTCCAACCACCTGTACTTTTAT TGGTACAGACAGATCCTGGGCCAGAAGGTGGAGTTTCTGGTGAGCTTCTACA ACAATGAGATCAGCGAGAAGTCCGAGATCTTTGACGATCAGTTCTCTGTGGA GAGGCCCGACGGCAGCAACTTCACCCTGAAGATCCGCTCCACAAAGCTGGA GGATTCTGCCATGTATTTCTGCGCCAGCACACACGGAGCTCCTACGAGCAG TATTTTGGCCCTGGCACCAGACTGACCGTGACAGAGGACCTGAAGAACGTGT TCCCCCTGAGGTGGCCGTGTTTCGAGCCATCTGAGGCCGAGATCAGCCACAC CCAGAAGGCCACCTGGTGTGCCTGGCAACCGGCTTCTACCCGATCAGCTG GAGCTGAGCTGGTGGGTGAACGGCAAGGAGGTGCACTCCGGCGTGTGCACA GACCCACAGCCCCTGAAGGAGCAGCCTGCCCTGAATGATAGCAGATACTGTC TGTCTAGCCGGCTGAGAGTGTCCGCCACCTTCTGGCAGAACCCAAGGAATCA CTTTTCGTGCCAGGTGAGTCTATGGCCTGTCTGAGAACGACGAGTGGACC CAGGATAGGGCCAAGCCAGTGACACAGATCGTGAGCGCCGAGGCATGGGGC AGAGCCGATTGTGGCTTTACAAGCGAGTCCATCAGCAGGGCGTGCTGTCCG CCACCATCCTGTACGAGATCCTGCTGGGCAAGGCCACACTGTATGCCGTGCT GGTGTCTGCCCTGGTGTGCTGATGGCCATGGTGAAGAGGAAGGACTCCAGAGG AGGATCTGGAGCCACCAACTTCTCCCTGCTGAAGCAGGCCGCGGATGTGGAG GAGAATCCTGGCCCAATGAAGACATTTGCCGGCTTCTCTTTTCTGTTCTCTGTG GCTGCAGCTGGATTGCATGAGCAGGGGCGAGGACGTGGAGCAGAGCCTGTT CCTGTCCGTGCGCGAGGGCGATTCTCTGTGATCAACTGTACCTACACAGAC AGCTCCTCTACCTATCTGTACTGGTATAAGCAGGAGCCAGGAGCAGGCCTGC AGCTGCTGACCTATATCTTTTCCAACATGGACATGAAGCAGGATCAGCGGCT GACAGTGCTGCTGAATAAAGGACAAGCACCTGAGCCTGAGAATCGCTGA CACCCAGACAGGCGATTCCGCCATCTACTTCTGCGCCGTGCCCTCTGGCGCC ACCAATAAGCTGATCTTTGGAACCGGCACACTGCTGGCAGTGCAGCCTAACA TCCAGAATCCCGATCCTGCCGTGTACCAGCTGCGGGACAGCAAGAGCTCCGA TAAGTCCGTGTGCCTGTTTACCGACTTCGATTCTCAGACAAACGTGTCTCAGA GCAAGGACAGCGACGTGTACATCACCGACAAGTGCGTGCTGGATATGCGGA GCATGGACTTCAAGTCCAACCTCTGCCGTGGCCTGGTCTAATAAGAGCGACTT TGCTTGCGCCAATGCCTTCAACAATTCCATCATCCCCGAGGATACATTCTTTC CATCTCCCGAGTCTAGCTGTGACGTGAAGCTGGTGGAGAAGAGCTTCGAGAC AGATACAAACCTGAATTTCCAGAACCTGTCTGTGATCGGCTTTAGGATCCTG CTGCTGAAGGTGGCCGGCTTTAATCTGCTGATGACCCTGCGCCTGTGGTCCTC TTGA	TCR 12 コドン最適化された/ システイン修飾された 完全配列 ヒト (nt)
16	ATGGGAATCAGGCTCCTCTGTCTGTGGCCTTTTGTTCCTGGCTGTAGGCCT CGTAGATGTGAAAGTAACCCAGAGCTCGAGATATCTAGTCAAAAGGACGGG AGAGAAAGTTTTTCTGGAATGTGTCCAGGATATGGACCATGAAAATATGTTT TGGTATCGACAAGACCCAGGTCTGGGGCTACGGCTGATCTATTTCTCATATG ATGTTAAAATGAAAGAAAAAGGAGATATTCTGAGGGGTACAGTGTCTCTA GAGAGAAGAAGGAGCGCTTCTCCCTGATTCTGGAGTCCGCCAGCACCAACCA GACATCTATGTACCTCTGTGCCAGCACCTTCTGGGGACAGCGAAGGACTGAA GCTTTCTTTGGACAAGGCACCAGACTCACAGTTGTAGAGGACCTGAACAAGG TGTTCCACCCGAGGTGCTGTGTTTGAGCCATCAGAAGCAGAGATCTCCCA CACCCAAAAGGCCACACTGGTGTGCTGGCCACAGGCTTCTTCCCTGACCAC GTGGAGCTGAGCTGGTGGGTGAATGGGAAGGAGGTGCACAGTGGGGTCAGC ACGGACCCGCAGCCCCCAAGGAGCAGCCCGCCCTCAATGACTCCAGATACT	TCR 14 - ベータ 天然 ヒト (nt)

	GCCTGAGCAGCCGCTGAGGGTCTCGGCCACCTTCTGGCAGAACCCCGCAA CCACTTCCGCTGTCAAGTCCAGTTCTACGGGCTCTCGGAGAATGACGAGTGG ACCCAGGATAGGGCCAAACCCGTCACCCAGATCGTCAGCGCCGAGGCCTGG GGTAGAGCAGACTGTGGCTTTACCTCGGTGTCTACCAGCAAGGGGTCTGT CTGCCACCATCCTCTATGAGATCCTGCTAGGGAAGGCCACCTGTATGCTGT GCTGGTCAGCGCCCTTGTGTTGATGGCCATGGTCAAGAGAAAGGATTCTGA		
17	ATGGGCACCAGGCTCCTCTGCTGGGTGGTCTGGGTTTCCTAGGGACAGATC ACACAGGTGCTGGAGTCTCCAGTCCCCTAGGTACAAAGTCGCAAAGAGAG GACAGGATGTAGCTCTCAGGTGTGATCCAATTTTCGGGTTCATGTATCCCTTTT TGGTACCAACAGGCCCTGGGGCAGGGGCCAGAGTTTCTGACTTATTTCCAGA ATGAAGCTCAACTAGACAAATCGGGGCTGCCAGTGATCGCTTCTTTGCAGA AAGGCCTGAGGGATCCGTCTCCACTCTGAAGATCCAGCGCACACAGCAGGA GGACTCCGCCGTGTATCTCTGTGCCAGCAGCCGACAGGGACTGAGAGGGA GCTGTTTTTTGGAGAAGGCTCTAGGCTGACCGTACTGGAGGACCTGAAAAAC GTGTTCCACCCGAGGTCGCTGTGTTTGAGCCATCAGAAGCAGAGATCTCCC ACACCCAAAAGGCCACACTGGTGTGCTGGCCACAGGCTTCTACCCCGACCA CGTGAGCTGAGCTGGTGGGTGAATGGGAAGGAGGTGCACAGTGGGGTCAG CACAGACCCGCGACCCCTCAAGGAGCAGCCCGCCCTCAATGACTCCAGATAC TGCTGAGCAGCCGCTGAGGGTCTCGGCCACCTTCTGGCAGAACCCCGCA ACCACTTCCGCTGTCAAGTCCAGTTCTACGGGCTCTCGGAGAATGACGAGTG GACCCAGGATAGGGCCAAACCTGTCACCCAGATCGTCAGCGCCGAGGCCTG GGGTAGAGCAGACTGTGGCTTACCTCCGAGTCTTACCAGCAAGGGGTCTGT TCTGCCACCATCCTCTATGAGATCTTGCTAGGGAAGGCCACCTGTATGCCGT GCTGGTCAGTGCCTCGTGCTGATGGCCATGGTCAAGAGAAAGGATTCCAGA GGCTAG	TCR 3 - ベータ 天然 ヒト (nt)	10
18	AQKITQTQPGMFVQEKEAVTLDCTYDTSQSYGLFWYKQPSSGEMIFLIYQGSY DEQNATEGRYSLNFQKARKSANLVISASQLGDSAMYFCAMREGRGFKTIFGAGT RLFVKANIQKPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKT VLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPADTFPPSPSSCDVKLVES FETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 3 - アルファ 天然 ヒト (aa)	20
19	AQKITQTQPGMFVQEKEAVTLDCTYDTSQSYGLFWYKQPSSGEMIFLIYQGSY DEQNATEGRYSLNFQKARKSANLVISASQLGDSAMYFCAMREGRGFKTIFGAGT RLFVKANIQKPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKC VLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPADTFPPSPSSCDVKLVES FETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 3 - アルファ システイン修飾された ヒト (aa)	
20	ATGTCACCTTCTAGCCTGCTGAAGGTGGTCACAGCTTCACTGTGGCTAGGAC CTGGCATTGCCCAGAAGATAACTCAAACCCCAACCAGGAATGTTTCGTGCAGGA AAAGGAGGCTGTGACTCTGGACTGCACATATGACACCAAGTATCAAAAGTTAT GGTCTCTTCTGGTACAAGCAGCCCAGCAGTGGGGAAATGATTTTCTTATTTA TCAGGGGTCTTATGACGAGCAAAATGCAACAGAAGGTCGCTACTCATTGAAT TTCCAGAAGGCAAGAAAATCCGCCAACCTTGTCTATCTCCGCTTCACAACTGG GGGACTCAGCAATGTATTTCTGTGCAATGAGAGAGGGGGCGAGGCTTCAAAA CTATCTTTGGAGCAGGAACAAGACTATTGTAAAGCAAATATCCAGAAGCC TGACCTGCGGTGTACCAGCTGAGAGACTCTAAATCCAGTGACAAAGTCTGTC TGCCTATTACCGATTTTGATTCTCAAACAAATGTGTACAAAGTAAGGATTC TGATGTGTATATCACAGACAAAACCTGTGCTAGACATGAGGTCTATGGACTTC AAGAGCAACAGTGTGTGGCTTGGAGCAACAAATCTGACTTTGCATGTGCAA ACGCCTTCAACAACAGCATTATTCCAGCAGACACCTTCTTCCCCAGCCCAGA AAGTTCTGTGATGTCAAGCTGGTTCGAGAAAAGCTTTGAAACAGATACGAAC CTAAACTTTCAAACCTGTCAAGTATTGGGTTCCGAATCCTCCTCCTGAAAGT GGCCGGGTTTAAATCTGCTCATGACGCTGCGGCTG	TCR 3 - アルファ 天然 ヒト (nt)	30
21	ATGTCACCTTCTAGCCTGCTGAAGGTGGTCACAGCTTCACTGTGGCTAGGAC CTGGCATTGCCCAGAAGATAACTCAAACCCCAACCAGGAATGTTTCGTGCAGGA AAAGGAGGCTGTGACTCTGGACTGCACATATGACACCAAGTATCAAAAGTTAT	TCR 3 - アルファ コドン最適化された/ システイン修飾された	40

	GGTCTCTTCTGGTACAAGCAGCCCAGCAGTGGGGAAATGATTTTTCTTATTTA TCAGGGGTCTTATGACGAGCAAAATGCAACAGAAGGTCGCTACTCATTGAAT TTCCAGAAGGCAAGAAAATCCGCCAACCTTGTTCATCTCCGCTTCACAACTGG GGGACTCAGCAATGTATTTCTGTGCAATGAGAGAGGGGCGAGGCTTCAAAA CTATCTTTGGAGCAGGAACAAGACTATTTGTTAAAGCAAATATCCAGAAGCC TGACCTGCCGTGTACCAGCTGAGAGACTCTAAATCCAGTGACAAGTCTGTC TGCCTATTCACCGATTTTGATTCTCAAACAAATGTGTACAAAAGTAAGGATTCT TGATGTGTATATCACAGACAAATGTGTGCTAGACATGAGGTCTATGGACTTC AAGAGCAACAGTGCTGTGGCCTGGAGCAACAAATCTGACTTTGCATGTGCAA ACGCCTTCAACAACAGCATTTATTCAGCAGACACCTTCTTCCCCAGCCCAGA AAGTTCCCTGTGATGTCAAGCTGGTCGAGAAAAGCTTTGAAACAGATACGAAC CTAAACTTTCAAAACCTGTCAGTGATTGGGTTCGAATCCTCCTCCTGAAAGT GGCCGGGTTTAATCTGCTCATGACGCTGCGGCTGTGGTCTTCC	ヒト (nt)	
22	GAGVSQSPRYKVAKRQDVALRCDPISGHVSLFWYQQALQGQPEFLTYFQNEA QLDKSGLPSDRFFAERPEGSVSTLKIQRTOQEDSAVYLCASSHLAFTGELFFGE GSRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYDPDHVELSWWV NGKEVHSGVSTDPQLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPNNHFRQVQFY GLSENDEWTQDRAKPVTVQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGK ATLYAVLVLSALVLMAMVVKRKDSRG	TCR 3 - ベータ 天然 ヒト (aa)	10
23	GAGVSQSPRYKVAKRQDVALRCDPISGHVSLFWYQQALQGQPEFLTYFQNEA QLDKSGLPSDRFFAERPEGSVSTLKIQRTOQEDSAVYLCASSHLAFTGELFFGE GSRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYDPDHVELSWWV NGKEVHSGVCTDPQLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPNNHFRQVQFY YGLSENDEWTQDRAKPVTVQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLG KATLYAVLVLSALVLMAMVVKRKDSRG	TCR 3 - ベータ システイン修飾された ヒト (aa)	
24	ATGGGCACCAGGCTCCTCTGCTGGGTGGTCTGGGTTTCCTAGGGACAGATC ACACAGGTGCTGGAGTCTCCAGTCCCCTAGGTACAAAGTCGAAAGAGAG GACAGGATGTAGCTCTCAGGTGTGATCCAATTTTCGGGTTCATGTATCCCTTTT TGGTACCAACAGGCCCTGGGGCAGGGGCCAGAGTTTCTGACTTATTTCCAGA ATGAAGCTCAACTAGACAAATCGGGGCTGCCAGTGATCGCTTCTTTGCAGA AAGGCCTGAGGGATCCGTCTCCACTCTGAAGATCCAGCGCACACAGCAGGA GGACTCCGCCGTGTATCTCTGTGCCAGCAGCCACCTCGCCGGGTTACCCGGG GAGCTGTTTTTTTGGAGAAGGCTCTAGGCTGACCGTACTGGAGGACCTGAAAA ACGTGTTCCACCCGAGGTCGCTGTGTTTGAGCCATCAGAAGCAGAGATCTC CCACACCCAAAAGGCCACACTGGTGTGCCTGGCCACAGGCTTCTACCCCGAC CACGTGGAGCTGAGCTGGTGGGTGAATGGGAAGGAGGTGCACAGTGGGGTC AGCACAGACCCGCAGCCCCCTCAAGGAGCAGCCCCGCCCTCAATGACTCCAGAT ACTGCCTGAGCAGCCGCCCTGAGGGTCTCGGCCACCTTCTGGCAGAACCCCCG CAACCACTTCCGCTGTCAAGTCCAGTTCTACGGGCTCTCGGAGAATGACGAG TGGACCCAGGATAGGGCCAAACCTGTACCCAGATCGTCAGCGCCGAGGCCT GGGGTAGAGCAGACTGTGGCTTCACTCCGAGTCTTACCAGCAAGGGGTCTCT GTCTGCCACCATCCTCTATGAGATCTTGCTAGGGAAGGCCACCTTGTATGCC GTGCTGGTCAGTGCCCTCGTGCTGATGGCCATGGTCAAGAGAAAGGATTCCA GAGGC	TCR 3 - ベータ 天然 ヒト (nt)	20
25	ATGGGCACCAGGCTCCTCTGCTGGGTGGTCTGGGTTTCCTAGGGACAGATC ACACAGGTGCTGGAGTCTCCAGTCCCCTAGGTACAAAGTCGAAAGAGAG GACAGGATGTAGCTCTCAGGTGTGATCCAATTTTCGGGTTCATGTATCCCTTTT TGGTACCAACAGGCCCTGGGGCAGGGGCCAGAGTTTCTGACTTATTTCCAGA ATGAAGCTCAACTAGACAAATCGGGGCTGCCAGTGATCGCTTCTTTGCAGA AAGGCCTGAGGATCCGTCTCCACTCTGAAGATCCAGCGCACACAGCAGGA GGACTCCGCCGTGTATCTCTGTGCCAGCAGCCACCTCGCCGGGTTACCCGGG GAGCTGTTTTTTTGGAGAAGGCTCTAGGCTGACCGTACTGGAGGACCTGAAAA ACGTGTTCCACCCGAGGTCGCTGTGTTTGAGCCATCAGAAGCAGAGATCTC CCACACCCAAAAGGCCACACTGGTGTGCCTGGCCACAGGCTTCTACCCCGAC CACGTGGAGCTGAGCTGGTGGGTGAATGGGAAGGAGGTGCACAGTGGGGTC TGTACAGACCCGCAGCCCCCTCAAGGAGCAGCCCCGCCCTCAATGACTCCAGAT	TCR 3 - ベータ コドン最適化された/ システイン修飾された ヒト (nt)	40

[illegible]

	NNRMA SLAIAEDRKSSTLILHRATLRDAAVYYCILLVIRGTSYGKLTFGQGTILT VHPNIQNPDPVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTVLD MRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSS	天然 ヒト (aa)
29	DAKTTQPNSMESNEEEPVHLPCNHSTISGTDYIHWYRQLPSQGPEYVIHGLTSNV NNRMA SLAIAEDRKSSTLILHRATLRDAAVYYCILLVIRGTSYGKLTFGQGTILT VHPNIQNPDPVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKCVLD MRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSS	TCR 4 - (E6)29 アルファ システイン修飾された ヒト (aa)
30	ATGAAGTTGGTGACAAGCATTACTGTACTCCTATCTTTGGGTATTATGGGTGA TGCTAAGACCACACAGCCAAATTCAATGGAGAGTAACGAAGAAGAGCCTGT TCACTTGCCTTGTAACCACTCCACAATCAGTGGAAGTATTACATACATTGGT ATCGACAGCTTCCCTCCAGGGTCCAGAGTACGTGATTGATGGTCTTACAAG CAATGTGAACAACAGAAATGGCCTCTCTGGCAATCGCTGAAGACAGAAAGTC CAGTACCTTGATCCTGCACCGTGCTACCTTGAGAGATGCTGCTGTGTACTACT GCATCCTACTGGTAATCCGTGGTACTAGCTATGGAAAGCTGACATTTGGACA AGGGACCATCTTGACTGTCCATCCAAATATCCAGAACCCTGACCCTGCCGTG TACCAGCTGAGAGACTCTAAATCCAGTGACAAGTCTGTCTGCCTATTACCCG ATTTTGATTCTCAAACAAATGTGTACAAAGTAAGGATTCTGATGTGTATATC ACAGACAAAAGTGTGCTAGACATGAGGTCTATGGACTTCAAGAGCAACAGT GCTGTGGCCTGGAGCAACAATCTGACTTTGCATGTGCAACGCCTTCAACA ACAGCATTATCCAGAAGACACCTTCTTCCCCAGCCCAGAAAGTTCCTGTGA TGTCAAGCTGGTGCAGAAAAGCTTTGAAACAGATACGAACCTAAACTTTCAA AACCTGTCAGTGATTGGGTTCGGAATCCTCCTCTGAAAGTGGCCGGGTTTA ATCTGCTCATGACGCTGCGGCTG	TCR 4 - (E6)29 アルファ 天然 ヒト (nt)
31	ATGAAACTGGTGACCAGCATCACAGTCTGCTGTCCCTGGGAATTATGGGCG ACGCCAAGACCACACAGCCTAACTCTATGGAGAGTAATGAGGAAGAGCCTG TGCACCTGCCATGTAACCATCAACTATCAGCGGCACCGATTACATTCAGT GTATCGGCAGCTGCCCTCCAGGGACCTGAATACGTGATCCATGGCCTGACC TCAAATGTCAACAATCGCATGGCTAGCCTGGCTATCGCAGAGGACCGAAAGT CAAGCACCTGATTCTGCACCGAGCCACACTGCGAGATGCAGCCGTGTACTA TTGCATCCTGCTGGTCATTAGAGGGACCAGCTACGGAAAAGTACATTTGGC CAGGGGACTATCCTGACCGTGCATCCTAACATTCAGAATCCCGACCTGCCG TGTATCAGCTGAGGGACTCTAAGTCTCTGATAAAAGCGTGTGCTGTTTAC TGACTTTGATTCCCAGACCAACGTGTCCAGTCTAAGGACTCTGACGTGTAC ATCACAGACAAATGCGTCCTGGATATGCGCAGCATGGACTTCAAGAGTAACT CAGCCGTGGCTTGGTCCAACAAGTCTGATTTGCGATGCGCCAACGCTTTTAA CAACAGTATCATCCCAGAAGATACCTTCTTTCCATCACCCGAGAGTTCATGT GACGTGAAGCTGGTCGAAAAATCTTTTCGAGACTGATACCAACCTGAATTTT AGAACCCTGAGTGTGATCGGGTTTCAAGATTCTGCTGCTGAAGTTCGCCGGATT CAATCTGCTGATGACACTGCGCCTGTGGAGCTCC	TCR 4 - (E6)29 アルファ コドン最適化された/ システイン修飾された ヒト (nt)
32	DTGVSQDPRHKITKRGQNVTFRCDPIS EHNRLYWYRQTLGQGPEFLTYFQNEAQ LEKSRLLSDRFSAERP KGSFSTLEIQRTEQGDSAMYL CASSPGGGNTEAFFGQGT RLTVVEDLNK VFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWVNG KEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRV SATFWQNP RNHFRCQVQFYGL SENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKAT LYAVLV SALVLMAMV KRKDF	TCR 4 - (E6)29 ベータ 天然 ヒト (aa)
33	DTGVSQDPRHKITKRGQNVTFRCDPIS EHNRLYWYRQTLGQGPEFLTYFQNEAQ LEKSRLLSDRFSAERP KGSFSTLEIQRTEQGDSAMYL CASSPGGGNTEAFFGQGT RLTVVEDLNK VFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWVNG KEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRV SATFWQNP RNHFRCQVQFYGL SENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKAT LYAVLV SALVLMAMV KRKDF	TCR 4 - (E6)29 ベータ システイン修飾された ヒト (aa)
34	ATGGGCACCAGCCTCCTCTGCTGGATGGCCCTGTGTCTCCTGGGGGCAGATC	TCR 4 - (E6)29 ベータ

10

20

30

40

	ACGCAGATACTGGAGTCTCCAGGACCCAGACACAAGATCACAAAGAGGG GACAGAATGTAACCTTTCAGGTGTGATCCAATTTCTGAACACAACCGCCTTTA TTGGTACCGACAGACCCCTGGGGCAGGGCCAGAGTTTCTGACTTACTTCCAG AATGAAGCTCAACTAGAAAAATCAAGGCTGCTCAGTGATCGGTTCTCTGCAG AGAGGCCAAGGGATCTTTCTCCACCTTGGAGATCCAGCGCACAGAGCAGGG GGACTCGGCCATGTATCTCTGTGCCAGCAGCCCCGGCGGGGGGAACACTGAA GCTTTCTTTGGACAAGGCACCAAGACTCACAGTTGTAGAGGACCTGAACAAGG TGTTCCCAACCCGAGGTGCTGTGTTTGAGCCATCAGAAGCAGAGATCTCCCA CACCCAAAAGGCCACACTGGTGTGCTGGCCACAGGCTTCTTCCCTGACCAC GTGGAGCTGAGCTGGTGGGTGAATGGGAAGGAGGTGCACAGTGGGGTCAGC ACGGACCCGACAGCCCTCAAGGAGCAGCCCGCCCTCAATGACTCCAGATACT GCCTGAGCAGCCGCTGAGGGTCTCGGCCACCTTCTGGCAGAACCCCGCAA CCACTTCCGCTGTCAAGTCCAGTTCTACGGGCTCTCGGAGAATGACGAGTGG ACCCAGGATAGGGCCAAACCCGTCACCCAGATCGTCAGCGCCGAGGCCTGG GGTAGAGCAGACTGTGGCTTTACCTCGGTGTCCTACCAGCAAGGGGTCTGT CTGCCACCATCCTCTATGAGATCCTGCTAGGGAAGGCCACCCTGTATGCTGT GCTGGTCAGCGCCCTTGTGTTGATGGCCATGGTCAAGAGAAAGGATTTC	天然 ヒト (nt)	10
35	ATGGGGACTAGCCTGCTGTGCTGGATGGCACTGTGCCTGCTGGGAGCAGACC ACGCAGATACCGGAGTGAGCCAGGACCCAAGACATAAGATCACAAAAAGGG GCCAGAACGTGACTTTTAGATGCGATCCCATTAGCGAACACAATAGACTGTA CTGGTATAGGCAGACACTGGGACAGGGACCAGAGTTCTGACTTACTTTTTCAG AACGAAGCTCAGCTGGAGAAGAGTCGCCTGCTGTGACACCGGTTTCAGCGCC GAGCGACCAAAAGGCTCTTTTCAGTACACTGGAATCCAGCGAACTGAGCAG GGGGATTCCGCCATGTATCTGTGCGCTAGCTCCCCAGGAGGAGGAAACACCG AAGCCTTCTTTGGACAGGGCACACGGCTGACTGTGGTTCGAGGACCTGAATAA GGTGTTCCTCCCTGAAGTGGCCGTCTTTGAGCCTTCCGAAGCTGAGATTTCTC ACACCCAGAAAGCCACCCTGGTGTGCCTGGCAACAGGCTTCTTTCCAGATCA CGTGGAACCTGAGCTGGTGGGTCAACGGAAAGGAGGTGCATAGCGGCGTCTG CACTGACCCACAGCCCCCTGAAAGAGCAGCCCGCACTGAATGATAGCAGGTA CTGCCTGTCTAGTCGGCTGAGAGTGTCCGCCACCTTTTGGCAGAACCTAGG AATCATTTCCGCTGTGAGGTGCAGTTTATGGCCTGTCCGAAAACGACGAGT GGACTCAGGATCGGGCCAAGCCCGTGACCCAGATCGTCTCTGCAGAAGCCTG GGGCAGAGCTGACTGCGGGTTACCTCAGTGAGCTACCAGCAGGGAGTCCTG TCCGCTACCATCCTGTACGAGATTCTGCTGGGCAAGGCTACACTGTATGCAG TGCTGGTCTCTGCACTGGTGTGATGGCCATGGTCAAGCGCAAAGACTTC	TCR 4 - (E6)29ベータ コドン最適化された/ システイン修飾された ヒト (nt)	20
36	GCGGCCGCCACCATGGGGACTAGCCTGCTGTGCTGGATGGCACTGTGCCTGC TGGGAGCAGACCACGCAGATACCGGAGTGAGCCAGGACCCAAGACATAAGA TCACAAAAGGGGCCAGAACGTGACTTTTAGATGCGATCCCATTAGCGAACAA CAATAGACTGTACTGGTATAGGCAGACACTGGGACAGGGACCAGAGTTCTC GACTTACTTTTCAGAACGAAGCTCAGCTGGAGAAGAGTCCGCTGCTGTCAGAC CGGTTTCAGCGCCGAGCGACCAAAAGGCTCTTTTCAGTACACTGGAATCCAGC GAACTGAGCAGGGGGATTCCGCCATGTATCTGTGCGCTAGCTCCCCAGGAGG AGGAAACACCGAAGCCTTCTTTGGACAGGGCACACGGCTGACTGTGGTCA GGACCTGAATAAGGTGTTCCCCCTGAAGTGGCCGTCTTTGAGCCTTCCGAA GCTGAGATTTCTCACACCCAGAAAGCCACCCTGGTGTGCCTGGCAACAGGCT TCTTTCCAGATCACGTGGAACCTGAGCTGGTGGGTCAACGGAAAGGAGGTGCA TAGCGGCGTCTGCACTGACCCACAGCCCCTGAAAGAGCAGCCCGCACTGAAT GATAGCAGGTACTGCCTGTCTAGTCGGCTGAGAGTGTCCGCCACCTTTTGGC AGAACCCTAGGAATCATTTCCGCTGTGAGGTGCAGTTTATGGCCTGTCCGA AAACGACGAGGTGACTCAGGATCGGGCCAAGCCCGTGACCCAGATCGTCTCT GCAGAAGCCTGGGGCAGAGCTGACTGCGGGTTACCTCAGTGAGCTACCAG CAGGGAGTCCTGTCCGCTACCATCCTGTACGAGATTCTGCTGGGCAAGGCTA CACTGTATGCAGTGTGCTCTGCACTGGTGTGATGGCCATGGTCAAGCG CAAAGACTTCGGGAGTGGAGCAACAACTTTTCACTGCTGAAGCAGGCCGG CGATGTGGAGGAAAATCCTGGGCCAATGAAACTGGTGACCAGCATCACAGT CCTGCTGTCCCTGGGAATTATGGGCGACGCCAAGACCACACAGCCTAACTCT	TCR 4 - (E6)29 コドン最適化された/ システイン修飾された 完全配列 ヒト (nt)	30 40

	ATGGAGAGTAATGAGGAAGAGCCTGTGCACCTGCCATGTAACCATTCAACTA TCAGCGGCACCGATTACATTCACTGGTATCGGCAGCTGCCCTCCCAGGGACC TGAATACGTGATCCATGGCCTGACCTCAAATGTCAACAATCGCATGGCTAGC CTGGCTATCGCAGAGGACCGAAAGTCAAGCACCTGATTCTGCACCGAGCCA CACTGCGAGATGCAGCCGTGTACTATTGCATCCTGCTGGTCATTAGAGGGAC CAGCTACGGAAAAGTACATTTGGCCAGGGGACTATCCTGACCGTGCATCCT AACATTCAGAATCCCGACCCTGCCGTGTATCAGCTGAGGGACTCTAAGTCCT CTGATAAAAGCGTGTGCCTGTTCACCTGACTTTGATTCCCAGACCAACGTGTCC CAGTCTAAGGACTCTGACGTGTACATCACAGACAAATGCGTCCTGGATATGC GCAGCATGGACTTCAAGAGTAACTCAGCCGTGGCTTGGTCCAACAAGTCTGA TTTCGCATGCGCCAACGCTTTTAAACAACAGTATCATCCCAGAAGATACCTTCT TTCCATCACCCGAGAGTTTATGTGACGTGAAGCTGGTCGAAAAATCTTTTCA GACTGATACCAACCTGAATTTTCAAGACCTGAGTGTGATCGGGTTCAGGATT CTGCTGCTGAAGGTGCGCGGATTCAATCTGCTGATGACACTGCGCCTGTGGA GCTCCTGAGGCGCGCC		10
37	MGTSLLCWMA LCLLGADHADTGVSQDPRHKITKRGQNVTFRC DPISEHNRLYW YRQTLGQGPEFLTYFQNEAQLEKSRLLSDRFSAERP KGSFSTLEIQRT EQGDSAM YLCASSPGGGNTEAFFGQGT RLTVVEDLNKVFPEVA VFEPSEAEISHTQKATLV CLATGFFPDHVELSWWWNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVS ATFWQNP RNHFRCQVQFYGLSENDEWTDQRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTS VSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMVKRKDFGSGATNFSLLKQ AGDVEENPGPMKLVTSITVLLSLGIMGDAKTTQPNMESNEEEPVHLPCNHSTIS GTDYIHWYRQLPSQGPEYVIHGLTSNVNNRMASLAIAEDRKSSTLILHRATLRDA AVYYCILLVIRGTSYGKLTFGQGTILTVHPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFT DFDSQTNVSQSKSDSVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNN SIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNL SVIGFRILLKLVAGFNLLMTL RLWSS	TCR 4 - (E6)29 完全配列 システイン修飾された ヒト (aa)	20
38	AQKITQTQPGMFVQEKEAVTL DCTYDTS DQSYGLFWYKQPSSGEMIFLIYQGSY DEQNATEGRYSLNFQKARKSANLVISASQLGDSAMYFCAMREGTGT SYGKLT FGQGTILTVHPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDSVYIT DKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNN SIIPEDTFFPSPESSCDVKL VEKSFETDTNLNFQNL SVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 5 - (E6)29 – TCR アルファ 天然 ヒト (aa)	
39	AQKITQTQPGMFVQEKEAVTL DCTYDTS DQSYGLFWYKQPSSGEMIFLIYQGSY DEQNATEGRYSLNFQKARKSANLVISASQLGDSAMYFCAMREGTGT SYGKLT FGQGTILTVHPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDSVYIT DKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNN SIIPEDTFFPSPESSCDVKL VEKSFETDTNLNFQNL SVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 5 - (E6)29 – TCR アルファ システイン修飾された ヒト (aa)	
40	ATGTCACTTTCTAGCCTGCTGAAGGTGGTCACAGCTTCACTGTGGCTAGGAC CTGGCATTGCCCAGAAAGATAACTCAAACCCAACCAGGAATGTTCTGTCAGGA AAAGGAGGCTGTGACTCTGGACTGCACATATGACACCAGTGATCAAAGTTAT GGTCTATTCTGGTACAAGCAGCCCAGCAGTGGGGAAATGATTTTCTTATTTA TCAGGGGTCTTATGACGAGCAAAATGCAACAGAAGGTCGCTACTCATTGAAT TTCCAGAAGGCAAGAAAATCCGCCAACCTTGT CATCTCCGCTTCACAACTGG GGGACTCAGCAATGTATTTCTGTGCAATGAGAGAGGGCACAGGTACTAGCTA TGGAAAGCTGACATTTGGACAAGGGACCATCTTGACTGTCCATCCAAATATC CAGAACCCTGACCCTGCCGTGTACCAGCTGAGAGACTCTAAATCCAGTGACA AGTGTGTCTGCCTATTACCGATTTTGATTCTCAAACAAATGTGTACAAAAGT AAGTCTGTGATGTATATACAGACAAAACCTGTGCTAGACATGAGGTCTA TGGACTTCAAGAGCAACAGTGCTGTGGCCTGGAGCAACAAATCTGACTTTGC ATGTGCAAACGCCTTCAACAACAGCATTATCCAGAAGACACCTTCTTCCCC AGCCCAGAAAGTTCCTGTGATGTCAAGCTGGTCGAGAAAAGCTTTGAAACAG ATACGAACCTAAACTTTCAAACCTGTCACTGATTGGGTTCCGAATCCTCCTC CTGAAAGTGGCCGGGTTTAATCTGCTCATGACGCTGCGGCTG	TCR 5 - (E6)29 – TCR アルファ 天然 ヒト (nt)	30
41	ATGAGTCTGTCTCTCTGCTGAAGGTGGTCACTGCATCACTGTGGCTGGGAC	TCR 5 - (E6)29 – TCR	40

	CAGGAATCGCACAGAAAATTACCCAGACACAGCCTGGCATGTTTGTCCAGGA GAAGGAAGCCGTGACCCTGGACTGTACTTACGACACCAGCGATCAGTCCTAC GGGCTGTTTTGGTATAAGCAGCCAAGTTCAGGAGAGATGATCTTCCTGATCT ACCAGGGCAGCTATGACGAGCAGAACGCTACAGAAGGCAGGTATAGCCTGA ATTTCCAGAAAGCCCCGCAAGTCCGCTAACCTGGTCATCTCTGCCAGTCAGCT GGGGGATTCTGCCATGTACTTTTGGCGCTATGAGGGAGGGAAGTGGCACCAGC TATGGAAGCTGACCTTCGGGCAGGGAACAATCCTGACTGTCCATCCCAACA TTCAGAATCCAGACCCTGCCGTGTACCAGCTGCGAGACAGTAAAAGCTCCGA TAAGAGCGTGTGCCTGTTCACAGACTTTGATTCTCAGACTAACGTGAGCCAG AGCAAAGACAGTGATGTCTATATTACCGACAAGTGCCTGCTGGATATGCGCA GCATGGACTTTAAATCCAACCTCTGCAGTGGCCTGGTCTAATAAGAGTGATTT CGCTTGCGCAAACGCCTTTAACAATTCAATCATTCCCGAGGATACCTTCTTTC CAAGCCCCGAATCTAGTTGTGACGTGAAACTGGTGGAGAAGTCTTTCGAAAC AGATACTAACCTGAATTTTCAGAATCTGAGTGTATCGGGTTCCGGATTCTGC TGCTGAAGGTGGCCGGATTCAACCTGCTGATGACCCTGAGACTGTGGTCAAG C	アルファ コドン最適化された/ システイン修飾された ヒト (nt)	10
42	DVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLECVQDMDHENMFWYRQDPGLGLRLIYFSYDV KMKEKGDIEGYVSREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASSPWGETHQPHFG DGTRLSILEDLNKVPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWVW NGKEVHSGVSTDPQLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSAATFWQNPNNHFRQVQFY GLSENDEWTQDRAKPVTVIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGK ATLYAVLVLSALVLMAMVKKRDF	TCR 5 - (E6)29 - TCR ベータ 天然 ヒト (aa)	
43	DVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLECVQDMDHENMFWYRQDPGLGLRLIYFSYDV KMKEKGDIEGYVSREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASSPWGETHQPHFG DGTRLSILEDLNKVPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWVW NGKEVHSGVCTDPQLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSAATFWQNPNNHFRQVQFY YGLSENDEWTQDRAKPVTVIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLG KATLYAVLVLSALVLMAMVKKRDF	TCR 5 - (E6)29 - TCR ベータ システイン修飾された ヒト (aa)	20
44	ATGGGAATCAGGCTCCTCTGTCGTGTGGCCTTTTGTTCCTGGCTGTAGGCCT CGTAGATGTGAAAGTAACCCAGAGCTCGAGATATCTAGTCAAAGGACGGG AGAGAAAGTTTTCTGGAATGTGTCCAGGATATGGACCATGAAAATATGTTT TGGTATCGACAAGACCCAGGTCTGGGGCTACGGCTGATCTATTTCTCATATG ATGTTAAAATGAAAGAAAAAGGAGATATTCCTGAGGGGTACAGTGTCTCTA GAGAGAAGAAGGAGCGCTTCTCCCTGATTCTGGAGTCCGCCAGCACCAACCA GACATCTATGTACCTCTGTGCCAGCAGCCCATGGGGAGAACTCATCAGCCC CAGCATTTTGGTGATGGGACTCGACTCTCCATCCTAGAGGACCTGAACAAGG TGTTCCCAACCGAGGTGCTGTGTTTGTAGCCATCAGAAGCAGAGATCTCCCA CACCCAAAAGGCCACACTGGTGTGCCTGGCCACAGGCTTCTTCCCTGACCAC GTGGAGCTGAGCTGGTGGGTGAATGGGAAGGAGGTGCACAGTGGGGTCAGC ACGGACCCCGAGCCCCCTCAAGGAGCAGCCCGCCCTCAATGACTCCAGATACT GCCTGAGCAGCCGCTGAGGGTCTCGGCCACCTTCTGGCAGAACCCCGCAA CCACTTCCGCTGTCAAGTCCAGTTCTACGGGCTCTCGGAGAATGACGAGTGG ACCCAGGATAGGGCCAAACCCGTCACCCAGATCGTCAGCGCCGAGGCCTGG GGTAGAGCAGACTGTGGCTTTACCTCGGTGTCCTACCAGCAAGGGGTCTGT CTGCCACCATCCTCTATGAGATCCTGCTAGGGAAGGCCACCCTGTATGCTGT GCTGGTCAGCGCCCTTGTGTTGATGGCCATGGTCAAGAGAAAGGATTTC	TCR 5 - (E6)29 - TCR ベータ 天然 ヒト (nt)	30
45	ATGGGAATCAGGCTGCTGTGCCGCGTCGCATTCTGTTTTCTGGCCGTGGGCCT GGTGGACGTGAAAGTGACTCAGAGCTCCAGATACCTGGTGAAAAGGACCGG CGAGAAGGCTTTCTGGAATGCGTGACAGGACATGGATCACGAGAATATGTTT TGGTATCGGCAGGATCCAGGCCTGGGGCTGAGACTGATCTACTTTTCCTATG ATGTGAAGATGAAAGAGAAGGGCGACATTCCTGAAGGGTACTCCGTGTCTC GCGAGAAGAAAGAACGATTACGCCTGATCCTGGAGAGTGCTTCAACCAATC AGACATCCATGTATCTGTGCGCATCTAGTCCTTGGGGCGAGACACACCAGCC ACAGCATTTCCGAGATGGCACTCGGCTGAGCATCCTGGAAGACCTGAACAA AGTGTTCCTCCCTGAGGTGCGCGTGTTCGAACCTTCAGAGGCAGAAATTAGC CACACTCAGAAGGCCACCCTGGTGTGCCTGGCCACTGGCTTCTTTCCAGACC	TCR 5 - (E6)29 - TCR ベータ コドン最適化された/ システイン修飾された ヒト (nt)	40

	ACGTCGAGCTGTCTGGTGGGTGAATGGGAAAGAAGTCCATAGTGGAGTGT GCACCGACCCACAGCCCCCTGAAGGAGCAGCCCCGCACTGAACGATTCCAGAT ATGCGCTGTCAAGCCGGCTGAGAGTGTCTGCCACTTTTTTGGCAGAACCCCTCG AAATCATTTCCGGTGTGAGGTGCAGTTTTATGGCCTGAGCGAGAACGACGAA TGGACCCAGGATCGAGCCAAACCTGTCACACAGATCGTGTCCGCCGAGGCTT GGGGACGCGCTGATTGCGGCTTCACAAGCGTCTCCTACCAGCAGGGCGTGCT GTCTGCCACCATCCTGTACGAAATTCTGCTGGGGAAGGCTACACTGTATGCC GTGCTGGTGAGCGCCCTGGTGCTGATGGCAAATGGTGAAAAGGAAGGACTTC		
46	GCGGCCGCCACCATGGGAATCAGGCTGCTGTGCCCGCTCGCATTTCTGTTTTCT GGCCGTGGGCCTGGTGGACGTGAAAAGTGACTCAGAGCTCCAGATACCTGGTG AAAAGGACCGGCGAGAAGGTCTTTCTGGAATGCGTGCAGGACATGGATCAC GAGAATATGTTCTGGTATCGGCAGGATCCAGGCCTGGGGCTGAGATGATCT ACTTTTCTATGTGTAAGTGAAGAAGAAGGCGACATTCCCGAAGGGTA CTCCGTGTCTCGCGAGAAGAAAGAACGATTACGCCTGATCCTGGAGAGTGCT TCAACCAATCAGACATCCATGTATCTGTGCGCATCTAGTCCTTGGGGCGAGA CACACCAGCCACAGCATTTCCGGAGATGGCACTCGGCTGAGCATCCTGGAAGA CCTGAACAAAGTGTTCCCCCTGAGGTCGCCGTGTTTCAACCTTCAGAGGCA GAAATTAGCCACACTCAGAAGGCCACCCTGGTGTGCCTGGCCACTGGCTTCT TTCCAGACCACGTGAGCTGTCTGGTGGGTGAATGGGAAAGAAGTCCATAG TGGAGTGTGCACCGACCCACAGCCCCTGAAGGAGCAGCCCGCACTGAACGA TTCCAGATACTGCCTGTCAAGCCGGCTGAGAGTGTCTGCCACTTTTTTGGCAG AACCCTCGAAATCATTTCCGGTGTGAGGTGCAGTTTTATGGCCTGAGCGAGA ACGACGAATGGACCCAGGATCGAGCCAAACCTGTCACACAGATCGTGTCCG CCGAGGCTTGGGACGCGCTGATTGCGGCTTCACAAGCGTCTCCTACCAGCA GGGCGTGCTGTCTGCCACCATCCTGTACGAAATTCTGCTGGGGAAGGCTACA CTGTATGCCGTGCTGGTGAGCGCCCTGGTGCTGATGGCAAATGGTGAAAAGGA AGGACTTCGGGTCCGGAGCCACAAATTTTTCTGCTGAAACAGGCTGGCGA TGTGGAGGAAAACCTGGGCCAATGAGTCTGTCTCTCTGCTGAAGGTGGTC ACTGCATCACTGTGGCTGGGACCAGGAATCGCACAGAAAATTACCCAGACA CAGCCTGGCATGTTTGTCAGGAGAAGGAAGCCGTGACCCCTGGACTGTACTT ACGACACCAGCGATCAGTCCTACGGGCTGTTTTGGTATAAGCAGCCAAGTTC AGGAGAGATGATCTTCCTGATCTACCAGGGCAGCTATGACGAGCAGAACGCT ACAGAAGGCAGGTATAGCTGAATTTCCAGAAAGCCCGCAAGTCCGCTAAC CTGGTCACTCTTGCCAGTCAGCTGGGGGATTCTGCCATGTACTTTTGCCTAT GAGGGAGGGAAC'TGGCACCAGCTATGGAAAGCTGACCTTCGGGCAGGGAAC AATCCTGACTGTCCATCCCAACATTCAGAATCCAGACCCTGCCGTGTACCAG CTGCGAGACAGTAAAAGCTCCGATAAGAGCGTGTGCCTGTTACAGACTTTG ATTCTCAGACTAACGTGAGCCAGAGCAAAGACAGTGATGTCTATATTACCGA CAAGTGCGTGCTGGATATGCGCAGCATGGACTTTAAATCCAACCTTGCACTG GCCTGGTCTAATAAGAGTGATTTTCGCTTGCGCAAACGCCTTTAAACAATCAA TCATTCCCGAGGATACCTTCTTTCCAAGCCCCGAATCTAGTTGTGACGTGAAA CTGGTGGAGAAGTCTTTCGAAACAGATACTAACCTGAATTTTCAGAATCTGA GTGTCATCCGGTTCCGGATCTGCTGCTGAAGGTGGCCGATTCAACCTGCT GTGACCTTGAGACTGTGGTCAAGCTGAGGCGCGCC	TCR 5 - (E6)29 – TCR コドン最適化された / システイン修飾された 完全配列 ヒト (nt)	10
47	MGIRLLCRVAFCLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLECVQDMDHENMF WYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGDPIEGYSVSREKKERFSLILESASTNQTS MLCASSPWGETHQPHFGDGRSLIEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATL VCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRV SATFWQNPРНHFRQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTS VSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAVLMMVVKRKDFGSGATNFSLLKQ AGDVEENPGPMSLSLLKVVTASLWLGPQIAQKITQTQPGMFVQEKEAVTLDCT YDTSQSYGLFWYKQPSSGEMIFLIYQGSYDEQNATEGRYSLNFKARKSANLV ISASQLGDSAMYFCAMREGTGTSYGKLTFGQGTLTVHPNIQNPDPVYQLRDS KSSDKSVCLFTDFDSQTNVVSQSKSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNK SDFACANAFNNSIIPEDTFFSPPESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILL KVAGFNLLMTRLRLWSS	TCR 5 - (E6)29 – TCR 完全配列 システイン修飾された ヒト (aa)	40

48	GEDVEQSLFLSVREGDSSVINCTYTDSSSTLYWYKQEPGAGLQLLYIFSNMD MKQDQRLTVLLNKKDKHLSLRIADTQTGDSAIYFCAESIRGFGNVLHCGSGTQV IVLPHIQNPDPVAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTVLD MRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPRESSCDVKLVEKSFET DTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 6 - アルファ 天然 ヒト (aa)
49	GEDVEQSLFLSVREGDSSVINCTYTDSSSTLYWYKQEPGAGLQLLYIFSNMD MKQDQRLTVLLNKKDKHLSLRIADTQTGDSAIYFCAESIRGFGNVLHCGSGTQV IVLPHIQNPDPVAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKCVLD MRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPRESSCDVKLVEKSFET DTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 6 - アルファ システイン修飾された ヒト (aa)
50	ATGAAGACATTTGCTGGATTTTCGTTCTGTTTTGTGGCTGCAGCTGGACTG TATGAGTAGAGGAGAGGATGTGGAGCAGAGTCTTTTCTGAGTGCCGAGAG GGAGACAGCTCCGTTATAAACTGCACTTACACAGACAGCTCCTCCACCTACT TATACTGGTATAAGCAAGAACCTGGAGCAGGTCTCCAGTTGCTGACGTATAT TTTTTCAAATATGGACATGAAACAAGACCAAAGACTCACTGTTCTATTGAAT AAAAAGGATAAACATCTGTCTCTGCGCATTGCAGACACCCAGACTGGGGACT CAGCTATCTACTTCTGTGCAGAGAGTATAAGAGGCTTTGGGAATGTGCTGCA TTGCGGGTCCGGCACTCAAGTGATTGTTTTACCACATATCCAGAACCCTGAC CCTGCCGTGTACCAGCTGAGAGACTCTAAATCCAGTGACAAGTCTGTCTGCC TATTCAACCGATTTTGATTCTCAAACAAATGTGTCAAAAGTAAGGATTCTGAT GTGTATATCACAGACAAAATGTGCTAGACATGAGGTCTATGGACTTCAAGA GCAACAGTGCTGTGGCTGGAGCAACAAATCTGACTTTGCATGTGCAAACGC CTTCAACAACAGCATTATTCCAGAAGACACCTTCTTCCCCAGCCCAGAAAGT TCCTGTGATGTCAAGCTGGTCGAGAAAAGCTTTGAAACAGATACGAACCTAA ACTTTCAAACCTGTCAAGTGATTGGGTTCCGAATCCTCCTCCTGAAAGTGGCC GGGTTTAATCTGCTCATGACGCTGCGGCTG	TCR 6 - アルファ 天然 ヒト (nt)
51	ATGAAGACATTTGCTGGATTTTCGTTCTGTTTTGTGGCTGCAGCTGGACTG TATGAGTAGAGGAGAGGATGTGGAGCAGAGTCTTTTCTGAGTGCCGAGAG GGAGACAGCTCCGTTATAAACTGCACTTACACAGACAGCTCCTCCACCTACT TATACTGGTATAAGCAAGAACCTGGAGCAGGTCTCCAGTTGCTGACGTATAT TTTTTCAAATATGGACATGAAACAAGACCAAAGACTCACTGTTCTATTGAAT AAAAAGGATAAACATCTGTCTCTGCGCATTGCAGACACCCAGACTGGGGACT CAGCTATCTACTTCTGTGCAGAGAGTATAAGAGGCTTTGGGAATGTGCTGCA TTGCGGGTCCGGCACTCAAGTGATTGTTTTACCACATATCCAGAACCCTGAC CCTGCCGTGTACCAGCTGAGAGACTCTAAATCCAGTGACAAGTCTGTCTGCC TATTCAACCGATTTTGATTCTCAAACAAATGTGTCAAAAGTAAGGATTCTGAT GTGTATATCACAGACAAAATGTGTGCTAGACATGAGGTCTATGGACTTCAAGA GCAACAGTGCTGTGGCTGGAGCAACAAATCTGACTTTGCATGTGCAAACGC CTTCAACAACAGCATTATTCCAGAAGACACCTTCTTCCCCAGCCCAGAAAGT TCCTGTGATGTCAAGCTGGTCGAGAAAAGCTTTGAAACAGATACGAACCTAA ACTTTCAAACCTGTCAAGTGATTGGGTTCCGAATCCTCCTCCTGAAAGTGGCC GGGTTTAATCTGCTCATGACGCTGCGGCTGTGGTCTTCC	TCR 6 - アルファ コドン最適化された / システイン修飾された ヒト (nt)
52	EPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCVPISNHLFYWYRQILGQKVEFLVSFYNNIS EKSEIFDDQFSVERPDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYFCASTTRSSYEQYFGPGTRLT VTEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWVNGKEV HSGVSTDPQLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPРНHFRQVQFYGLSEN DEWTQDRAKPVTVQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYA VLVSALVLMAMVKRKDSRG	TCR 6, TCR 12 - ベータ 天然 ヒト (aa)
53	EPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCVPISNHLFYWYRQILGQKVEFLVSFYNNIS EKSEIFDDQFSVERPDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYFCASTTRSSYEQYFGPGTRLT VTEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWVNGKEV HSGVCTDPQLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPРНHFRQVQFYGLSEN DEWTQDRAKPVTVQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYA VLVSALVLMAMVKRKDSRG	TCR 6, TCR 12 - ベータ システイン修飾された ヒト (aa)
54	ATGGATACCTGGCTCGTATGCTGGGCAATTTTGTAGTCTCTTGAAAGCAGGAC TCACAGAACCTGAAGTCAACCCAGACTCCAGCCATCAGGTCACACAGATGGG	TCR 6 - ベータ コドン最適化された /

10

20

30

40

	ACAGGAAGTGATCTTGCGCTGTGTCCCCATCTCTAATCACTTATACCTTCTATT GGTACAGACAAATCTTGGGGCAGAAAGTCGAGTTTCTGGTTTCCTTTTATAA TAATGAAATCTCAGAGAAGTCTGAAATATTCGATGATCAATTCTCAGTTGAA AGGCCTGATGGATCAAATTTCACTCTGAAGATCCGGTCCACAAAGCTGGAGG ACTCAGCCATGTACTTCTGTGCCAGCACAAACGAGGAGCTCCTACGAGCAGTA CTTCGGGCCGGGCACCAAGGCTCACGGTCACAGAGGACCTGAAAAACGTGTTT CCACCCGAGGTCGCTGTGTTTGAGCCATCAGAAGCAGAGATCTCCACACCCC AAAAGGCCACACTGGTATGCCTGGCCACAGGCTTCTACCCCGACCACGTGGA GCTGAGCTGGTGGGTGAATGGGAAGGAGGTGCACAGTGGGGTCTGCACAGA CCCGCAGCCCCCTCAAGGAGCAGCCCGCCCTCAATGACTCCAGATACTGCCTG AGCAGCCGCCTGAGGGTCTCGGCCACCTTCTGGCAGAACCCCGCAACCACT TCCGCTGTCAAGTCCAGTTCTACGGGCTCTCGGAGAATGACGAGTGGACCCA GGATAGGGCCAAACCTGTCAACCCAGATCGTCAGCGCCGAGGCCTGGGGTAG AGCAGACTGTGGCTTCACCTCCGAGTCTTACCAGCAAGGGGTCTGTCTGCC ACCATCCTCTATGAGATCTTGCTAGGGAAGGCCACCTTGTATGCCGTGCTGG TCAGTGCCCTCGTGCTGATGGCCATGGTCAAGAGAAAGGATTCCAGAGGC	システイン修飾された ヒト (nt)	10
55	ATGGATACCTGGCTCGTATGCTGGGCAATTTTGTCTCTTGAAAGCAGGAC TCACAGAACCTGAAGTCACCCAGACTCCCAGCCATCAGGTACACAGATGGG ACAGGAAGTGATCTTGCGCTGTGTCCCATCTCTAATCACTTATACTTCTATT GGTACAGACAAATCTTGGGGCAGAAAGTCGAGTTTCTGGTTTCCTTTTATAA TAATGAAATCTCAGAGAAGTCTGAAATATTCGATGATCAATTCTCAGTTGAA AGGCCTGATGGATCAAATTTCACTCTGAAGATCCGGTCCACAAAGCTGGAGG ACTCAGCCATGTACTTCTGTGCCAGCACAAACGAGGAGCTCCTACGAGCAGTA CTTCGGGCCGGGCACCAAGGCTCACGGTCACAGAGGACCTGAAAAACGTGTTT CCACCCGAGGTCGCTGTGTTTGAGCCATCAGAAGCAGAGATCTCCACACCCC AAAAGGCCACACTGGTATGCCTGGCCACAGGCTTCTACCCCGACCACGTGGA GCTGAGCTGGTGGGTGAATGGGAAGGAGGTGCACAGTGGGGTTCAGCACAGA CCCGCAGCCCCCTCAAGGAGCAGCCCGCCCTCAATGACTCCAGATACTGCCTG AGCAGCCGCTGAGGGTCTCGGCCACCTTCTGGCAGAACCCCGCAACCACT TCCGCTGTCAAGTCCAGTTCTACGGGCTCTCGGAGAATGACGAGTGGACCCA GGATAGGGCCAAACCTGTCAACCCAGATCGTCAGCGCCGAGGCCTGGGGTAG AGCAGACTGTGGCTTCACCTCCGAGTCTTACCAGCAAGGGGTCTGTCTGCC ACCATCCTCTATGAGATCTTGCTAGGGAAGGCCACCTTGTATGCCGTGCTGG TCAGTGCCCTCGTGCTGATGGCCATGGTCAAGAGAAAGGATTCCAGAGGC	TCR 6 - ベータ 天然 ヒト (nt)	20
56	GCGGCCGCCACCATGGATACCTGGCTCGTATGCTGGGCAATTTTGTCTCTT GAAAGCAGGACTCACAGAACCTGAAGTCACCCAGACTCCCAGCCATCAGGT CACACAGATGGGACAGGAAGTGATCTTGCGCTGTGTCCCCATCTCTAATCAC TTATACTTCTATTGGTACAGACAAATCTTGGGGCAGAAAGTCGAGTTTCTGG TTTCCTTTTATAATAATGAAATCTCAGAGAAGTCTGAAATATTCGATGATCAA TTCTCAGTTGAAAGGCCTGATGGATCAAATTTCACTCTGAAGATCCGGTCCA CAAAGCTGGAGGACTCAGCCATGTACTTCTGTGCCAGCACAAACGAGGAGCTC CTACGAGCAGTACTTCGGGGCCGGGCACCAAGGCTCACGGTCACAGAGGACCT GAAAAACGTGTTCCACCCGAGGTCGCTGTGTTTGAGCCATCAGAAGCAGAG ATCTCCACACCCAAAAGGCCACACTGGTATGCCTGGCCACAGGCTTCTACC CCGACCACGTGGAGCTGAGCTGGTGGGTGAATGGGAAGGAGGTGCACAGTG GGGTCTGCACAGACCCGCAGCCCCCTCAAGGAGCAGCCCGCCCTCAATGACTC CAGATACTGCCTGAGCAGCCGCCTGAGGGTCTCGGCCACCTTCTGGCAGAAC CCCCGCAACCACTTCCGCTGTCAAGTCCAGTTCTACGGGCTCTCGGAGAATG ACGAGTGGAGCCAGGATAGGGCCAAACCTGTCAACCCAGATCGTCAGCGCC AGGCTGGGGTAGAGCAGACTGTGGCTTACCTCCGAGTCTTACCAGCAAGG GGTCTGTCTGCCACCATCCTCTATGAGATCTTGCTAGGGAAGGCCACCTTGT ATGCCGTGCTGGTCAGTGCCCTCGTGCTGATGGCCATGGTCAAGAGAAAGGA TTCCAGAGGCGGATCCGGAGCTACCAACTTCTCTCTGCTGAAACAGGCAGGC GATGTGGAGGAAAATCCTGGGCCAATGAAGACATTTGCTGGATTTTCGTTCC TGTTTTTGTGGCTGCAGCTGGACTGTATGAGTAGAGGAGAGGATGTGGAGCA GAGTCTTTTCTGAGTGTCCGAGAGGGAGACAGCTCCGTTATAAACTGCACT	TCR 6 コドン最適化された / システイン修飾された 完全配列 ヒト (nt)	30 40

	TACACAGACAGCTCCTCCACCTACTTATACTGGTATAAGCAAGAACCTGGAG CAGGTCTCCAGTTGCTGACGTATATTTTTTCAAATATGGACATGAAACAAGA CCAAAGACTCACTGTTCTATTGAATAAAAAGGATAAACATCTGTCTCTGCGC ATTGCAGACACCCAGACTGGGGACTCAGCTATCTACTTCTGTGCAGAGAGTA TAAGAGGCTTTGGGAATGTGCTGCATTGCGGGTCCGGCACTCAAGTGATTGT TTTACCACATATCCAGAACCTGACCCTGCCGTGTACCAGCTGAGAGACTCT AAATCCAGTGACAAGTCTGTCTGCCTATTCACCGATTTTGATTCTCAAACAAA TGTGTACAAAGTAAGGATTCTGATGTGTATATCACAGACAAATGTGTGCTA GACATGAGGTCTATGGACTTCAAGAGCAACAGTGCTGTGGCCTGGAGCAAC AAATCTGACTTTGCGATGTGCAAACGCCTTCAACAACAGCATTATTCCAGAAG ACACCTTCTTCCCCAGCCCAGAAAGTTCTGTGATGTCAAGCTGGTCGAGAA AAGCTTTGAAACAGATACGAACCTAAACTTTCAAAACCTGTCAGTGATTGGG TTCCGAATCCTCCTCCTGAAAGTGCGCGGGTTAATCTGCTCATGACGCTGCG GCTGTGGTCTTCCTAAGGCGCGCC		10
57	MDTWLVCWAIFSLKAGLTEPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCVPISNHLIFYWY RQILGQKVEFLVSFYNNSEISEKSEIFDDQFSEVERPDGNSFTLKIRSTKLEDSAMYF CASTTRSSYEQYFGPGTRLTVTEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLA TGFYDPHVELSVWVNGKEVHSGVCTDPQLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSAF WQNPRNHFRQCQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESY QQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAALVLMAMVKRKDSRGGSGATNFSLLKQ AGDVEENPGPMKTFAGFSFLFLWLQLDCMSRGEDVEQSLFLSVREGDSSVINCT YTDSSSTYLYWYKQEPGAGLQLLTYIFSNMDMKQDQRLTVLLNKKDKHLSLRI ADTQTGDSAIYFCAESIRGFGNVLHCGSGTQVIVLPHIQNPDPVAVYQLRDSKSSD KSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDFKNSAVAWSNKSDFA CANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLVIGFRILLKLVAG FNLLMTLRLWSS	TCR 6 完全配列 システイン修飾された ヒト (aa)	20
58	KNQVEQSPQSLIILEGKNCTLQCNYTVSPFSNLRWYKQDTGRGPVSLTIMTSEN TKSNGRYTATLDADTKQSSLHITASQLSDSASYICVVSIRDNYGQNFVFGPGTRLS VLPYIQNPDPVAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLD MRSMDFKNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLNFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 7/ TCR 54 - (E7)11 - アルファ 天然 ヒト (aa)	30
59	KNQVEQSPQSLIILEGKNCTLQCNYTVSPFSNLRWYKQDTGRGPVSLTIMTSEN TKSNGRYTATLDADTKQSSLHITASQLSDSASYICVVSIRDNYGQNFVFGPGTRLS VLPYIQNPDPVAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLD MRSMDFKNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLNFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 7/ TCR 54 - (E7)11 - アルファ システイン修飾された ヒト (aa)	40
60	ATGAAAAAGCATCTGACGACCTTCTTGGTGATTTTGTGGCTTTATTTTTATAG GGGGAATGGCAAAAACCAAGTGGAGCAGAGTCCCTCAGTCCCTGATCATCCT GGAGGGAAAGAACTGCACTCTTCAATGCAATTATACAGTGAGCCCCTTCAGC AACTTAAGGTGGTATAAGCAAGATACTGGGAGAGGTCCTGTTTCCCTGACAA TCATGACTTTTCAGTGAGAACACAAAGTCGAACGGAAGATATACAGCAACTCT GGATGCAGACACAAAGCAAAGCTCTCTGCACATCACAGCCTCCCAGCTCAGC GATTCAGCCTCCTACATCTGTGTGGTGAGCCGGGATAACTATGGTCAGAATT TTGTCTTTGGTCCCGGAACCAGATTGTCCGTGCTGCCCTATATCCAGAACCTT GACCCTGCCGTGTACCAGCTGAGAGACTCTAAATCCAGTGACAAGTCTGTCT GCCTATTCACCGATTTTGATTCTCAAACAAATGTGTCACAAAGTAAGGATTCT GATGTGTATATCACAGACAAAACCTGTGCTAGACATGAGGTCTATGGACTTCA AGAGCAACAGATGCTGTGGCCTGGAGCAACAAATCTGACTTTGCATGTGCAAA CGCCTTCAACAACAGCATTATTCCAGAAGACACCTTCTTCCCCAGCCCAGAA AGTTCCTGTGATGTCAAGCTGGTCGAGAAAAGCTTTGAAACAGATACGAACC TAAACTTTCAAAACCTGTCAGTGATTGGGTTCCGAATCCTCCTCCTGAAAGTG GCCGGGTTTAATCTGCTCATGACGCTGCGGCTG	TCR 7 - (E7)11 - アルファ 天然 ヒト (nt)	40
61	ATGAAGAAACACCTGACCACCTTCTGGTCATCCTGTGGCTGTACTTCTACA GAGGGAACGGAAAGAATCAGGTGGAACAGAGTCCACAGTCACTGATCATTC	TCR 7 - (E7)11 - アルファ コドン最適化された	

	TGGAGGGCAAAAACCTGCACTCTGCAGTGTGAATTATACCGTGAGCCCATTTTC CAATCTGCGATGGTACAAGCAGGACACTGGACGAGGACCCGTGAGCCTGAC CATTATGACATTCTCCGAGAACACCAAGTCTAATGGCCGCTATACAGCCACT CTGGACGCTGATACTAAACAGTCTAGTCTGCATATCACCGCCTCTCAGCTGTC TGATAGTGCTTCATATATTTGCGTGGTCAGTAGGGACAACACTACGGGCAGAAT TTCGTGTTTGGACCAGGAACCCGACTGTCCGTCCTGCCTTATATCCAGAACCC CGACCCGTCCGTGTACCAGCTGAGGGACTCTAAGTCAAGCGATAAAAAGCGTG TGCCTGTTACAGACTTTGATTCCCAGACTAATGTGAGCCAGTCCAAGGACT CTGACGTGTACATTACTGACAAATGCGTCCTGGATATGCGCAGCATGGACTT TAAGTCTAACAGTGCAGTGGCCTGGTCTAACAAGAGTGATTTTCGCTTGCGCA AACGCCTTTAAACAATAGTATCATTTCCCGAAGATACTTTCTTTCCATCACCCGA GTCCTCTTGTGACGTGAAGCTGGTCGAAAAATCATTCGAGACCGATAACAAAC CTGAATTTTCAGAACCTGTCTGTGATCGGGTCCGGATTCTGCTGCTGAAGGT CGCCGATTCAATCTGCTGATGACACTGAGACTGTGGAGTTCA	システイン修飾された ヒト (nt)	10
62	EPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCVPISNHLFYFYWYRQILGQKVEFLVSFYNN EIS EKSEIFDDQFSVERPDGNSFTLKIRSTKLEDSAMYFCAITDRNTNYGYTF GSGTRLTVVEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSW VNGKEV HSGVSTDQPQLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNFRCQVQFYGLSEN DEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQ QGVL SATILYEILLGKATLYA VLV SALVLMAMVKRKDF	TCR 7 / TCR 54 - (E7)11 - ベータ 天然 ヒト (aa)	
63	EPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCVPISNHLFYFYWYRQILGQKVEFLVSFYNN EIS EKSEIFDDQFSVERPDGNSFTLKIRSTKLEDSAMYFCAITDRNTNYGYTF GSGTRLTVVEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSW VNGKEV HSGVCTDQPQLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNFRCQVQFYGLSEN DEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQ QGVL SATILYEILLGKATLYA VLV SALVLMAMVKRKDF	TCR 7 / TCR 54 - (E7)11 - ベータ システイン修飾された ヒト (aa)	20
64	ATGGATACCTGGCTCGTATGCTGGGCAATTTT TAGTCTCTTGAAAGCAGGAC TCACAGAACCTGAAGTCACCCAGACTCCAGCCATCAGGTCACACAGATGGG ACAGGAAGTGATCTTGCGCTGTGTCCCCTCTCTAATCACTTATACTTCTATT GGTACAGACAAATCTTGGGGCAGAAAGTCGAGTTTCTGGTTTCTTTTATAA TAATGAAATCTCAGAGAAGTCTGAAATATTCGATGATCAATTCTCAGTTGAA AGGCCTGATGGATCAAATTTCACTCTGAAGATCCGGTCCACAAAGCTGGAGG ACTCAGCCATGTACTTCTGTGCCATTACAGACCGCACTAACTATGGCTACAC CTTCGGTTCGGGGACAGGTTAACC GTTGTAGAGGACCTGAACAAGGTGTTT CCACCCGAGGTGCTGTGTTTGAGCCATCAGAAGCAGAGATCTCCACACCC AAAAGGCCACACTGGTGTGCCTGGCCACAGGCTTCTTCCCTGACCACGTGGA GCTGAGCTGGTGGGTGAATGGGAAGGAGGTGCACAGTGGGGTCAGCACGGA CCCGCAGCCCTCAAGGAGCAGCCCCCTCAATGACTCCAGATACTGCCTG AGCAGCCGCCTGAGGGTCTCGGCCACCTTCTGGCAGAACCCCGCAACCACT TCCGCTGTCAAGTCCAGTTCTACGGGCTCTCGGAGAATGACGAGTGGACCCA GGATAGGGCCAAACCCGTCACCCAGATCGTCAGCGCCGAGGCCTGGGGTAG AGCAGACTGTGGCTTTACCTCGGTGTCCTACCAGCAAGGGGTCTGTCTGCC ACCATCCTCTATGAGATCCTGCTAGGGAAGGCCACCCTGTATGCTGTGCTGG TCAGCGCCCTTGTGTTGATGGCCATGGTCAAGAGAAAGGATTTT	TCR 7 - (E7)11 - ベータ 天然 ヒト (nt)	30
65	ATGGACACCTGGCTGGTGTGCTGGGCAATCTTTAGTCTGCTGAAGGCCGGAC TGACCGAGCCTGAAGTGACTCAGACCCCATCCCACCAGGTCACACAGATGGG CCAGGAAGTGATCCTGCGGTGCGTGCCAAATTTCCAACCATCTGTACTTCTATT GGTACAGACAGATTCTGGGCCAGAAAGGTGGAGTTCTGCTCAGCTTTTATAA CAACGAGATCTCAGAAAAGAGCGAGATTTTCGACGATCAGTTTTCAGTGGAA AGACCCGATGGGAGCAATTTACCCCTGAAGATCAGGAGTACAAAACCTGGAG GATTCAGCAATGTACTTTTGCGCCATTACTGACCGCACCAACTATGGATACA CCTTCGGCTCCGGGACACGACTGACTGTGGTCGAGGACCTGAATAAGGTGTT CCCCCTGAAGTGGCTGTCTTTGAGCCTTCAGAGGCAGAAATCAGCCACACA CAGAAAGCCACCCTGGTGTGCCTGGCTACAGGCTTCTTTCCAGATCACGTGG	TCR 7 - (E7)11 - ベータ コドン最適化された / システイン修飾された ヒト (nt)	40

	AACTGAGCTGGTGGGTCAACGGCAAGGAGGTGCATTCCGGGGTCTGCACCTG ACCCACAGCCCCTGAAAGAGCAGCCCGCTCTGAATGATAGCAGGTATTGCCT GAGCTCCCGGCTGAGAGTGTCCGCCACCTTTTGGCAGAACCCCTAGGAATCAT TTCCGCTGTCAAGGTGCAGTTTTACGGCCTGTCTGAAAACGACGAGTGGACCC AGGATCGAGCTAAGCCTGTGACACAGATCGTCAGCGCCGAAGCTTGGGGGC GCGCAGACTGCGGATTACCAGCGTGTCTACCAGCAGGGCGTCTGTCCGC CACAATCCTGTATGAGATTCTGCTGGGGAAGGCTACTCTGTACGCAGTGCTG GTCTCTGCTCTGGTGCTGATGGCAATGGTCAAGCGGAAAGACTTC		
66	GCGGCCGCCACCATGGACACCTGGCTGGTGTGCTGGGCAATCTTTAGTCTGC TGAAGGCCGAGCTGACCCGAGCTGAAGTGACTCAGACCCCATCCCACAGGT CACACAGATGGGCCAGGAAGTGATCTGCGGTGCGTGCCCAATTTCCAACCAT CTGTACTTCTATTGGTACAGACAGATTCTGGGCCAGAAGGTGGAGTTCCTGG TCAGCTTTTATAACAACGAGATCTCAGAAAAGAGCGAGATTTTCGACGATCA GTTTTCAAGTGGAAAGACCCGATGGGAGCAATTTACCCTGAAGATCAGGAGT ACAAAACCTGGAGGATTCAGCAATGTACTTTTGCGCCATTACTGACCGCACCA ACTATGGATACACCTTCGGCTCCGGGACACGACTGACTGTGGTCGAGGACCT GAATAAGGTGTTCCCCCCTGAAGTGGCTGTCTTTGAGCCTTCAGAGGCAGAA ATCAGCCACACACAGAAAGCCACCCTGGTGTGCCCTGGCTACAGGCTTCTTTC CAGATCACGTGGAACCTGAGCTGGTGGGTCAACGGCAAGGAGGTGCATTCCG GGGTCTGCACTGACCCACAGCCCCTGAAAGAGCAGCCCGCTCTGAATGATAG CAGGTATTGCCTGAGCTCCCGCTGAGAGTGTCCGCCACCTTTTGGCAGAAC CCTAGGAATCATTTCCGCTGTCAAGGTGCAGTTTTACGGCCTGTCTGAAAACG ACGAGTGGACCCAGGATCGAGCTAAGCCTGTGACACAGATCGTCAGCGCCG AAGCTTGGGGGCGCGCAGACTGCGGATTACCAGCGTGTCTACCAGCAGG GCGTCCTGTCCGCCACAATCCTGTATGAGATTCTGCTGGGGAAGGCTACTCT GTACGCAGTGCTGGTCTCTGCTCTGGTGCTGATGGCAATGGTCAAGCGGAAA GACTTCGGAAGCGGCGCAACAACTTTTCCCTGCTGAAACAGGCCGGAGATG TGGAGGAAAATCCTGGCCCAATGAAGAAACACCTGACCACCTTCCTGGTCAT CCTGTGGCTGTACTTCTACAGAGGGAACGGAAAGAATCAGGTGGAACAGAG TCCACAGTCACTGATCATTCTGGAGGGCAAAAACCTGCACTCTGCAGTGTAAT TATACCGTGAGCCCATTTTCCAATCTGCGATGGTACAAGCAGGACACTGGAC GAGGACCCGTGAGCCTGACCATTATGACATTCTCCGAGAACACCAAGCTAA TGGCCGCTATACAGCCACTCTGGACGCTGATACTAAACAGTCTAGTCTGCAT ATCACCGCCTCTCAGCTGTCTGATAGTGCTTCATATATTTGCGTGGTCAAGT GGACAACCTACGGGAGCAATTTCTGTGTTTGGACCAGGAACCCGACTGTCCGTC CTGCCTTATATCCAGAACCCCGACCTGCCGTGTACCAGCTGAGGGACTCTA AGTCAAGCGATAAAAGCGTGTGCCTGTTACAGACTTTGATTCCCAGACTAA TGTGAGCCAGTCCAAGGACTCTGACGTGTACATTACTGACAAATGCGTCCTG GATATGCGCAGCATGGACTTTAAGTCTAACAGTGCAGTGGCCTGGTCTAACA AGAGTGATTTCGCTTGGCGAAACGCCCTTTAACAATAGTATCATTCCCAGAA TACTTTCTTTCCATACCCGAGTCCCTCTTGTGACGTGAAGCTGGTCGAAAAAT CATTTCGAGACCGATACAAACCTGAATTTTCAGAACCTGTCTGTGATCGGGT CCGGATTCTGCTGCTGAAGGTGCGCGGATTCAATCTGCTGATGACACTGAGA CTGTGGAGTTCATGAGGCGCGCC	TCR 7 - (E7)11 – コード最適化された / システイン修飾された 完全配列 ヒト (nt)	10
67	MDTWLVCAWAFSLLKAGLTEPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCVPISNHLFYFYWY RQILGQKVEFLVSFYNNIESEKSEIFDDQFSVERPDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYF CAITDRNTNYGYTFGSGTRLTVVEDLNKVPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLA TGFFPDHVELSWVWNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATF WQNPRNHFRQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTVQIVSAEAWGRADCGFTSVSY QQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAVLMMAMVKRKDFGSGATNFSLLKQAG DVEENPGPMKKHLTTFVLVLYFYRNGNKNQVEQSPQSLIILEGKNCTLQCNY TVSPFSNLRWYKQDTGRGPVSLTIMTFSENTKSNRGYATLDAADTKQSSLHITAS QLSDSASYICVVS RDNYGQNFVFGPGRSLVLPYIQNPDPVYQLRDSKSSDKSV CLFTDFDSQTNVSQKSDSVYITDKCVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACAN AFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLNFPQNLVIGFRILLKLVAGFNL LMTLRLWSS	TCR 7 / TCR 54- (E7)11 – 完全配列 システイン修飾された ヒト (aa)	40

68	KQEVTVQIPAALSVPGENLVNCSFTDSAIYNLQWFRQDPGKGLTSLLLIQSSQR EQTSGRNLNASLDKSSGRSTLYIAASQPGDSATYLC AVRPLGNTPLVFGKGTRLSV IANIQNPDPVAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSVDYITDKTVLDMR SMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDT NLNFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 8 - アルファ 天然 ヒト (aa)
69	KQEVTVQIPAALSVPGENLVNCSFTDSAIYNLQWFRQDPGKGLTSLLLIQSSQR EQTSGRNLNASLDKSSGRSTLYIAASQPGDSATYLC AVRPLGNTPLVFGKGTRLSV IANIQNPDPVAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSVDYITDKCVLDM RSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETD TNLNFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 8 - アルファ システイン修飾された ヒト (aa)
70	ATGGAGACCCTCTTGGGCCTGCTTATCCTTTGGCTGCAGCTGCAATGGGTGA GCAGCAAACAGGAGGTGACACAGATTCCTGCAGCTCTGAGTGTCCCAGAAAG GAGAAAACCTTGGTTCTCAACTGCAGTTTCACTGATAGCGCTATTTACAACCTC CAGTGGTTTAGGCAGGACCCTGGGAAAGGTCTCACATCTCTGTTGCTTATTC AGTCAAGTCAGAGAGAGCAAACAAGTGGAAGACTTAATGCCTCGCTGGATA AATCATCAGGACGTAGTACTTTATACATTGCAGCTTCTCAGCCTGGTGACTCA GCCACCTACCTCTGTGCTGTGAGGCCTCTCGGAAACACACCTCTTGTCTTTGG AAAGGGCACAAGACTTTCTGTGATTGCAAAATATCCAGAACCCTGACCCTGCC GTGTACCAGCTGAGAGACTCTAAATCCAGTGACAAGTCTGTCTGCCTATTCA CCGATTTTGATTCTCAAACAAATGTGTACAAAGTAAGGATTCTGATGTGTA TATCACAGACAAAACCTGTGCTAGACATGAGGTCTATGGACTTCAAGAGCAAC AGTGCTGTGGCCTGGAGCAACAAATCTGACTTTGCATGTGCAAAACGCCTTCA ACAACAGCATTATTCCAGAAGACACCTTCTTCCCCAGCCCAGAAAGTTCCCTG TGATGTCAAGCTGGTCGAGAAAAGCTTTGAAACAGATACGAACCTAAACTTT CAAAACCTGTCAAGTGATTGGGTTCCGAATCCTCCTGAAAGTGCCCGGGT TTAATCTGCTCATGACGCTGCGGCTC	TCR 8 - アルファ 天然 ヒト (nt)
71	ATGGAGACCCTCTTGGGCCTGCTTATCCTTTGGCTGCAGCTGCAATGGGTGA GCAGCAAACAGGAGGTGACACAGATTCCTGCAGCTCTGAGTGTCCCAGAAAG GAGAAAACCTTGGTTCTCAACTGCAGTTTCACTGATAGCGCTATTTACAACCTC CAGTGGTTTAGGCAGGACCCTGGGAAAGGTCTCACATCTCTGTTGCTTATTC AGTCAAGTCAGAGAGAGCAAACAAGTGGAAGACTTAATGCCTCGCTGGATA AATCATCAGGACGTAGTACTTTATACATTGCAGCTTCTCAGCCTGGTGACTCA GCCACCTACCTCTGTGCTGTGAGGCCTCTCGGAAACACACCTCTTGTCTTTGG AAAGGGCACAAGACTTTCTGTGATTGCAAAATATCCAGAACCCTGACCCTGCC GTGTACCAGCTGAGAGACTCTAAATCCAGTGACAAGTCTGTCTGCCTATTCA CCGATTTTGATTCTCAAACAAATGTGTACAAAGTAAGGATTCTGATGTGTA TATCACAGACAAATGCGTGCTAGACATGAGGTCTATGGACTTCAAGAGCAAC AGTGCTGTGGCCTGGAGCAACAAATCTGACTTTGCATGTGCAAAACGCCTTCA ACAACAGCATTATTCCAGAAGACACCTTCTTCCCCAGCCCAGAAAGTTCCCTG TGATGTCAAGCTGGTCGAGAAAAGCTTTGAAACAGATACGAACCTAAACTTT CAAAACCTGTCAAGTGATTGGGTTCCGAATCCTCCTGAAAGTGCCCGGGT TTAATCTGCTCATGACGCTGCGGCTCTGGTCTTCC	TCR 8 - アルファ コドン最適化された / システイン修飾された ヒト (nt)
72	KVTQSSRYLVKRTGEKVFLCVQDMHENMFYWRQDPGLGLRLIYFSYDVKM KEKGDPIEGYSVSREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASSLWGASTDTQYFGPGT RLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWVWNG KEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSAIHWQNPRIHRCQVQFYGL SENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKAT LYAVLVSAVLMLMAMVKRKDSRG	TCR 8 - ベータ 天然 ヒト (aa)
73	KVTQSSRYLVKRTGEKVFLCVQDMHENMFYWRQDPGLGLRLIYFSYDVKM KEKGDPIEGYSVSREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASSLWGASTDTQYFGPGT RLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWVWNG KEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSAIHWQNPRIHRCQVQFYGL SENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKAT LYAVLVSAVLMLMAMVKRKDSRG	TCR 8 - ベータ システイン修飾された ヒト (aa)
74	ATGGGAATCAGGCTCCTCTGTCTGCTGGCCTTTTGTTCCTGGCTGTAGGCCT CGTAGATGTGAAAGTAACCCAGAGCTCGAGATATCTAGTCAAAAGGACGGG	TCR 8 - ベータ 天然

10

20

30

40

	AGAGAAAGTTTTTCTGGAATGTGTCCAGGATATGGACCATGAAAATATGTTCTGGTATCGACAAGACCCAGGTCTGGGGCTACGGCTGATCTATTTCTCATATGATGTTAAAATGAAAGAAAAAGGAGATATTCCTGAGGGGTACAGTGTCTCTAGAGAGAAGAAGGAGCGCTTCTCCCTGATTCTGGAGTCCGCCAGCACCAACCA GACATCTATGTACCTCTGTGCCAGCAGTTTATGGGGGGCTAGCACAGATACG CAGTATTTTGGCCCAGGCACCCGGCTGACAGTGTCTCGAGGACCTGAAAAACG TGTTCACCCAGGTGCGTGTGTTTGAGCCATCAGAAGCAGAGATCTCCCA CACCCAAAAGGCCACACTGGTATGCCTGGCCACAGGCTTCTACCCCGACCAC GTGGAGCTGAGCTGGTGGGTGAATGGGAAGGAGGTGCACAGTGGGGTCAGC ACAGACCCGCAGCCCCCTCAAGGAGCAGCCCGCCCTCAATGACTCCAGATACT GCCTGAGCAGCCGCTGAGGGTCTCGGCCACCTTCTGGCAGAACCCCGCAA CCACTTCCGCTGTCAAGTCCAGTTCTACGGGCTCTCGGAGAATGACGAGTGG ACCCAGGATAGGGCCAAACCTGTCAACCAGATCGTCAGCGCCGAGGCCTGG GGTAGAGCAGACTGTGGCTTCACCTCCGAGTCTTACCAGCAAGGGGTCTGT CTGCCACCATCCTCTATGAGATCTTGCTAGGGAAGGCCACCTTGTATGCCGT GCTGGTCAGTGCCCTCGTGCTGATGGCCATGGTCAAGAGAAAGGATTCCAGA GGC	ヒト (nt)	10
75	ATGGGAATCAGGCTCCTCTGTCTGTGGCCTTTTGTTCCTGGCTGTAGGCCT CGTAGATGTGAAAGTAACCCAGAGCTCGAGATATCTAGTCAAAAGGACGGG AGAGAAAGTTTTTCTGGAATGTGTCCAGGATATGGACCATGAAAATATGTTCTGGTATCGACAAGACCCAGGTCTGGGGCTACGGCTGATCTATTTCTCATATGATGTTAAAATGAAAGAAAAAGGAGATATTCCTGAGGGGTACAGTGTCTCTAGAGAGAAGAAGGAGCGCTTCTCCCTGATTCTGGAGTCCGCCAGCACCAACCA GACATCTATGTACCTCTGTGCCAGCAGTTTATGGGGGGCTAGCACAGATACG CAGTATTTTGGCCCAGGCACCCGGCTGACAGTGTCTCGAGGACCTGAAAAACG TGTTCACCCAGGTGCGTGTGTTTGAGCCATCAGAAGCAGAGATCTCCCA CACCCAAAAGGCCACACTGGTATGCCTGGCCACAGGCTTCTACCCCGACCAC GTGGAGCTGAGCTGGTGGGTGAATGGGAAGGAGGTGCACAGTGGGGTCTGT ACAGACCCGCAGCCCCCTCAAGGAGCAGCCCGCCCTCAATGACTCCAGATACT GCCTGAGCAGCCGCTGAGGGTCTCGGCCACCTTCTGGCAGAACCCCGCAA CCACTTCCGCTGTCAAGTCCAGTTCTACGGGCTCTCGGAGAATGACGAGTGG ACCCAGGATAGGGCCAAACCTGTCAACCAGATCGTCAGCGCCGAGGCCTGG GGTAGAGCAGACTGTGGCTTCACCTCCGAGTCTTACCAGCAAGGGGTCTGT CTGCCACCATCCTCTATGAGATCTTGCTAGGGAAGGCCACCTTGTATGCCGT GCTGGTCAGTGCCCTCGTGCTGATGGCCATGGTCAAGAGAAAGGATTCCAGA GGC	TCR 8 - ベータ コドン最適化された / システイン修飾された ヒト (nt)	20
76	GCGGCCGCCACCATGGGAATCAGGCTCCTCTGTCTGTGGCCTTTTGTTCCT GGCTGTAGGCCTCGTAGATGTGAAAGTAACCCAGAGCTCGAGATATCTAGTC AAAAGGACGGGAGAGAAAGTTTTTCTGGAATGTGTCCAGGATATGGACCAT GAAAATATGTTCTGGTATCGACAAGACCCAGGTCTGGGGCTACGGCTGATCT ATTTCTCATATGATGTTAAAATGAAAGAAAAAGGAGATATTCCTGAGGGGTA CAGTGTCTCTAGAGAGAAGAAGGAGCGCTTCTCCCTGATTCTGGAGTCCGCC AGCACCAACCAGACATCTATGTACCTCTGTGCCAGCAGTTTATGGGGGGCTA GCACAGATACGCAGTATTTTGGCCCAGGCACCCGGCTGACAGTGTCTCGAGGA CCTGAAAAACGTGTTCCCAACCGAGGTGCGTGTGTTTGAGCCATCAGAAGCA GAGATCTCCACACCCAAAAGGCCACACTGGTATGCCTGGCCACAGGCTTCT ACCCCGACCACGTGGAGCTGAGCTGGTGGGTGAATGGGAAGGAGGTGCACA GTGGGGTCTGTACAGACCCGCAGCCCCCTCAAGGAGCAGCCCGCCCTCAATGA CTCCAGATACTGCCTGAGCAGCCGCTGAGGGTCTCGGCCACCTTCTGGCAG AACCCCGCAACCACTCCGCTGTCAAGTCCAGTTCTACGGGCTCTCGGAGA ATGACGAGTGGACCCAGGATAGGGCCAAACCTGTCAACCAGATCGTCAGCG CCGAGGCCTGGGGTAGAGCAGACTGTGGCTTCACCTCCGAGTCTTACCAGCA AGGGGTCTGTCTGCCACCATCCTCTATGAGATCTTGCTAGGGAAGGCCACC TTGTATGCCGTGCTGGTCAGTGCCCTCGTGCTGATGGCCATGGTCAAGAGAA AGGATTCCAGAGGCGGATCCGGAGCTACCAACTTCTCTCTGCTGAAACAGGC AGGCGATGTGGAGGAAAATCCTGGGCCAATGGAGACCCTCTTGGGCCTGCTT	TCR 8 コドン最適化された / システイン修飾された 完全配列 ヒト (nt)	30 40

	ATCCTTTGGCTGCAGCTGCAATGGGTGAGCAGCAAACAGGAGGTGACACAG ATTCTGTCAGCTCTGAGTGTCCCAGAAGGAGAAAACTTGGTTCTCAACTGCA GTTTCACTGATAGCGCTATTTACAACCTCCAGTGGTTTAGGCAGGACCCTGG GAAAGGTCTCACATCTCTGTGTGCTTATTCAGTCAAGTCAGAGAGAGCAAACA AGTGGAAGACTTAATGCCTCGCTGGATAAATCATCAGGACGTAGTACTTTAT ACATTGCAGCTTCTCAGCCTGGTGA CT CAGCCACCTACCTCTGTGCTGTGAGG CCTCTCGGAAACACACCTCTTGTCTTTGGAAAGGGCACAAGACTTTCTGTGA TTGCAATATCCAGAACCCTGACCCTGCCGTGTACCAGCTGAGAGACTCTAA ATCCAGTGACAAGTCTGTCTGCCTATTACCGATTTTGATTCTCAAACAAATG TGTCACAAAGTAAGGATTCTGATGTGTATATCACAGACAAATGCGTGCTAGA CATGAGGTCTATGGACTTCAAGAGCAACAGTGTGTGGCCTGGAGCAACAA ATCTGACTTTGCATGTGCAAACGCCTTCAACAACAGCATTATTCCAGAAAGAC ACCTTCTTCCCCAGCCCAGAAAGTTCCTGTGATGTCAAGCTGGTCGAGAAAA GCTTTGAAACAGATACGAACCTAAACTTTCAAAACCTGTCAGTGATTGGGTT CCGAATCCTCCTCCTGAAAGTGGCCGGGTTTAATCTGCTCATGACGCTGCGG CTCTGGTCTTCTAAGGCGCGCC		10
77	MGIRLLCRVAFCLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLECVQDMDHENMF WYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGDIPGYSVSREKKERFSLILESASTNQTS YLCASSLWGASTDTQYFGPGTRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATL VCLATGFYDPDHVELSWVWNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRV SATFWQNP RNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPV TQIVSAEAWGRADCGFTS ESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMVKRKDSRGGSGATNFSLL KQAGDVEENPGPMETLLGLLILWLQLQWVSSKQEV TQIPAALSVPEGENLV LNC SFTDSAIYNLQWFRQDPGKGLTSLLLIQSSQREQTSGR LNASLDKSSGRSTLYIAA SQPGDSATYLC AVRPLGNTPLVFGKGTRLSVIANIQNPDP AVYQLRDSKSSDKSV CLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNSA VAWSNKSDFACAN AFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNL SVIGFRILLKLVAGFNL LMTLRLWSS	TCR 8 完全配列 システイン修飾された ヒト (aa)	20
78	AQKITQTQPGMFVQEKEAVTL DCTYDTS DPSYGLFWYKQPSSGEMIFLIYQGSY DQQNATEGRYSLNFQKARKSANLVISASQLGDSAMYFCAMRTAGGTSYGKLT FGGTILT VHPNIQNPDP AVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYIT DKTVLDMRSMDFKSNSA VAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVKL VEKSFETDTNLNFQNL SVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 9 - アルファ 天然 ヒト (aa)	
79	AQKITQTQPGMFVQEKEAVTL DCTYDTS DPSYGLFWYKQPSSGEMIFLIYQGSY DQQNATEGRYSLNFQKARKSANLVISASQLGDSAMYFCAMRTAGGTSYGKLT FGGTILT VHPNIQNPDP AVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYIT DKCVLDMRSMDFKSNSA VAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVKL VEKSFETDTNLNFQNL SVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 9 - アルファ システイン修飾された ヒト (aa)	
80	ATGTCAC TTTCTAGCCTGCTGAAGGTGGT CACAGCTTCACTGTGGCTAGGAC CTGGCATTGCCCAGAAGATAACTCAAACCCAACCAGGAATGTTTCGTGCAGGA AAAGGAGGCTGTGACTCTGGACTGCACATATGACACCAGTGATCCAAGTTAT GGTCTATTCTGGTACAAGCAGCCCAGCAGTGGGGAAATGATTTTCTTATTTA TCAGGGGTCTTATGACCAGCAAAATGCAACAGAAGGTCGCTACTCATTGAAT TTCCAGAAGGCAAGAAAATCCGCCAACCTTGTCATCTCCGCTTCACAACTGG GGGACTCAGCAATGTACTTCTGTGCAATGAGA ACTGCTGGTGGTACTAGCTA TGGAAGCTGACATTGGACAAGGGACCATCTTGA CTGTCCATCCAAATATC CAGAACCCTGACCCTGCCGTGTACCAGCTGAGAGACTCTAAATCCAGTGACA AGTCTGTCTGCCTATTACCGATTTTGATTCTCAAACAAATGTGT CACAAAGT AAGGATTCTGATGTATATCACAGACAAA ACTGTGCTAGACATGAGGTCTA TGGACTTCAAGAGCAACAGTGTCTGTGCGCTGGAGCAACAAATCTGACTTGC ATGTGCAAACGCCTTCAACAACAGCATTATTCAGAAAGACACCTTCTTCCCC AGCCCAGAAAGTTCCTGTGATGTCAAGCTGGTCGAGAAAAGCTTTGAAACAG ATACGAACCTAAACTTTCAAAACCTGTCA GTGATTGGGTTCCGAATCCTCCTC CTGAAAGTGGCCGGGTTTAATCTGCTCATGACGCTGCGGCTG	TCR 9 - アルファ 天然 ヒト (nt)	30
81	ATGTCAC TTTCTAGCCTGCTGAAGGTGGT CACAGCTTCACTGTGGCTAGGAC CTGGCATTGCCCAGAAGATAACTCAAACCCAACCAGGAATGTTTCGTGCAGGA	TCR 9 - アルファ コドン最適化された	40

	AAAGGAGGCTGTGACTCTGGACTGCACATATGACACCAGTGATCCAAGTTAT GGTCTATTCTGGTACAAGCAGCCCAGCAGTGGGGAAATGATTTTTCTTATTTA TCAGGGGTCTTATGACCAGCAAAATGCAACAGAAGGTCGCTACTCATTGAAT TTCCAGAAGGCAAGAAAATCCGCCAACCTTGTCATCTCCGCTTCACAACTGG GGGACTCAGCAATGTACTTCTGTGCAATGAGAACTGCTGGTGGTACTAGCTA TGGAAAGCTGACATTTGGACAAGGGACCATCTTGAAGTGTCCATCCAAATATC CAGAACCCTGACCCTGCCGTGTACCAGCTGAGAGACTCTAAATCCAGTGACA AGTCTGTCTGCCTATTACCGATTTTGATTCTCAAACAAATGTGTACAAAGT AAGGATTCTGATGTGTATATCACAGACAAATGTGTGCTAGACATGAGGTCTA TGGACTTCAAGAGCAACAGTGTGTGGCCTGGAGCAACAAATCTGACTTTGC ATGTGCAAACGCCTTCAACAACAGCATTATTCAGAAAGACACCTTCTTCCCC AGCCCAGAAAGTTCCTGTGATGTCAAGCTGGTCGAGAAAAGCTTTGAAACAG ATACGAACCTAAACTTTCAAACCTGTCAAGTGGTTCGAGAAAAGCTTTGAAACAG CTGAAAGTGGCCGGGTAAATCTGCTCATGACGCTGCGGCTGTGGTCTTCC	システイン修飾された ヒト (nt)	10
82	NAGVTQTPKFRVLKTQSMITLLCAQDMNHEYMYWYRQDPGMGLRLIHSVGE GTTAKGEVPDGYNVSRLLKQNFLLGLESAAQSQTSVYFCASSYFGTAYEQYFGP GTRLTVTEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYDPDHVELSWWV NGKEVHSGVSTDPQLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSAFWQNPARNHFRQVQFY GLSENDEWTQDRAKPVTVQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGK ATLYAVLVLSALVLMAMVVRKDSRG	TCR 9 - ベータ 天然 ヒト (aa)	
83	NAGVTQTPKFRVLKTQSMITLLCAQDMNHEYMYWYRQDPGMGLRLIHSVGE GTTAKGEVPDGYNVSRLLKQNFLLGLESAAQSQTSVYFCASSYFGTAYEQYFGP GTRLTVTEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYDPDHVELSWWV NGKEVHSGVCTDPQLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSAFWQNPARNHFRQVQF YGLSENDEWTQDRAKPVTVQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLG KATLYAVLVLSALVLMAMVVRKDSRG	TCR 9 - ベータ システイン修飾された ヒト (aa)	20
84	ATGAGCCTCGGGCTCCTGTGCTGTGGGGCCTTTTCTCTCCTGTGGGCAGGTCC AGTGAATGCTGGTGTCACTCAGACCCCAAAATTCGGGGTCTGAAGACAGGA CAGAGCATGACACTGCTGTGTGCCCAGGATATGAACCATGAATACATGTACT GGTATCGACAAGACCCAGGCATGGGGCTGAGGCTGATTCTACTCAGTTGG TGAGGGTACAACCTGCCAAAGGAGAGGTCCCTGATGGCTACAATGTCTCCAGA TTAAAAAACAGAAATTCCTGCTGGGGTTGGAGTCGGCTGCTCCCTCCCAAA CATCTGTGTACTTCTGTGCCAGCAGTTACTTCGGGACAGCCTACGAGCAGTA CTTCGGGCCCGGGCACCAGGCTCACGGTCACAGAGGACCTGAAAAACGTGTTC CCACCCGAGGTCGCTGTGTTTGAGCCATCAGAAGCAGAGATCTCCACACCC AAAAGGCCACACTGGTGTGCCTGGCCACAGGCTTCTACCCCGACCACGTGGA GCTGAGCTGGTGGGTGAATGGGAAGGAGGTGCACAGTGGGGTCAGCACAGA CCCGCAGCCCCCTCAAGGAGCAGCCCGCCCTCAATGACTCCAGATACTGCCTG AGCAGCCGCCTGAGGGTCTCGGCCACCTTCTGGCAGAACCCCGCAACCCT TCCGCTGTCAAGTCCAGTTCTACGGGCTCTCGGAGAATGACGAGTGGACCCA GGATAGGGCCAAACCTGTCAACCCAGATCGTCAGCGCCGAGGCCTGGGGTAG AGCAGACTGTGGCTTCACCTCCGAGTCTTACCAGCAAGGGGTCTGTCTGCC ACCATCCTCTATGAGATCTTGCTAGGGAAGGCCACCTTGTATGCCGTGCTGG TCAGTGCCCTCGTGTGATGGCCATGGTCAAGAGAAAGGATTCCAGAGGC	TCR 9 - ベータ 天然 ヒト (nt)	30
85	ATGAGCCTCGGGCTCCTGTGCTGTGGGGCCTTTTCTCTCCTGTGGGCAGGTCC AGTGAATGCTGGTGTCACTCAGACCCCAAAATTCGGGGTCTGAAGACAGGA CAGAGCATGACACTGCTGTGTGCCCAGGATATGAACCATGAATACATGTACT GGTATCGACAAGACCCAGGCATGGGGCTGAGGCTGATTCTACTCAGTTGG TGAGGGTACAACCTGCCAAAGGAGAGGTCCCTGATGGCTACAATGTCTCCAGA TTAAAAAACAGAAATTCCTGCTGGGGTTGGAGTCCGGCTGCTCCCTCCCAAA CATCTGTGTACTTCTGTGCCAGCAGTTACTTCGGGACAGCCTACGAGCAGTA CTTCGGGCCCGGGCACCAGGCTCACGGTCACAGAGGACCTGAAAAACGTGTTC CCACCCGAGGTCGCTGTGTTTGAGCCATCAGAAGCAGAGATCTCCACACCC AAAAGGCCACACTGGTGTGCCTGGCCACAGGCTTCTACCCCGACCACGTGGA GCTGAGCTGGTGGGTGAATGGGAAGGAGGTGCACAGTGGGGTCTGTACAGA CCCGCAGCCCCCTCAAGGAGCAGCCCGCCCTCAATGACTCCAGATACTGCCTG	TCR 9 - ベータ コドン最適化された / システイン修飾された ヒト (nt)	40

[illegible]

	GTILTVHPNIQKPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDSVYITDK TVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPADTFFPSPRESSCDVKLVE KSFETDTNLFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSS	ヒト (aa)	
89	RKEVEQDPGPFNVPEGATVAFNCTYSNSASQSEFWYRQDCRKEPKLLMSVYSSG NEDGRIFTAQLNRASQYISLLIRDSKLSDSATYLCVVNFPSRGAGGTSYGKLTFGQ GTILTVHPNIQKPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDSVYITDK CVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPADTFFPSPRESSCDVKLVE KSFETDTNLFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSS	TCR 10 - アルファ システイン修飾された ヒト (aa)	
90	ATGATGATATCCTTGAGAGTTTACTGGTGATCCTGTGGCTTCAGTTAAGCTG GGTTTGGAGCCAACGGAAGGAGGTGGAGCAGGATCCTGGACCCTTCAATGTT CCAGAGGGAGCCACTGTCGCTTTCAACTGTACTTACAGCAACAGTGCTTCTC AGTCTTTCTTCTGGTACAGACAGGATTGCAGGAAAGAACCTAAGTTGCTGAT GTCCGTATACTCCAGTGGTAATGAAGATGGAAGGTTTACAGCACAGCTCAAT AGAGCCAGCCAGTATATTTCCCTGCTCATCAGAGACTCCAAGCTCAGTGATT CAGCCACCTACCTCTGTGTGGTGAACCTCCCTTCTCGGGGTGCTGGTGGTACT AGCTATGGAAAGCTGACATTTGGACAAGGGACCATCTTGACTGTCCATCCAA ATATCCAGAAGCCTGACCCTGCCGTGTACCAGCTGAGAGACTCTAAATCCAG TGACAAGTCTGTCTGCCTATTCACCGATTTTGATTCTCAAACAAATGTGTAC AAAGTAAGGATTCTGATGTGTATATCACAGACAAACTGTGCTAGACATGAG GTCTATGGACTTCAAGAGCAACAGTGCTGTGGCCTGGAGCAACAAATCTGAC TTTGCATGTGCAAACGCCTTCAACAACAGCATTATTCCAGCAGACACCTTCTT CCCCAGCCCAGAAAGTTCCCTGTGATGTCAAGCTGGTCGAGAAAAGCTTTGAA ACAGATACGAACCTAACTTTCAAAACCTGTCAGTGATTGGGTTCGGAATCC TCCTCCTGAAAGTGGCCGGGTTAATCTGCTCATGACGCTGCGGCTG	TCR 10 - アルファ 天然 ヒト (nt)	10
91	ATGATGATATCCTTGAGAGTTTACTGGTGATCCTGTGGCTTCAGTTAAGCTG GGTTTGGAGCCAACGGAAGGAGGTGGAGCAGGATCCTGGACCCTTCAATGTT CCAGAGGGAGCCACTGTCGCTTTCAACTGTACTTACAGCAACAGTGCTTCTC AGTCTTTCTTCTGGTACAGACAGGATTGCAGGAAAGAACCTAAGTTGCTGAT GTCCGTATACTCCAGTGGTAATGAAGATGGAAGGTTTACAGCACAGCTCAAT AGAGCCAGCCAGTATATTTCCCTGCTCATCAGAGACTCCAAGCTCAGTGATT CAGCCACCTACCTCTGTGTGGTGAACCTCCCTTCTCGGGGTGCTGGTGGTACT AGCTATGGAAAGCTGACATTTGGACAAGGGACCATCTTGACTGTCCATCCAA ATATCCAGAAGCCTGACCCTGCCGTGTACCAGCTGAGAGACTCTAAATCCAG TGACAAGTCTGTCTGCCTATTCACCGATTTTGATTCTCAAACAAATGTGTAC AAAGTAAGGATTCTGATGTGTATATCACAGACAAATGTGTGCTAGACATGAG GTCTATGGACTTCAAGAGCAACAGTGCTGTGGCCTGGAGCAACAAATCTGAC TTTGCATGTGCAAACGCCTTCAACAACAGCATTATTCCAGCAGACACCTTCTT CCCCAGCCCAGAAAGTTCCCTGTGATGTCAAGCTGGTCGAGAAAAGCTTTGAA ACAGATACGAACCTAACTTTCAAAACCTGTCAGTGATTGGGTTCGGAATCC TCCTCCTGAAAGTGGCCGGGTTAATCTGCTCATGACGCTGCGGCTGTGGTCT TCC	TCR 10 - アルファ コドン最適化された / システイン修飾された ヒト (nt)	20 30
92	DVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLVCVQDMDHENMFWYRQDPGLGLRLIYFSYDV KMKEKGDIPGYSVSREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASSLSLTGNYGYTFGS GTRLTVVEDLNKVPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWV NGKEVHSGVSTDPQLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSAFWQNP RNHFRCQVQFY GLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGK ATLYAVLV SALVLMAMV KRKDF	TCR 10 - ベータ 天然 ヒト (aa)	
93	DVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLVCVQDMDHENMFWYRQDPGLGLRLIYFSYDV KMKEKGDIPGYSVSREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASSLSLTGNYGYTFGS GTRLTVVEDLNKVPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWV NGKEVHSGVCTDPQLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSAFWQNP RNHFRCQVQF YGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLG KATLYAVLV SALVLMAMV KRKDF	TCR 10 - ベータ システイン修飾された ヒト (aa)	40
94	ATGGGAATCAGGCTCCTCTGTCGTGTGGCCTTTTGTTCCTGGCTGTAGGCCT CGTAGATGTGAAAGTAACCCAGAGCTCGAGATATCTAGTCAAAAGGACGGG AGAGAAAGTTTTTCTGGAATGTGTCCAGGATATGGACCATGAAAATATGTTT	TCR 10 - ベータ 天然	

	TGGTATCGACAAGACCCAGGTCTGGGGCTACGGCTGATCTATTTCTCATATG ATGTTAAAATGAAAGAAAAAGGAGATATTCCTGAGGGGTACAGTGTCTCTA GAGAGAAGAAGGAGCGCTTCTCCCTGATTCTGGAGTCCGCCAGCACCAACCA GACATCTATGTACCTCTGTGCCAGCAGTTTATCCCTAACAGGGAACCTATGGC TACACCTTCGGTTCGGGGACCAGGTTAACCGTTGTAGAGGACCTGAACAAGG TGTTCCCAACCCGAGGTGCTGTGTTTGAGCCATCAGAAGCAGAGATCTCCCA CACCCAAAAGGCCACACTGGTGTGCCTGGCCACAGGCTTCTTCCCTGACCAC GTGGAGCTGAGCTGGTGGGTGAATGGGAAGGAGGTGCACAGTGGGGTCTGT ACGGACCCGCAGCCCCCTCAAGGAGCAGCCCGCCCTCAATGACTCCAGATACT GCCTGAGCAGCCGCTGAGGGTCTCGGCCACCTTCTGGCAGAACCCCCGCAA CCACTTCCGCTGTCAAGTCCAGTTCTACGGGCTCTCGGAGAATGACGAGTGG ACCCAGGATAGGGCCAAACCCGTCACCCAGATCGTCAGCGCCGAGGCCTGG GGTAGAGCAGACTGTGGCTTTACCTCGGTGTCCTACCAGCAAGGGGTCTGT CTGCCACCATCCTCTATGAGATCCTGCTAGGGAAGGCCACCCTGTATGCTGT GCTGGTCAGCGCCCTTGTGTTGATGGCCATGGTCAAGAGAAAGGATTTC	ヒト (nt)	10
95	ATGGGAATCAGGCTCCTCTGTCTGTGGCCTTTTGTTCCTGGCTGTAGGCCT CGTAGATGTGAAAGTAACCCAGAGCTCGAGATATCTAGTCAAAAGGACGGG AGAGAAAGTTTTCTGGAATGTGTCCAGGATATGGACCATGAAAATATGTTT TGGTATCGACAAGACCCAGGTCTGGGGCTACGGCTGATCTATTTCTCATATG ATGTTAAAATGAAAGAAAAAGGAGATATTCCTGAGGGGTACAGTGTCTCTA GAGAGAAGAAGGAGCGCTTCTCCCTGATTCTGGAGTCCGCCAGCACCAACCA GACATCTATGTACCTCTGTGCCAGCAGTTTATCCCTAACAGGGAACCTATGGC TACACCTTCGGTTCGGGGACCAGGTTAACCGTTGTAGAGGACCTGAACAAGG TGTTCCCAACCCGAGGTGCTGTGTTTGAGCCATCAGAAGCAGAGATCTCCCA CACCCAAAAGGCCACACTGGTGTGCCTGGCCACAGGCTTCTTCCCTGACCAC GTGGAGCTGAGCTGGTGGGTGAATGGGAAGGAGGTGCACAGTGGGGTCTGT ACGGACCCGCAGCCCCCTCAAGGAGCAGCCCGCCCTCAATGACTCCAGATACT GCCTGAGCAGCCGCTGAGGGTCTCGGCCACCTTCTGGCAGAACCCCCGCAA CCACTTCCGCTGTCAAGTCCAGTTCTACGGGCTCTCGGAGAATGACGAGTGG ACCCAGGATAGGGCCAAACCCGTCACCCAGATCGTCAGCGCCGAGGCCTGG GGTAGAGCAGACTGTGGCTTTACCTCGGTGTCCTACCAGCAAGGGGTCTGT CTGCCACCATCCTCTATGAGATCCTGCTAGGGAAGGCCACCCTGTATGCTGT GCTGGTCAGCGCCCTTGTGTTGATGGCCATGGTCAAGAGAAAGGATTTC	TCR 10 - ペータ コドン最適化された / システイン修飾された ヒト (nt)	20
96	GCGGCCGCCACCATGGGAATCAGGCTCCTCTGTCTGTGGCCTTTTGTTCCT GGCTGTAGGCCTCGTAGATGTGAAAGTAACCCAGAGCTCGAGATATCTAGTC AAAAGGACGGGAGAGAAAGTTTCTGGAATGTGTCCAGGATATGGACCAT GAAAATATGTTCTGGTATCGACAAGACCCAGGTCTGGGGCTACGGCTGATCT ATTTCTCATATGATGTTAAAATGAAAGAAAAAGGAGATATTCCTGAGGGGT CAGTGTCTCTAGAGAGAAGAAGGAGCGCTTCTCCCTGATTCTGGAGTCCGCC AGCACCACCCAGACATCTATGTACCTCTGTGCCAGCAGTTTATCCCTAACAG GGAATCTATGGCTACACCTTCGGTTCGGGGACCAGGTTAACCGTTGTAGAGGA CCTGAACAAGGTGTTCCCAACCCGAGGTGCTGTGTTTGAGCCATCAGAAGCA GAGATCTCCACACCCAAAAGGCCACACTGGTGTGCCTGGCCACAGGCTTCT TCCCTGACCACGTGGAGCTGAGCTGGTGGGTGAATGGGAAGGAGGTGCACA GTGGGGTCTGTACGGACCCGCAGCCCCCTCAAGGAGCAGCCCGCCCTCAATGA CTCCAGATACTGCCTGAGCAGCCGCTGAGGGTCTCGGCCACCTTCTGGCAG AACCCCCGCAACCACTTCCGCTGTCAAGTCCAGTTCTACGGGCTCTCGGAGA ATGACGAGTGGACCCAGGATAGGGCCAAACCCGTCACCCAGATCGTCAGCG CCGAGGCTTGGGGTAGAGCAGACTGTGGCTTTACCTCGGTGTCCTACCAGCA AGGGGCTCTGTCTGCCACCATCCTCTATGAGATCCTGCTAGGGAAGGCCACC CTGTATGCTGTGCTGGTCAAGCGCCCTTGTGTTGATGGCCATGGTCAAGAGAA AGGATTTCGGATCCGGAGCTACCAACTTCTCTCTGCTGAAACAGGCAGGCGA TGTGGAGGAAAATCCTGGGCCAATGATGATATCCTTGAGAGTTTTACTGGTG ATCCTGTGGCTTCAGTTAAGCTGGGTTTGGAGCCAAACGGAAGGAGGTGGAGC AGGATCCTGGACCTTCAATGTTCCAGAGGGAGCCACTGTGCTTTCAACTG TACTTACAGCAACAGTGCTTCTCAGTCTTCTTCTGGTACAGACAGGATTGCA	TCR 10 コドン最適化された / システイン修飾された 完全配列 ヒト (nt)	30 40

	GGAAAGAACCTAAGTTGCTGATGTCCGTATACTCCAGTGGTAATGAAGATGG AAGGTTTACAGCACAGCTCAATAGAGCCAGCCAGTATATTTCCCTGCTCATC AGAGACTCCAAGCTCAGTGATTCAGCCACCTACCTCTGTGTGGTGAACCTCC CTTCTCGGGGTGCTGGTGGTACTAGCTATGGAAAGCTGACATTTGGACAAGG GACCATCTTGACTGTCCATCCAAATATCCAGAAGCCTGACCCTGCCGTGTAC CAGCTGAGAGACTCTAAATCCAGTGACAAGTCTGTCTGCCTATTCACCGATT TTGATTCTCAAACAAATGTGTACAAAAGTAAGGATTCTGATGTGTATATCAC AGACAAATGTGTGCTAGACATGAGGTCTATGGACTTCAAGAGCAACAGTGCT GTGGCCTGGAGCAACAAATCTGACTTTGCATGTGCAAACGCCTTCAACAACA GCATTATTCAGCAGACACCTTCTTCCCCAGCCCAGAAAGTTCTGTGATGTC AAGCTGGTTCGAGAAAAGCTTTGAAACAGATACGAACCTAAACTTTCAAAAC CTGTCACTGATTGGGTTCCGAATCCTCCTCTGAAAGTGGCCGGGTTAATCT GCTCATGACGCTGCGGCTGTGGTCTTCTAAGGCGCGCC		
97	MGIRLLCRVAFCLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVLECVQDMDHENMF WYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGDIPEGYSVSREKKERFSLILESASTNQSM YLCASSLSLTGNYGYTFGSGTRLTVVEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATL VCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRV SATFWQNPARNHFRQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTVQIVSAEAWGRADCGFTS VSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVVKRDFGSGATNFSLLKQ AGDVEENPGPMISLRVLLVILWLQLSWVWSQRKEVEQDPGPFNVPEGATVAF NCTYSNSASQSFFWYRQDCRKEPKLLMSVYSSGNEDGRFTAQLNRSQYISLLIR DSKLSDSATYLCVVNFPSRGAGGTSYKLTFGQGTILTVHPNIQKPDPAVYQLR DSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSQSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWS NKSDFACANAFNNSIIPADTFFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLVIGFRIL LLKVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 10 完全配列 システイン修飾された ヒト (aa)	10
98	DAKTTQPNMESNEEEPVHLPCHNSTISGTDYIHWYRQLPSQGPEYVIHGLTSNV NNRMASLAIAEDRKSSTLILHRATLRDAAVYYCILSAHSNSGYALNFGKGTSLLV TPHIQNPDPVAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSQSDVYITDKTVLDM RSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVKLVEKSFETD TNLNFQNLVIGFRILLKVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 11 – アルファ 天然 ヒト (aa)	20
99	DAKTTQPNMESNEEEPVHLPCHNSTISGTDYIHWYRQLPSQGPEYVIHGLTSNV NNRMASLAIAEDRKSSTLILHRATLRDAAVYYCILSAHSNSGYALNFGKGTSLLV TPHIQNPDPVAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSQSDVYITDKCVLDM RSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVKLVEKSFETD TNLNFQNLVIGFRILLKVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 11 – アルファ システイン修飾された ヒト (aa)	
100	ATGAAGTTGGTGACAAGCATTACTGTACTCCTATCTTTGGGTATTATGGGTGA TGCTAAGACCACACAGCCAAATTCAATGGAGAGTAACGAAGAAGAGCCTGT TCACTTGCCCTTGTAACCACTCCACAATCAGTGGAAGTATTACATACATTGGT ATCGACAGCTTCCCTCCCAGGGTCCAGAGTACGTGATTGATGGTCTTACAAG CAATGTGAACAACAGAATGGCCTCTCTGGCAATCGCTGAAGACAGAAAAGTC CAGTACCTTGATCCTGCACCGTGCTACCTTGAGAGATGCTGCTGTGTACTACT GCATCCTGAGCGCTCACTCAAATTCGGGTATGCACTCAACTTCGGCAAAGG CACCTCGCTGTTGGTCACACCCCATATCCAGAACCCTGACCCTGCCGTGTACC AGCTGAGAGACTCTAAATCCAGTGACAAGTCTGTCTGCCTATTCACCGATTTT GATTCTCAAACAAATGTGTACAAAAGTAAGGATTCTGATGTGTATATCACAG ACAAAAGTGTGCTAGACATGAGGTCTATGGACTTCAAGAGCAACAGTGCTGT GGCCTGGAGCAACAAATCTGACTTTGCATGTGCAAACGCCTTCAACAACAGC ATTATTCCAGAAGACACCTTCTTCCCCAGCCCAGAAAGTTCTGTGATGTCA AGCTGGTTCGAGAAAAGCTTTGAAACAGATACGAACCTAAACTTTCAAAACCT GTCACTGATTGGGTTCCGAATCCTCCTCTGAAAGTGGCCGGGTTAATCTGC TCATGACGCTGCGGCTG	TCR 11 – アルファ 天然 ヒト (nt)	30
101	ATGAAGTTGGTGACAAGCATTACTGTACTCCTATCTTTGGGTATTATGGGTGA TGCTAAGACCACACAGCCAAATTCAATGGAGAGTAACGAAGAAGAGCCTGT TCACTTGCCCTTGTAACCACTCCACAATCAGTGGAAGTATTACATACATTGGT ATCGACAGCTTCCCTCCCAGGGTCCAGAGTACGTGATTGATGGTCTTACAAG CAATGTGAACAACAGAATGGCCTCTCTGGCAATCGCTGAAGACAGAAAAGTC	TCR 11 – アルファ コドン最適化された / システイン修飾された ヒト	40

	CAGTACCTTGATCCTGCACCGTGCTACCTTGAGAGATGCTGCTGTGTACTACT GCATCCTGAGCGCTCACTCAAATTCGGGTATGCACTCAACTTCGGCAAAGG CACCTCGCTGTTGGTCACACCCCATATCCAGAACCCTGACCCTGCCGTGTACC AGCTGAGAGACTCTAAATCCAGTGACAAAGTCTGTCTGCCTATTCACCGATTTT GATTCTCAAACAAATGTGTACACAAAGTAAGGATTCTGATGTGTATATCACAG ACAAATGTGTGCTAGACATGAGGTCTATGGACTTCAAGAGCAACAGTGCTGT GGCCTGGAGCAACAAATCTGACTTTGCATGTGCAAACGCCTTCAACAACAGC ATTATTCCAGAAGACACCTTCTTCCCCAGCCAGAAAGTTCCTGTGATGTCA AGCTGGTCGAGAAAAGCTTTGAAACAGATACGAACCTAAACTTTCAAAACCT GTCAGTGATTGGGTTCGAATCCTCCTCCTGAAAGTGGCCGGGTTTAATCTGC TCATGACGCTGCGGCTGTGGTCTTCC	(nt)	
102	SAVISQKPSRDICQRGTSLTIQCVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEA TYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVVPWTRGGSTDTQYFGP GTRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWV NGKEVHSGVSTDQPPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFY GLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGK ATLYAVLVLSALVLMAMVVRKDSRG	TCR 11 - ベータ 天然 ヒト (aa)	10
103	SAVISQKPSRDICQRGTSLTIQCVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEA TYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVVPWTRGGSTDTQYFGP GTRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWV NGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFY YGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLG KATLYAVLVLSALVLMAMVVRKDSRG	TCR 11 - ベータ システイン修飾された ヒト (aa)	
104	ATGCTGAGTCTTCTGCTCCTTCTCCTGGGACTAGGCTCTGTGTTCAAGTGCTGT CATCTCTCAAAAGCCAAGCAGGGATATCTGTCAACGTGGAACCTCCCTGACG ATCCAGTGTCAAGTCGATAGCCAAGTCACCATGATGTTCTGGTACCGTCAGC AACCTGGACAGAGCCTGACACTGATCGCAACTGCAAAATCAGGGCTCTGAGG CCACATATGAGAGTGGATTTGTCAATTGACAAGTTTCCCATCAGCCGCCCAA CCTAACATTCTCAACTCTGACTGTGAGCAACATGAGCCCTGAAGACAGCAGC ATATATCTCTGCAGCGTTGTCCCTTGACGCGCGGGGGGAGCACAGATACGC AGTATTTTGGCCCAGGCACCCGGCTGACAGTGCTCGAGGACCTGAAAAACGT GTTCCCAACCCGAGGTCGCTGTGTTTGAGCCATCAGAAGCAGAGATCTCCAC ACCCAAAAGGCCACACTGGTGTGCCTGGCCACAGGCTTCTACCCCGACCACG TGGAGCTGAGCTGGTGGGTGAATGGGAAGGAGGTGCACAGTGGGGTCAGCA CAGACCCGCAGCCCTCAAGGAGCAGCCCGCCCTCAATGACTCCAGATACTG CCTGAGCAGCCGCTGAGGGTCTCGGCCACCTTCTGGCAGAACCCCGCAAC CACTTCCGCTGTCAAGTCCAGTTCTACGGGCTCTCGGAGAATGACGAGTGGA CCCAGGATAGGGCCAAACCTGTCAACCCAGATCGTCAGCGCCGAGGCTGGG GTAGAGCAGACTGTGGCTTACCTCCGAGTCTTACCAGCAAGGGGTCTGTC TGCCACCATCCTCTATGAGATCTTGCTAGGGAAGGCCACCTTGATGCCGTG CTGGTCAGTGCCCTCGTGCTGATGGCCATGGTCAAGAGAAAGGATTCCAGAG GC	TCR 11 - ベータ 天然 ヒト (nt)	20 30
105	ATGCTGAGTCTTCTGCTCCTTCTCCTGGGACTAGGCTCTGTGTTCAAGTGCTGT CATCTCTCAAAAGCCAAGCAGGGATATCTGTCAACGTGGAACCTCCCTGACG ATCCAGTGTCAAGTCGATAGCCAAGTCACCATGATGTTCTGGTACCGTCAGC AACCTGGACAGAGCCTGACACTGATCGCAACTGCAAAATCAGGGCTCTGAGG CCACATATGAGAGTGGATTTGTCAATTGACAAGTTTCCCATCAGCCGCCCAA CCTAACATTCTCAACTCTGACTGTGAGCAACATGAGCCCTGAAGACAGCAGC ATATATCTCTGCAGCGTTGTCCCTTGACGCGCGGGGGGAGCACAGATACGC AGTATTTTGGCCCAGGCACCCGGCTGACAGTGCTCGAGGACCTGAAAAACGT GTTCCCAACCCGAGGTCGCTGTGTTTGAGCCATCAGAAGCAGAGATCTCCAC ACCCAAAAGGCCACACTGGTGTGCCTGGCCACAGGCTTCTACCCCGACCACG TGGAGCTGAGCTGGTGGGTGAATGGGAAGGAGGTGCACAGTGGGGTCTGTA CAGACCCGCAGCCCTCAAGGAGCAGCCCGCCCTCAATGACTCCAGATACTG CCTGAGCAGCCGCTGAGGGTCTCGGCCACCTTCTGGCAGAACCCCGCAAC CACTTCCGCTGTCAAGTCCAGTTCTACGGGCTCTCGGAGAATGACGAGTGGA	TCR 11 - ベータ コドン最適化された / システイン修飾された ヒト (nt)	40

[illegible]

	GGTACAGACAAATCTTGGGGCAGAAAGTCGAGTTTCTGGTTTCCTTTTATAA TAATGAAATCTCAGAGAAGTCTGAAATATTCGATGATCAATTCTCAGTTGAA AGGCCTGATGGATCAAATTTCACTCTGAAGATCCGGTCCACAAAGCTGGAGG ACTCAGCCATGTACTTCTGTGCCAGCACAAACGAGGAGCTCCTACGAGCAGTA CTTCGGGCCGGGCACCAAGGCTCACGGTCACAGAGGACCTGAAAAACGTGTTC CCACCCGAGGTCGCTGTGTTTGAGCCATCAGAAGCAGAGATCTCCCACACCC AAAAGGCCACACTGGTATGCCTGGCCACAGGCTTCTACCCCGACCACGTGGA GCTGAGCTGGTGGGTGAATGGGAAGGAGGTGCACAGTGGGGTCAGCACAGA CCCGCAGCCCTCAAGGAGCAGCCCGCCCTCAATGACTCCAGATACTGCCTG AGCAGCCGCCTGAGGGTCTCGGCCACCTTCTGGCAGAACCCCGCAACCACT TCCGCTGTCAAGTCCAGTTCTACGGGCTCTCGGAGAATGACGAGTGGACCCA GGATAGGGCCAAACCTGTCACCCAGATCGTCAGCGCCGAGGCCTGGGGTAG AGCAGACTGTGGCTTCACTCCGAGTCTTACCAGCAAGGGGTCTGTCTGCC ACCATCCTCTATGAGATCTTGCTAGGGAAGGCCACCTTGTATGCCGTGCTGG TCAGTGCCCTCGTGCTGATGGCCATGGTCAAGAGAAAGGATTCCAGAGGCTA G	ヒト (nt)
109	DLRNVTTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELSWVWNGKEVHS GVSTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPРНFRCQVQFHGLSEEDKWPE GSPKPVTONISAEAWGRADCGITSASYHQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSGL VLMAMVKRKN	マウスベータ定常配列 マウス (<i>Mus musculus</i>) (aa)
110	MGIRLLCRVAFCLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLQVQDMDHENMF WYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGDIPGYSVSREKKERFSLILESASTNQTS M YLCASSLWGASTDTQYFGPTRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATL VCLATGFYPDHVELSWVWNGKEVHSGVSTDPQLKEQPALNDSRYCLSSRLRV SATFWQNPРНFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTVIVSAEAWGRADCGFTS ESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAVLVLMAMVKRKDSRG	TCR 8 - ベータ 天然 ヒト (aa)
111	AQKITQTQPGMFVQEKEAVTLDCTYDTSQSYGLFWYKQPSSGEMIFLIYQGSY DEQNATEGRYSLNFQKARKSANLVISASQLGDSAMYFCAMREGRGFKTIFGAGT RLFVKA	TCR 3 アルファ可変領域 ヒト (aa)
112	GAGVSQSPRYKVAKRQDVALRCDPISGHVSLFWYQQALGQGPEFLTYFQNEA QLDKSGLPSDRFFAERPEGSVSTLKIQTQQEDSAVYLCASSHLAFTGELFFGE GSRLTVL	TCR 3 ベータ可変領域 ヒト (aa)
113	DAKTTPQNSMESNEEEPVHLPCNHSTISGTDYIHWYRQLPSQGPEYVIHGLTSNV NNRMASLAIAEDRKSSTLILHRATLRDAAVYYCILLVIRGTSYGKLTFGQGTLT VHP	TCR 4 - (E6)29 アルファ可変領域 ヒト (aa)
114	GVSQDPRHKITKRGQNVTFRCDPISHNRLYWYRQTLGQGPEFLTYFQNEAQLE KSRLLSDRFSAERPFGSFSTLEIQRTEQGDSAMYLCASSPGGNTAEFFGQGTRL TVV	TCR 4 - (E6)29 ベータ可変領域 ヒト (aa)
115	AQKITQTQPGMFVQEKEAVTLDCTYDTSQSYGLFWYKQPSSGEMIFLIYQGSY DEQNATEGRYSLNFQKARKSANLVISASQLGDSAMYFCAMREGTGTSYGKLT FGQGTILTVHP	TCR 5 - (E6)29 - TCR アルファ可変領域 ヒト (aa)
116	KVTQSSRYLVKRTGEKVFLQVQDMDHENMFYRQDPGLGLRLIYFSYDVKM KEKGDIPGYSVSREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASSPWGETHQPHFGDGT RLSIL	TCR 5 - (E6)29 - TCR ベータ可変領域 ヒト (aa)
117	GEDVEQSLFLSVREGDSSVINCTYTDSSSTLYWYKQEPGAGLQLLTYIFSNMD MKQDQRLTVLLNKKDKHLSLRIADTQTGDSAIYFCAESIRGFGNVLHCGSGTQV IVLP	TCR 6 アルファ可変領域 ヒト (aa)
118	EPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCVPISNHLIFYWYRQILGQKVEFLVSFYNNIS	TCR 6, TCR 12

10

20

30

40

	EKSEIFDDQFSVERPDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYFCASTRSSYEQYFGPGTRLT VT	ベータ可変領域 ヒト (aa)
119	KNQVEQSPQSLIILEGKNCTLQCNYTVSPFSNLRWYKQDTGRGPVSLTIMTFSEN TKSNGRYTATLDADTKQSSLHITASQLSDSASYICVVSIRDNYGQNFVFGPGTRLS VLP	TCR 7 / TCR 54 - (E7)11 - アルファ可変領域 ヒト (aa)
120	EPEVTQTPSHQVTQMGEVILRCVPISNHLIFYWYRQILGQKVEFLVSFYNNIS EKSEIFDDQFSVERPDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYFCAITDRTNYGYTFGSGTRLT VV	TCR 7 / TCR 54- (E7)11 - ベータ可変領域 ヒト (aa)
121	KQEVTPQIPAAALSVPEGENLVLNCSFTDSAIYNLQWFRQDPGKGLTSLLLIQSSQR EQTSGRNLNASLDKSSGRSTLYIAASQPGDSATYLC AVRPLGNTPLVFGKGTRLSV IA	TCR 8 アルファ可変領域 ヒト (aa)
122	KVTQSSRYLVKRTGEKVFLECVQMDHENMFWYRQDPGLGLRLIYFSYDVKM KEKGDPIEGYSVSREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASSLWGASTDTQYFGPGT RLTVL	TCR 8 ベータ可変領域 ヒト (aa)
123	AQKITQTQPGMFVQEKEAVTLDCTYDTSFPSYGLFWYKQPSSGEMIFLIYQGSY DQQNATEGRYSLNFQKARKSANLVISASQLGDSAMYFCAMRTAGGTSYGKLT GQGTILTVHP	TCR 9 アルファ可変領域 ヒト (aa)
124	NAGVTQTPKFRVLKTGQSM TLLCAQDMNHEMYWYRQDPGMGLRLIHYSVGE GTTAKGEVPDGYNVSRLLKQNFLLGLESAAPSQTSVYFCASSYFGTAYEQYFGP GTRLTVT	TCR 9 ベータ可変領域 ヒト (aa)
125	RKEVEQDPGPFNVPEGATVAFNCTYSNSASQSFFWYRQDCRKEPKLLMSVYSSG NEDGRFTAQLNRASQYISLLIRDSKLSDSATYLCVVNFPSRGAGGTSYGKLTFGQ GTILTVHP	TCR 10 アルファ可変領域 ヒト (aa)
126	KVTQSSRYLVKRTGEKVFLECVQMDHENMFWYRQDPGLGLRLIYFSYDVKM KEKGDPIEGYSVSREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASSLSLTGNYGYTFGSGTR LTVV	TCR 10 ベータ可変領域 ヒト (aa)
127	DAKTTPQNSMESNEEEPVHLPCNHSTISGTDYIHWYRQLPSQGPEYVIHGLTSNV NNRMASLAIAEDRKSSTLILHRATLRDAAVYYCILSAHSNSGYALNFGKGTSLLV TP	TCR 11 アルファ可変領域 ヒト (aa)
128	SAVISQKPSRDICQRGTSLTICQVDSQVTMMFWYRQPGQSLTIATANQGSEA TYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVVPWTRGGSTDTQYFGP GTRLTVL	TCR 11 ベータ可変領域 ヒト (aa)
129	MGIRLLCRVAFCLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLECVQMDHENMF WYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGDPIEGYSVSREKKERFSLILESASTNQTS MYLCASSLWGASTDTQYFGPGTRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATL VCLATGFYPDHVELSWVWNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRV SATFWQNP RNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTVIVSAEAWGRADCGFTS ESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAVLMLAMVVRKDSRG	TCR 8 - ベータ システイン修飾された ヒト (aa)
130	MSLSSLLKVVTASLWLGPGIAQKITQTQPGMFVQEKEAVTLDCTYDTSFPSYGL FWYKQPSSGEMIFLIYQGSYDQQNATEGRYSLNFQKARKSANLVISASQLGDSA MYFCAMRTAGGTSYGKLTFGQGTILTVHPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLF TDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFN NSIIPEDTFFSPPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMT	TCR 9 - アルファ 天然 ヒト (aa)

10

20

30

40

	LRLWSS	
131	MSLSLLKVVVTASLWLGPGIAQKITQTQPGMFVQEKEAVTLDCITYDTS DPSYGL FWYKQPSSGEMIFLIYQGSYDQQNATEGRYSLNFQKARKSANLVISASQLGDSA MYFCAMRTAGGTSYGKLTFGQGTLTVHPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLF TDFDSQTNVSQSKSDSVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFN NSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMT LRLWSS	TCR 9 - アルファ システイン修飾された ヒト (aa)
132	MSLGLLCCGAFSLLWAGPVNAGVTQTPKFRVLKTGQSM TLLCAQDMNHEYMY WYRQDPGMGLRLIHYSVGEGTTAKGEVPDGYNVSRLLKKQNFLLGLESAAPSQT SVYFCASSYFGTAYEQYFGPGTRLTVTEDLKNVPPEVAVFEPSEAEISHTQKAT LVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLR VSATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGF TSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMV KRKDSRG	TCR 9 - ベータ 天然 ヒト (aa)
133	MSLGLLCCGAFSLLWAGPVNAGVTQTPKFRVLKTGQSM TLLCAQDMNHEYMY WYRQDPGMGLRLIHYSVGEGTTAKGEVPDGYNVSRLLKKQNFLLGLESAAPSQT SVYFCASSYFGTAYEQYFGPGTRLTVTEDLKNVPPEVAVFEPSEAEISHTQKAT LVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLR VSATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGF TSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMV KRKDSRG	TCR 9 - ベータ システイン修飾された ヒト (aa)
134	MMISLRVLLVILWLQLSWVWSQRKEVEQDPGPFNVPEGATVAFNCTYSNSASQ SFFWYRQDCRKEPKLLMSVYSSGNEDGRFTAQLNRSQYISLLIRDSKLSDSATY LCVVNFPSRGAGGTSYGKLTFGQGTLTVHPNIQKPDPAVYQLRDSKSSDKSVCL FTDFDSQTNVSQSKSDSVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAF NNSIIPADTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLM TLRLWSS	TCR 10 - アルファ 天然 ヒト (aa)
135	MMISLRVLLVILWLQLSWVWSQRKEVEQDPGPFNVPEGATVAFNCTYSNSASQ SFFWYRQDCRKEPKLLMSVYSSGNEDGRFTAQLNRSQYISLLIRDSKLSDSATY LCVVNFPSRGAGGTSYGKLTFGQGTLTVHPNIQKPDPAVYQLRDSKSSDKSVCL FTDFDSQTNVSQSKSDSVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAF NNSIIPADTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLM TLRLWSS	TCR 10 - アルファ システイン修飾された ヒト (aa)
136	TSDQSYG	TCR 3/ TCR 5/ TCR 15/ TCR 19/ TCR 21/ TCR 23/ TCR 24/ TCR 25/ TCR 26/ TCR 29 - (E6)29 - TCR アルファ CDR1 ヒト (aa)
137	QGSYDEQN	TCR 3/ TCR 5/ TCR 15/ TCR 19/ TCR 21/ TCR 23/ TCR 25 / TCR 26/ TCR 29 - (E6)29/ - TCR アルファ CDR2 ヒト (aa)
138	AMREGRGFKTI	TCR 3 アルファ CDR3 ヒト (aa)
139	SGHVS	TCR 3/ TCR 13/ TCR 37/ TCR 53 ベータ CDR1

10

20

30

40

		ヒト (aa)	
140	FQNEAQ	TCR 3/TCR 4/ TCR 13/ TCR 37- (E6)29ベータ CDR2 ヒト (aa)	
141	ASSHLAGFTGELF	TCR 3 ベータ CDR3 ヒト (aa)	
142	TISGTDY	TCR 4/ TCR 27 - (E6)29/ TCR 11 アルファ CDR1 ヒト (aa)	10
143	GLTSN	TCR 4/ TCR 27 - (E6)29/ TCR 11 アルファ CDR2 ヒト (aa)	
144	ILLVIRGTSYGKLT	TCR 4 - (E6)29アルファ CDR3 ヒト (aa)	20
145	SEHNR	TCR 4 - (E6)29 ベータ CDR1 ヒト (aa)	
146	ASSPGGGNTEAF	TCR 4 - (E6)29 ベータ CDR3 ヒト (aa)	30
147	AMREGTGTSYGKLT	TCR 5 - (E6)29 - TCR アルファ CDR3 ヒト (aa)	
148	MDHEN	TCR 5/ TCR 16/ TCR 17 /TCR 18 /TCR 19/ TCR 23 /TCR 24 /TCR 25 /TCR 28 - (E6)29/ TCR 8/ TCR 10/ TCR 14 - TCR ベータ CDR1 ヒト (aa)	40

149	SYDVKM	TCR 5/ TCR 16/ TCR 17/ TCR 18/ TCR 19/ TCR 23/ TCR 24/ TCR 25/ TCR 28 - (E6)29 / TCR 8/ TCR 10/ TCR 14 – TCR ベータ CDR2 ヒト (aa)	10
150	ASSPWGETHQPH	TCR 5 - (E6)29 – TCR ベータ CDR3 ヒト (aa)	
151	DSSSTY	TCR 6, TCR 12, TCR 50, TCR 55 アルファ CDR1 ヒト (aa)	
152	IFSNMDM	TCR 6, TCR 12, TCR 50, TCR 55 アルファ CDR2 ヒト (aa)	20
153	AESIRGFGNVLH	TCR 6 アルファ CDR3 ヒト (aa)	
154	SNHLY	TCR 6/ TCR 7 - (E7)11, E7(11-19)/ TCR 12 コンセンサス, TCR 30/ TCR 33/ TCR 36/ TCR 39 /TCR 40/ TCR 41/ TCR 42/ TCR 43/ TCR 47/ TCR 48/ TCR 49/ TCR 51/ TCR 54/ TCR 55 ベータ CDR1 ヒト (aa)	30
155	FYNNEI	TCR 6/ TCR 7 - (E7)11, E7(11-19)/ TCR 12 コンセンサス, TCR 30/ TCR 33/ TCR 36/ TCR 39/ TCR 42/ TCR 43 / TCR 47/ TCR 48/ TCR 49/ TCR 51/ TCR 54/ TCR 55 ベータ CDR2 ヒト	
			40

		(aa)	
156	ASTTRSSYEQY	TCR 6/ TCR 12/ TCR 55 ベータ CDR3 ヒト (aa)	
157	VSPFSN	TCR 7/ TCR 54 アルファCDR1 ヒト (aa)	
158	MTFSENT	TCR 7/ TCR 54 - (E7)11 - アルファCDR2 ヒト	10
159	VVSRDNYGQNFV	TCR 7/ TCR 54 - (E7)11 - アルファCDR3 ヒト (aa)	
160	AITDRTNYGYT	TCR 7 / TCR 54- (E7)11 - ベータCDR3 ヒト (aa)	20
161	DSAIYN	TCR 8/ TCR 16/ TCR 18 アルファCDR1 ヒト (aa)	
162	IQSSQRE	TCR 8/ TCR 16/ TCR 18 アルファCDR2 ヒト	
163	AVRPLGNTPLV	TCR 8 アルファCDR3 ヒト	30
164	ASSLWGASTDTQY	TCR 8 ベータ CDR3 ヒト (aa)	
165	TSDPSYG	TCR 9/ TCR 17 アルファCDR1 ヒト (aa)	
166	QGSYDQQN	TCR 9/ TCR 17 アルファCDR2 ヒト (aa)	40

167	AMRTAGGTSYGKLT	TCR 9 アルファCDR3 ヒト (aa)
168	MNHEY	TCR 9/ TCR 26 ベータ CDR1 ヒト (aa)
169	SVGEGT	TCR 9/ TCR 26 ベータ CDR2 ヒト (aa)
170	ASSYFGTAYEQY	TCR 9 ベータ CDR3 ヒト (aa)
171	NSASQS	TCR 10/ TCR 28/ TCR 36/ TCR 41 アルファCDR1 ヒト (aa)
172	VYSSGN	TCR 10/ TCR 28/ TCR 41 アルファCDR2 ヒト (aa)
173	VVNFPSRGAGGTSYGKLT	TCR 10 アルファCDR3 ヒト (aa)
174	ASSLSLTGNYGYT	TCR 10 ベータ CDR3 ヒト (aa)
175	ILSAHSNSGYALN	TCR 11 アルファCDR3 ヒト (aa)
176	SQVTM	TCR 11 ベータ CDR1 ヒト (aa)
177	ANQGSEA	TCR 11 ベータ CDR2 ヒト

10

20

30

40

		(aa)	
178	SVVPWTRGGSTDTQY	TCR 11 ベータ CDR3 ヒト (aa)	
179	MGIRLLCRVAFCLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLECVQDMDHENMF WYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGDIPGYSVSREKKERFSLILESASTNQTS YLCASSLSLTGNYGYTFGSGTRLTVVEDLNKVPPEVAVFEPSEAEISHTQKATL VCLATGFFPDHVELSWVNGKEVHSGVSTDPOPLKEQPALNDSRYCLSSRLRV ATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTS VSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKKRDF	TCR 10 - ベータ 天然 ヒト (aa)	
180	MGIRLLCRVAFCLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLECVQDMDHENMF WYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGDIPGYSVSREKKERFSLILESASTNQTS YLCASSLSLTGNYGYTFGSGTRLTVVEDLNKVPPEVAVFEPSEAEISHTQKATL VCLATGFFPDHVELSWVNGKEVHSGVCTDPOPLKEQPALNDSRYCLSSRLRV SATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTS VSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKKRDF	TCR 10 - ベータ システイン修飾された ヒト (aa)	10
181	MSLSSLLKVVTASLWLGPFI	TCR 3/ TCR 9/ TCR 5/ TCR 15/ TCR 17/ TCR 19/ TCR 21/ TCR 23/ TCR 24/ TCR 25/ TCR 26/ TCR 29 - (E6)29 TCR アルファシグナルペプチド ヒト (aa)	20
182	MGTRLLCWVVLGFLGTDHT	TCR 3/ TCR 13/ TCR 37 - ベータ シグナルペプチド ヒト (aa)	
183	ATGAAGACATTTGCTGGATTTTCGTTCCCTGTTTTTGTGGCTGCAGCTGGACTG TATGAGTAGAGGAGAGGATGTGGAGCAGAGTCTTTTCCTGAGTGTCCGAGAG GGAGACAGCTCCGTTATAAACTGCACTTACACAGACAGCTCCTCCACCTACT TATACTGGTATAAGCAAGAACCTGGAGCAGGTCTCCAGTTGCTGACGTATAT TTTTTCAAATATGGACATGAAACAAGACCAAAGACTCACTGTTCTATTGAAT AAAAAGGATAAACATCTGTCTCTGCGCATTGCAGACACCCAGACTGGGGACT CAGCTATCTACTTCTGTGCAGTCCCCTCGGGTGCTACAAACAAGCTCATCTTT GGAAGTGGCACTCTGCTTGCTGTCCAGCCAAATATCCAGAACCCTGACCCTG CCGTGTACCAGCTGAGAGACTCTAAATCCAGTGACAAGTCTGTCTGCCTATT CACCGATTTTGATTCTCAAACAATGTGTACAAAGTAAGGATTCTGATGTG TATATCACAGACAAATGCGTGCTAGACATGAGGTCTATGGACTTCAAGAGCA ACAGTGCTGTGGCCTGGAGCAACAAATCTGACTTTGCATGTGCAAACGCCTT CAACAACAGCATTATCCAGAAGACACCTTCTTCCCCAGCCCAGAAAGTTCC TGTGATGTCAAGCTGGTTCGAGAAAAGCTTTGAAACAGATACGAACCTAACT TTCAAAACCTGTCAAGTGATTTGGGTTCCGAATCCTCCTCCTGAAAGTGCCGG GTTTAATCTGCTCATGACGCTGCGGCTG	TCR 12 - アルファ 天然 ヒト (nt)	30
184	MKLVTSTVLLSLGIMG	TCR 4/ TCR 27- (E6)29 アルファシグナルペプチド ヒト (aa)	40
185	MGTSLLCWMLCLLGADHADT	TCR 4 - (E6)29ベータ	

		シグナルペプチド ヒト (aa)
186	MGIRLLCRVAFCFLAVGLV	TCR 5/ TCR 16/ TCR 17/ TCR 18/ TCR 19/ TCR 23/ TCR 24/ TCR 25/ TCR 28 - (E6)29/ TCR 8/ TCR10/ TCR 14 - TCR ベータ シグナルペプチド ヒト (aa)
187	MKTFAGFSFLFLWLQLDCMSR	TCR 6/ TCR 12/ TCR 50/ TCR 55- アルファ シグナルペプチド ヒト (aa)
188	MDTWLVCWAIFSLLKAGLT	TCR 6/7/12/33/36/39/ 43/47/49/51/54/55/30 - ベータシグナルペプチド ヒト (aa)
189	MKKHLTTFLVILWLYFYRGNG	TCR 7/ TCR 54- (E7)11 - アルファ シグナルペプチド ヒト (aa)
190	METLLGLLILWLQLQWVSS	TCR 8/ TCR 16/ TCR 18 - アルファ シグナルペプチド ヒト (aa)
191	MSLGLLCCGAFSLLWAGPV	TCR 9/ TCR 26- ベータ シグナルペプチド ヒト (aa)
192	MMISLRVLLVILWLQLSWVWSQ	TCR 10/ TCR 28/ TCR 36/ TCR 41 - アルファ シグナルペプチド ヒト (aa)
193	MKLVTSTITVLLSLGIMG	TCR 11 - アルファ シグナルペプチド ヒト (aa)
194	MLSLLLLLLGLGSVF	TCR 11 - ベータシグナル

10

20

30

40

		ペプチド ヒト (aa)	
195	MKLVTSTVLLSLGIMGDAKTTQPNSMESNEEPPVHLPCNHSTISGTDYIHWYRQ LPSQGPEYVIHGLTSNVNNRMASLAIAEDRKSSSTLILHRATLRDAAVYYCILSAH SNSGYALNFGKGTSLVTPHIQNPDPVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQ SKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSP ESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 11 – アルファ 天然 ヒト (aa)	
196	NIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDMRS MDFKNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVKLVEKSFETDTN LNFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 4 - (E6)29 / TCR 5 - (E6)29/ TCR 12 / TCR 55 – TCR アルファ定常領域 ヒト (aa)	10
197	EDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHS GVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSAFWQNPRNHFRQVQFYGLSENDE WTQDRAKPVTVIWSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVL VSALVLMAMVKKRDKF	TCR 4/5/7/10/14/16/17/18/2 1/22/23/25/27/28/30/37 /39/50/54 - TCR ベータ定常領域 ヒト (aa)	
198	NIQKPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDMRS MDFKNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPADTFFPSPSSCDVKLVEKSFETDTN LNFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 3/ TCR 10 TCR アルファ定常領域 ヒト (aa)	20
199	EDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHS GVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSAFWQNPRNHFRQVQFYGLSENDE WTQDRAKPVTVIWSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVL VSALVLMAMVKKRDSRG	TCR 3/ 6/8/9/11/13/19/ 20/24/29/31/32/33/34/ 35/36/38/ 40/41/42/43/ 45/46/47/48/49/51/52/5 5 - TCR ベータ定常領域 ヒト (aa)	30
200	HIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDMRS MDFKNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVKLVEKSFETDTN LNFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 6/ TCR 11 アルファ定常領域 ヒト (aa)	
201	YIQNPDPVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDMRS MDFKNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVKLVEKSFETDTN LNFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 7/ TCR 14 /TCR 15/ TCR 20/ TCR 36/ TCR 54 – アルファ定常領域 ヒト (aa)	40
202	ATGCTCCTGCTGCTCGTCCAGTGCTCGAGGTGATTTTTACTCTGGGAGGAAC CAGAGCCCAGTCGGTGACCCAGCTTGACAGCCACGTCTCTGTCTCTGAAGGA ACCCCGGTGCTGCTGAGGTGCAACTACTCATCTTCTTATTACCATCTCTCTT	TCR 13 – アルファ 天然	

	CTGGTATGTGCAACACCCCAACAAAGGACTCCAGCTTCTCCTGAAGTACACA TCAGCGGCCACCCTGGTTAAAGGCATCAACGGTTTTGAGGCTGAATTTAAGA AGAGTGAAACCTCCTTCCACCTGACGAAACCCCTCAGCCCATATGAGCGACGC GGCTGAGTACTTCTGTGTTGTGAGGGGAGGAAAGCTTATCTTCGGACAGGGA ACGGAGTTATCTGTGAAACCCAATATCCAGAACCCTGACCCTGCCGTGTACC AGCTGAGAGACTCTAAATCCAGTGACAAGTCTGTCTGCCTATTCACCGATTTT GATTCTCAAACAAATGTGTACAAAAGTAAGGATTCTGATGTGTATATCACAG ACAAATGCGTGCTAGACATGAGGTCTATGGACTTCAAGAGCAACAGTGCTGT GGCCTGGAGCAACAAATCTGACTTTGCATGTGCAAACGCCTTCAACAACAGC ATTATTCCAGAAGACACCTTCTTCCCCAGCCCAGAAAGTTCCTGTGATGTCA AGCTGGTCGAGAAAAGCTTTGAAACAGATACGAACCTAAACTTTCAAAACCT GTCAGTGATTGGGTTCCGAATCCTCCTCCTGAAAGTGGCCGGGTTAATCTGC TCATGACGCTGCGGCTG	ヒト (nt)	
203	NIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKCVLDMRS MDFKNSA VAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESCDVKLVEKSFETDTN LNFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSS	TCR 8/9/13/16/17/18/21/26/ 27/28/30/31/32/33/34/3 5/37/38/39/40/41/42/43 /44/45/46/48/49/50/51/ 52/53 – アルファ 定常領域	10
204	GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP	P2A 人工 (aa)	20
205	MKLVTSTVLLSLGIMGDAKTTQPNSMESNEEPPVHLPCNHSTISGTDYIHWYRQ LPSQGPEYVIHGLTSNVNNRMASLAIAEDRKSSTLILHRATLRDAAVYYCILSAH SNSGYALNFGKGTSLLVTPHIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQ SKSDVYITDKCVLDMRSMDFKNSA VAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSP ESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSS	TCR 11 – アルファ システイン修飾された ヒト (aa)	
206	MLSLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTSLTIQCQVDSQVTMMFWYRQQP GQSLTLIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVV PWTRGGSTDTQYFGPGTRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLA TGFYPDHVELSWVWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSAF WQNPRNHFRQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTVIVSAEAWGRADCGFTSESY QQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAVLMMAMVKRKDSRG	TCR 11 – ベータ 天然 ヒト (aa)	
207	GGATCCGGAGCTACCAACTTCTCTCTGCTGAAACAGGCAGGCGATGTGGAGG AAAAATCCTGGGCCA	TCR 3/ TCR 6/ TCR 8/ TCR 9/ TCR 10 TCR 11 P2A 人工 (nt)	30
208	GGGAGTGGAGCAACAACTTTTCACTGCTGAAGCAGGCCGGCGATGTGGAG GAAAATCCTGGGCCA	TCR 4 P2A 人工 (nt)	40
209	GGGTCCGGAGCCACAAATTTTCTCTGCTGAAACAGGCTGGCGATGTGGAGG AAAACCTGGGCCA	TCR 5 P2A	

		人工 (nt)
210	GGAAGCGGCGCAACAACTTTTCCCTGCTGAAACAGGCCGGAGATGTGGAG GAAAATCCTGGCCCA	TCR 7 P2A 人工 (nt)
211	EGRGSLTTCGDVEENPGP	T2A 人工 (aa)
212	NIQKPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTVLDMRS MDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPADTFFPSPSSCDVKLVEKSFETDTN LNFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 3/ TCR 10 天然TCRアルファ 定常領域 ヒト (aa)
213	NIQNPDPVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTVLDMRS MDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPADTFFPSPSSCDVKLVEKSFETDTN LNFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 4/5/12/8/9/13/16/17/18 /21/26/27/28/30/31/32/ 33/34/35/37/38/39/40 /41/42/43/44/45/46/48/ 49/50/51/52/53/55 – 天然TCRアルファ 定常領域 ヒト (aa)
214	EDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYDPDHVELSWWVNGKEVHS GVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSAFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDE WTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVL VSALVLMAMVKRKDF	TCR 4/5/16/17/18/21/22/23/ 25/27/28/7/37/39/50/51 /52/54/10/14 – 天然TCRベータ 定常領域 ヒト (aa)
215	PNIQKPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTVLDMR SMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPADTFFPSPSSCDVKLVEKSFETDT NLNFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 3/ TCR 10 天然TCRアルファ 定常領域 ヒト (aa)
216	EDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYDPDHVELSWWVNGKEVHS GVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSAFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDE WTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVL VSALVLMAMVKRKDSRG	TCR 3/6/12/8/9/11/13/19/20/ 24/29/31/32/33/34/35/3 6/38/40/41/42/43/46/47 /48/49/53/55 天然TCRベータ 定常領域 ヒト (aa)
217	HIQNPDPVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTVLDMRS	TCR 6/

10

20

30

40

	MDFKSN SAVAWSNKSD FACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVKLVEKSFETDTN LNFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSS	TCR 11 天然TCRアルファ定常領域 ヒト (aa)
218	YIQNPDP AVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDSVYITDKTVLDMRS MDFKSN SAVAWSNKSD FACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVKLVEKSFETDTN LNFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSS	TCR 7/ TCR 14/ TCR 15/ TCR 20/ TCR 36 / TCR 54 – 天然TCRアルファ定常領域 ヒト (aa)
219	ATGGAGAAGAATCCTTTGGCAGCCCCATTACTAATCCTCTGGTTTCATCTTGA CTGCGTGAGCAGCATACTGAACGTGGAACAAAGTCCTCAGTCAGTCATGTT CAGGAGGGGAGACAGCACCAATTTACCTGCAGCTTCCCTTCCAGCAATTTT ATGCCTTACTACTGGTACAGATGGGAAACTGCAAAAAGCCCCGAGGCCTTGTT TGTAATGACTTTAAATGGGGATGAAAAGAAGAAAGGACGAATAAGTGCCAC TCTTAATACCAAGGAGGGTTACAGCTATTTGTACATCAAAGGATCCCAGCCT GAAGACTCAGCCACATACCTCTGTGCCTCTCAAACCTGGGGCAAACAACCTCT TCTTTGGGACTGGAACGAGACTCACCGTTATTCCTATATCCAGAACCCTGA CCCTGCCGTGTACCAGCTGAGAGACTCTAAATCCAGTGACAAGTCTGTCTGC CTATTCACCGATTTTGATTCTCAAACAAATGTGTCAAAAGTAAGGATTCTG ATGTGTATATCACAGACAAAACCTGTGCTAGACATGAGGTCTATGGACTTCAA GAGCAACAGTGCTGTGGCCTGGAGCAACAAATCTGACTTTGCATGTGCAAAAC GCCTTCAACAACAGCATTATTCAGAAAGACACCTTCTTCCCCAGCCCAGAAA GTTCTGTGATGTCAAGCTGGTTCGAGAAAAGCTTTGAAACAGATACGAACCT AAACTTTCAAAACCTGTCAGTGATTGGGTTCGGAATCCTCCTCCTGAAAGTG GCCGGGTTTAATCTGCTCATGACGCTGCGGCTG	TCR 14 – アルファ 天然 ヒト (nt)
220	PNIQNPDP AVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDSVYITDKTVLDMR SMDFKSN SAVAWSNKSD FACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVKLVEKSFETDT NLNFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSS	TCR 4 - (E6)29 / TCR 5/ TCR 12 /TCR 8/ TCR 9/ TCR 13- (E6)29 – 天然TCRアルファ定常領域 ヒト (aa)
221	MLSLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTSLTQCQVDSQVTMMFWYRQQP GQSLTLIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVV PWTRGGSTDTQYFGPGTRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLA TGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSAF WQNPRNHFRQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVQIVSAEAWGRADCGFTSESY QQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAVLMLAMVKRKDSRG	TCR 11 – ベータ システイン修飾された ヒト (aa)
222	MKTFAGFSFLFLWLQDCMSRGEDVEQSLFSLVREGDSSVINCTYTDSSSTYLY WYKQEPGAGLQLLTYIFSNMDMKQDQRLTVLLNKKDKHLSLRIADTQTGDSAI YFCVPSGATNKLIFGTGTLAVQPNIQNPDP AVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDS QTNVSQSKSDSVYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSD FACANAFNNSIIP DTFFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWS S	TCR 12/ TCR 55- (E7)11 – アルファ 天然 ヒト (aa)
223	MGTRLLCWVVLGFLGTDHTGAGVSQSPRYKVAKRQGDVALRCDPISGHVSLF	TCR 3

10

20

30

40

	WYQQALGQGPEFLTYFQNEAQLDKSGLPSDRFFAERPEGSVSTLKIQRQQEDS AVYLLCASSHLAGFTGELFFGEGSRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKA TLVCLATGFIYPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRL RVSATFWQNPРНHFRСQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCG FTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAVLMLAMVKKRDSRGGSGATNF SLLKQAGDVEENPGPMSLSLLKVVTAASLWLGPGIAQKITQTQPGMFVQEKEAV TLDCTYDTSQSYGLFWYKQPSSGEMIFLIYQGSYDEQNATEGRYSLNFQKARK SANLVISASQLGDSAMYFCAMREGRGFKTIFGAGTRLFVKANIQKPDPAVYQLR DSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWS NKSDFACANAFNNSIIPADTFFPSPRESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRIL LLKVAGFNLLMTLRLWSS	完全配列 天然 ヒト (aa)	
224	MGTSLLCWMAICLLGADHADTGVSQDPRHKITKRGQNVTFRCDPSEHNRLYW YRQTLGQGPEFLTYFQNEAQLDKSRLSDRFSARPKGSFSTLEIQRTEQGDSAM YLCASSPGGNTAEFFGQGTRLTVVEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLV CLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVS TFWQNPРНHFRСQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVS YQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAVLMLAMVKKRDFGSGATNFSLLKQA GDVEENPGPMKLVTSITVLLSLGIMGDAKTTQPNMESNEEEPVHLPCNHSTISG TDYIHWYRQLPSQGPEYVIHGLTSNVNRMASLAIAEDRKSSTLILHRATLRDAA VYYCILLVIRGTSYGKLTFGQGTILTVHPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTD FDSQTNVSQSKSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNS IIPEDTFFPSPRESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLR LWSS	TCR 4 - (E6)29 完全配列 天然 ヒト (aa)	10
225	MGIRLLCRVAFCLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLCVDMDHENMF WYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGDIEGYSVSREKKERFSLILESASTNQTS YLCASSPWGETHQPHFGDGTLSILEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLV VCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVS ATFWQNPРНHFRСQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTS VSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAVLMLAMVKKRDFGSGATNFSLLKQ AGDVEENPGPMSLSLLKVVTAASLWLGPGIAQKITQTQPGMFVQEKEAVTLDCT YDTSQSYGLFWYKQPSSGEMIFLIYQGSYDEQNATEGRYSLNFQKARKSANLV ISASQLGDSAMYFCAMREGTGTSYGKLTFGQGTILTVHPNIQNPDPAVYQLRDS KSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNK SDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPRESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILL KVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 5 - (E6)29 - TCR 完全配列 天然 ヒト (aa)	20
226	MDTWLVCWAIFSLKAGLTEPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCVPISNHLYFYWY RQILGQKVEFLVSFYNNIESEKSEIFDDQFSVERPDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYF CASTTRSSYEQYFGPGTRLTVTEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLA TGFIYPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATF WQNPРНHFRСQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESY QQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAVLMLAMVKKRDSRGGSGATNFSLLKQ AGDVEENPGPMKTFAGFSFLFLWLQDCMSRGEDVEQSLFLSVREGDSSVINCT YTDSSSTYLYWYKQEPGAGLQLLTYIFSNMDMKQDQRLTVLLNKKDKHLSLRI ADTQTGDSAIYFCAESIRGFGNVLHCGSGTQVIVLPHIQNPDPVAVYQLRDSKSSD KSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFA CANAFNNSIIPEDTFFPSPRESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAG FNLLMTLRLWSS	TCR 6 完全配列 天然 ヒト (aa)	30
227	MDTWLVCWAIFSLKAGLTEPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCVPISNHLYFYWY RQILGQKVEFLVSFYNNIESEKSEIFDDQFSVERPDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYF CAITDRNTYGYTFGSGTRLTVVEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLA TGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATF WQNPРНHFRСQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSY QQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAVLMLAMVKKRDFGSGATNFSLLKQAG DVEENPGPMKKHLTTFVLVILWLYFYRGNGKNQVEQSPQSLIILEGKNCTLQCNY TVSPFSNLRWYKQDTGRGPVSLTIMTFSENTKSNGRYTATLDADTKQSSLHITAS QLSDSASYICVVS RDNYGQNFVFGPGTRLVLPYIQNPDPVAVYQLRDSKSSDKSV	TCR 7/ TCR 54- (E7)11 - 完全配列 天然 ヒト (aa)	40

	CLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACAN AFNNSIIPEDTFFPSPRESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNL LMTLRLWSS		
228	MGIRLLCRVAFCLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLQVQDMDHENMF WYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGDIPEGYSVSREKKERFSLILESASTNQTS M YLCASSLWGASTDTQYFGPGTRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATL VCLATGFPDHFVLSWWVNGKEVHSGVSTDPQLKEQPALNDSRYCLSSRLRV SATFWQNPРНHFRСQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTS ESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAVLMLAMVKKRDSRGGSGATNFSLL KQAGDVEENPGPMETLLGLLILWLQLQWVSSKQEVTPQIPAALSVPEGENLVNLC SFTDSAIYNLQWFRQDPGKGLTSLLLIQSSQREQTSGRNLASLDKSSGRSTLYIAA SQPGDSATYLCVRLGNTPLVFGKGTSLVIANIQNPDPVAVYQLRDSKSSDKSV CLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACAN AFNNSIIPEDTFFPSPRESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNL LMTLRLWSS	TCR 8 完全配列 天然 ヒト (aa)	10
229	MSLGLLCCGAFSLLWAGPVNAGVTQTPKFRVLKTGQSMTLLCAQDMNHEMY WYRQDPGMGLRLIHYSVGEGTTAKGEVPDGYNVSRLLKQNFLLGLESAAPSQT SVYFCASSYFGTAYEQYFGPGTRLTVTEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATL LVCLATGFPDHFVLSWWVNGKEVHSGVSTDPQLKEQPALNDSRYCLSSRLRV VSATFWQNPРНHFRСQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGF TSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAVLMLAMVKKRDSRGGSGATNFS LLKQAGDVEENPGPMSLSSLLKVVATSLWLGPIAQKITQTQPGMFVQEKEAVT LDCTYDTSDPYGLFWYKQPSSGEMIFLIYQGSYDQONATEGRYSLNFQKARKS ANLVISASQLGDSAMYFCAMRTAGGTSYGKLTFGQGTILTVHPNIQNPDPVAVYQ LRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVA WSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPRESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGF RILLKLVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 9 – 完全配列 天然 (aa) ヒト (aa)	20
230	MGIRLLCRVAFCLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLQVQDMDHENMF WYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGDIPEGYSVSREKKERFSLILESASTNQTS M YLCASSLSTGNYGTYFGSGTRLTVVEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATL VCLATGFFPDHFVLSWWVNGKEVHSGVSTDPQLKEQPALNDSRYCLSSRLRV SATFWQNPРНHFRСQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTS VSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAVLMLAMVKKRDFGSGATNFSLLKQ AGDVEENPGPMISLRVLLVILWLQLSWVWSQRKEVEQDPGPFNVPEGATVAF NCTYSNSASQSFFWYRQDCRKEPKLLMSVYSSGNEDGRFTAQLNRSQYISLLIR DSKLSDSATYLCVVNFPSRGAGGTSYGKLTFGQGTILTVHPNIQKPDPAVYQLR DSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWS NKSDFACANAFNNSIIPADTFFPSPRESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRIL LLKVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 10 完全配列 天然 ヒト (aa)	30
231	MLSLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRTSLTIQCQVDSQVTMMFWYRQQP GQSLTLIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVV PWTRGGSTDTQYFGPGTRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLA TGFPDHFVLSWWVNGKEVHSGVSTDPQLKEQPALNDSRYCLSSRLRV SATFWQNPРНHFRСQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTS SESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAVLMLAMVKKRDSRGGSGATNFSLLKQ AGDVEENPGPMKLVTSITVLLSLGIMGDAKTTPNSMESNEEPPVHLPCNHSTIS GTDYIHWYRQLPSQGPEYVIHGLTSNVNRMASLAIAEDRKSSTLILHRATLRDA AVYYCILSAHSNSGYALNFGKGTSLVTPHIQNPDPVAVYQLRDSKSSDKSVCLFT DFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNN SIIPEDTFFPSPRESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTL RLWSS	TCR 11 完全配列 天然 ヒト (aa)	40
232	KLPQLCTEL	E6(18-26) ペプチド	
233	TIHDIILECV	E6(29-38) ペプチド	
234	FAFRDLCIV	E6(52-60) ペプチド	
235	TLGIVCPI	E7(86-93) ペプチド	
236	YMLDLQPET	E7(11-19) ペプチド	

237	GTLGIVCPI	E7(85-93) ペプチド
238	LLMGTLGIV	E7(82-90) ペプチド
239	TLHEYMLDL	E7(7-15) ペプチド
240	X ₁ X ₂ X ₃ X ₄ X ₅ X ₆ X ₇ X ₁ = T, D, S, または N; X ₂ = I, または S; X ₃ = S, D, N, Y, または A; X ₄ = G, Q, P, または 不在; X ₅ = T, S, F, または I; X ₆ = D, Y, P, または Q; X ₇ = Y, G, N, A, S, または Q	TCR アルファ E6(29-38) CDR1 コンセンサス
241	X ₁ SX ₃ X ₄ X ₅ X ₆ X ₁ = D または V; X ₃ = S, または P; X ₄ = S または F; X ₅ = T または S; X ₆ = Y または N	TCR アルファ E7(11-19) CDR1 コンセンサス
242	MKTFAGFSFLFLWLQLDCMSRGEDVEQSLFLSVREGDSSVINCTYTDSSSTYLY WYKQEPGAGLQLLTYIFSNMDMKQDQRLTVLLNKKDKHLRLRIADTQTGDSAI YFCAVPSGATNKLIFGTGTLAVQPNIQNPDPVAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDS QTNVSQSKSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIPE DTFFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWS S	TCR 12/ TCR 55- (E7)11 -アルファ システイン修飾された ヒト (aa)
243	X ₁ X ₂ X ₃ X ₄ X ₅ X ₆ X ₇ X ₁ = T, D, N, S, または V; X ₂ = I または S; X ₃ = S, D, A, P, N, または Y X ₄ = G, Q, P, または 不在; X ₅ = T, S, I, または F; X ₆ = D, Y, Q, T, P, または S; X ₇ = Y, G, N, A, S, または Q;	TCR アルファ全体 CDR1 コンセンサス
244	X ₁ X ₂ X ₃ X ₄ X ₅ X ₆ X ₇ X ₈ X ₁ = G, Q, I, M, Y, または V; X ₂ = L, S, Q, T, または Y; X ₃ = T, G, L, または S; X ₄ = Y, S, N, A, または 不在; X ₅ = 不在, A, または D; X ₆ = 不在, E, Q, T, または S; X ₇ = S, Q, R, L, または G; X ₈ = N, V, または E;	TCR アルファ E6(29-38) CDR2 コンセンサス
245	X ₁ X ₂ X ₃ X ₄ X ₅ X ₆ X ₇ X ₁ = I または M; X ₂ = F または T; X ₃ = S または F; X ₄ = N または S; X ₅ = M または E; X ₆ = D または N; X ₇ = M または T;	TCR アルファ E7(11-19) CDR2 コンセンサス
246	MDTWLVCWAIFSLKAGLTEPEVTQTTPSHQVTQMGQEVILRCVPISNHLFYFYWY RQILGQKVEFLVSFYNNSEIKSEIFDDQFSVERPDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYF CASTTRSSYEQYFGPGTRLTVTEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLA TGFYPDHVELSWWWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATF WQNPRNHFRQCQVFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESY QQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAVLMLAMVKKRKSRSRG	TCR 6, TCR 12, TCR 55 - (E7)11 - ベータ 天然 ヒト (aa)

10

20

30

40

247	$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8$ $X_1 = G, Q, I, V, Y, \text{または } M;$ $X_2 = L, S, Q, Y, F, \text{または } T;$ $X_3 = T, G, S, L, \text{または } F;$ $X_4 = Y, S, N, A, \text{または 不在};$ $X_5 = \text{不在}, A, \text{または } D;$ $X_6 = \text{不在}, E, Q, S, M, \text{または } T;$ $X_7 = S, Q, R, G, D, L, \text{または } N;$ $X_8 = N, E, M, T, \text{または } V$	TCR アルファ全体 CDR2 コンセンサス
248	$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}X_{17}X_{18}$ $X_1 = A, I, \text{または } V;$ $X_2 = M, L, S, \text{または } V;$ $X_3 = R, L, Q, \text{または } N;$ $X_4 = E, V, T, P, G, \text{または } F;$ $X_5 = G, I, L, A, \text{不在}, \text{または } P;$ $X_6 = R, T, G, \text{不在}, \text{または } S;$ $X_7 = G, R, \text{または 不在};$ $X_8 = T, G, \text{または 不在};$ $X_9 = \text{不在 または } A;$ $X_{10} = \text{不在 または } G;$ $X_{11} = \text{不在 または } G;$ $X_{12} = \text{不在 または } T;$ $X_{13} = \text{不在 または } S;$ $X_{14} = G, Y, \text{不在}, \text{または } N;$ $X_{15} = F, G, N, \text{または } T;$ $X_{16} = K \text{ または } N, P;$ $X_{17} = T \text{ または } L;$ $X_{18} = I, V, F \text{ または } T$	TCR アルファ E6(29-38) CDR3 コンセンサス
249	$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}$ $X_1 = A \text{ または } V;$ $X_2 = E \text{ または } V;$ $X_3 = S \text{ または } P$ $X_4 = I, S, \text{または } R;$ $X_5 = R, G, \text{または } D;$ $X_6 = G, A, \text{または } N;$ $X_7 = F, \text{不在}, \text{または } Y;$ $X_8 = G \text{ または } T$ $X_9 = N, T, \text{または } Q;$ $X_{10} = V, K \text{ または } N;$ $X_{11} = L \text{ または } F;$ $X_{12} = H, I, \text{または } V$	TCR アルファ E7(11-19) CDR3 コンセンサス
250	MDTWLVCWAIFSLKAGLTEPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCVPISNHLFYFYWY RQILGQKVEFLVSFYNNSEIKSEIFDDQFSVERPDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYF CASTTRSSYEQYFGPGTRLTVTEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLA TGFYPDHVELSWVWNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATF WQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESY QQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVLSALVLMAMVKRKDSRG	TCR 6, TCR 12, TCR 55 - (E7)11 - ベータ システイン修飾された ヒト (aa)
251	$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}X_{17}X_{18}$ $X_1 = A, I, \text{または } V;$ $X_2 = M, L, V, E, \text{または } S;$ $X_3 = R, L, N, Q, P, \text{または } S;$ $X_4 = E, V, P, T, F, I, R, G, S, \text{または } A;$ $X_5 = G, I, L, A, P, R, D, \text{不在}, \text{または } H;$ $X_6 = R, T, G, S, N, \text{不在}, \text{または } A;$ $X_7 = G, R, N, \text{または 不在};$	TCR アルファ全体 CDR3 コンセンサス

10

20

30

40

	$X_8 = T, G$, または不在; $X_9 =$ 不在 または A; $X_{10} =$ 不在 または G; $X_{11} =$ 不在 または G; $X_{12} =$ 不在 または T; $X_{13} = F, Y, S$ または不在; $X_{14} = G, Y$, 不在, または N; $X_{15} = F, G, T, N, Q$, または Y; $X_{16} = K, P, V, N$ または A; $X_{17} = T, L$, または F; $X_{18} = I, V, T, H, F$, または N		
252	$X_1 X_2 H X_4 X_5$ $X_1 = S$ または M; $X_2 = G, E, D$, または N; $X_4 = V, N$, または E; $X_5 = S, R, N$, または Y; 	TCR ベータ E6(29-38) CDR1 コンセンサス	10
253	MLLLVPVLEVIFTLGGTRAQSVTQLDSHVSVSEGTPVLLRCNYSSSYSPSLFWY VQHPNKGKQLLLKYTSAATLVKGINGFEAEFKKSETSFHLTKPSAHMSDAAEYF CVVRGGKLIIFGQGTLSVKPNIQNPDPVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVS QSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPS PESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 13 - アルファ 天然 ヒト (aa)	
254	$X_1 X_2 X_3 X_4 X_5$ $X_1 = S$ または M; $X_2 = G, E, D, N$, または Q; $X_3 = H$ または V; $X_4 = V, N, E, L$, または T; $X_5 = S, R, N, Y$, または M; 	TCR ベータ全体 CDR1 コンセンサス	20
255	$X_1 X_2 X_3 X_4 X_5 X_6$ $X_1 = F$ または S; $X_2 = Q, Y$, または V; $X_3 = N, D$, または G; $X_4 = E$ または V; $X_5 = A, K$, または G; $X_6 = Q, M$, または T; 	TCR ベータ E6(29-38) CDR2 コンセンサス	
256	MLLLVPVLEVIFTLGGTRAQSVTQLDSHVSVSEGTPVLLRCNYSSSYSPSLFWY VQHPNKGKQLLLKYTSAATLVKGINGFEAEFKKSETSFHLTKPSAHMSDAAEYF CVVRGGKLIIFGQGTLSVKPNIQNPDPVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVS QSKDSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFP SPSSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 13 - アルファ システイン修飾された ヒト (aa)	30
257	$X_1 X_2 X_3 G X_5 X_6 X_7$ $X_1 = F, S$, または A; $X_2 = Q, Y, V$, または N; $X_3 = N, D, G$, または Q; $X_5 = E, V, N$, または S; $X_6 = A, K, G$, または E; $X_7 = Q, M, T, I$, または A; 	TCR ベータ全体 CDR2 コンセンサス	
258	$AS X_3 X_4 X_5 X_6 X_7 X_8 X_9 X_{10} X_{11} X_{12} X_{13}$ $X_3 = S$ または T $X_4 = H, P, L, F$, または Y; $X_5 = L, G, W, F, T$, または S; $X_6 = A, G$, または L; $X_7 = G, E, A, T, Q$, または 不在; 	TCR ベータ E6(29-38) CDR3 コンセンサス	40

	$X_8 = F, G, T, R, \text{または } S;$ $X_9 = T, N, H, R, E, \text{または } A;$ $X_{10} = G, T, Q, D, R, \text{または } Y;$ $X_{11} = E, P, T, \text{または } G;$ $X_{12} = L, A, Q, \text{または } Y;$ $X_{13} = F, H, Y, \text{または } T$	
259	$AX_2TX_4RX_6X_7YX_9X_{10}X_{11}$ $X_2 = S \text{または } I;$ $X_4 = T \text{または } D;$ $X_6 = S \text{または } T;$ $X_7 = S \text{または } N;$ $X_9 = E \text{または } G;$ $X_{10} = Q \text{または } Y;$ $X_{11} = Y \text{または } T$	TCR ベータ E7(11-19) CDR3 コンセンサス
260	MGTRLLCWVVLGFLGTDHTGAGVSQSPRYKVAKRQDVALRCDPISGHVSLF WYQQALGQGPEFLTYFQNEAQLDKSGLPSDRFFAERPEGSVSTLKIQRQQEDS AVYLCASSPTGTERELFFGEGSRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATL VCLATGFYDPDHVELSWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRV SATFWQNP RNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTS ESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAVLMLAMVVKRKDSRG	TCR 13 - ベータ 天然 ヒト (aa)
261	$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}$ $X_1 = A \text{または } S;$ $X_2 = S, I, \text{または } V;$ $X_3 = S, T, \text{または } V;$ $X_4 = H, P, L, Y, T, D, \text{または } F;$ $X_5 = L, G, W, F, S, T, \text{または } R;$ $X_6 = A, G, L, S, \text{または } T;$ $X_7 = G, E, A, T, R, Q, \text{または 不在};$ $X_8 = \text{不在} \text{または } G;$ $X_9 = \text{不在} \text{または } G;$ $X_{10} = \text{不在}, F, G, T, S, \text{または } R;$ $X_{11} = T, N, H, A, S, R, \text{または } E;$ $X_{12} = G, T, Q, D, Y, \text{または } R;$ $X_{13} = E, P, T, \text{または } G;$ $X_{14} = L, A, Q, \text{または } Y;$ $X_{15} = F, H, Y, \text{または } T$	TCR ベータ全体 CDR3 コンセンサス
262	DIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKTVLDMKAM DSKSN GAIAWSNQTS FTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSF ETDMNLNFQN LSVMGLRILL LKVAGFNLLM TLRLWSS	マウスアルファ定常 マウス (aa)
263	EDLRNVTTPPKVSLFEPKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELSWVNGKEVHS GVSTDPQAYKESNYSYCLSSRLRV SATFWHNP RNHFRCQVQFHGLSEEDKWPE GSPKPVTONISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV TLVVMAMVVKR KNS	マウスベータ定常 マウス (aa)
264	MHQKRTAMFQDPQERPRKLPQLCTELQTTIHDIILECVYCKQQLLRREVYDFAF RDLICIVYRDGNPYAVCDKCLKFYISKISEYRHYCYSLYGTTLQQYNKPLCDLLI RCINCQKPLCPEEKQRHLDKKQRFHNIRGRWTGRCMSSCRSSRTRRETQL	HPV 16 E6 (aa)
265	MHGDTPTLHEYMLDLQPETTDLYCYEQLNDSSEEEDEIDGPAGQAEPDRAHYN VTFCKCDSTLRLCVQSTHVDIRTLEDLLMGTGLGIVCPICSQKP	HPV 16 E7 (aa)
266	$-PGGG-(SGGGG)_n-P-$ 式中、nは5または6であり、pはプロリンであり、Gはグリシンであり、Sはセリンである	リンカー (aa)
267	GSADDAKKDAAKKDGKS	リンカー

10

20

30

40

		(aa)	
268	ESKYGPPCPPCP	スパーサー (IgG4ヒンジ) ヒト (aa)	
269	GAATCTAAGTACGGACCGCCCTGCCCCCTTGCCCT	スパーサー (IgG4ヒンジ) ヒト (nt)	
270	ESKYGPPCPPCPGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSLGK	ヒンジ-CH3 スパーサー ヒト (aa)	10
271	ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQ FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVHLQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSLGK	ヒンジ-CH2-CH3 スパーサー ヒト (aa)	
272	RWPESPKAQASSVPTAQPQAEGSLAKATTAPATTRNTGRGGEKKKEKEKEEQE ERETKTPECPSHTQPLGVYLLTPAVQDLWLRDKATFTCFVVGSDLKDAHLTWE VAGKVPTGGVEEGLLERHSNGSQSQHSRLTLPRSLWNAGTSVTCTLNHPSLPPQ RLMALREPAAQAPVKLSLNLASSDPPEAASWLLCEVSGFSPNILLMWLEDQR EVNTSGFAPARPPPQPGSTTFWAWSVLRVPAPPSPQATYTCVVSHEDSRTLLNA SRSLEVSIVTDH	IgD-ヒンジ-Fc ヒト (aa)	
273	MLLLVTSLLLCELPHPAFLIPRKVCNGIGIGEFKDSLSINATNIKHFNCTISISG LHILPVAFRGDSFTHTPPLDPQELDKTVKEITGFLLIQAWPENRTDLHAFENLEI IRGRTKQHGFSLAVVSLNITSLGLRSLKEISDGDVIISGNKNLCYANTINWKKLF GTSGQKTKIISNRGENSCKATGQVCHALCSPEGCWGPEPRDCVSCRNVSRGREG VDKCNLLEGEPREFVENSECIQCHPECLPQAMNITCTGRGPDNCIQCAHYIDGPH CVKTCFAGVMGENNTLVWKYADAGHVCHLCHPNCTYGCTGPGLEGCPNTGPK IPSIATGMVGALLLLLVVALGIGLFM	tEGFR 人工 (aa)	20
274	LEGGGEGRGSLTTCGDVEENPGPR	T2A 人工 (aa)	
275	FWVLVVVGGLVACYSLLVTVAFIIFWV	CD28 (アクセッション番号 P10747のアミノ酸 153~179) ヒト (aa)	30
276	IEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPFPGPSKP FWVLVVVGGLVACYSLLVTVAFIIFWV	CD28 (アクセッション番号 P10747のアミノ酸 114~179) ヒト (aa)	
277	RSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRS	CD28 (P10747のアミノ酸 180~220) ヒト (aa)	
278	RSKRSRGGHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRS	CD28 (LL ~ GG) ヒト (aa)	40

279	KRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFEEEEGGCEL	4-1BB (Q07011.1のアミノ酸 214~255) ヒト (aa)
280	RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRK NPQEGLYN ELQKDKMAEA YSEIGMKGER RRGKGHDGLY QGLSTATKDTYDALHMQALP PR	CD3 ゼータ ヒト (aa)
281	RVKFSRSAEPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRK PQEGLYN ELQKDKMAEA YSEIGMKGER RRGKGHDGLY QGLSTATKDTYDALHMQALP PR	CD3 ゼータ ヒト (aa)
282	RVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRK NPQEGLYN ELQKDKMAEA YSEIGMKGER RRGKGHDGLY QGLSTATKDTYDALHMQALP PR	CD3 ゼータ ヒト (aa)
283	GEDVEQSLFLSVREGDSSVINCTYTDSSSTLYWYKQEPGAGLQLLTYIFSNMD MKQDQRLTVLLNKKDKHLSLRIADTQTGDSAIYFCVPSGATNKLIFGTGTLLA VQPNIQNPDPAYVQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTVLD MRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPRESSCDVKLVEKSFET DTNLFQNLQSVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 12/ TCR 55- (E7)11 アルファ 天然 ヒト (aa)
284	GEDVEQSLFLSVREGDSSVINCTYTDSSSTLYWYKQEPGAGLQLLTYIFSNMD MKQDQRLTVLLNKKDKHLSLRIADTQTGDSAIYFCVPSGATNKLIFGTGTLLA VQPNIQNPDPAYVQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKCVLD MRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPRESSCDVKLVEKSFET DTNLFQNLQSVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 12/ TCR 55- (E7)11 アルファ システイン修飾された ヒト (aa)
285	EPEVTQTPSHQVTQMGEVILRCVPISNHLIFYWYRQILGQKVEFLVSFYNNIS EKSEIFDDQFSVERPDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYFCASTTRSSYEYFGPGTRLT VTEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYDPDHVELSWVNGKEV HSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPРНHFRQVQFYGLSEN DEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYA VLVSALVLMAMVKRKDSRG	TCR 6, TCR 12, TCR 55 - (E7)11 ベータ 天然 ヒト (aa)
286	EPEVTQTPSHQVTQMGEVILRCVPISNHLIFYWYRQILGQKVEFLVSFYNNIS EKSEIFDDQFSVERPDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYFCASTTRSSYEYFGPGTRLT VTEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYDPDHVELSWVNGKEV HSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPРНHFRQVQFYGLSEN DEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYA VLVSALVLMAMVKRKDSRG	TCR 6, TCR 12, TCR 55 - (E7)11 ベータ システイン修飾された ヒト (aa)
287	AQSVTQLDSHVSSEGTVPVLLRCNYSSSYSPSLFWYVQHPNKGQLQLLLKYTSAA TLVKGINGFEAEFKKSETSFHLTKPSAHMSDAAEYFCVVRGGKLIFGQGTLSVK PNIQNPDPAYVQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTVLDMR SMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPRESSCDVKLVEKSFETDT NLNFQNLQSVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 13 - アルファ 天然 ヒト (aa)
288	AQSVTQLDSHVSSEGTVPVLLRCNYSSSYSPSLFWYVQHPNKGQLQLLLKYTSAA TLVKGINGFEAEFKKSETSFHLTKPSAHMSDAAEYFCVVRGGKLIFGQGTLSVK PNIQNPDPAYVQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKCVLDMR SMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPRESSCDVKLVEKSFETDT NLNFQNLQSVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 13 - アルファ システイン修飾された ヒト (aa)
289	GAGVSQSPRYKVAKRQDVALRCDPISGHVSLFWYQQALQGPEFLTYFQNEA QLDKSGLPSDRFFAERPEGSVSTLKIQTQQEDSAVYLCASSPTGTERELFFGEGS RLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYDPDHVELSWVNG KEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPРНHFRQVQFYGL SENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKAT	TCR 13 - ベータ 天然 ヒト

10

20

30

40

	LYAVLVSAVLMLAMVKKDSRG	
290	GAGVSQSPRYKVAKRQDVALRCDPISGHVSLFWYQQALQGPEFLTYFQNEA QLDKSGLPSDRFFAERPEGSVSTLKIQTQQEDSAVYLCASSPTGTERELFFGEGS RLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWVWNG KEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGL SENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKAT LYAVLVSAVLMLAMVKKDSRG	TCR 13 - ベータ システイン修飾された ヒト (aa)
291	ILNVEQSPQSLHVQEGDSTNFTCSFPSSNFYALHWYRWETAKSPEALFVMTLNG DEKKKGRISATLNTKEGYSYLYIKGSQPEDSATYLCASQTGANNLFFGTGTRLTV IPYIQNPDPVAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTVLDMR SMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVKLVEKSFETDT NLNFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 14 - アルファ 天然 ヒト (aa)
292	ILNVEQSPQSLHVQEGDSTNFTCSFPSSNFYALHWYRWETAKSPEALFVMTLNG DEKKKGRISATLNTKEGYSYLYIKGSQPEDSATYLCASQTGANNLFFGTGTRLTV IPYIQNPDPVAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKCVLDMR SMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVKLVEKSFETDT NLNFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 14 - アルファ システイン修飾された ヒト (aa)
293	DVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLQVQMDMDHENMFWRQDPGLGLRLIYFSYDV KMKEKGDIPGYSVSREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASTFWGQRRTAEFFGQ GTRLTVVEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWVW NGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFY GLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGK ATLYAVLVSAVLMLAMVKKDF	TCR 14 - ベータ 天然 ヒト (aa)
294	DVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLQVQMDMDHENMFWRQDPGLGLRLIYFSYDV KMKEKGDIPGYSVSREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASTFWGQRRTAEFFGQ GTRLTVVEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWVW NGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQF YGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLG KATLYAVLVSAVLMLAMVKKDF	TCR 14 - ベータ システイン修飾された ヒト (aa)
295	GEDVEQSLFLSVREGDSSVINCTYTDSSSTYLYWYKQEPGAGLQLLTYIFSNMD MKQDQRLTVLLNKKDKHLSLRIADTQTGDSAIYFCVPSGATNKLIFGTGTLLA VQP	TCR 12/ TCR 55- アルファ可変 ヒト (aa)
296	EPEVTQTPSHQVTQMGEVILRCVPISNHLFYFYWRQILGQKVEFLVSFYNNIS EKSEIFDDQFSVERPDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYFCASTTRSSYEQYFGPGTRLT VT	TCR 6, TCR 12, TCR 55 - ベータ可変 ヒト (aa)
297	AQSVTQLDSHVSSEGTPLVLLRCNYSSSYSPSLFWYVQHPNKGQLLLLKYTSAA TLVKGINGFEAEFKKSETSFHLTKPSAHMSDAAEYFCVVRGGKLIFGQGTLSVK P	TCR 13 - アルファ可変 ヒト (aa)
298	GAGVSQSPRYKVAKRQDVALRCDPISGHVSLFWYQQALQGPEFLTYFQNEA QLDKSGLPSDRFFAERPEGSVSTLKIQTQQEDSAVYLCASSPTGTERELFFGEGS RLTVL	TCR 13 - ベータ可変 ヒト (aa)
299	ILNVEQSPQSLHVQEGDSTNFTCSFPSSNFYALHWYRWETAKSPEALFVMTLNG DEKKKGRISATLNTKEGYSYLYIKGSQPEDSATYLCASQTGANNLFFGTGTRLTV IP	TCR 14 - アルファ可変 ヒト (aa)
300	DVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLQVQMDMDHENMFWRQDPGLGLRLIYFSYDV KMKEKGDIPGYSVSREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASTFWGQRRTAEFFGQ GTRLTVV	TCR 14 - ベータ可変 ヒト

10

20

30

40

		(aa)	
301	AVPSGATNKLI	TCR 12/ TCR 55 CDR3 アルファ ヒト (aa)	10
302	SSYSPS	TCR 13 CDR1 アルファ ヒト (aa)	
303	YTSAATLV	TCR 13 CDR2 アルファ ヒト (aa)	
304	VVRGGKLI	TCR 13 CDR3 アルファ ヒト (aa)	
305	ASSPTGTERELF	TCR 13 CDR3 ベータ ヒト (aa)	20
306	SSNFYA	TCR 14 CDR1 アルファ ヒト (aa)	
307	MTLNGDE	TCR 14 CDR2 アルファ ヒト (aa)	
308	ASQTGANNLF	TCR 14 CDR3 アルファ ヒト (aa)	30
309	ASTFWGQRRTEAF	TCR 14 CDR3 ベータ ヒト (aa)	
310	MLLLLVPVLEVIFTLGGTR	TCR 13 アルファ シグナル配列 ヒト (aa)	
311	MEKNPLAAPLLILWFHLDCVSS	TCR 14 アルファ シグナル配列 ヒト (aa)	40

312	MGTRLLCWVVLGFLGTDHTGAGVSQSPRYKVAKRQDVALRCDPISGHVSLF WYQQALGQGPEFLTYFQNEAQLDKSGLPSDRFFAERPEGSVSTLKIQRQTQEDS AVYLCASSPTGTERELFFGEGSRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATL VCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRV SATFWQNPРНHFRСQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTS ESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAVLMLAMVVRKDSRG	TCR 13 - ベータ システイン修飾された ヒト (aa)
313	MEKNPLAAPLLILWFHLDVCSSILNVEQSPQSLHVQEGDSTNFTCSFPSSNFYAL HWYRWETAKSPEALFVMTLNGDEKKKGRISATLNTKEGYSYLYIKGSQPEDSA TYLCASQTGANNLFFGTGTRLTVIPYIQNPDPVAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDS QTNVSQSKSDSVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIPE DTFFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWS S	TCR 14 - アルファ 天然 ヒト (aa)
314	MEKNPLAAPLLILWFHLDVCSSILNVEQSPQSLHVQEGDSTNFTCSFPSSNFYAL HWYRWETAKSPEALFVMTLNGDEKKKGRISATLNTKEGYSYLYIKGSQPEDSA TYLCASQTGANNLFFGTGTRLTVIPYIQNPDPVAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDS QTNVSQSKSDSVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIPE DTFFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWS S	TCR 14 - アルファ システイン修飾された ヒト (aa)
315	MGIRLLCRVAFCLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLCQVQMDMDHENMF WYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGDIPGYSVSREKKERFSLILESASTNQTS YLCASTFWGQRRTEAFFGQGTTRLTVVEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATL VCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRV ATFWQNPРНHFRСQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTS VSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAVLMLAMVVRKDF	TCR 14 - ベータ 天然 ヒト (aa)
316	MGIRLLCRVAFCLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLCQVQMDMDHENMF WYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGDIPGYSVSREKKERFSLILESASTNQTS YLCASTFWGQRRTEAFFGQGTTRLTVVEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATL VCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRV SATFWQNPРНHFRСQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTS VSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAVLMLAMVVRKDF	TCR 14 - ベータ システイン修飾された ヒト (aa)
317	NIQNPEPAVYQLKDRSQDSTLCFLTFDFDSQINVPKTMESGTFITDKTVLDMKAM DSKSNAGIAWSNQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLFQNL LSVMGLRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS	マウスアルファ定常配列 マウス (aa)
318	MSLSSLLKVVTASLWLPGIAQKITQTQPGMFVQEKEAVTLDCTYDTSQSYGL FWYKQPSSGEMIFLIYQGSYDEQNATEGRYSLNFQKARKSANLVISASQLGDSA MYFCAMREGRGFKTIFGAGTRLFVKANIQKPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDF DSQTNVSQSKSDSVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSII PADTFFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRL WSS	TCR 3 - アルファ 天然 ヒト (aa)
319	MSLSSLLKVVTASLWLPGIAQKITQTQPGMFVQEKEAVTLDCTYDTSQSYGL FWYKQPSSGEMIFLIYQGSYDEQNATEGRYSLNFQKARKSANLVISASQLGDSA MYFCAMREGRGFKTIFGAGTRLFVKANIQKPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDF DSQTNVSQSKSDSVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSII PADTFFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRL WSS	TCR 3 - アルファ システイン修飾された ヒト (aa)
320	MGTRLLCWVVLGFLGTDHTGAGVSQSPRYKVAKRQDVALRCDPISGHVSLF WYQQALGQGPEFLTYFQNEAQLDKSGLPSDRFFAERPEGSVSTLKIQRQTQEDS AVYLCASSHLAFTGELFFGEGSRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKA TLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRL RVSATFWQNPРНHFRСQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCG FTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAVLMLAMVVRKDSRG	TCR 3 - ベータ 天然 ヒト (aa)
321	MGTRLLCWVVLGFLGTDHTGAGVSQSPRYKVAKRQDVALRCDPISGHVSLF WYQQALGQGPEFLTYFQNEAQLDKSGLPSDRFFAERPEGSVSTLKIQRQTQEDS AVYLCASSHLAFTGELFFGEGSRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKA	TCR 3 - ベータ システイン修飾された

10

20

30

40

	TLVCLATGFYDPDHVELSWWWNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRL RVSATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCG FTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKKDSRG	ヒト (aa)
322	MKLVTSTITVLLSLGIMGDAKTTQPNMESNEEPPVHLPCNHSTISGTDYIHWHYRQ LPSQGPEYVIHGLTSNVNNRMAASLAIAEDRKSSSTLILHRATLRDAAVYYCILLVIR GTSYGKLTFTGQGTILTVPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQ SKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSP ESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 4 - (E6)29 アルファ 天然 ヒト (aa)
323	MKLVTSTITVLLSLGIMGDAKTTQPNMESNEEPPVHLPCNHSTISGTDYIHWHYRQ LPSQGPEYVIHGLTSNVNNRMAASLAIAEDRKSSSTLILHRATLRDAAVYYCILLVIR GTSYGKLTFTGQGTILTVPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQ SKDSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSP ESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 4 - (E6)29 アルファ システイン修飾された ヒト (aa)
324	MGTSLLCWMALCCLLGADHADTGVSQDPRHKITKRGQNVTFRCDPSEHNRLYW YRQTLGQGPEFLTYFQNEAQLEKSRLLSDRFSAERPKGFSFTLEIQRTSQGDSAM YLCASSPGGGNTEAFFGQGTRLTVVEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLV CLATGFFPDHVELSWWWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSA TFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVS YQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKKRDF	TCR 4 - (E6)29 ベータ 天然 ヒト (aa)
325	MGTSLLCWMALCCLLGADHADTGVSQDPRHKITKRGQNVTFRCDPSEHNRLYW YRQTLGQGPEFLTYFQNEAQLEKSRLLSDRFSAERPKGFSFTLEIQRTSQGDSAM YLCASSPGGGNTEAFFGQGTRLTVVEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLV CLATGFFPDHVELSWWWNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSA ATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVS YQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKKRDF	TCR 4 - (E6)29 ベータ システイン修飾された ヒト (aa)
326	MSLSLLKVVVASLWLGPGIAQKITQTQPGMFVQEKEAVTLDCTYDTSQSYGL FWYKQPSSGEMIFLIYQGSYDEQNATEGYSLNFQKARKSANLVISASQLGDSA MYFCAMREGTGTSYGKLTFTGQGTILTVPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLF TDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFN NSIIPEDTFFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMT LRLWSS	TCR 5 - (E6)29 - TCR アルファ 天然 ヒト (aa)
327	MSLSLLKVVVASLWLGPGIAQKITQTQPGMFVQEKEAVTLDCTYDTSQSYGL FWYKQPSSGEMIFLIYQGSYDEQNATEGYSLNFQKARKSANLVISASQLGDSA MYFCAMREGTGTSYGKLTFTGQGTILTVPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLF TDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFN NSIIPEDTFFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMT LRLWSS	TCR 5 - (E6)29 - TCR アルファ システイン修飾された ヒト (aa)
328	MGIRLLCRVAFCLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLQVQDMDHENMF WYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGDIPGYSVSREKKERFSLILESASTNQTS MYLCASSPWGETHQPHFGDGTRLSILEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATL VCLATGFFPDHVELSWWWNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRV ATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVS YQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKKRDF	TCR 5 - (E6)29 - TCR ベータ 天然 ヒト (aa)
329	MGIRLLCRVAFCLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLQVQDMDHENMF WYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGDIPGYSVSREKKERFSLILESASTNQTS MYLCASSPWGETHQPHFGDGTRLSILEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATL VCLATGFFPDHVELSWWWNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRV SATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVS YQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKKRDF	TCR 5 - (E6)29 - TCR ベータ システイン修飾された ヒト (aa)
330	MKTFAGFSFLFLWLQDCMSRGEDVEQSLFSLVREGDSSVINCTYTDSSSTYLY WYKQEPGAGLQLLTYIFSNMDMKQDQRLTVLLNKKDKHLSLRIADTQTGDSAI	TCR 6 - アルファ 天然

10

20

30

40

	YFCAESIRGFGNVLHCGSGTQVIVLPHIQNPDPVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFD SQTNVSQSKSDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFNNSIIP EDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLW SS	ヒト (aa)
331	MKTFAGFSFLFLWLQLDCMSRGEDVEQSLFLSVREGDSSVINCTYTDSSSTYLY WYKQEPGAGLQLLTYIFSNMDMKQDQRLTVLLNKKDKHLSLRIADTQTGDSAI YFCAESIRGFGNVLHCGSGTQVIVLPHIQNPDPVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFD SQTNVSQSKSDSDVYITDKCVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFNNSIIP EDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLW SS	TCR 6 – アルファ システイン修飾された ヒト (aa)
332	MDTWLVCWAIFSLKAGLTEPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCVPISNHLYFYWY RQILGQKVEFLVSFYNNSEISEKSEIFDDQFSVERPDGNSFTLKIRSTKLEDSAMYF CASTTRSSYEQYFGPGTRLTVTEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLA TGFPDPHVELSWWWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATF WQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESY QQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMV KRKDSRG	TCR 6, TCR 12 – ベータ 天然 ヒト (aa)
333	MDTWLVCWAIFSLKAGLTEPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCVPISNHLYFYWY RQILGQKVEFLVSFYNNSEISEKSEIFDDQFSVERPDGNSFTLKIRSTKLEDSAMYF CASTTRSSYEQYFGPGTRLTVTEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLA TGFPDPHVELSWWWNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATF WQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESY QQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMV KRKDSRG	TCR 6, TCR 12 – ベータ システイン修飾された ヒト (aa)
334	MKKHLTTFLVILWLYFYRGNGKNQVEQSPQSLIILEGKNCTLQCNYTVSPFSNLR WYKQDTGRGPVSLTIMTSENTKSNGRYTATLDADTKQSSLHITASQLSDSASYI CVVSRDNYGQNFVFGPGTRL SVLPYIQNPDPVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDS QTNVSQSKSDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFNNSIIP EDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWS S	TCR 7 / TCR 54- (E7)11 – アルファ 天然 ヒト (aa)
335	MKKHLTTFLVILWLYFYRGNGKNQVEQSPQSLIILEGKNCTLQCNYTVSPFSNLR WYKQDTGRGPVSLTIMTSENTKSNGRYTATLDADTKQSSLHITASQLSDSASYI CVVSRDNYGQNFVFGPGTRL SVLPYIQNPDPVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDS QTNVSQSKSDSDVYITDKCVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFNNSIIP EDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWS S	TCR 7 / TCR 54 - (E7)11 – アルファ システイン修飾された ヒト (aa)
336	MDTWLVCWAIFSLKAGLTEPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCVPISNHLYFYWY RQILGQKVEFLVSFYNNSEISEKSEIFDDQFSVERPDGNSFTLKIRSTKLEDSAMYF CAITDRNTNYGYTFGSGTRLTVVEDLNKVPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLA TGFFPDHVELSWWWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATF WQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSY QQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMV KRKDF	TCR 7 / TCR 54- (E7)11 – ベータ 天然 ヒト (aa)
337	MDTWLVCWAIFSLKAGLTEPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCVPISNHLYFYWY RQILGQKVEFLVSFYNNSEISEKSEIFDDQFSVERPDGNSFTLKIRSTKLEDSAMYF CAITDRNTNYGYTFGSGTRLTVVEDLNKVPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLA TGFFPDHVELSWWWNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATF WQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSY QQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMV KRKDF	TCR 7 / TCR 54- (E7)11 – ベータ システイン修飾された ヒト (aa)
338	METLLGLLILWLQLQWVSSKQEV TQIPAALS VPEGENLV LNCSTFDS AIYNLQW FRQDPGKGLTSLLLIQSSQREQTSGRLNASLDKSSGRSTLYIAASQPGDSATYLCA VRPLGNTPLVFGKGT RL SVIANIQNPDPVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNV SQSKSDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFP SPESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSS	TCR 8 – アルファ 天然 ヒト (aa)
339	METLLGLLILWLQLQWVSSKQEV TQIPAALS VPEGENLV LNCSTFDS AIYNLQW FRQDPGKGLTSLLLIQSSQREQTSGRLNASLDKSSGRSTLYIAASQPGDSATYLCA	TCR 8 – アルファ システイン修飾された

10

20

30

40

	VRPLGNTPLVFGKGTRLSVIANIQNPDPVAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNV SQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFF PSPSSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLQNSVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS	ヒト (aa)	
340	MDTWLVCWAIFSLKAGLTEPEVTQTPSHQVTQMGEVILRCVPISNHLIFYWY RQILGQKVEFLVSFYNNSEISEKSEIFDDQFSVERPDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYF CASTTRSSYEQYFGPGTRLTVTEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLA TGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSAF WQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSES QQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAVLMMAMVKKRDSRGSGGATNFSLLKQ AGDVEENPGPMKTFAGFSFLFLWLQDLCMSRGEDVEQSLFSLVREGDSSVINCT YTDSSSTYLYWYKQEPGAGLQLLTIFYSNMDMKQDQRLTVLLNKKDKHLSLRI ADTQTGDSAIYFCAVPSGATNKLIFGTGTLLAVQPNIQNPDPVAVYQLRDSKSSDK SVCLFTDFDSQTNVVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFAC ANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLQNSVIGFRILLKLVAGF NLLMTLRLWSS	TCR 12/ TCR 55 完全配列 天然 ヒト (aa)	10
341	MGTRLLCWVVLGFLGTDHTGAGVSQSPRYKVAKRQDVALRCDPISGHVSLF WYQQALQGQPEFLTYFQNEAQLDKSGLPSDRFFAERPEGSVSTLKIQTQQEDS AVYLCASSPTGTERELFFGEGSRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATL VCLATGFPYDHFVLSWWVNGKEVHSGVSTDPQLKEQPALNDSRYCLSSRLRV SATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTS ESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAVLMMAMVKKRDSRGSGGATNFSLLKQ KQAGDVEENPGPMLLLLVPVLEVIPTLGGTRAQSVTQLDSHVSSEGTPVLLRC NYSSSYSPSLFWYVQHPNKGKQLLLKYTSAATLVKGINGFEEFKKSETSFHLTK PSAHMSDAAEYFCVVRGGKLIQFGQTELSVKPNIQNPDPVAVYQLRDSKSSDKSV CLFTDFDSQTNVVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACAN AFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLQNSVIGFRILLKLVAGFN LMTLRLWSS	TCR 13 完全配列 天然 ヒト (aa)	20
342	MGIRLLCRVAFCLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLQVQDMDHENMF WYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGDIPGYSVSREKKERFSLILESASTNQTS YLCASTFWGQRRTEAFFGQGTRLTVVEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATL VCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQLKEQPALNDSRYCLSSRLRV ATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTS VSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAVLMMAMVKKRDFGSGATNFSLLKQ AGDVEENPGPMEKNPLAAPLLILWFHLDCVSSILNVEQSPQSLHVQEGDSTNFTC SFPSSNFYALHWYRWETAKSPEALFVMTLNGDEKKKGRISATLNTKEGYSYLYI KGSQPEDSATYLCASQTGANLFFGTGTRLTVPYIQNPDPVAVYQLRDSKSSDKS VCLFTDFDSQTNVVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACAN AFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLQNSVIGFRILLKLVAGFN LLMTLRLWSS	TCR 14 完全配列 天然 ヒト (aa)	30
343	RKVCNGIGIGEFKDSLSINATNIHFKNCTSSISGLHILPVAFRGDSFTHTPPLDPQ ELDILKTVKEITGFLLIQAWPENRTDLHAFENLEIRGRTKQHGGQSLAVVSLNITS LGLRSLKEISDGDVIISGNKNLCYANTINWKKLFGTSGQTKIISNRGENSCKATG QVCHALCSPEGCWGPEDRCVSCRNVSRGECVDKCNLLEGEPPREFVENSECIQ CHPECLPQAMNITCTGRGPDNCIQCAHYIDGPHCVKTCPAGVMGENNTLVWKY ADAGHVCHLCHPNCTYGCTGPGLEGCPNTPGPKIPSIATGMVGALLLLLVVALGI GLFM	tEGFR 人工	
344	VKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP	F2A	
345	ATNFSLLKQAGDVEENPGP	P2A	
346	QCTNYALLKLAGDVESNPGP	E2A	
347	ggaagcggcgccacaaactctcactgctgaaacagccggcgacgtggaggagaatcctgccc	TCR 49/ TCR 51/ TCR 52/ TCR 53/ TCR 55 - P2A 人工 (nt)	40
348	atatccagaacctgacctgctgctaccagctgagagactctaaatccagtgacaagctgctgcctattcaccgatttgatt ctcaaacaaatgtgtcacaagtaaggattctgatgtgtatatcacagacaaaactgtgctagacatgaggtctatggactcaag	ヒトTCRアルファ定常 (TRAC)	

[illegible]

	aggaagagctgctgcagcctccctggctgtgcacattccctctgctccccagagactccctccgccateccacagatgatgg atcttcagtggggtctcttgggctctaggtcctgcagaatgtgtgaggggtttattttttaatagtgttcataaagaatacatagt attcttcttcaagacgtggggggaaattatctcattatcgaggccctgctatgctgtgtatctggcggtgtgtatgctcctgctgcc gatgccttc	
349	aggacctgaacaaggtgttccaccagggtcgtgtgtttgagccatcagaagcagagatctccacacccaaaagggccaca ctggtgtgcttgccacaggtcttccccaccacgtggagctgagctgggtgggtgaatgggaaggaggtgcacagtgggg tcagcacagaccgcagcccccaaggagcagcccgcctcaatgactccagatactgctgagcagccgctgagggtctc ggccaccttctggcagaacccccgaaccacttccgctgtcaagtcagttctacgggctctcggagaatgacgagtggaacc aggatagggccaaaccgctaccagatcgtcagcggcggagcctgggtagagcaggtgagtggggcctggggagatgc ctggaggagattaggtgagaccagctaccagggaataatggaagatccaggtagcagacaagactagatccaaaaagaaag gaaccagcgcacaccatgaaggagaattgggcacctgtggttcattcttctccagattctcagcccaacagagccaagcagct gggtccctttctatgttgctgtgtaactctcatctgggtggtgccccccatccccctcagtgtgccacatgccatggattgcaa ggacaatgtggctgacatctgcatggcagaagaaggaggtgctgggtgctcagaggaagctggtctggcctgggagtgctg tgccaactgcaaatctgactttacttttaattgctatgaaaataaggctctctcattatttctctcctgctttcttctcagactgtggt ttacctgggtaagtaagcccttcttctctcctctctcatggttcttgacctagaaccaaggcatgaagaactcacagacact ggagggtggagggtgggagagaccagagctacctgtgcacaggtaccacactgtccttctcctggtccaaacagtgtctacca gcaagggtcctgtctgccaccatcctctatgagatcctgctaggggaaggccacctgtatgctgtgctggtcagcgccttctg ttgatggccatgtaagcaggagggcaggtggggccagcaggtggaggtgacacactgacaccaagcaccagaagtat agagtcctgcccaggattgagctgggcagtagggagggaagagatttcattcaggtgcctcagaagataactgcacctctgt aggatcacagtgaagggtcatgctgggaaggagaagctggagtcaccagaaaaccaatggatgtgtgatgagccttacta ttgtgtggtcaatgggcctactactttctctcaatcctcacaactcctggtcttaataacccccaaaactttcttctgcaggtca agagaaaggatttctga	ヒトTCRベータ定常1 (<i>TRBC1</i>) NCBI 参照配列: NG_001333.2, <i>TRBC1</i>
350	MDSWTFCCVSLCILVAKHTDAGVIQSPRHEVTEMGQEVTLRCKPISGHNSLFWY RQTM MRGLELLIYFN NNVPIDDSGMPEDRFS AKMPNASFSTLKI QPSEPRDS AVY FCASSLVGRSRTEQYFGPGTRLTVTEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLV CLATGFYPDHVELSWWWNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRV ATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSE SYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKKRDSRGGSGATNFSLLK QAGDVEENPGPMSLSLLKVVTASLWLGPIAQKITQTQPGMFVQEKEAVTLDC TYDTSQSYGLFWYKQPSSGEMIFLIYQGSYDEQNATEGRYSLNFQKARKSANL VISASQLGDSAMYFCAMKPGGYNKLIFGAGTRLAVHPYIQNPDPVAVYQLRDSKS SDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSD FACANAFNNSIIPEDTFFPSPRESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNL SVIGFRILLKLV AGFNLLMTLRLWSS	TCR 15 完全配列 システイン修飾された ヒト (aa)
351	MGIRLLCRVAFCLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLQVQDMDHENMF WYRQDPGLGLRLIYFSYDV KMKEKGDIPEGYSVSREKKERFSLILESASTNQ TSM YLCASSLWGRSNQPHFGDGTLSILEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATL VCLATGFFPDHVELSWWWNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRV SATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTS VSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKKRDFGSGATNFSLLKQ AGDVEENPGPMETLLGLLWLQLQWVSSKQEVTPQIPAAALSVPEGENLVNCSF TDSAIYNLQWFRQDPGKGLTSLLLIQSSQREQTSGRLNASLDKSSGRSTLYIAAS QPGDSATYLCVVRPANNNDMRFGAGTRLTVKPNIQNPDPVAVYQLRDSKSSDKS VCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACA NAFNNSIIPEDTFFPSPRESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNL SVIGFRILLKLVAGFN LLMTLRLWSS	TCR 16 完全配列 システイン修飾された ヒト (aa)
352	MGIRLLCRVAFCLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLQVQDMDHENMF WYRQDPGLGLRLIYFSYDV KMKEKGDIPEGYSVSREKKERFSLILESASTNQ TSM YLCASSLWGRSNQPHFGDGTLSILEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATL VCLATGFFPDHVELSWWWNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRV SATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTS VSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKKRDFGSGATNFSLLKQ AGDVEENPGPMSLSLLKVVTASLWLGPIAQKITQTQPGMFVQEKEAVTLDC	TCR 17 完全配列 システイン修飾された ヒト (aa)

	YDTS DPSYGLFWYKQPSSGEMIFLIYQGSYDQQNATEGRYSLNFQKARKSANLV ISASQLGDSAMYFCAMREGRGDKIIFGKGTRLHLPLNIQNPDPAVYQLRDSKSSD KSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDSVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFA CANAFNNSIIPEDTFFPSPRESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLKLVAG FNLLMTLRLWSS	
353	MGIRLLCRVAFCLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLQVQDMDHENMF WYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGDIPGYSVSREKKERFSLILESASTNQTS YLCASSFWGRSNSPLHFGNGTRLTVTEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATL VCLATGFFPDHVELSWVWNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRV SATFWQNPРНHFRСQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTS VSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMVKRKDFGSGATNFSLLKQ AGDVEENPGPMETLLGLLILWLQLQWVSSKQEVTPQIPAAALSVPEGENLVNCSF TDSAIYNLQWFRQDPGKGLTSLLLIQSSQREQTSGRNLNASLDKSSGRSTLYIAAS QPGDSATYLC AEGNAGGTSYGKLTFGQGTILT VHPNIQNPDPAVYQLRDSKSSD KSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDSVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFA CANAFNNSIIPEDTFFPSPRESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLKLVAG FNLLMTLRLWSS	TCR 18 完全配列 システイン修飾された ヒト (aa)
354	MGIRLLCRVAFCLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLQVQDMDHENMF WYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGDIPGYSVSREKKERFSLILESASTNQTS YLCASSWGQSTGEQYFGPGTRLTVTEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATL VCLATGFFPDHVELSWVWNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRV SATFWQNPРНHFRСQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTS ESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMVKRKDSRGGSGATNFSLL KQAGDVEENPGPMSLSLLKVV TASLWLGPGIAQKITQTQPGMFVQEKEAVTLD CTYDTSQSYGLFWYKQPSSGEMIFLIYQGSYDEQNATEGRYSLNFQKARKSAN LVISASQLGDSAMYFCAMRENTGTASKLTFGTGTRLQVTLDIQNPDPAVYQLRD SKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDSVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSN KSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPRESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNL SVIGFRILL LKVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 19 完全配列 システイン修飾された ヒト (aa)
355	MLLLLLLLGPGSGLGAVVSQHPSRVICKSGTSVKIECRSLDFQATTMFWYRQFPK QSLMLMATSNEGSKATYEQGVEKDKFLINHASLTLSTLTVTSAHPEDSSFYICSA SSLARRSYEQYFGPGTRLTVTEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLAT GFYPDHVELSWVWNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRV SATFW QNPРНHFRСQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQ GVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMVKRKDSRGGSGATNFSLLKQAG DVEENPGPMNMLTASLLRAVIASICVVSMAQKVTAQTEISVVEKEDVTLDV YETRDTTY YLFWYKQPPSGELVFLIRNSFDEQNEISGRYSWNFQKSTSSFNFTIT ASQVVD SAVYFCALWTGANNLFFGTGTRLTVIPYIQNPDP AVYQLRDSKSSDKS VCLFTDFDSQTNVSQSKSDSVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFA CANAFNNSIIPEDTFFPSPRESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLKLVAGFN LLMTLRLWSS	TCR 20 完全配列 システイン修飾された ヒト (aa)
356	MHRPRRPLHPVAPAMSIGLLCCVAFSLLWASPVNAGVTQTPKFQVLKTGQSMT LQCAQDMNHNSMYWYRQDPGMGLRLIYYSASEGTTDKGEVPNGYNVSRLNKR EFSRLRESAAPSQTSVYFCASRPWGNQNTAEFFGQGTTRLTVVEDLNKVFPEVA VFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWVWNGKEVHSGVCTDPQPLKEQ PALNDSRYCLSSRLRV SATFWQNPРНHFRСQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQI VSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMVK RKDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMSLSLLKVV TASLWLGPGIAQKITQTQ PGMFVQEKEAVTLDCTYDTSQSYGLFWYKQPSSGEMIFLIYQGSYDEQNATEG RYSLNFQKARKSANLVISASQLGDSAMYFCAMREGRVTGGGNKLTFGTGTQK VELNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDSVYITDKCVLD MRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPRESSCDVKLVEKSFET DTNLFQNL SVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 21 完全配列 システイン修飾された ヒト (aa)
357	MGPGLLCWVLLCCLGAGPVDAGVTQSPTHLIKTRGQHVTLRCSPISGHKSVSWY QQVLGQGPQFIFQY YEKEERGRGNFDRFSARQFPNYSELNVNALLGDSALY LCASSRTENYGYTFGSGTRLTVVEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCL	TCR 22 完全配列 システイン修飾された

10

20

30

40

	ATGFFPDHVELSWVWNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATF WQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVQTQIVSAEAWGRADCGFTSVSY QQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAVLAMVVKRKDFGSGATNFSLLKQAG DVEENPGPMAQELGMQCQARGILQQMWGVFLLYVSMKMGTTGQNIDQPTTE MTATEGAIVQINCTYQTSGFNGLFWYQQHAGEAPTFLSYNVLDGLEEKGRFSSF LSRSKGYSYLLKELQMKDSASYLC AVRARMDSNYQLIWGAGTKLIIPDIQNP DPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDSVYITDKCVLDMRSMDFKS NSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLFQN LSVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS	ヒト (aa)	
358	MGIRLLCRVAFCLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLFECVQDMDHENMF WYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGDIPGYSVSREKKERFSLILESASTNQTS YLCASSPWGQSNQPHFGDGTSLILEDLNKFVPEVAVFEPSEAEISHTQKATL VCLATGFFPDHVELSWVWNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRV SATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVQTQIVSAEAWGRADCGFTS VSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAVLAMVVKRKDFGSGATNFSLLKQ AGDVEENPGPMSLSSLLKVV TASLWLGPGIAQKITQTQPGMFVQEKEAVTLDCT YDTSQSYGLFWYKQPSSGEMIFLIYQGSYDEQNATEGRYSLNFQKARKSANLV ISASQLGDSAMYFCAMSPPGGSARQLTFGSGTQLTVLPDIQNPDPVYQLRDSKS SDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDSVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSD FACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLSVIGFRILLKLV AGFNLLMTLRLWSS	TCR 23 完全配列 システイン修飾された ヒト (aa)	10
359	MGIRLLCRVAFCLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLFECVQDMDHENMF WYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGDIPGYSVSREKKERFSLILESASTNQTS YLCASSPFGSGSYEQYFGPGTRLTVTEDLNKFVPEVAVFEPSEAEISHTQKATL VCLATGFYPDHVELSWVWNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRV SATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVQTQIVSAEAWGRADCGFTS ESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAVLAMVVKRKDSRGGSGATNFSLL KQAGDVEENPGPMSLSSLLKVV TASLWLGPGIAQKITQTQPGMFVQEKEAVTLD CTYDTSQSYGLFWYKQPSSGEMIFLIYQGSYDEQNATEGRYSLNFQKARKSANLV VISASQLGDSAMYFCAMREGRGDSWGKLGAGTQVVVTPDIQNPDPVYQLRDSKS SDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDSVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSN KSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLSVIGFRI LLKLVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 24 完全配列 システイン修飾された ヒト (aa)	20
360	MGIRLLCRVAFCLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLFECVQDMDHENMF WYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGDIPGYSVSREKKERFSLILESASTNQTS YLCASSLWGQSNQPHFGDGTSLILEDLNKFVPEVAVFEPSEAEISHTQKATL VCLATGFFPDHVELSWVWNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRV SATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVQTQIVSAEAWGRADCGFTS VSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAVLAMVVKRKDFGSGATNFSLLKQ AGDVEENPGPMSLSSLLKVV TASLWLGPGIAQKITQTQPGMFVQEKEAVTLDCT YDTSQSYGLFWYKQPSSGEMIFLIYQGSYDEQNATEGRYSLNFQKARKSANLV ISASQLGDSAMYFCAMREGSLTGGGNKLTFTGTQLKVELNIQNPDPVYQLRD SKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDSVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSN KSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLSVIGFRILL LKVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 25 完全配列 システイン修飾された ヒト (aa)	30
361	MSLGLLCCGAFSLLWAGPVNAGVTQTPKFRVLKTGQSM TLLCAQDMNHEMY WYRQDPGMGLRLIHYSVGEGTTAKGEVPDGYNVSRLLKQNFLLGLESAAPSQT SVYFCASSYYASGRNYEQYFGPGTRLTVTEDLNKFVPEVAVFEPSEAEISHTQK ATLVCLATGFYPDHVELSWVWNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSR LRVSATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVQTQIVSAEAWGRAD GFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAVLAMVVKRKDSRGGSGATN FSLKQAGDVEENPGPMSLSSLLKVV TASLWLGPGIAQKITQTQPGMFVQEKEA VTLDCTYDTSQSYGLFWYKQPSSGEMIFLIYQGSYDEQNATEGRYSLNFQKAR KSANLVISASQLGDSAMYFCAMRDARNNDMRFGAGTRLTVKPNIQNPDPVYQ LRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDSVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVA WSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLSVIGF	TCR 26 完全配列 システイン修飾された ヒト (aa)	40

	RILLKLVAGFNLLMTLRLWSS		
362	MHRPRRPLHPVAPAMSIGLLCCVAFSLLWASPVNAGVTQTPKFQVLKTGQSM LQCAQDMNHNMYWYRQDPGMLRLIYYASASEGTTDKGEVPNGYNVSRLNKR EFSRLRESAAPSQTSVYFCASSEFGSLNEKLFFGSGTQLSVLEDLNKVFPEVAVF EPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWVWNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPA LNDSTRYCLSSRLRVSAATFWQNPNNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTVQIVS AEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAALVLMAMVVRK DFGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMKLVTSITVLLSLGIMGDAKTTQPNMESN EEEPVHLPCNHSTISGTDYIHWYRQLPSQGPYVIHGLTSNVNNRMASLAIAEDR KSSTLILHRATLRDAAVYYCILRVPPQSGGYQKVTFTGTGTLQVIPNIQNPDPAV YQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAV AWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIG FRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 27 完全配列 システイン修飾された ヒト (aa)	10
363	MGIRLLCRVAFCLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLCEVQDMDHENMF WYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGDIPGYSVSREKKERFSLILESASTNQSM YLCASSLWGRSSGNTIYFGECSWLTVVEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKAT LVCLATGFFPDHVELSWVWNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLR VSATFWQNPNNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTVQIVSAEAWGRADCGF TSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAALVLMAMVVRKDFGSGATNFSLL KQAGDVEENPGPMISLRVLLVILWLQLSWVWSQRKEVEQDPGPFNVPEGATV AFNCTYSNSASQSFFWYRQDCRKEPKLLMSVYSSGNEDGRFTAQLNRSQYISL LIRDSKLSDSATYLCVVRGGGTSYGKLTFGQGTILTVHPNIQNPDPAVYQLRDSK SSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKS DFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSS	TCR 28 完全配列 システイン修飾された ヒト (aa)	20
364	MSNQVLCCVVLCLLGANTVDGGITQSPKYLFRKEGQNVTLSCQNLNHDAMY WYRQDPGQGLRLIYYSQIVNDFQKGDIAEGYSVSREKKESFPLTVTSAQKNPTAF YLCASSPWGRATNEQFFGPGTRLTVLEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATL VCLATGFYPDHVELSWVWNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRV SATFWQNPNNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTVQIVSAEAWGRADCGFTS ESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAALVLMAMVVRKDSRGGSGATNFSLL KQAGDVEENPGPMSLSLLKVVTAASLWLGPIAQKITQTQPGMFVQEKEAVTLD CTYDTSQSYGLFWYKQSSGEMIFLIYQGSYDEQNATEGRYSLNFQKARKSAN LVISASQLGDSAMYFCAMRLNTGTASKLTFGTGTRLQVTLDIQNPDPAVYQLRD SKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSN KSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILL LKVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 29 完全配列 システイン修飾された ヒト (aa)	30
365	MDTWLVCWAIFSLKAGLTEPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCVPISNHLFYFYWY RQILGQKVEFLVSFYNNIEISEKSEIFDDQFSVERPDGNSFTLKIRSTKLEDSAMYF CASSRQSSGNTIYFGECSWLTVVEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVC LATGFFPDHVELSWVWNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSA TFWQNPNNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTVQIVSAEAWGRADCGFTSVS YQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAALVLMAMVVRKDFGSGATNFSLLKQA GDVEENPGPMRLVARVTVFLTFGTIIDAKTTQPPSMDCAEGRAANLPCNHSTISG NEYVYWYRQIHSQGPQYIIHGLKNNETNEMASLIITEDRKSSTLILPHATLRDTAV YYCIVRGTSVLQGNEKLTFTGTGTRLTIIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTD FDSQTNVSQSKSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNS IIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLR LWSS	TCR 30 完全配列 システイン修飾された ヒト (aa)	40
366	MGTRLLFWVAFCLLGADHTGAGVSQSPSNKVTEKGKDVELRCDPISGHTALYW YRQSLGQGLEFLIYFQGNSAPDKSGLPSDRFSAERTGGSVSTLTIQRTQQEDSAV YLCASSRFLGSTDTQYFPGPTRLTVLEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATL VCLATGFYPDHVELSWVWNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRV SATFWQNPNNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTVQIVSAEAWGRADCGFTS ESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAALVLMAMVVRKDSRGGSGATNFSLL KQAGDVEENPGPMAMLLGASVLILWLQPDWVNSQQKNDDQVKQNSPSLSVQ	TCR 31 完全配列 システイン修飾された ヒト (aa)	

	EGRISILNCDYTNMFDYFLWYKKYPAEGPTFLISSIKDKNEDGRFTVFLNKS KHL SLHIVPSQPGDSAVYFCAASERGTYYKIFGTGTRLKVLANIQNPDPAVYQLR DSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDSVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWS NKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPRESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILL LLKVAGFNLLMTLRLWSS	
367	MGFRLLCCVAFCLLGAGPVD SGVTQTPKHLITATGQRVTLRCS PRSGDLSVYWY QQSLDQGLQFLIQYYNGEERAKGNILERFSAQQF PDLHSELNLSSLELGDSALYF CASSVGGDHSDEQFFGPGTRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVC LATGFYPDHVELSWWWNGKEVHSGVCTDPQLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSA TFWQNP RNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAK PVTQIVSAEAWGRADCGFTSES YQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMV KRKDSRGGSGATNFSLLK QAGDVEENPGPMVLKFSVSILWQLAWVSTQ LLEQSPQFLSIQEGENLTVYCNS SVFSSLQWYRQEPGEGPVLLVTVVTGGEVKKLR LTFQFGDARKDSSLHITAAQ PGDTGLYLCAGGSNYKLTFGKGTLLTVNPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLF TDFDSQTNVSQSKSDSVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFN NSIIPEDTFFPSPRESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLLLKVAGFNLLMT LRLWSS	TCR 32 完全配列 システイン修飾された ヒト (aa)
368	MDTWLVCWAIFSLKAGLTEPEVTQTPSHQVTQMGEVILRCVPISNHLIFYWY RQILGQKVEFLVSFYNN EISEKSEIFDDQFSVERPDG SNFTLKIRSTKLEDSAMYF CASTPRD TYEQYFGPGTRLTVTEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLA TGFYPDHVELSWWWNGKEVHSGVCTDPQLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSA TFWQNP RNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAK PVTQIVSAEAWGRADCGFTSES YQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMV KRKDSRGGSGATNFSLLKQ AGDVEENPGPMMLSLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQNSGPLSVPEGAIASL NCTYSDRGSQSFFWYRQYSGKSPELIMFIY SNGDKEDGRFTAQLNKASQYVSLLI RDSQPSDSATYLCAVNAHHTGGFKTIFGAGTRLFVKANIQNPDPAVYQLRDSKS SDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDSVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSD FACANAFNNSIIPEDTFFPSPRESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLLLKV AGFNLLMTLRLWSS	TCR 33 完全配列 システイン修飾された ヒト (aa)
369	MGPGLLCWALLCLLGAGSVETGVTQSPTHLIKTRGQVTLRCSQSGHNTVSW YQQALGQGPQFIFQYYREEENGRGNFPPRFSGLQFPNYSSSELNVNALELDDSA LYLCASSYAGSYEQYFGPGTRLTVTEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVC LATGFYPDHVELSWWWNGKEVHSGVCTDPQLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSA TFWQNP RNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAK PVTQIVSAEAWGRADCGFTSES YQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMV KRKDSRGGSGATNFSLLK QAGDVEENPGPMKLLAMILWLQLDRLSGELKVEQNPLFLSMQEGKNYTIYCN YSTTSDRLYWRQDPGKSLESFLVLLSNGAVKQEGRLMASLDTKARLSTLHITA AVHDL SATYFCAVSGTYKYIFGTGTRLKVLANIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVC LFTDFDSQTNVSQSKSDSVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANA FNNSIIPEDTFFPSPRESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLLLKVAGFNLL MTLRLWSS	TCR 34 完全配列 システイン修飾された ヒト (aa)
370	MGFRLLCCVAFCLLGAGPVD SGVTQTPKHLITATGQRVTLRCS PRSGDLSVYWY QQSLDQGLQFLIQYYNGEERAKGNILERFSAQQF PDLHSELNLSSLELGDSALYF CASTTSGDSSYNEQFFGPGTRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVC LATGFYPDHVELSWWWNGKEVHSGVCTDPQLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSA TFWQNP RNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAK PVTQIVSAEAWGRADCGFTSES YQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMV KRKDSRGGSGATNFSLLK QAGDVEENPGPMALQSTLGAVWLGLLLNSLWKVAESKDQVFQ PSTVASSEGAV VEIFCNHVSNSAYNFFWYLFHFGCAPRLLVKGSKPSQGRYNTYERFSSSLL QVREADAAVYYCAVAGDYKLSFGAGTTVTVRANIQNPDPAVYQLRDSKSSDKS VCLFTDFDSQTNVSQSKSDSVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACA NAFNNSIIPEDTFFPSPRESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLLLKVAGFN LLMTLRLWSS	TCR 35 完全配列 システイン修飾された ヒト (aa)
371	MDTWLVCWAIFSLKAGLTEPEVTQTPSHQVTQMGEVILRCVPISNHLIFYWY RQILGQKVEFLVSFYNN EISEKSEIFDDQFSVERPDG SNFTLKIRSTKLEDSAMYF CAMTGRS NYEQYFGPGTRLTVTEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCL	TCR 36 完全配列 システイン修飾された

10

20

30

40

	ATGFYPDHVELSWWWNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSAT FWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESY QQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAVLAMAMVKKRDSRGGSGATNFSLLKQ AGDVEENPGPMMLISLRVLLVILWLQLSWVWSQRKEVEQDPGPFNVPEGATVAF NCTYSNSASQSFFWYRQDCRKEPKLLMSVYSSGNEDGRFTAQLNRSASQYISLLIR DSKLSDSATYLCVVNRDNYGQNFVFGPTRLVLPYIQNPDPVAVYQLRDSKSSD KSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDSVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFA CANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAG FNLLMTLRLWSS	ヒト (aa)	
372	MGTRLLCWVVLGFLGTDHTGAGVSQSPRYKVAKRQGDVALRCDPISGHVSLF WYQQALGQGPEFLTYFQNEAQLDKSGLPSDRFFAERPEGSVSTLKIQTQQEDS AVYLCASSLLLGAYGYTFGSGTRLTVVEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKAT LVCLATGFFPDHVELSWWWNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLR VSATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGF TSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAVLAMAMVKKRDFGSGATNFSLL KQAGDVEENPGPMKLLAMILWLQLDRLSGELKVEQNPLFLSMQEGKNYTIYC NYSTTSDRLYWYRQDPGKSLESFLVLLSNGAVKQEGRLMASLDTKARLSTLHIT AAVHDLSATYFCAGYSGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPVAVYQLRDSKSSD KSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDSVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFA CANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAG FNLLMTLRLWSS	TCR 37 完全配列 システイン修飾された ヒト (aa)	10
373	MGPGLLCWVLLCCLGAGSVETGVTQSPTHLIKTRGQVTLRCSSQSGHNTVSW YQQALGQGPQFIFQYREEENGRGNFPPRFSGLQFPNYSSELNVNALELDDSAFY LCASSLVAGGETQYFGPGRLLVLEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVC LATGFYPDHVELSWWWNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSA TFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSES YQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAVLAMAMVKKRDSRGGSGATNFSLLK QAGDVEENPGPMVKMPGARRQSIMKRILGALLGLLSAQVCCVRGIQVEQSPDIL ILQEGANSTLRNCFSDSVNNLQWFHQNPNWQGLNLFYIPSGTKQNGRLSATVLA TERYSLLYISSQNTDSDGVYFCVGFNDMRFGAGTRLTVKPNIQNPDPVAVYQLR DSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDSVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWS NKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRIL LLKVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 38 完全配列 システイン修飾された ヒト (aa)	20
374	MDTWLVCWAIFSLKAGLTEPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCVPISNHLIFYWY RQILGQKVEFLVSFYNNSEISEKSEIFDDQFSVERPDGNSFTLKIRSTKLEDSAMYF CASTPRDRGKEAFFGQGRLLTVVEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCL ATGFFPDHVELSWWWNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATF WQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSY QQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAVLAMAMVKKRDFGSGATNFSLLKQAG DVEENPGPMQLTWVSGQQLNQSPQSMFIQEGEDVSMNCTSSIFNTWLWYKQE PGEQPVLLIALYKAGELTSNGRLTAQFGITRKDSFLNISASIPSDVGIYFCAGYSSS NDYKLSFGAGTTVTVRANIQNPDPVAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQS KSDSVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSP SSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 39 完全配列 システイン修飾された ヒト (aa)	30
375	MDTWLVCWAIFSLKAGLTEPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCVPISNHLIFYWY RQILGQKVEFLVSFYNNSEISEKSEIFDDQFSVERPDGNSFTLKIRSTKLEDSAMYF CAITARSSYEYFPGPGRLLTVTEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLAT GFYPDHVELSWWWNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFW QNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQ GVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAVLAMAMVKKRDSRGGSGATNFSLLKQAG DVEENPGPMHTSTFQNRPLFLLIWKKLVPGNPFRRSWMKREREMLLITSMLVL WMQLSQVNGQQVMQIPQYQHVQEGEDFTTYCNSSTLSNIQWYKQRPGGHPVF LIQLVKSGEVKKQKRLTFQFGEAKKNSSLHITATQTDDVGTYFCAGRNNFNKFY FGSGTKLVKPNIQNPDPVAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDSVYI TDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVKL VEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 40 完全配列 システイン修飾された ヒト (aa)	40

376	MDTWLVCWAIFSLKAGLTEPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCVPISNHLIFYWY RQILGQKVEFLVSFYNNSEISEKSEIFDDQFSVERPDGNSFTLKIRSTKLEDSAMYF CASNPRDRVSQYFQPGTTRLTVTEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVC LATGFYDPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSA TFWQNPРНHFRСQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSES YQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKKRSDSRGGSGATNFSLLK QAGDVEENPGPMMLSLRVLLVILWLQLSWVWSQRKEVEQDPGPFNVPEGATVA FNCTYSNSASQSFQWYRQDCRKEPKLLMSVYSSGNEDGRFTAQLNRASQYISLLI RDSKLSDSATYLCVVTFTALTGGFKTIFGAGTRLFVKANIQNPDPAVYQLRDSKSS DKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDSVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDF ACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKVA GFNLLMTLRLWSS	TCR 41 完全配列 システイン修飾された ヒト (aa)
377	MDTWLVCWAIFSLKAGLTEPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCVPISNHLIFYWY RQILGQKVEFLVSFYNNSEISEKSEIFDDQFSVERPDGNSFTLKIRSTKLEDSAMYF CAKTSRSSYEQYFQPGTTRLTVTEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLA TGfYDPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSA TFWQNPРНHFRСQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSES YQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKKRSDSRGGSGATNFSLLKQ AGDVEENPGPMHTSTFQNRPLFLIWKLVPGNPFRRSWMKREREMLLITSM VLWMQLSQVNGQQVMQIPQYQHVEGEDFTTYCNSSTTLSNIQWYKQRPGGH PVFLIQLVKSSEVKKQKRLTFQFGEAKKNSSLHITATQTTDVGTYFCAGPDNEN KFYFGSGTKLVNKPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSD DVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSC DVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKVA GFNLLMTLRLWSS	TCR 42 完全配列 システイン修飾された ヒト (aa)
378	MDTWLVCWAIFSLKAGLTEPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCVPISNHLIFYWY RQILGQKVEFLVSFYNNSEISEKSEIFDDQFSVERPDGNSFTLKIRSTKLEDSAMYF CASTPRDSYEQYFQPGTTRLTVTEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLA TGfYDPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSA TFWQNPРНHFRСQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSES YQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKKRSDSRGGSGATNFSLLKQ AGDVEENPGPMMLSLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQNSGPLSVPEGAIASL NCTYSDRGSQSFQWYRQYSGKSPELIMFIYSNGDKEDGRFTAQLNKASQYVSLLI RDSQPSDSATYLCVNVPTSGTYKYIFGTGTRLKVLANIQNPDPAVYQLRDSKSS DKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDSVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDF ACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKVA GFNLLMTLRLWSS	TCR 43 完全配列 システイン修飾された ヒト (aa)
379	MGFRLLCCVAFCLLGAGPVDGSGVTQTPKHLITATGQRVTLRCSRGDLSVYWY QQSLDQGLQFLIYQYNGEERAKGNILERFSAQFPDLHSELNLSSELGDSALYF CASSGTPDTQYFQPGTTRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLAT GFYDPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSA TFWQNPРНHFRСQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSES YQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKKRSDSRGGSGATNFSLLKQ AGDVEENPGPMAQELGMQCCARGILQQMWGVFLLYVSMKMGTTGQNIQDQTE MTATEGAIVQINCTYQTSGFNGLFWYQQHAGEAPTFLSYNVLDGLEEKGRFSS LSRSKGYSYLLKELQMKDSASYLCAQYSGGYQKVTFGTGTLQVIPNIQNPD PAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDSVYITDKCVLDMRSMDFKSNS AVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNL VIGFRILLKVA GFNLLMTLRLWSS	TCR 44 完全配列 システイン修飾された ヒト (aa)
380	MGTRLLFWVAFCLLGAYHTGAGVSQSPSNKVTEKGKDVELRCDPISGHTALY YRQRLGQGLFLIYFQGNAPDKSGLPSDRFSAERTGESVSTLTIQRTQQEDSAV YLCASSLYLGTGELFFGEGSRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLV CLATGFYDPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRV SATFWQNPРНHFRСQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSE SYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKKRSDSRGGSGATNFSLLK QAGDVEENPGPMHTSTFQNRPLFLIWKLVPGNPFRRSWMKREREMLLITSM LVLWMQLSQVNGQQVMQIPQYQHVEGEDFTTYCNSSTTLSNIQWYKQRPGG	TCR 45 完全配列 システイン修飾された ヒト (aa)

10

20

30

40

	HPVFLIQLVKSGEVKKQKRLTFQFGEAKKNSSLHITATQTDDVGTFCAGSSGA GSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSK SDSVYITDKCVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPES SCDVKLVEKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSS		
381	MGTRLLCWAALCLLGADHTGAGVSQTPSNKVTEKGKYVELRCDPISGHTALY WYRQSLGQGPEFLIYFQGTGAADDSGLPNDRFFAVRPEGSVSTLKIQRTERGDSA VYLCASSLYLGGSETQYFGPGTRLLVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKAT LVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLR VSATFWQNPRNHFRQCQVFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGF TSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMVKRKDSRGGSGATNFS LLKQAGDVEENPGPMLLLLVP AFQVIFTLGGTRAQSVTQLDSQVPVFEEAPVEL RCNYSVVSVYLFWYVQYPNQGLQLLLKYL SGSTLVK GINGFEAEFNKSQTSFH LRKPSVHISDTAEYFC AVSPSSGTYKYIFGTGTRLKVLANIQNPDPAVYQLRDSK SSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDSVYITDKCVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSD FACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSS	TCR 46 完全配列 システイン修飾された ヒト (aa)	10
382	MDTWLVCWAIFSLKAGLTEPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCVPISNHLYFYWY RQILGQKVEFLVSFYNN EISEKSEIFDDQFSVERPDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYF CAMTGRTTYEQYFGPGTRLTVTEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLA TGFPYPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATF WQNPRNHFRQCQVFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESY QQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMVKRKDSRGGSGATNFSLLKQ AGDVEENPGPMMKSLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQNSGPLSVPEGAIASL NCTYSDRGSQSFFWYRQYSGKSPELIMFIYSNGDKEDGRFTAQLNKASQYVSLLI RDSQPSDSATYLC AVNLLSGSARQLTFGSGTQLTVLPDIQNPDPAVYQLRDSKSS DKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDSVYITDKCVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSD FACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSS	TCR 47 完全配列 システイン修飾された ヒト (aa)	20
383	MDTWLVCWAIFSLKAGLTEPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCVPISNHLYFYWY RQILGQKVEFLVSFYNN EISEKSEIFDDQFSVERPDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYF CASTGRVSYEQYFGPGTRLTVTEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLA TGFPYPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATF WQNPRNHFRQCQVFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESY QQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMVKRKDSRGGSGATNFSLLKQ AGDVEENPGPMMKSLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQDPGPLSVPEGAIIVSL NCTYSNSAFQYFMWYRQYSRKGPPELLMYTYSSGNKEDGRFTAQVDKSSKYISL FIRDSQPSDSATYLCAMRIQGAQKL VFGQGTRLTINPNIQNPDPAVYQLRDSKSS DKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDSVYITDKCVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSD FACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSS	TCR 48 完全配列 システイン修飾された ヒト (aa)	30
384	MDTWLVCWAIFSLKAGLTEPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCVPISNHLYFYWY RQILGQKVEFLVSFYNN EISEKSEIFDDQFSVERPDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYF CASTPRYSYEQYFGPGTRLTVTEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLA TGFPYPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATF WQNPRNHFRQCQVFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESY QQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMVKRKDSRGGSGATNFSLLKQ AGDVEENPGPMMKSLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQNSGPLSVPEGAIASL NCTYSDRGSQSFFWYRQYSGKSPELIMFIYSNGDKEDGRFTAQLNKASQYVSLLI RDSQPSDSATYLC AVNIGTSGTYKYIFGTGTRLKVLANIQNPDPAVYQLRDSKSS DKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDSVYITDKCVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSD FACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSS	TCR 49 完全配列 システイン修飾された ヒト (aa)	40
385	MGFRLLCCVAFCLLGAGPVDSGVTQTPKHLITATGQRVTLRCSRSGDLSVYWY QQSLDQGLQFLIHYNGEERAKGNILERSAQFPDLHSELNLSLELGDALYF CASSATRDAYGYTFGSGTRLT VVEDLNK VFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCL ATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATF	TCR 50 完全配列 システイン修飾された ヒト	

	WQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSY QQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAVLMLAMVKKRDFGSGATNFSLLKQAG DVEENPGPMKTFAGFSFLFLWLQLDCMSRGEDVEQSLFLSVREGDSSVINCTYT DSSSTYLYWYKQEPGAGLQLLTIFYFSNMDMKQDQRLTVLLNKKDKHLSLRIAD TQTGDSAIYFCAESPPGTYYKIFGTGTRLKVLANIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSV CLFTDFDSQTNVSQSKSDSVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACAN AFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNL LMTLRLWSS	(aa)
386	MDTWLVCWAIFSLLKAGLTEPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCVPISNHLIFYFYWY RQILGQKVEFLVSFYNNSEISEKSEIFDDQFSVERPDGNSFTLKIRSTKLEDSAMYF CAIASRVSYEQYFGPGTRLTVTEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLA TGfYPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATF WQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESY QQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAVLMLAMVKKRDSRGGSGATNFSLLKQ AGDVEENPGPMMSLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQNSGPLSVPEGAIASL NCTYSDRGSQSFFWYRQYSGKSPELIMSIYNGDKEDGRFTAQLNKAQYVSLLI RDSQPSDSATYLCAVNMRGGGSNYKLTFGKGTLTNTVNPNIQNPDPAVYQLRDS KSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDSVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNK SDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILL KVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 51 完全配列 システイン修飾された ヒト (aa)
387	MGFRLLCCVAFCLLGAGPVDSGVTQTPKHLITATGQRVTLRCSRSGDLSVYWY QQSLDQGLQFLIYYNGEERAKGNILERSAQFPDLHSELNLSLELGDSALYF CASSVGLNNEQFFGPGTRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCL ATGfYPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSAT FWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESY QQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAVLMLAMVKKRDSRGGSGATNFSLLKQ AGDVEENPGPMVLKFSVSILWQLAWVSTQLLEQSPQFLSIQEGENLTVYCNSSS VFSSLQWYRQEPGEGPVLLTVTVTGGEVKKLRITFQFGDARKDSSLHITAAP GDTGLYLCAGARDYKLSFGAGTTVTVRANIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFT DFDSQTNVSQSKSDSVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNN SIIPEDTFFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTL RLWSS	TCR 52 完全配列 システイン修飾された ヒト (aa)
388	MGTSLLCWVVLGFLGTDHTGAGVSQSPRYKVTKRGQDVALRCDPISGHVSlyWY YRQALGQGPEFLTYFNyEAQQDKSGLPNDRFSAERPEGSISTLTIQRTQQRDSAM YRCASSGSGTSGYNEQFFGPGTRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKAT LVCLATGfYPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLR VSATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGF TSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAVLMLAMVKKRDSRGGSGATNFS LLKQAGDVEENPGPMASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAPQEDQVNVAEGNPLT VKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSF HLKKPSALVSDSALYFC AVRDFGSGTYKYIFGTGTRLKVLANIQNPDPAVYQLR DSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDSVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWS NKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRIL LLKVAGFNLLMTLRLWSS	TCR 53 完全配列 システイン修飾された ヒト (aa)
389	TCR 15 – アルファ 天然 ヒト (nt)	
390	TCR 15 – ベータ 天然 ヒト (nt)	
391	TCR 15 完全配列 天然 ヒト (aa)	
392	TCR 16 完全配列 天然 ヒト (aa)	
393	TCR 17 完全配列 天然 ヒト (aa)	
394	TCR 18 完全配列 天然 ヒト (aa)	
395	TCR 19 完全配列 天然 ヒト (aa)	
396	TCR 20 完全配列 天然 ヒト (aa)	
397	TCR 21 完全配列 天然 ヒト (aa)	
398	TCR 22 完全配列 天然 ヒト (aa)	
399	TCR 23 完全配列 天然 ヒト (aa)	

10

20

30

40

400	TCR 24 完全配列 天然 ヒト (aa)	
401	TCR 25 完全配列 天然 ヒト (aa)	
402	TCR 26 完全配列 天然 ヒト (aa)	
403	TCR 27 完全配列 天然 ヒト (aa)	
404	TCR 28 完全配列 天然 ヒト (aa)	
405	TCR 29 完全配列 天然 ヒト (aa)	
406	TCR 30 完全配列 天然 ヒト (aa)	
407	TCR 31 完全配列 天然 ヒト (aa)	
408	TCR 32 完全配列 天然 ヒト (aa)	
409	TCR 33 完全配列 天然 ヒト (aa)	
410	TCR 34 完全配列 天然 ヒト (aa)	
411	TCR 35 完全配列 天然 ヒト (aa)	
412	TCR 36 完全配列 天然 ヒト (aa)	10
413	TCR 37 完全配列 天然 ヒト (aa)	
414	TCR 38 完全配列 天然 ヒト (aa)	
415	TCR 39 完全配列 天然 ヒト (aa)	
416	TCR 40 完全配列 天然 ヒト (aa)	
417	TCR 41 完全配列 天然 ヒト (aa)	
418	TCR 42 完全配列 天然 ヒト (aa)	
419	TCR 43 完全配列 天然 ヒト (aa)	
420	TCR 44 完全配列 天然 ヒト (aa)	
421	TCR 45 完全配列 天然 ヒト (aa)	
422	TCR 46 完全配列 天然 ヒト (aa)	
423	TCR 47 完全配列 天然 ヒト (aa)	
424	TCR 48 完全配列 天然 ヒト (aa)	20
425	TCR 49 完全配列 天然 ヒト (aa)	
426	TCR 50 完全配列 天然 ヒト (aa)	
427	TCR 51 完全配列 天然 ヒト (aa)	
428	TCR 52 完全配列 天然 ヒト (aa)	
429	TCR 53 完全配列 天然 ヒト (aa)	
430	TCR 16 – アルファ 天然 ヒト (nt)	
431	TCR 16 – ベータ 天然 ヒト (nt)	
432	TCR 15 コドン最適化された/システイン修飾された完全配列 ヒト (nt)	
433	TCR 16 コドン最適化された/システイン修飾された完全配列 ヒト (nt)	
434	TCR 17 コドン最適化された/システイン修飾された完全配列 ヒト (nt)	
435	TCR 18 コドン最適化された/システイン修飾された完全配列 ヒト (nt)	
436	TCR 19 コドン最適化された/システイン修飾された完全配列 ヒト (nt)	
437	TCR 20 コドン最適化された/システイン修飾された完全配列 ヒト (nt)	30
438	TCR 21 コドン最適化された/システイン修飾された完全配列 ヒト (nt)	
439	TCR 22 コドン最適化された/システイン修飾された完全配列 ヒト (nt)	
440	TCR 23 コドン最適化された/システイン修飾された完全配列 ヒト (nt)	
441	TCR 24 コドン最適化された/システイン修飾された完全配列 ヒト (nt)	
442	TCR 25 コドン最適化された/システイン修飾された完全配列 ヒト (nt)	
443	TCR 26 コドン最適化された/システイン修飾された完全配列 ヒト (nt)	
444	TCR 27 コドン最適化された/システイン修飾された完全配列 ヒト (nt)	
445	TCR 28 コドン最適化された/システイン修飾された完全配列 ヒト (nt)	
446	TCR 29 コドン最適化された/システイン修飾された完全配列 ヒト (nt)	
447	TCR 30 コドン最適化された/システイン修飾された完全配列 ヒト (nt)	
448	TCR 31 コドン最適化された/システイン修飾された完全配列 ヒト (nt)	
449	TCR 32 コドン最適化された/システイン修飾された完全配列 ヒト (nt)	
450	TCR 33 コドン最適化された/システイン修飾された完全配列 ヒト (nt)	40
451	TCR 34 コドン最適化された/システイン修飾された完全配列 ヒト (nt)	
452	TCR 35 コドン最適化された/システイン修飾された完全配列 ヒト (nt)	
453	TCR 36 コドン最適化された/システイン修飾された完全配列 ヒト (nt)	

454	TCR 37 コドン最適化された/システイン修飾された完全配列	ヒト (nt)	
455	TCR 38 コドン最適化された/システイン修飾された完全配列	ヒト (nt)	
456	TCR 39 コドン最適化された/システイン修飾された完全配列	ヒト (nt)	
457	TCR 40 コドン最適化された/システイン修飾された完全配列	ヒト (nt)	
458	TCR 41 コドン最適化された/システイン修飾された完全配列	ヒト (nt)	
459	TCR 42 コドン最適化された/システイン修飾された完全配列	ヒト (nt)	
460	TCR 43 コドン最適化された/システイン修飾された完全配列	ヒト (nt)	
461	TCR 44 コドン最適化された/システイン修飾された完全配列	ヒト (nt)	
462	TCR 45 コドン最適化された/システイン修飾された完全配列	ヒト (nt)	
463	TCR 46 コドン最適化された/システイン修飾された完全配列	ヒト (nt)	
464	TCR 47 コドン最適化された/システイン修飾された完全配列	ヒト (nt)	
465	TCR 48 コドン最適化された/システイン修飾された完全配列	ヒト (nt)	
466	TCR 49 コドン最適化された/システイン修飾された完全配列	ヒト (nt)	10
467	TCR 50 コドン最適化された/システイン修飾された完全配列	ヒト (nt)	
468	TCR 51 コドン最適化された/システイン修飾された完全配列	ヒト (nt)	
469	TCR 52 コドン最適化された/システイン修飾された完全配列	ヒト (nt)	
470	TCR 53 コドン最適化された/システイン修飾された完全配列	ヒト (nt)	
471	TCR 54 コドン最適化された/システイン修飾された完全配列	ヒト (nt)	
472	TCR 55 コドン最適化された/システイン修飾された完全配列	ヒト (nt)	
473	TCR 15 - アルファ 天然	ヒト (aa)	
474	TCR 15 -アルファ システイン修飾された	ヒト (aa)	
475	TCR 15 -アルファ 天然	ヒト (aa)	
476	TCR 15 -アルファ システイン修飾された	ヒト (aa)	
477	TCR 15 アルファ 可変領域	ヒト (aa)	
478	TCR 15 アルファ CDR3	ヒト (aa)	20
479	TCR 15 - ベータ 天然	ヒト (aa)	
480	TCR 15 - ベータ システイン修飾された	ヒト (aa)	
481	TCR 15 - ベータ 天然	ヒト (aa)	
482	TCR 15 - ベータ システイン修飾された	ヒト (aa)	
483	TCR 15 ベータ 可変領域	ヒト (aa)	
484	TCR 15 ベータ CDR1	ヒト (aa)	
485	TCR 15 ベータ CDR2	ヒト (aa)	
486	TCR 15 ベータ CDR3	ヒト (aa)	
487	TCR 15 - ベータ シグナルペプチド	ヒト (aa)	
488	TCR 16 -アルファ 天然	ヒト (aa)	
489	TCR 16 -アルファ システイン修飾された	ヒト (aa)	
490	TCR 16 -アルファ 天然	ヒト (aa)	
491	TCR 16 -アルファ システイン修飾された	ヒト (aa)	30
492	TCR 16 アルファ可変領域	ヒト (aa)	
493	TCR 16 アルファ CDR3	ヒト (aa)	
494	TCR 16 - ベータ 天然	ヒト (aa)	
495	TCR 16/ TCR 17 - ベータ システイン修飾された	ヒト (aa)	
496	TCR 16/ TCR 17 - ベータ 天然	ヒト (aa)	
497	TCR 16/ TCR 17 - ベータ システイン修飾された	ヒト (aa)	
498	TCR 16/ TCR 17- ベータ 可変領域	ヒト (aa)	
499	TCR 16/ TCR 17 ベータ CDR3	ヒト (aa)	
500	TCR 17 -アルファ 天然	ヒト (aa)	
501	TCR 17 -アルファ システイン修飾された	ヒト (aa)	
502	TCR 17 -アルファ 天然	ヒト (aa)	
503	TCR 17 -アルファ システイン修飾された	ヒト (aa)	
504	TCR 17 アルファ可変領域	ヒト (aa)	40
505	TCR 17アルファCDR3	ヒト (aa)	
506	TCR 18 -アルファ 天然	ヒト (aa)	
507	TCR 18 -アルファ システイン修飾された	ヒト (aa)	

508	TCR 18 -アルファ 天然 ヒト (aa)
509	TCR 18 -アルファ シス테인修飾された ヒト (aa)
510	TCR 18 アルファ可変領域 ヒト (aa)
511	TCR 18アルファCDR3 ヒト (aa)
512	TCR 18 - ベータ 天然 ヒト (aa)
513	TCR 18 - ベータ シス테인修飾された ヒト (aa)
514	TCR 18 - ベータ 天然 ヒト (aa)
515	TCR 18 - ベータ シス테인修飾された ヒト (aa)
516	TCR 18 ベータ 可変領域 ヒト (aa)
517	TCR 18 ベータ CDR3 ヒト (aa)
518	TCR 19 -アルファ 天然 ヒト (aa)
519	TCR 19 -アルファ シス테인修飾された ヒト (aa)
520	TCR 19 -アルファ 天然 ヒト (aa)
521	TCR 19 -アルファ シス테인修飾された ヒト (aa)
522	TCR 19 アルファ可変領域 ヒト (aa)
523	TCR 19 アルファCDR3 ヒト (aa)
524	TCR 19/ TCR 22/ TCR 23/ TCR 24/ TCR 25/ TCR 47 天然 TCR アルファ 定常領域 ヒト (aa)
525	TCR 19/ TCR 22/ TCR 23/ TCR 24/ TCR 25/ TCR 29/ TCR 47アルファ定常領域 ヒト (aa)
526	TCR 19 - ベータ 天然 ヒト (aa)
527	TCR 19 - ベータ シス테인修飾された ヒト (aa)
528	TCR 19 - ベータ 天然 ヒト (aa)
529	TCR 19 - ベータ シス테인修飾された ヒト (aa)
530	TCR 19 ベータ 可変領域 ヒト (aa)
531	TCR 19 ベータ CDR3 ヒト (aa)
532	TCR 20 -アルファ 天然 ヒト (aa)
533	TCR 20 -アルファ シス테인修飾された ヒト (aa)
534	TCR 20 -アルファ 天然 ヒト (aa)
535	TCR 20 -アルファ シス테인修飾された ヒト (aa)
536	TCR 20 アルファ可変領域 ヒト (aa)
537	TCR 20アルファCDR1 ヒト (aa)
538	TCR 20アルファCDR2 ヒト (aa)
539	TCR 20アルファCDR3 ヒト (aa)
540	TCR 20 アルファ シグナルペプチド ヒト (aa)
541	TCR 20 - ベータ 天然 ヒト (aa)
542	TCR 20 - ベータ シス테인修飾された ヒト (aa)
543	TCR 20 - ベータ 天然 ヒト (aa)
544	TCR 20 - ベータ シス테인修飾された ヒト (aa)
545	TCR 20 ベータ 可変領域 ヒト (aa)
546	TCR 20 ベータ CDR1 ヒト (aa)
547	TCR 20 ベータ CDR2 ヒト (aa)
548	TCR 20 ベータ CDR3 ヒト (aa)
549	TCR 20 ベータ シグナルペプチド ヒト (aa)
550	TCR 21 -アルファ 天然 ヒト (aa)
551	TCR 21 -アルファ シス테인修飾された ヒト (aa)
552	TCR 21 -アルファ 天然 ヒト (aa)
553	TCR 21 -アルファ シス테인修飾された ヒト (aa)
554	TCR 21 アルファ可変領域 ヒト (aa)
555	TCR 21アルファCDR3 ヒト (aa)
556	TCR 21 - ベータ 天然 ヒト (aa)
557	TCR 21 - ベータ シス테인修飾された ヒト (aa)
558	TCR 21 - ベータ 天然 ヒト (aa)
559	TCR 21 - ベータ シス테인修飾された ヒト (aa)
560	TCR 21 ベータ 可変領域 ヒト (aa)
561	TCR 21/ TCR 27 ベータ CDR1 ヒト (aa)

10

20

30

40

562	TCR 21/ TCR 27 ベータ CDR2 ヒト (aa)
563	TCR 21 ベータ CDR3 ヒト (aa)
564	TCR 21/ TCR 27 ベータ シグナルペプチド ヒト (aa)
565	TCR 22 -アルファ 天然 ヒト (aa)
566	TCR 22 -アルファ シス테인修飾された ヒト (aa)
567	TCR 22 -アルファ 天然 ヒト (aa)
568	TCR 22 -アルファ シス테인修飾された ヒト (aa)
569	TCR 22 アルファ可変領域 ヒト (aa)
570	TCR 22/ TCR 44アルファCDR1 ヒト (aa)
571	TCR 22/ TCR 44アルファCDR2 ヒト (aa)
572	TCR 22アルファCDR3 ヒト (aa)
573	TCR 22/ TCR 44アルファシグナルペプチド ヒト (aa)
574	TCR 22 - ベータ 天然 ヒト (aa)
575	TCR 22 - ベータ シス테인修飾された ヒト (aa)
576	TCR 22 - ベータ 天然 ヒト (aa)
577	TCR 22 - ベータ シス테인修飾された ヒト (aa)
578	TCR 22 ベータ 可変領域 ヒト (aa)
579	TCR 22 ベータ CDR1 ヒト (aa)
580	TCR 22 ベータ CDR2 ヒト (aa)
581	TCR 22 ベータ CDR3 ヒト (aa)
582	TCR 22 ベータ シグナルペプチド ヒト (aa)
583	TCR 23 - アルファ 天然 ヒト (aa)
584	TCR 23 - アルファ シス테인修飾された ヒト (aa)
585	TCR 23 - アルファ 天然 ヒト (aa)
586	TCR 23 - アルファ シス테인修飾された ヒト (aa)
587	TCR 23 アルファ 可変領域 ヒト (aa)
588	TCR 23 アルファ CDR3 ヒト (aa)
589	TCR 23 - ベータ 天然 ヒト (aa)
590	TCR 23 - ベータ シス테인修飾された ヒト (aa)
591	TCR 23 - ベータ 天然 ヒト (aa)
592	TCR 23 - ベータ シス테인修飾された ヒト (aa)
593	TCR 23 ベータ 可変領域 ヒト (aa)
594	TCR 23 ベータ CDR3 ヒト (aa)
595	TCR 24 - アルファ 天然 ヒト (aa)
596	TCR 24 - アルファ シス테인修飾された ヒト (aa)
597	TCR 24 - アルファ 天然 ヒト (aa)
598	TCR 24 - アルファ シス테인修飾された ヒト (aa)
599	TCR 24 アルファ 可変領域 ヒト (aa)
600	TCR 24 アルファ CDR3 ヒト (aa)
601	TCR 24 - ベータ 天然 ヒト (aa)
602	TCR 24 - ベータ シス테인修飾された ヒト (aa)
603	TCR 24 - ベータ 天然 ヒト (aa)
604	TCR 24 - ベータ シス테인修飾された ヒト (aa)
605	TCR 24 ベータ 可変領域 ヒト (aa)
606	TCR 24 ベータ CDR3 ヒト (aa)
607	TCR 25 - アルファ 天然 ヒト (aa)
608	TCR 25 - アルファ シス테인修飾された ヒト (aa)
609	TCR 25 - アルファ 天然 ヒト (aa)
610	TCR 25 - アルファ シス테인修飾された ヒト (aa)
611	TCR 25 アルファ 可変領域 ヒト (aa)
612	TCR 25 アルファ CDR3 ヒト (aa)
613	TCR 25 - ベータ 天然 ヒト (aa)
614	TCR 25 - ベータ シス테인修飾された ヒト (aa)
615	TCR 25 - ベータ 天然 ヒト (aa)

10

20

30

40

616	TCR 25 - ベータ システイン修飾された ヒト (aa)	
617	TCR 25 ベータ 可変領域 ヒト (aa)	
618	TCR 25 ベータ CDR3 ヒト (aa)	
619	TCR 26 - アルファ 天然 ヒト (aa)	
620	TCR 26 - アルファ システイン修飾された ヒト (aa)	
621	TCR 26 - アルファ 天然 ヒト (aa)	
622	TCR 26 - アルファ システイン修飾された ヒト (aa)	
623	TCR 26 アルファ 可変領域 ヒト (aa)	
624	TCR 26 アルファ CDR3 ヒト (aa)	
625	TCR 26 - ベータ 天然 ヒト (aa)	
626	TCR 26 - ベータ システイン修飾された ヒト (aa)	
627	TCR 26 - ベータ 天然 ヒト (aa)	
628	TCR 26 - ベータ システイン修飾された ヒト (aa)	10
629	TCR 26 ベータ 可変領域 ヒト (aa)	
630	TCR 26 ベータ CDR3 ヒト (aa)	
631	TCR 26 - 天然 TCR ベータ 定常領域 ヒト (aa)	
632	TCR 26 - TCR ベータ 定常領域 ヒト (aa)	
633	TCR 27 - アルファ 天然 ヒト (aa)	
634	TCR 27 - アルファ システイン修飾された ヒト (aa)	
635	TCR 27 - アルファ 天然 ヒト (aa)	
636	TCR 27 - アルファ システイン修飾された ヒト (aa)	
637	TCR 27 アルファ 可変領域 ヒト (aa)	
638	TCR 27 アルファ CDR3 ヒト (aa)	
639	TCR 27 - ベータ 天然 ヒト (aa)	
640	TCR 27 - ベータ システイン修飾された ヒト (aa)	20
641	TCR 27 - ベータ 天然 ヒト (aa)	
642	TCR 27 - ベータ システイン修飾された ヒト (aa)	
643	TCR 27 ベータ 可変領域 ヒト (aa)	
644	TCR 27 ベータ CDR3 ヒト (aa)	
645	TCR 28 - アルファ 天然 ヒト (aa)	
646	TCR 28 - アルファ システイン修飾された ヒト (aa)	
647	TCR 28 - アルファ 天然 ヒト (aa)	
648	TCR 28 - アルファ システイン修飾された ヒト (aa)	
649	TCR 28 アルファ 可変領域 ヒト (aa)	
650	TCR 28 アルファ CDR3 ヒト (aa)	
651	TCR 28 - ベータ 天然 ヒト (aa)	
652	TCR 28 - ベータ システイン修飾された ヒト (aa)	
653	TCR 28 - ベータ 天然 ヒト (aa)	30
654	TCR 28 - ベータ システイン修飾された ヒト (aa)	
655	TCR 28 ベータ 可変領域 ヒト (aa)	
656	TCR 28 ベータ CDR3 ヒト (aa)	
657	TCR 29 - アルファ 天然 ヒト (aa)	
658	TCR 29 - アルファ システイン修飾された ヒト (aa)	
659	TCR 29 - アルファ 天然 ヒト (aa)	
660	TCR 29 - アルファ システイン修飾された ヒト (aa)	
661	TCR 29 アルファ 可変領域 ヒト (aa)	
662	TCR 29 アルファ CDR3 ヒト (aa)	
663	TCR 29 - ベータ 天然 ヒト (aa)	
664	TCR 29 - ベータ システイン修飾された ヒト (aa)	
665	TCR 29 - ベータ 天然 ヒト (aa)	
666	TCR 29 - ベータ システイン修飾された ヒト (aa)	40
667	TCR 29 ベータ 可変領域 ヒト (aa)	
668	TCR 29 ベータ CDR1 ヒト (aa)	
669	TCR 29 ベータ CDR2 ヒト (aa)	

670	TCR 29 ベータ CDR3 ヒト (aa)
671	TCR 29 ベータ シグナルペプチド ヒト (aa)
672	TCR 30 - アルファ 天然 ヒト (aa)
673	TCR 30 - アルファ シス테인修飾された ヒト (aa)
674	TCR 30 - アルファ 天然 ヒト (aa)
675	TCR 30 - アルファ シス테인修飾された ヒト (aa)
676	TCR 30 アルファ 可変領域 ヒト (aa)
677	TCR 30 アルファ CDR1 ヒト (aa)
678	TCR 30 アルファ CDR2 ヒト (aa)
679	TCR 30 アルファ CDR3 ヒト (aa)
680	TCR 30 アルファ シグナルペプチド ヒト (aa)
681	TCR 30 - ベータ 天然 ヒト (aa)
682	TCR 30 - ベータ シス테인修飾された ヒト (aa)
683	TCR 30 - ベータ 天然 ヒト (aa)
684	TCR 30 - ベータ シス테인修飾された ヒト (aa)
685	TCR 30 ベータ 可変領域 ヒト (aa)
686	TCR 30 ベータ CDR3 ヒト (aa)
687	TCR 31 - アルファ 天然 ヒト (aa)
688	TCR 31 - アルファ シス테인修飾された ヒト (aa)
689	TCR 31 - アルファ 天然 ヒト (aa)
690	TCR 31 - アルファ シス테인修飾された ヒト (aa)
691	TCR 31 アルファ 可変領域 ヒト (aa)
692	TCR 31 アルファ CDR1 ヒト (aa)
693	TCR 31 アルファ CDR2 ヒト (aa)
694	TCR 31 アルファ CDR3 ヒト (aa)
695	TCR 31 アルファ シグナルペプチド ヒト (aa)
696	TCR 31 - ベータ 天然 ヒト (aa)
697	TCR 31 - ベータ シス테인修飾された ヒト (aa)
698	TCR 31 - ベータ 天然 ヒト (aa)
699	TCR 31 - ベータ シス테인修飾された ヒト (aa)
700	TCR 31 ベータ 可変領域 ヒト (aa)
701	TCR 31/ TCR 45/ TCR 46 ベータ CDR1 ヒト (aa)
702	TCR 31/ TCR 45 ベータ CDR2 ヒト (aa)
703	TCR 31 ベータ CDR3 ヒト (aa)
704	TCR 31/ TCR 32 ベータ シグナルペプチド ヒト (aa)
705	TCR 32 - アルファ 天然 ヒト (aa)
706	TCR 32 - アルファ シス테인修飾された ヒト (aa)
707	TCR 32 - アルファ 天然 ヒト (aa)
708	TCR 32 - アルファ シス테인修飾された ヒト (aa)
709	TCR 32 アルファ 可変領域 ヒト (aa)
710	TCR 32/ TCR 52 アルファ CDR1 ヒト (aa)
711	TCR 32/ TCR 52 アルファ CDR2 ヒト (aa)
712	TCR 32 アルファ CDR3 ヒト (aa)
713	TCR 32/ TCR 52 アルファ シグナルペプチド ヒト (aa)
714	TCR 32 - ベータ 天然 ヒト (aa)
715	TCR 32 - ベータ シス테인修飾された ヒト (aa)
716	TCR 32 - ベータ 天然 ヒト (aa)
717	TCR 32 - ベータ シス테인修飾された ヒト (aa)
718	TCR 32 ベータ 可変領域 ヒト (aa)
719	TCR 32/ TCR 35/ TCR 44/ TCR 50/ TCR 52 ベータ CDR1 ヒト (aa)
720	TCR 32/ TCR 35/ TCR 44/ TCR 50/ TCR 52 ベータ CDR2 ヒト (aa)
721	TCR 32 ベータ CDR3 ヒト (aa)
722	TCR 33 - アルファ 天然 ヒト (aa)
723	TCR 33 - アルファ シス테인修飾された ヒト (aa)

10

20

30

40

724	TCR 33 - アルファ 天然 ヒト (aa)
725	TCR 33 - アルファ シス테인修飾された ヒト (aa)
726	TCR 33 アルファ 可変領域 ヒト (aa)
727	TCR 33/ TCR 43/ TCR 47/ TCR 49/ TCR 51 アルファ CDR1ヒト (aa)
728	TCR 33/ TCR 43/ TCR 47/ TCR 49/ TCR 51 アルファ CDR2ヒト (aa)
729	TCR 33 アルファ CDR3 ヒト (aa)
730	TCR 33/ TCR 43/ TCR 47/ TCR 48/ TCR 49/ TCR 51 アルファ シグナルペプチド ヒト (aa)
731	TCR 33 - ベータ 天然 ヒト (aa)
732	TCR 33 - ベータ シス테인修飾された ヒト (aa)
733	TCR 33 - ベータ 天然 ヒト (aa)
734	TCR 33 - ベータ シス테인修飾された ヒト (aa)
735	TCR 33 ベータ 可変領域 ヒト (aa)
736	TCR 33 ベータ CDR3 ヒト (aa)
737	TCR 34 - アルファ 天然 ヒト (aa)
738	TCR 34 - アルファ シス테인修飾された ヒト (aa)
739	TCR 34 - アルファ 天然 ヒト (aa)
740	TCR 34 - アルファ シス테인修飾された ヒト (aa)
741	TCR 34 アルファ 可変領域 ヒト (aa)
742	TCR 34/ TCR 37 アルファ CDR1 ヒト (aa)
743	TCR 34/ TCR 37 アルファ CDR2 ヒト (aa)
744	TCR 34 アルファ CDR3 ヒト (aa)
745	TCR 34/ TCR 37 アルファ シグナルペプチド ヒト (aa)
746	TCR 34 - ベータ 天然 ヒト (aa)
747	TCR 34 - ベータ シス테인修飾された ヒト (aa)
748	TCR 34 - ベータ 天然 ヒト (aa)
749	TCR 34 - ベータ シス테인修飾された ヒト (aa)
750	TCR 34 ベータ 可変領域 ヒト (aa)
751	TCR 34/ TCR 38 ベータ CDR1 ヒト (aa)
752	TCR 34/ TCR 38 ベータ CDR2 ヒト (aa)
753	TCR 34 ベータ CDR3 ヒト (aa)
754	TCR 34 ベータ シグナルペプチド ヒト (aa)
755	TCR 35 - アルファ 天然 ヒト (aa)
756	TCR 35 - アルファ シス테인修飾された ヒト (aa)
757	TCR 35 - アルファ 天然 ヒト (aa)
758	TCR 35 - アルファ シス테인修飾された ヒト (aa)
759	TCR 35 アルファ 可変領域 ヒト (aa)
760	TCR 35 アルファ CDR1 ヒト (aa)
761	TCR 35 アルファ CDR2 ヒト (aa)
762	TCR 35 アルファ CDR3 ヒト (aa)
763	TCR 35 アルファ シグナルペプチド ヒト (aa)
764	TCR 35 - ベータ 天然 ヒト (aa)
765	TCR 35 - ベータ シス테인修飾された ヒト (aa)
766	TCR 35 - ベータ 天然 ヒト (aa)
767	TCR 35 - ベータ シス테인修飾された ヒト (aa)
768	TCR 35 ベータ 可変領域 ヒト (aa)
769	TCR 35 ベータ CDR3 ヒト (aa)
770	TCR 35/ TCR 44/ TCR 50/ TCR 52 ベータ シグナルペプチド ヒト (aa)
771	TCR 36 - アルファ 天然 ヒト (aa)
772	TCR 36 - アルファ シス테인修飾された ヒト (aa)
773	TCR 36 - アルファ 天然 ヒト (aa)

10

20

30

40

774	TCR 36 - アルファ システイン修飾された ヒト (aa)
775	TCR 36 アルファ 可変領域 ヒト (aa)
776	TCR 36 アルファ CDR3 ヒト (aa)
777	TCR 36 - ベータ 天然 ヒト (aa)
778	TCR 36 - ベータ システイン修飾された ヒト (aa)
779	TCR 36 - ベータ 天然 ヒト (aa)
780	TCR 36 - ベータ システイン修飾された ヒト (aa)
781	TCR 36 ベータ 可変領域 ヒト (aa)
782	TCR 36 ベータ CDR3 ヒト (aa)
783	TCR 37 - アルファ 天然 ヒト (aa)
784	TCR 37 - アルファ システイン修飾された ヒト (aa)
785	TCR 37 - アルファ 天然 ヒト (aa)
786	TCR 37 - アルファ システイン修飾された ヒト (aa)
787	TCR 37 アルファ 可変領域 ヒト (aa)
788	TCR 37 アルファ CDR3 ヒト (aa)
789	TCR 37 - ベータ 天然 ヒト (aa)
790	TCR 37 - ベータ システイン修飾された ヒト (aa)
791	TCR 37 - ベータ 天然 ヒト (aa)
792	TCR 37 - ベータ システイン修飾された ヒト (aa)
793	TCR 37 ベータ 可変領域 ヒト (aa)
794	TCR 37 ベータ CDR3 ヒト (aa)
795	TCR 38 - アルファ 天然 ヒト (aa)
796	TCR 38 - アルファ システイン修飾された ヒト (aa)
797	TCR 38 - アルファ 天然 ヒト (aa)
798	TCR 38 - アルファ システイン修飾された ヒト (aa)
799	TCR 38 アルファ 可変領域 ヒト (aa)
800	TCR 38 アルファ CDR1 ヒト (aa)
801	TCR 38 アルファ CDR2 ヒト (aa)
802	TCR 38 アルファ CDR3 ヒト (aa)
803	TCR 38 アルファ シグナルペプチド ヒト (aa)
804	TCR 38 - ベータ 天然 ヒト (aa)
805	TCR 38 - ベータ システイン修飾された ヒト (aa)
806	TCR 38 - ベータ 天然 ヒト (aa)
807	TCR 38 - ベータ システイン修飾された ヒト (aa)
808	TCR 38 ベータ 可変領域 ヒト (aa)
809	TCR 38 ベータ CDR3 ヒト (aa)
810	TCR 38 ベータ シグナルペプチド ヒト (aa)
811	TCR 39 - アルファ 天然 ヒト (aa)
812	TCR 39 - アルファ システイン修飾された ヒト (aa)
813	TCR 39 - アルファ 天然 ヒト (aa)
814	TCR 39 - アルファ システイン修飾された ヒト (aa)
815	TCR 39 アルファ 可変領域 ヒト (aa)
816	TCR 39/ TCR 40/ TCR 42/ TCR 45 アルファ CDR1 ヒト (aa)
817	TCR 39 アルファ CDR2 ヒト (aa)
818	TCR 39 アルファ CDR3 ヒト (aa)
819	TCR 39 アルファ シグナルペプチド ヒト (aa)
820	TCR 39 - ベータ 天然 ヒト (aa)
821	TCR 39 - ベータ システイン修飾された ヒト (aa)
822	TCR 39 - ベータ 天然 ヒト (aa)
823	TCR 39 - ベータ システイン修飾された ヒト (aa)
824	TCR 39 ベータ 可変領域 ヒト (aa)
825	TCR 39 ベータ CDR3 ヒト (aa)
826	TCR 40 - アルファ 天然 ヒト (aa)
827	TCR 40 - アルファ システイン修飾された ヒト (aa)

10

20

30

40

828	TCR 40 - アルファ 天然 ヒト (aa)
829	TCR 40 - アルファ システイン修飾された ヒト (aa)
830	TCR 40 アルファ 可変領域 ヒト (aa)
831	TCR 40 アルファ CDR2 ヒト (aa)
832	TCR 40/ TCR 42 アルファ CDR3 ヒト (aa)
833	膜貫通部修飾/システイン修飾された マウス 定常 アルファ マウス(aa)
834	TCR 40/ TCR 42/ TCR 45 アルファ シグナルペプチド ヒト (aa)
835	TCR 40 - ベータ 天然 ヒト (aa)
836	TCR 40 - ベータ システイン修飾された ヒト (aa)
837	TCR 40 - ベータ 天然 ヒト (aa)
838	TCR 40 - ベータ システイン修飾された ヒト (aa)
839	TCR 40 ベータ 可変領域 ヒト (aa)
840	TCR 40 ベータ CDR3 ヒト (aa)
841	TCR 41 - アルファ 天然 ヒト (aa)
842	TCR 41 - アルファ システイン修飾された ヒト (aa)
843	TCR 41 - アルファ 天然 ヒト (aa)
844	TCR 41 - アルファ システイン修飾された ヒト (aa)
845	TCR 41 アルファ 可変領域 ヒト (aa)
846	TCR 41 アルファ CDR3 ヒト (aa)
847	TCR 41 - ベータ 天然 ヒト (aa)
848	TCR 41 - ベータ システイン修飾された ヒト (aa)
849	TCR 41 - ベータ 天然 ヒト (aa)
850	TCR 41 - ベータ システイン修飾された ヒト (aa)
851	TCR 41 ベータ 可変領域 ヒト (aa)
852	TCR 41 ベータ CDR3 ヒト (aa)
853	TCR 42 - アルファ 天然 ヒト (aa)
854	TCR 42 - アルファ システイン修飾された ヒト (aa)
855	TCR 42 - アルファ 天然 ヒト (aa)
856	TCR 42 - アルファ システイン修飾された ヒト (aa)
857	TCR 42 アルファ 可変領域 ヒト (aa)
858	TCR 42 アルファ CDR3 ヒト (aa)
859	TCR 42 - ベータ 天然 ヒト (aa)
860	TCR 42 - ベータ システイン修飾された ヒト (aa)
861	TCR 42 - ベータ 天然 ヒト (aa)
862	TCR 42 - ベータ システイン修飾された ヒト (aa)
863	TCR 42 ベータ 可変領域 ヒト (aa)
864	TCR 42 ベータ CDR3 ヒト (aa)
865	TCR 43 - アルファ 天然 ヒト (aa)
866	TCR 43 - アルファ システイン修飾された ヒト (aa)
867	TCR 43 - アルファ 天然 ヒト (aa)
868	TCR 43 - アルファ システイン修飾された ヒト (aa)
869	TCR 43 アルファ 可変領域 ヒト (aa)
870	TCR 43 アルファ CDR3 ヒト (aa)
871	TCR 43 - ベータ 天然 ヒト (aa)
872	TCR 43 - ベータ システイン修飾された ヒト (aa)
873	TCR 43 - ベータ 天然 ヒト(aa)
874	TCR 43 - ベータ システイン修飾された ヒト (aa)
875	TCR 43 ベータ 可変領域 ヒト (aa)
876	TCR 43 ベータ CDR3 ヒト (aa)
877	TCR 44 - アルファ 天然 ヒト (aa)
878	TCR 44 - アルファ システイン修飾された ヒト (aa)
879	TCR 44 - アルファ 天然 ヒト (aa)
880	TCR 44 - アルファ システイン修飾された ヒト (aa)
881	TCR 44 アルファ 可変領域 ヒト (aa)

10

20

30

40

882	TCR 44 アルファ CDR3 ヒト (aa)
883	TCR 44 - ベータ 天然 ヒト (aa)
884	TCR 44 - ベータ シス테인修飾された ヒト (aa)
885	TCR 44 - ベータ 天然 ヒト (aa)
886	TCR 44 - ベータ シス테인修飾された ヒト (aa)
887	TCR 44 ベータ 可変領域 ヒト (aa)
888	TCR 44 ベータ CDR3 ヒト (aa)
889	TCR 44 天然 TCR ベータ 定常領域 ヒト (aa)
890	TCR 44 TCR ベータ 定常領域 ヒト (aa)
891	TCR 45 - アルファ 天然 ヒト (aa)
892	TCR 45 - アルファ シス테인修飾された ヒト (aa)
893	TCR 45 - アルファ 天然 ヒト (aa)
894	TCR 45 - アルファ シス테인修飾された ヒト (aa)
895	TCR 45 アルファ 可変領域 ヒト (aa)
896	TCR 45 アルファ CDR3 ヒト (aa)
897	TCR 45 - ベータ 天然 ヒト (aa)
898	TCR 45 - ベータ シス테인修飾された ヒト (aa)
899	TCR 45 - ベータ 天然 ヒト (aa)
900	TCR 45 - ベータ シス테인修飾された ヒト (aa)
901	TCR 45 ベータ 可変領域 ヒト (aa)
902	TCR 45 ベータ CDR3 ヒト (aa)
903	TCR 45 ベータ シグナルペプチド ヒト (aa)
904	TCR 46 - アルファ 天然 ヒト (aa)
905	TCR 46 - アルファ シス테인修飾された ヒト (aa)
906	TCR 46 - アルファ 天然 ヒト (aa)
907	TCR 46 - アルファ シス테인修飾された ヒト (aa)
908	TCR 46 アルファ 可変領域 ヒト (aa)
909	TCR 46 アルファ CDR1 ヒト (aa)
910	TCR 46 アルファ CDR2 ヒト (aa)
911	TCR 46 アルファ CDR3 ヒト (aa)
912	TCR 46 アルファ シグナルペプチド ヒト (aa)
913	TCR 46 - ベータ 天然 ヒト (aa)
914	TCR 46 - ベータ シス테인修飾された ヒト (aa)
915	TCR 46 - ベータ 天然 ヒト (aa)
916	TCR 46 - ベータ シス테인修飾された ヒト (aa)
917	TCR 46 ベータ 可変領域 ヒト (aa)
918	TCR 46 ベータ CDR2 ヒト (aa)
919	TCR 46 ベータ CDR3 ヒト (aa)
920	TCR 46 ベータ シグナルペプチド ヒト (aa)
921	TCR 47 - アルファ 天然 ヒト (aa)
922	TCR 47 - アルファ シス테인修飾された ヒト (aa)
923	TCR 47 - アルファ 天然 ヒト (aa)
924	TCR 47 - アルファ シス테인修飾された ヒト (aa)
925	TCR 47 アルファ 可変領域 ヒト (aa)
926	TCR 47 アルファ CDR3 ヒト (aa)
927	TCR 47 - ベータ 天然 ヒト (aa)
928	TCR 47 - ベータ シス테인修飾された ヒト (aa)
929	TCR 47- ベータ 天然 ヒト (aa)
930	TCR 47 - ベータ シス테인修飾された ヒト (aa)
931	TCR 47 ベータ 可変領域 ヒト (aa)
932	TCR 47 ベータ CDR3 ヒト (aa)
933	TCR 48 - アルファ 天然 ヒト (aa)
934	TCR 48 - アルファ シス테인修飾された ヒト (aa)
935	TCR 48 - アルファ 天然 ヒト (aa)

10

20

30

40

936	TCR 48 - アルファ システイン修飾された ヒト (aa)
937	TCR 48 アルファ 可変領域 ヒト (aa)
938	TCR 48 アルファ CDR1 ヒト (aa)
939	TCR 48 アルファ CDR2 ヒト (aa)
940	TCR 48 アルファ CDR3 ヒト (aa)
941	TCR 48 - ベータ 天然 ヒト (aa)
942	TCR 48 - ベータ システイン修飾された ヒト (aa)
943	TCR 48- ベータ 天然 ヒト (aa)
944	TCR 48 - ベータ システイン修飾された ヒト (aa)
945	TCR 48 ベータ 可変領域 ヒト (aa)
946	TCR 48 ベータ CDR3 ヒト (aa)
947	TCR 49 - アルファ 天然 ヒト (aa)
948	TCR 49 - アルファ システイン修飾された ヒト (aa)
949	TCR 49 - アルファ 天然 ヒト (aa)
950	TCR 49 - アルファ システイン修飾された ヒト (aa)
951	TCR 49 アルファ 可変領域 ヒト (aa)
952	TCR 49 アルファ CDR3 ヒト (aa)
953	TCR 49 - ベータ 天然 ヒト (aa)
954	TCR 49 - ベータ システイン修飾された ヒト (aa)
955	TCR 49- ベータ 天然 ヒト (aa)
956	TCR 49 - ベータ システイン修飾された ヒト (aa)
957	TCR 49 ベータ 可変領域 ヒト (aa)
958	TCR 49 ベータ CDR3 ヒト (aa)
959	TCR 50 - アルファ 天然 ヒト (aa)
960	TCR 50 - アルファ システイン修飾された ヒト (aa)
961	TCR 50 - アルファ 天然 ヒト (aa)
962	TCR 50 - アルファ システイン修飾された ヒト (aa)
963	TCR 50 アルファ 可変領域 ヒト (aa)
964	TCR 50 アルファ CDR3 ヒト (aa)
965	TCR 50 - ベータ 天然 ヒト (aa)
966	TCR 50 - ベータ システイン修飾された ヒト (aa)
967	TCR 50- ベータ 天然 ヒト (aa)
968	TCR 50 - ベータ システイン修飾された ヒト (aa)
969	TCR 50 ベータ 可変領域 ヒト (aa)
970	TCR 50 ベータ CDR3 ヒト (aa)
971	TCR 51 - アルファ 天然 ヒト (aa)
972	TCR 51 - アルファ システイン修飾された ヒト (aa)
973	TCR 51 - アルファ 天然 ヒト (aa)
974	TCR 51 - アルファ システイン修飾された ヒト (aa)
975	TCR 51 アルファ 可変領域 ヒト (aa)
976	TCR 51 アルファ CDR3 ヒト (aa)
977	TCR 51 - ベータ 天然 ヒト (aa)
978	TCR 51 - ベータ システイン修飾された ヒト (aa)
979	TCR 51- ベータ 天然 ヒト (aa)
980	TCR 51 - ベータ システイン修飾された ヒト (aa)
981	TCR 51 ベータ 可変領域 ヒト (aa)
982	TCR 51 ベータ CDR3 ヒト (aa)
983	TCR 52 - アルファ 天然 ヒト (aa)
984	TCR 52 - アルファ システイン修飾された ヒト (aa)
985	TCR 52 - アルファ 天然 ヒト (aa)
986	TCR 52 - アルファ システイン修飾された ヒト (aa)
987	TCR 52 アルファ 可変領域 ヒト (aa)
988	TCR 52 アルファ CDR3 ヒト (aa)
989	TCR 52 - ベータ 天然 ヒト (aa)

10

20

30

40

990	TCR 52 - ベータ システイン修飾された ヒト (aa)
991	TCR 52- ベータ 天然 ヒト (aa)
992	TCR 52 - ベータ システイン修飾された ヒト (aa)
993	TCR 52 ベータ 可変領域 ヒト (aa)
994	TCR 52 ベータ CDR3 ヒト (aa)
995	TCR 53 - アルファ 天然 ヒト (aa)
996	TCR 53 - アルファ システイン修飾された ヒト (aa)
997	TCR 53 - アルファ 天然 ヒト (aa)
998	TCR 53 - アルファ システイン修飾された ヒト (aa)
999	TCR 53 アルファ 可変領域 ヒト (aa)
1000	TCR 53 アルファ CDR1 ヒト (aa)
1001	TCR 53 アルファ CDR2 ヒト (aa)
1002	TCR 53 アルファ CDR3 ヒト (aa)
1003	TCR 53 アルファ シグナルペプチド ヒト (aa)
1004	TCR 53 - ベータ 天然 ヒト (aa)
1005	TCR 53 - ベータ システイン修飾された ヒト (aa)
1006	TCR 53- ベータ 天然 ヒト (aa)
1007	TCR 53 - ベータ システイン修飾された ヒト (aa)
1008	TCR 53 ベータ 可変領域 ヒト (aa)
1009	TCR 53 ベータ CDR2 ヒト (aa)
1010	TCR 53 ベータ CDR3 ヒト (aa)
1011	TCR 53 ベータ シグナルペプチド ヒト (aa)
1012	マウス アルファ 定常 マウス (aa)
1013	マウス ベータ 定常 マウス (aa)
1014	マウス アルファ 定常 マウス (aa)
1015	マウス アルファ 定常 マウス (aa)
1016	マウス ベータ 定常 マウス (aa)
1017	マウス ベータ 定常 システイン置換 マウス (aa)
1018	マウス アルファ 定常 膜貫通部修飾 マウス (aa)
1019	TCR 17 - アルファ 天然 ヒト (nt)
1020	TCR 17 - ベータ 天然 ヒト (nt)
1021	TCR 18 - アルファ 天然 ヒト (nt)
1022	TCR 18 - ベータ 天然 ヒト (nt)
1023	TCR 19 - アルファ 天然 ヒト (nt)
1024	TCR 19 - ベータ 天然 ヒト (nt)
1025	TCR 20 - アルファ 天然 ヒト (nt)
1026	TCR 20 - ベータ 天然 ヒト (nt)
1027	TCR 21 - アルファ 天然 ヒト (nt)
1028	TCR 21 - ベータ 天然 ヒト (nt)
1029	TCR 22 - アルファ 天然 ヒト (nt)
1030	TCR 22 - ベータ 天然 ヒト (nt)
1031	TCR 23 - アルファ 天然 ヒト (nt)
1032	TCR 23 - ベータ 天然 ヒト (nt)
1033	TCR 24 - アルファ 天然 ヒト (nt)
1034	TCR 24 - ベータ 天然 ヒト (nt)
1035	TCR 25 - アルファ 天然 ヒト (nt)
1036	TCR 25 - ベータ 天然 ヒト (nt)
1037	TCR 26 - アルファ 天然 ヒト (nt)
1038	TCR 26 - ベータ 天然 ヒト (nt)
1039	TCR 27 - アルファ 天然 ヒト (nt)
1040	TCR 27 - ベータ 天然 ヒト (nt)
1041	TCR 28 - アルファ 天然 ヒト (nt)
1042	TCR 28 - ベータ 天然 ヒト (nt)
1043	TCR 29 - アルファ 天然 ヒト (nt)

10

20

30

40

1044	TCR 29 - ベータ 天然 ヒト (nt)	
1045	TCR 30 - アルファ 天然 ヒト (nt)	
1046	TCR 30 - ベータ 天然 ヒト (nt)	
1047	ヒトTCRベータ定常 2 (TRBC2) NCBI 参照配列: NG_001333.2, TRBC2	
1048	TRAC gRNA 標的ドメイン	
1049	TCR 32 - アルファ 天然 ヒト (nt)	
1050	TCR 32- ベータ 天然 ヒト (nt)	
1051	TCR 33 - アルファ 天然 ヒト (nt)	
1052	TCR 33 - ベータ 天然 ヒト (nt)	
1053	TRBC gRNA 標的ドメイン	
1054	TRBC 標的配列 ヒト (nt)	
1055	TCR 35 - アルファ 天然 ヒト (nt)	10
1056	TCR 35 - ベータ 天然 ヒト (nt)	
1057	TCR 36 - アルファ 天然 ヒト (nt)	
1058	TCR 36 - ベータ 天然 ヒト (nt)	
1059	TCR 37 - アルファ 天然 ヒト (nt)	
1060	TCR 37 - ベータ 天然 ヒト (nt)	
1061	TCR 38 - アルファ 天然 ヒト (nt)	
1062	TCR 38 - ベータ 天然 ヒト (nt)	
1063	TCR 39 - アルファ 天然 ヒト (nt)	
1064	TCR 39 - ベータ 天然 ヒト (nt)	
1065	TCR 40 - アルファ 天然 ヒト (nt)	
1066	TCR 40 - ベータ 天然 ヒト (nt)	
1067	TCR 41 - アルファ 天然 ヒト (nt)	
1068	TCR 41 - ベータ 天然 ヒト (nt)	20
1069	TCR 42- アルファ 天然 ヒト (nt)	
1070	TCR 42 - ベータ 天然 ヒト (nt)	
1071	TCR 43 - アルファ 天然 ヒト (nt)	
1072	TCR 43 - ベータ 天然 ヒト (nt)	
1073	TCR 44 - アルファ 天然 ヒト (nt)	
1074	TCR 44 - ベータ 天然 ヒト (nt)	
1075	TCR 45 - アルファ 天然 ヒト (nt)	
1076	TCR 45 - ベータ 天然 ヒト (nt)	
1077	TCR 46 - アルファ 天然 ヒト (nt)	
1078	TCR 46 - ベータ 天然 ヒト (nt)	
1079	TCR 47 - アルファ 天然 ヒト (nt)	
1080	TCR 47 - ベータ 天然 ヒト (nt)	
1081	TCR 48 - アルファ 天然 ヒト (nt)	30
1082	TCR 48 - ベータ 天然 ヒト (nt)	
1083	TCR 49 - アルファ 天然 ヒト (nt)	
1084	TCR 49 - ベータ 天然 ヒト (nt)	
1085	TCR 50 - アルファ 天然 ヒト (nt)	
1086	TCR 50 - ベータ 天然 ヒト (nt)	
1087	TCR 51 - アルファ 天然 ヒト (nt)	
1088	TCR 51 - ベータ 天然 ヒト (nt)	
1089	TCR 52 - アルファ 天然 ヒト (nt)	
1090	TCR 52 - ベータ 天然 ヒト (nt)	
1091	TCR 53- アルファ 天然 ヒト (nt)	
1092	TCR 53 - ベータ 天然 ヒト (nt)	
1093	TCR 54 - アルファ 天然 ヒト (nt)	
1094	TCR 54 - ベータ 天然 ヒト (nt)	40
1095	TCR 55 - アルファ 天然 ヒト (nt)	
1096	TCR 50/ TCR 54 P2A 人工 (nt)	

[illegible]

10

20

30

40

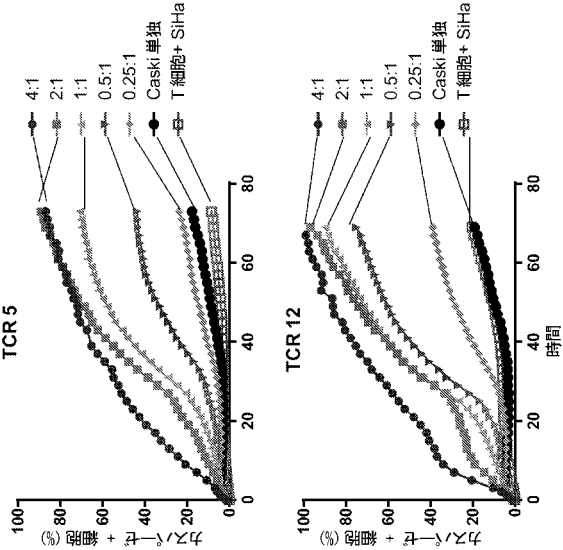
1151	TCR 42 コドン最適化された / システイン修飾された アルファ ヒト (nt)	
1152	TCR 42 コドン最適化された / システイン修飾された ベータ ヒト (nt)	
1153	TCR 43 コドン最適化された / システイン修飾された アルファ ヒト (nt)	
1154	TCR 43 コドン最適化された / システイン修飾された ベータ ヒト (nt)	
1155	TCR 44 コドン最適化された / システイン修飾された アルファ ヒト (nt)	
1156	TCR 44 コドン最適化された / システイン修飾された ベータ ヒト (nt)	
1157	TCR 45 コドン最適化された / システイン修飾された アルファ ヒト (nt)	
1158	TCR 45 コドン最適化された / システイン修飾された ベータ ヒト (nt)	
1159	TCR 46 コドン最適化された / システイン修飾された アルファ ヒト (nt)	
1160	TCR 46 コドン最適化された / システイン修飾された ベータ ヒト (nt)	
1161	TCR 47 コドン最適化された / システイン修飾された アルファ ヒト (nt)	
1162	TCR 47 コドン最適化された / システイン修飾された ベータ ヒト (nt)	10
1163	TCR 48 コドン最適化された / システイン修飾された アルファ ヒト (nt)	
1164	TCR 48 コドン最適化された / システイン修飾された ベータ ヒト (nt)	
1165	TCR 49 コドン最適化された / システイン修飾された アルファ ヒト (nt)	
1166	TCR 49 コドン最適化された / システイン修飾された ベータ ヒト (nt)	
1167	TCR 50 コドン最適化された / システイン修飾された アルファ ヒト (nt)	
1168	TCR 50 コドン最適化された / システイン修飾された ベータ ヒト (nt)	
1169	TCR 51 コドン最適化された / システイン修飾された アルファ ヒト (nt)	
1170	TCR 51 コドン最適化された / システイン修飾された ベータ ヒト (nt)	
1171	TCR 52 コドン最適化された / システイン修飾された アルファ ヒト (nt)	
1172	TCR 52 コドン最適化された / システイン修飾された ベータ ヒト (nt)	
1173	TCR 53 コドン最適化された / システイン修飾された アルファ ヒト (nt)	
1174	TCR 53 コドン最適化された / システイン修飾された ベータ ヒト (nt)	
1175	TCR 54 コドン最適化された / システイン修飾された アルファ ヒト (nt)	20
1176	TCR 54 コドン最適化された / システイン修飾された ベータ ヒト (nt)	
1177	TCR 55 コドン最適化された / システイン修飾された アルファ ヒト (nt)	
1178	TCR 55 コドン最適化された / システイン修飾された ベータ ヒト (nt)	
1179	TCR 15/ TCR 16/ TCR 17/ TCR 18/ TCR 19/ TCR 20/ TCR 21/ TCR22/ TCR 23/ TCR 24/ TCR 25/ TCR 26/ TCR 27/ TCR 28/ TCR 29/ TCR 30/ TCR 31/ TCR 32/ TCR 33/ TCR 34 P2A 人工 (nt)	
1180	TCR 35/ TCR 36/ TCR 38/ TCR 40/ TCR 41/ TCR 42/ TCR 43/ TCR 44/ TCR 45/ TCR 46/ TCR 47/ TCR 48 P2A 人工 (nt)	
1181	TCR 37/ TCR 39 P2A 人工 (nt)	
1182	TRAC 標的配列 ヒト (nt)	
1183	TCR アルファ E7(11-19) CDR3 コンセンサス	
1184	TCR アルファ E7(11-19) CDR3 コンセンサス	
1185	TCR アルファ E7(11-19) CDR3 コンセンサス	
1186	TCR アルファ E7(11-19) CDR3 コンセンサス	30
1187	TCR アルファ E7(11-19) CDR3 コンセンサス	
1188	TCR アルファ E7(11-19) CDR3 コンセンサス	
1189	TCR アルファ E7(11-19) CDR3 コンセンサス	
1190	TCR アルファ E7(11-19) CDR3 コンセンサス	
1191	TCR アルファ E7(11-19) CDR1 コンセンサス	
1192	TCR アルファ E7(11-19) CDR2 コンセンサス	
1193	TCR ベータ E7(11-19) CDR3 コンセンサス	
1194	TCR ベータ E7(11-19) CDR3 コンセンサス	
1195	TCR ベータ E7(11-19) CDR3 コンセンサス	
1196	TCR ベータ E7(11-19) CDR3 コンセンサス	
1197	TCR ベータ E7(11-19) CDR3 コンセンサス	40
1198	TCR ベータ E7(11-19) CDR3 コンセンサス	
1199	TCR ベータ E7(11-19) CDR3 コンセンサス	

1200	TCR ベータ E7(11-19) CDR3 コンセンサス
1201	TCR ベータ E7(11-19) CDR3 コンセンサス
1202	TCR ベータ E7(11-19) CDR3 コンセンサス
1203	TCR ベータ E7(11-19) CDR1 コンセンサス
1204	TCR ベータ E7(11-19) CDR1 コンセンサス
1205	TCR アルファ E6(29-38) CDR3 コンセンサス
1206	TCR アルファ E6(29-38) CDR3 コンセンサス
1207	TCR アルファ E6(29-38) CDR3 コンセンサス
1208	TCR アルファ E6(29-38) CDR3 コンセンサス
1209	TCR アルファ E6(29-38) CDR1コンセンサス
1210	TCR アルファ E6(29-38) CDR2コンセンサス
1211	TCR ベータ E6(29-38) CDR3 コンセンサス
1212	TCR ベータ E6(29-38) CDR3 コンセンサス
1213	TCR ベータ E6(29-38) CDR3 コンセンサス
1214	TCR ベータ E6(29-38) CDR3 コンセンサス
1215	TCR ベータ E6(29-38) CDR3 コンセンサス
1216	TCR ベータ E6(29-38) CDR3 コンセンサス
1217	TCR ベータ E6(29-38) CDR3 コンセンサス
1218	TCR ベータ E6(29-38) CDR3 コンセンサス
1219	TCR ベータ E6(29-38) CDR3 コンセンサス
1220	TCR ベータ E6(29-38) CDR3 コンセンサス
1221	TCR ベータ E6(29-38) CDR3 コンセンサス
1222	TCR ベータ E6(29-38) CDR3 コンセンサス
1223	TCR ベータ E6(29-38) CDR3 コンセンサス
1224	TCR 31 - ベータ 天然 ヒト (nt)
1225	TCR 31 - アルファ 天然 ヒト (nt)
1226	TCR 34 - アルファ 天然 ヒト (nt)
1227	TCR 34 - ベータ 天然 ヒト (nt)
1228	TCR 55 - ベータ 天然 ヒト (nt)

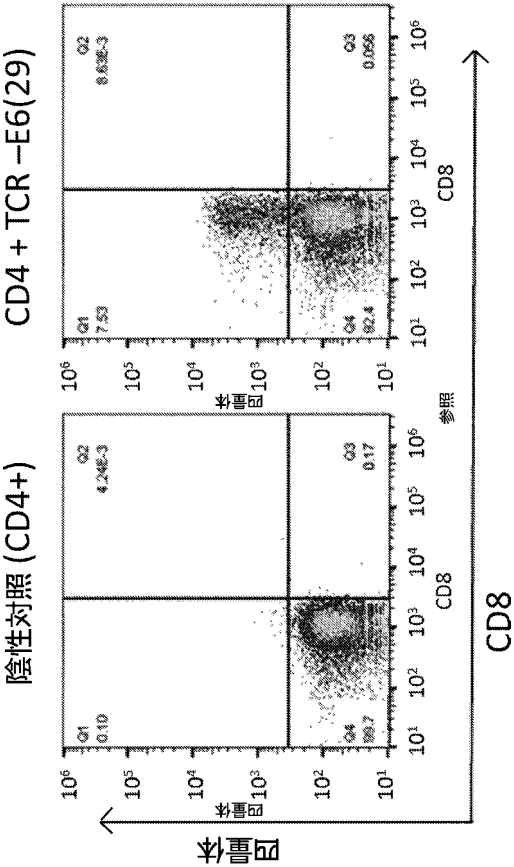
10

20

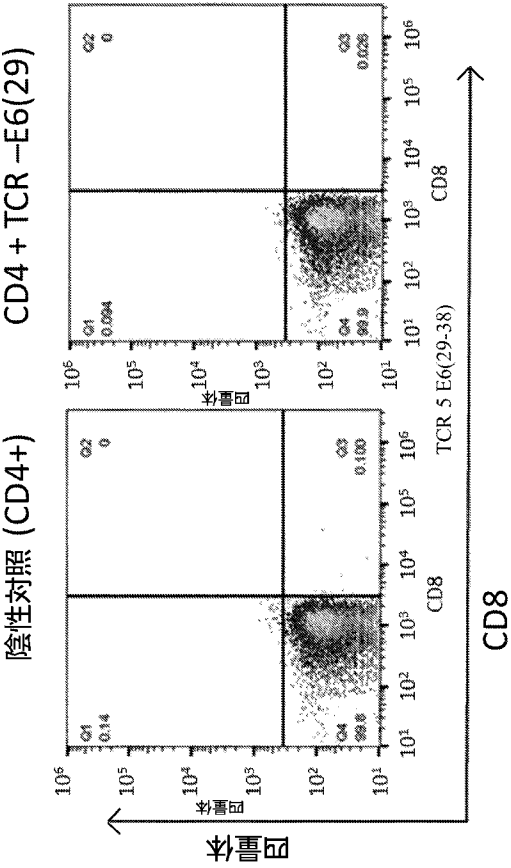
【図 1】



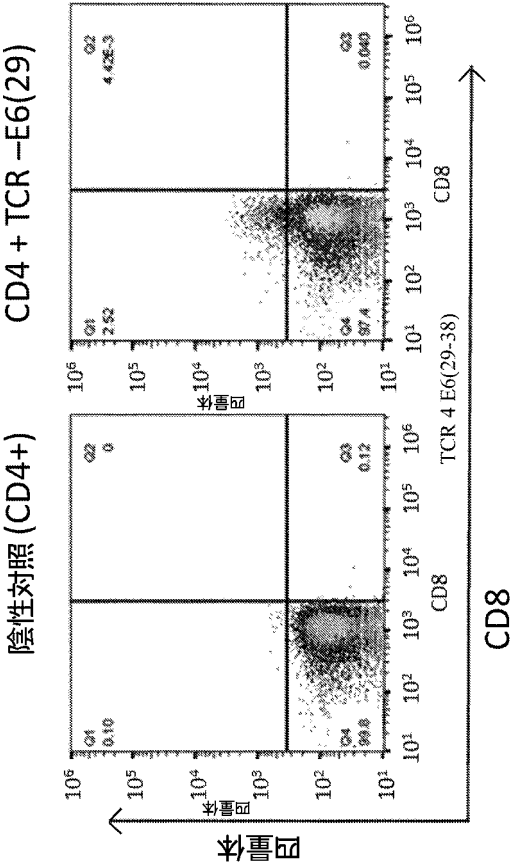
【図 2 A - 1】



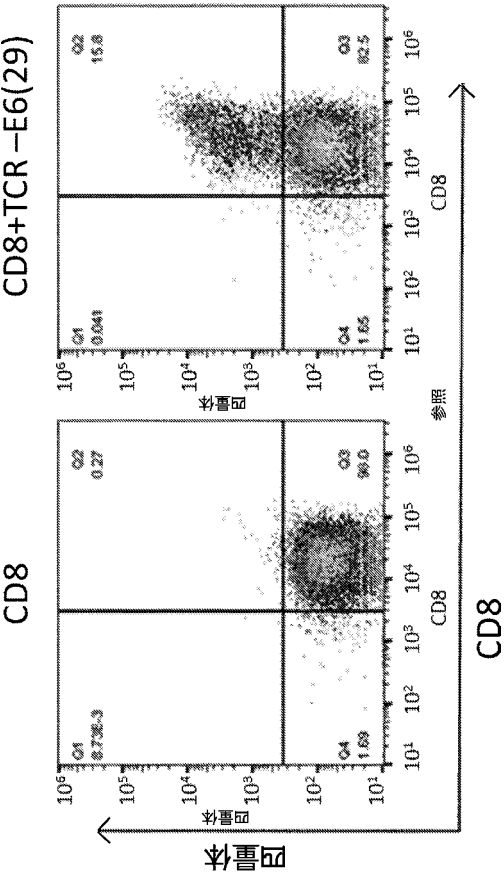
【図 2 A - 2】



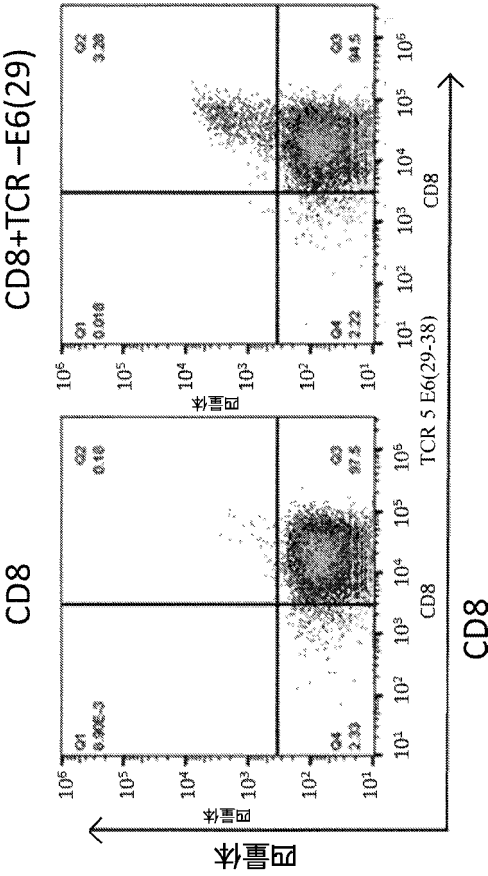
【図 2 A - 3】



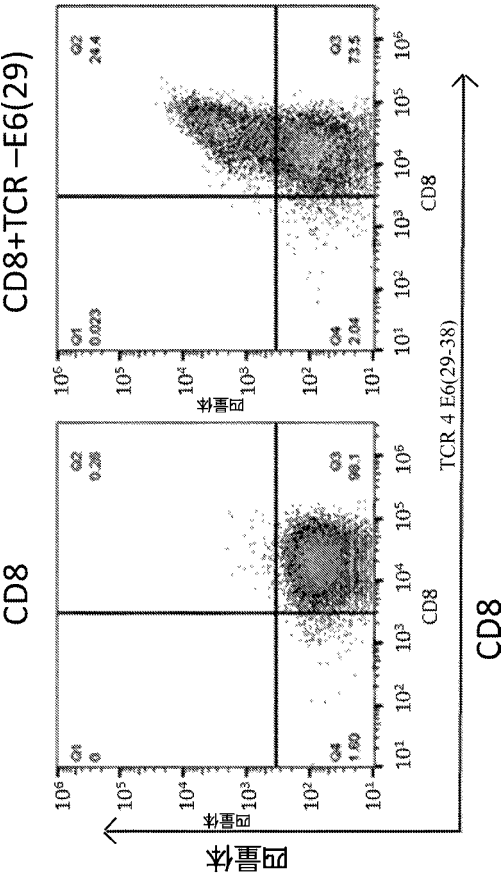
【図 2 A - 4】



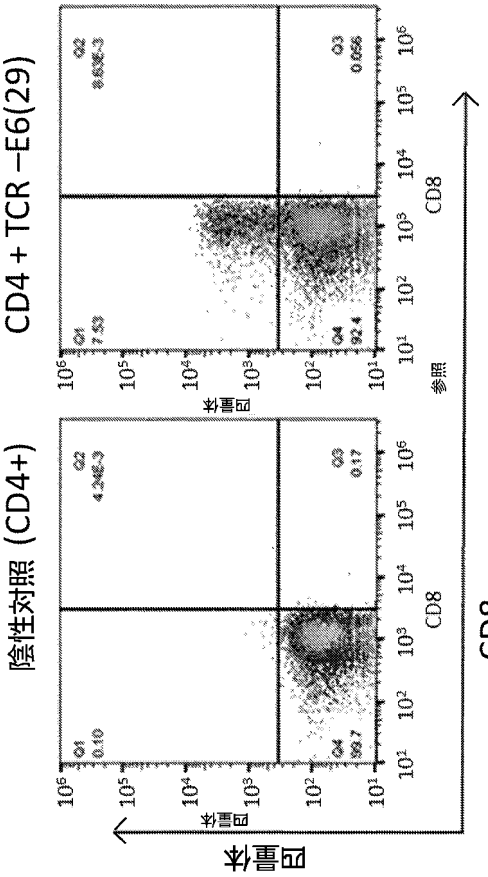
【図 2 A - 5】



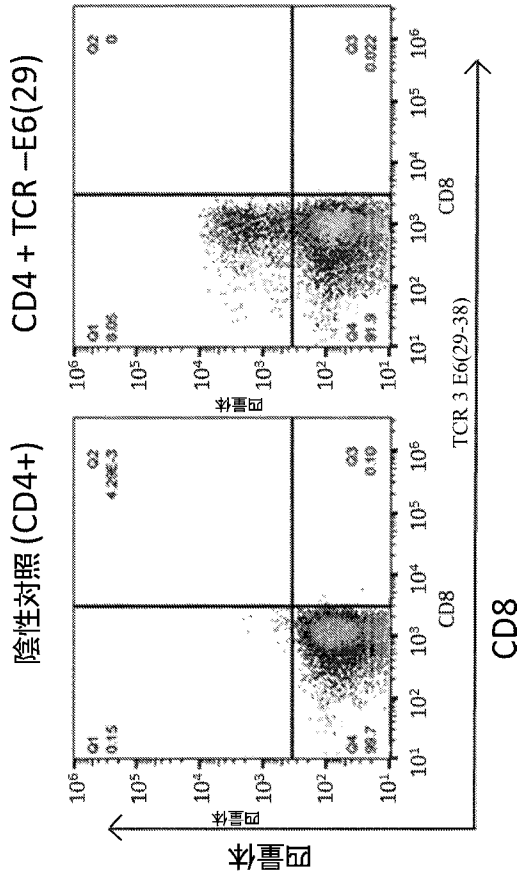
【図 2 A - 6】



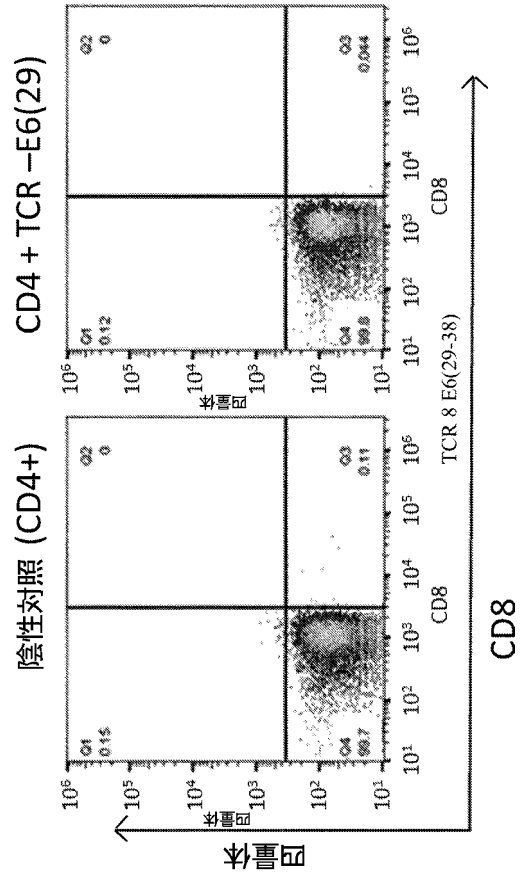
【図 2 B - 1】



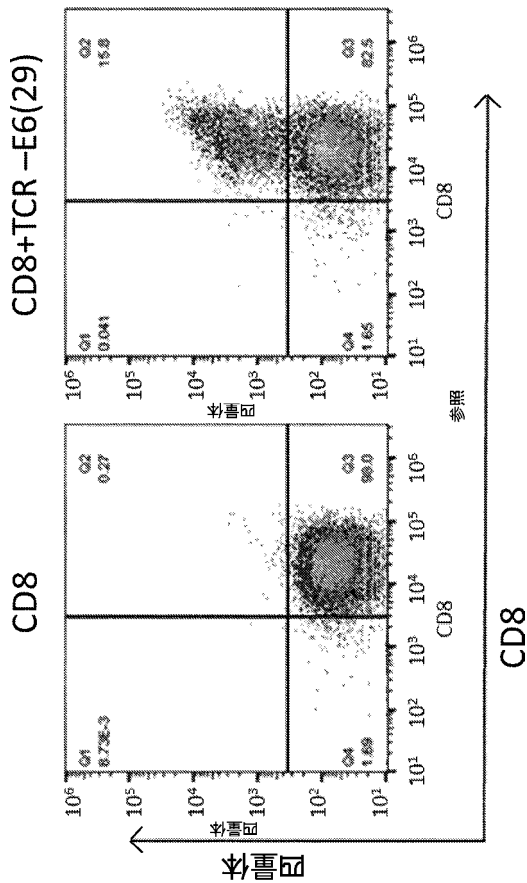
【図 2 B - 2】



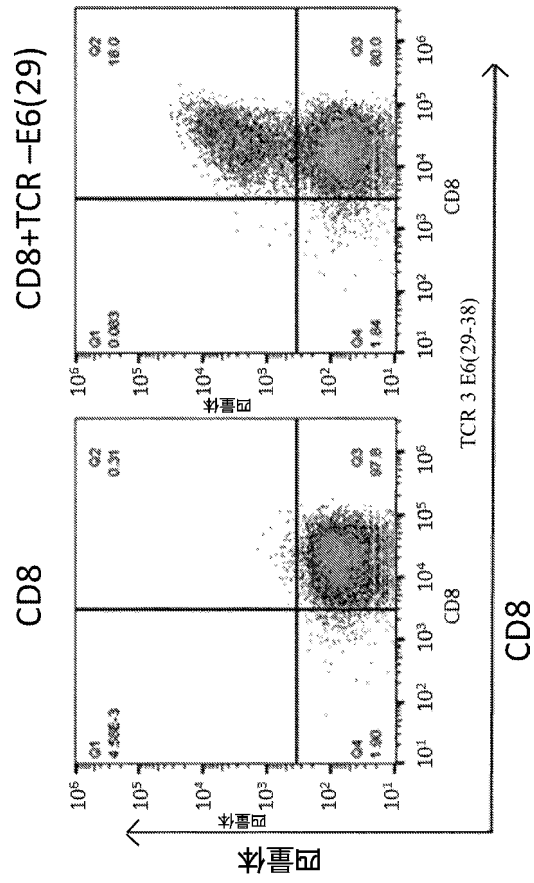
【図 2 B - 3】



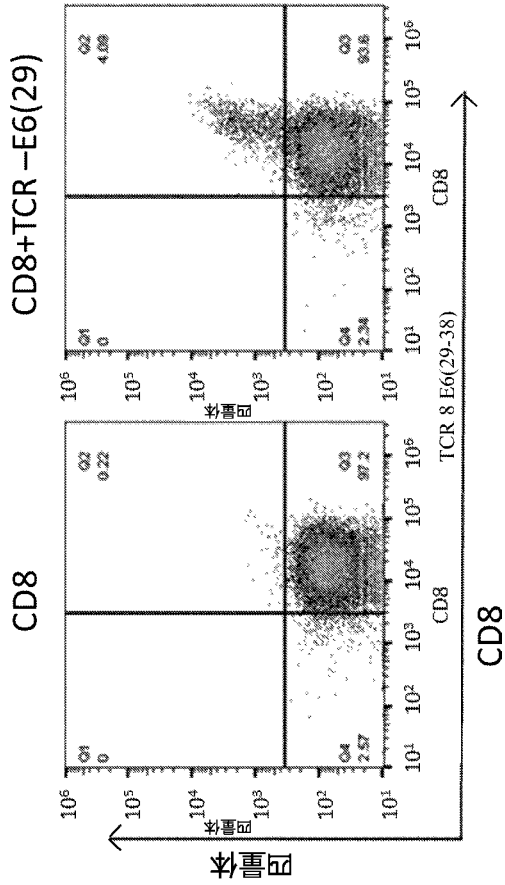
【図 2 B - 4】



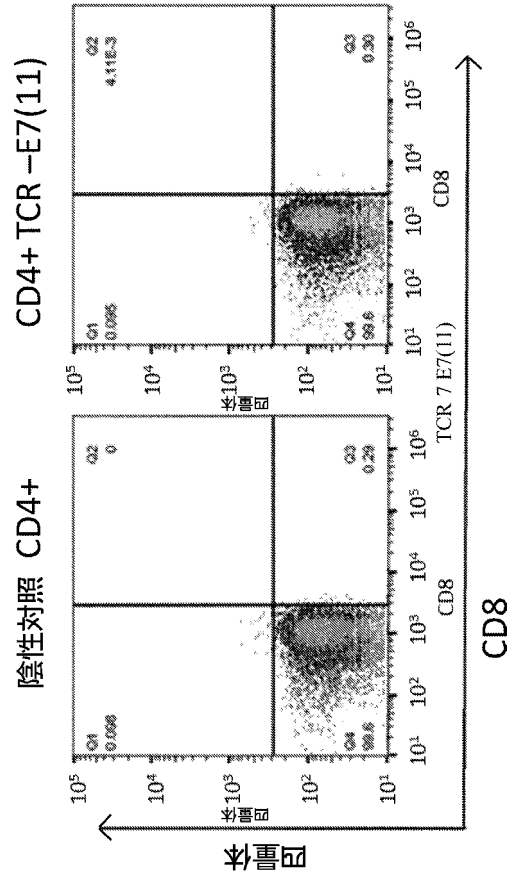
【図 2 B - 5】



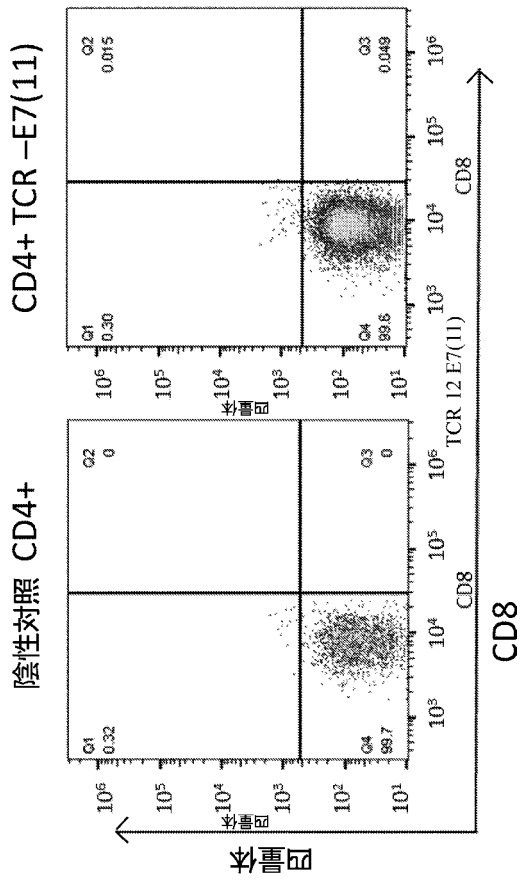
【図 2 B - 6】



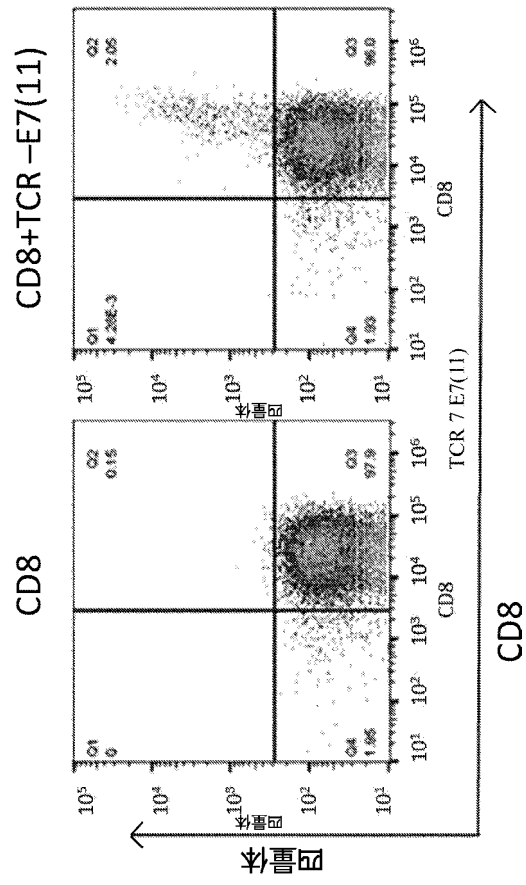
【図 3 - 1】



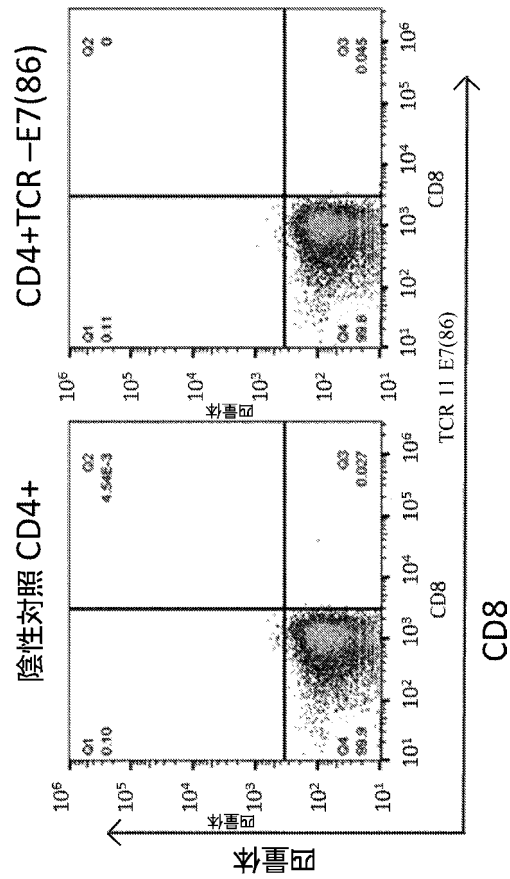
【図 3 - 2】



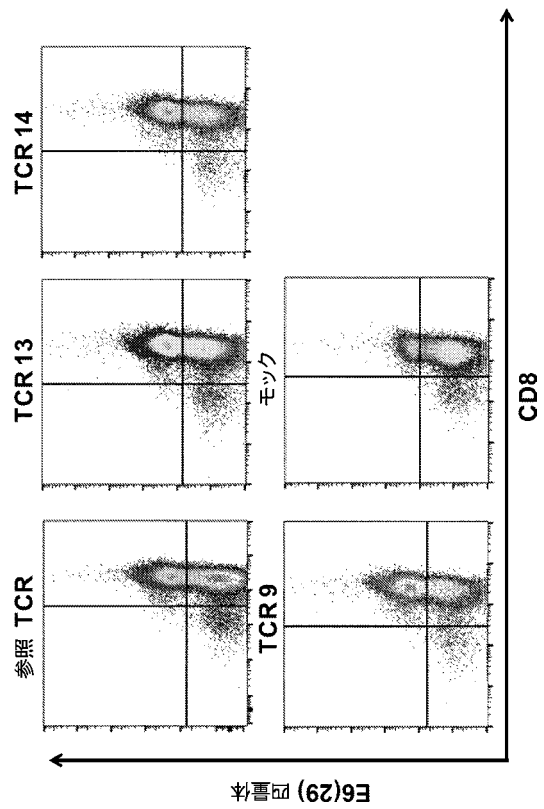
【図 3 - 3】



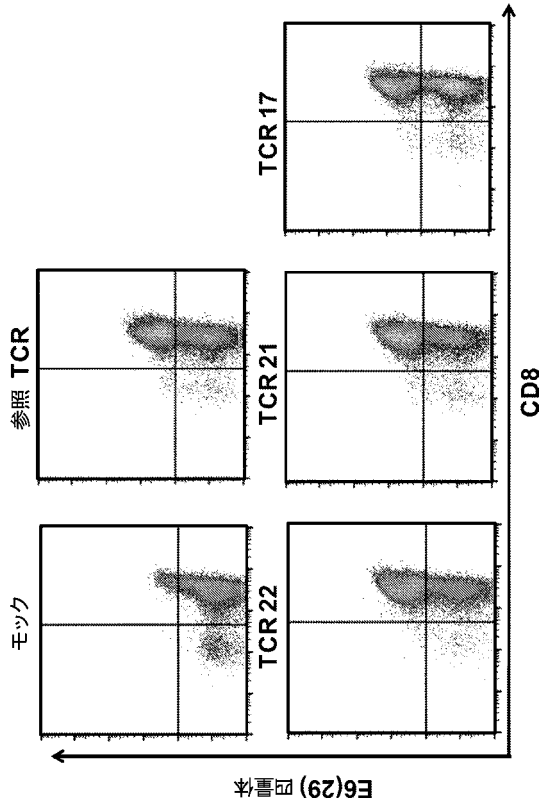
【图 4-1】



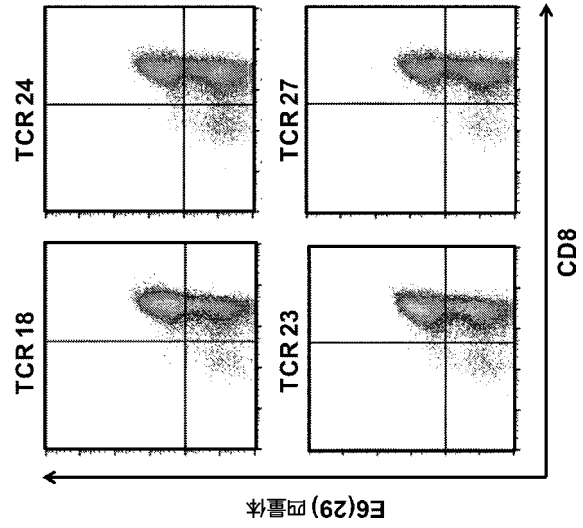
【図 5 A】



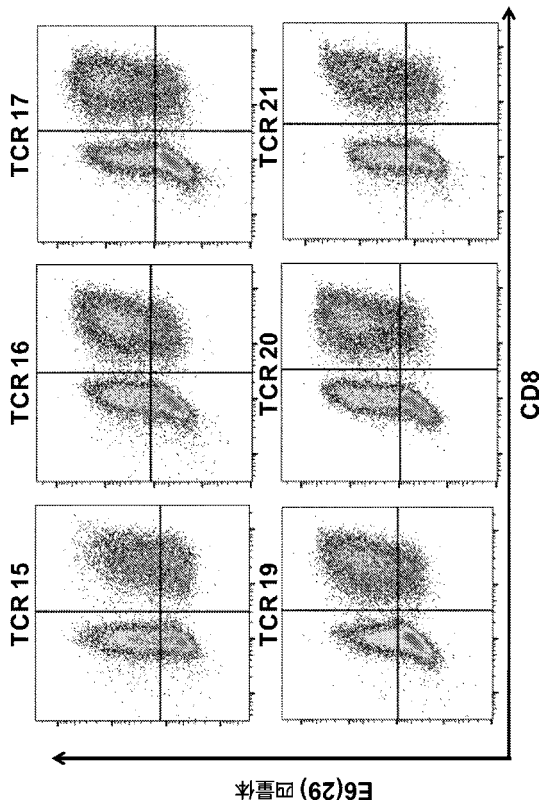
【図 5 B】



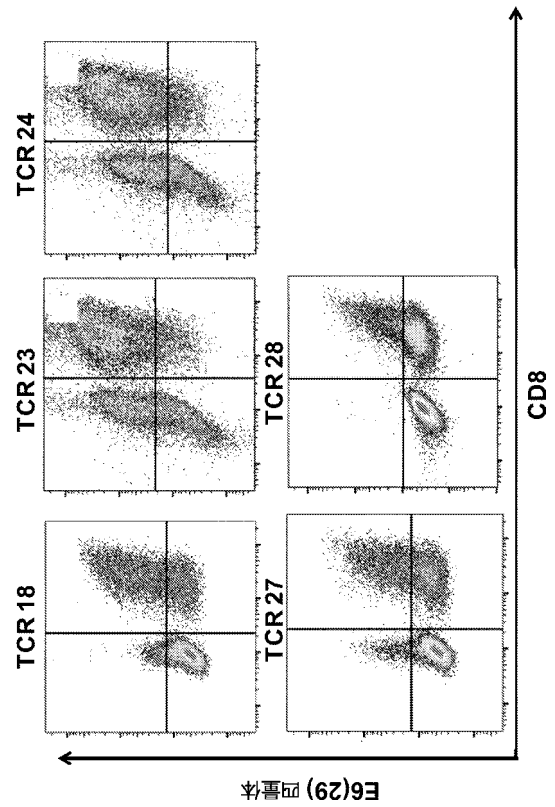
【図 5 C】



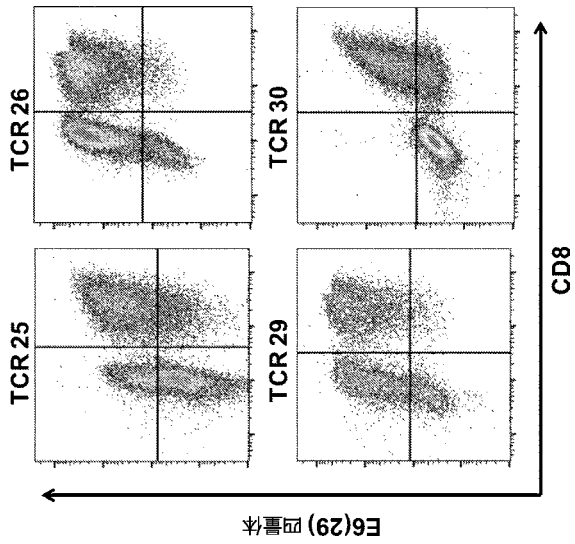
【図 5 D】



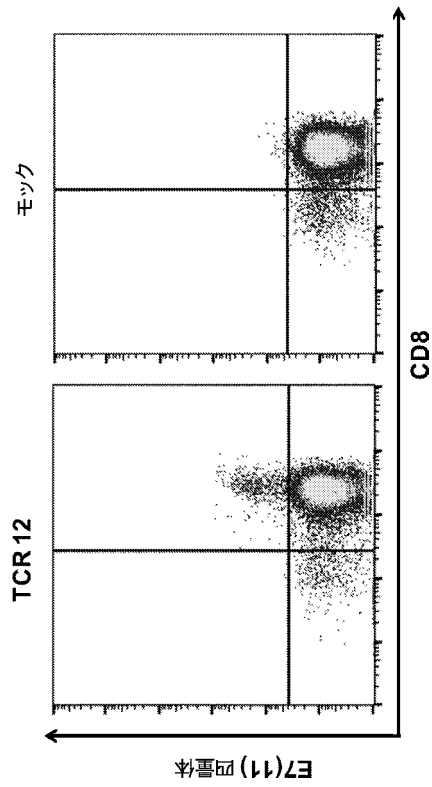
【図 5 E】



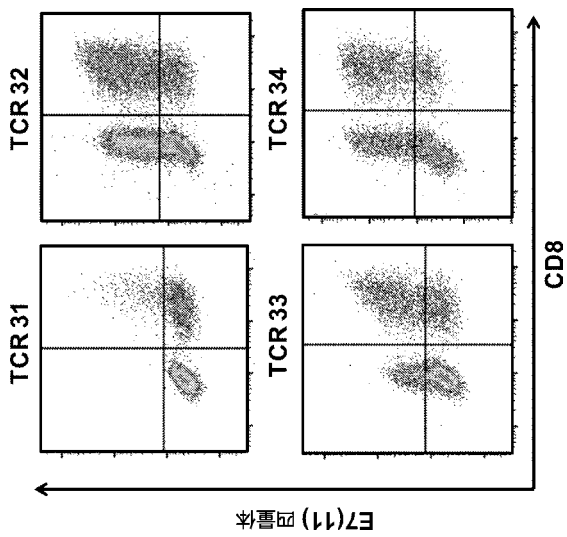
【図 5 F】



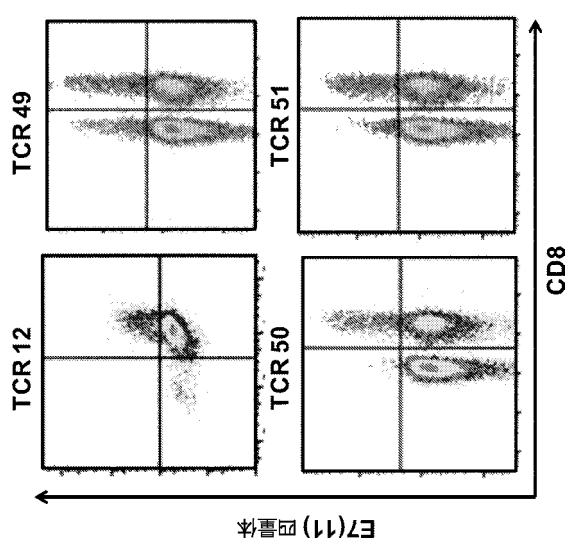
【図 6 A】



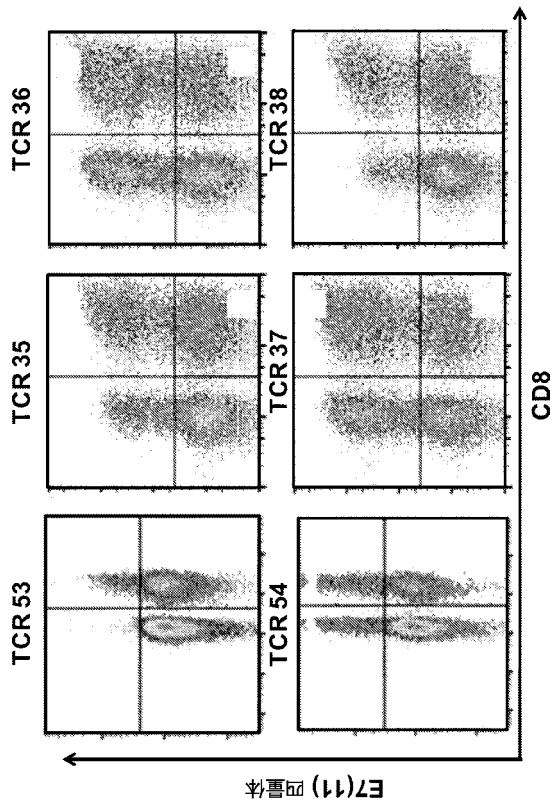
【図 6 B】



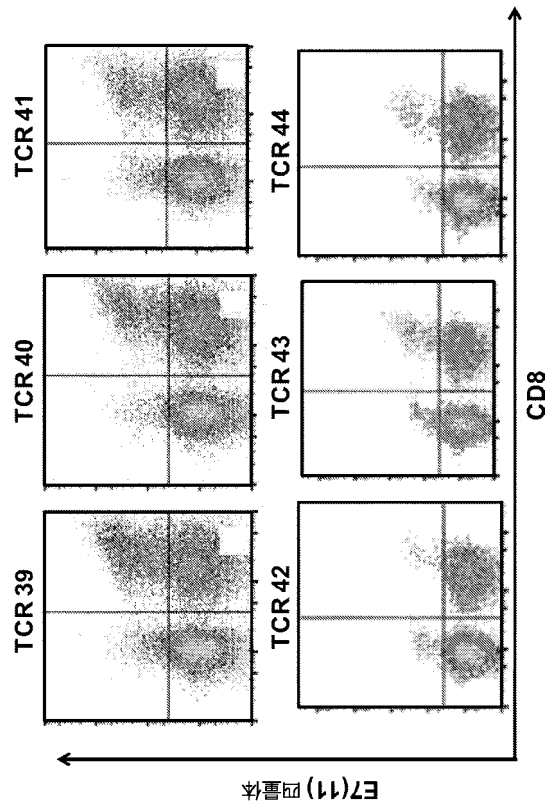
【図 6 C】



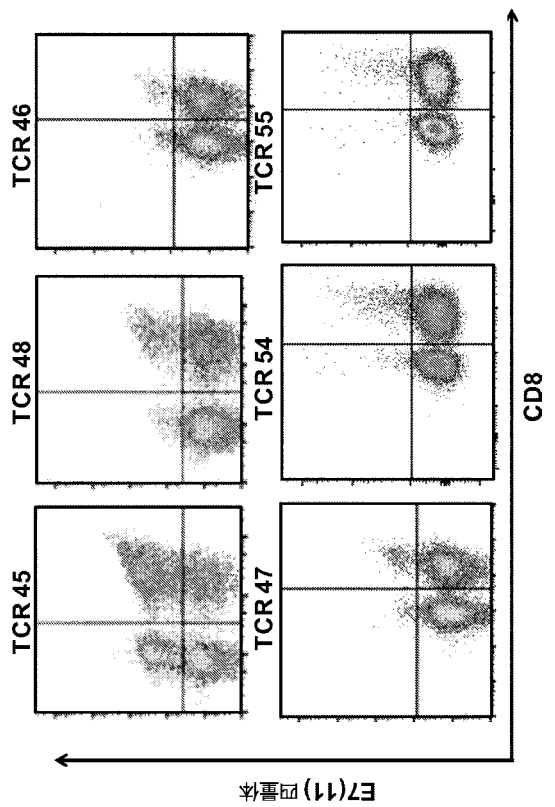
【図 6 D】



【図 6 E】



【図 6 F】



【配列表】

2019536437000001.app

【手続補正書】

【提出日】 令和1年6月12日 (2019.6.12)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 配列表

【補正方法】 追加

【補正の内容】

【配列表】

2019536437000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2017/055005

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07K14/725 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EP0-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2015/184228 A1 (US HEALTH [US]) 3 December 2015 (2015-12-03) cited in the application examples 1-9; table 1	1-44, 91-139
A	ANGELIKA B. RIEMER ET AL: "A Conserved E7-derived Cytotoxic T Lymphocyte Epitope Expressed on Human Papillomavirus 16-transformed HLA-A2 + Epithelial Cancers", JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 285, no. 38, 17 September 2010 (2010-09-17), pages 29608-29622, XP055207597, ISSN: 0021-9258, DOI: 10.1074/jbc.M110.126722 figure 2	1-44, 91-139
----- -/--		
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 5 January 2018		Date of mailing of the international search report 23/03/2018
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Cilensek, Zoran

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2017/055005

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2015/018943 A2 (PASTEUR INSTITUT [FR]; INST NAT SANTE RECH MED [FR]; UNIV PARIS DIDEROT) 12 February 2015 (2015-02-12) examples 5, 6, 12 -----	1-44, 91-139
A	WO 2015/009604 A1 (US HEALTH [US]) 22 January 2015 (2015-01-22) cited in the application paragraph [0096]; figure 3 -----	1-44, 91-139
A	K. NILGES ET AL: "Human Papillomavirus Type 16 E7 Peptide-Directed CD8+ T Cells from Patients with Cervical Cancer Are Cross-Reactive with the Coronavirus NS2 Protein", JOURNAL OF VIROLOGY., vol. 77, no. 9, 1 May 2003 (2003-05-01), pages 5464-5474, XP055437988, US ISSN: 0022-538X, DOI: 10.1128/JVI.77.9.5464-5474.2003 the whole document -----	1-44, 91-139

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2017/055005

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-44, 91-139(all partially)

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2017/055005

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2015184228 A1	03-12-2015	AU 2015266818 A1 CA 2950192 A1 CN 106661098 A EP 3149031 A1 JP 2017524372 A KR 20170003939 A US 2017145070 A1 WO 2015184228 A1	24-11-2016 03-12-2015 10-05-2017 05-04-2017 31-08-2017 10-01-2017 25-05-2017 03-12-2015
WO 2015018943 A2	12-02-2015	EP 3030900 A2 EP 3156797 A1 US 2015044252 A1 US 2016195531 A1 WO 2015018943 A2	15-06-2016 19-04-2017 12-02-2015 07-07-2016 12-02-2015
WO 2015009604 A1	22-01-2015	AU 2014290286 A1 CA 2918080 A1 CN 105452448 A EP 3022294 A1 JP 2016524914 A RU 2016103614 A US 2016144018 A1 WO 2015009604 A1	04-02-2016 22-01-2015 30-03-2016 25-05-2016 22-08-2016 16-08-2017 26-05-2016 22-01-2015

International Application No. PCT/US2017/055005

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-44, 91-139(all partially)

A T cell receptor (TCR) or antigen-binding fragment thereof, comprising an alpha chain comprising a variable alpha (Va) region and a beta chain comprising a variable beta (Vb) region, wherein the Va region comprises a CDR-1, CDR-2, and CDR-3, comprising the amino acid sequences of SEQ ID NOs: 151, 152, and 153, respectively, and the Vb region comprises a CDR-1, CDR-2, and CDR-3, comprising the amino acid sequences of SEQ ID NOs: 154, 155, and 156, respectively.

2-3. claims: 1-44, 91-139(all partially)

Idem as item 1, wherein the Va region comprises a CDR-1, CDR-2, and CDR-3, comprising the amino acid sequences of SEQ ID NOs: 157, 158, and 159, respectively, and the Vb region comprises a CDR-1, CDR-2, and CDR-3, comprising the amino acid sequences of SEQ ID NOs: 154, 155, and 160, respectively; or the Va region comprises a CDR-1, CDR-2, and CDR-3, comprising the amino acid sequences of SEQ ID NOs: 151, 152, and 301, respectively, and the Vb region comprises a CDR-1, CDR-2, and CDR-3, comprising the amino acid sequences of SEQ ID NOs: 154, 155, and 156, respectively.

4-11. claims: 45-139(partially)

Idem as item 1, wherein: the Va region comprises a CDR-1, CDR-2, and CDR-3, comprising the amino acid sequences of SEQ ID NOs: 136, 137, and 138, respectively, and the Vb region comprises a CDR-1, CDR-2, and CDR-3, comprising the amino acid sequences of SEQ ID NOs: 139, 140, and 141, respectively; the Va region comprises a CDR-1, CDR-2, and CDR-3, comprising the amino acid sequences of SEQ ID NOs: 142, 143, and 144, respectively, and the Vb region comprises a CDR-1, CDR-2, and CDR-3, comprising the amino acid sequences of SEQ ID NOs: 145, 140, and 146, respectively; the Va region comprises a CDR-1, CDR-2, and CDR-3, comprising the amino acid sequences of SEQ ID NOs: 136, 137, and 147, respectively, and the Vb region comprises a CDR-1, CDR-2, and CDR-3, comprising the amino acid sequences of SEQ ID NOs: 148, 149, and 150, respectively; the Va region comprises a CDR-1, CDR-2, and CDR-3, comprising the amino acid sequences of SEQ ID NOs: 161, 162, and 163, respectively, and the Vb region comprises a CDR-1, CDR-2, and CDR-3, comprising the amino acid sequences of SEQ ID NOs: 148, 149, and 164, respectively; the Va region comprises a CDR-1, CDR-2, and CDR-3, comprising the amino acid sequences of SEQ ID NOs: 165, 166,

International Application No. PCT/US2017/055005

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

and 167, respectively, and the Vb region comprises a CDR-1, CDR-2, and CDR-3, comprising the amino acid sequences of SEQ ID NOs: 168, 169, and 170, respectively;
the Va region comprises a CDR-1, CDR-2, and CDR-3, comprising the amino acid sequences of SEQ ID NOs: 171, 172, and 173, respectively, and the Vb region comprises a CDR-1, CDR-2, and CDR-3, comprising the amino acid sequences of SEQ ID NOs: 148, 149, and 174, respectively;
the Va region comprises a CDR-1, CDR-2, and CDR-3, comprising the amino acid sequences of SEQ ID NOs: 302, 303, and 304, respectively, and the Vb region comprises a CDR-1, CDR-2, and CDR-3, comprising the amino acid sequences of SEQ ID NOs: 139, 140, and 305, respectively;
the Va region comprises a CDR-1, CDR-2, and CDR-3, comprising the amino acid sequences of SEQ ID NOs: 306, 307, and 308, respectively, and the Vb region comprises a CDR-1, CDR-2, and CDR-3, comprising the amino acid sequences of SEQ ID NOs: 148, 149, and 309, respectively.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 31/12 (2006.01)		C 1 2 N 5/10	
A 6 1 K 35/17 (2015.01)		A 6 1 P 31/12	
A 6 1 K 48/00 (2006.01)		A 6 1 K 35/17	A
A 6 1 K 47/68 (2017.01)		A 6 1 K 48/00	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)		A 6 1 K 47/68	
C 0 7 K 14/725 (2006.01)		A 6 1 P 35/00	
C 1 2 N 15/37 (2006.01)		C 0 7 K 14/725	
		C 1 2 N 15/37	

(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT

(74)代理人 100142929
弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100148699
弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048
弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506
弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100205707
弁理士 小寺 秀紀

(74)代理人 100114340
弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100114889
弁理士 五十嵐 義弘

(74)代理人 100121072
弁理士 川本 和弥

(72)発明者 シソonz ジェイムズ
アメリカ合衆国 9 8 1 0 9 ワシントン州 シアトル デクスター アベニュー ノース 4 0
0 スイート 1 2 0 0

(72)発明者 ブラント カメロン
アメリカ合衆国 9 8 1 0 9 ワシントン州 シアトル デクスター アベニュー ノース 4 0
0 スイート 1 2 0 0

(72)発明者 クロフト アレクサンドラ
アメリカ合衆国 9 8 1 0 9 ワシントン州 シアトル デクスター アベニュー ノース 4 0
0 スイート 1 2 0 0

(72)発明者 エベンズ アレン
アメリカ合衆国 9 8 1 0 9 ワシントン州 シアトル デクスター アベニュー ノース 4 0
0 スイート 1 2 0 0

(72)発明者 ペパー ヘイリー
アメリカ合衆国 9 8 1 0 9 ワシントン州 シアトル デクスター アベニュー ノース 4 0

- 0 スイート 1200
- (72)発明者 トーイ ディーン ワイ.
アメリカ合衆国 98109 ワシントン州 シアトル デクスター アベニュー ノース 40
0 スイート 1200
- (72)発明者 ベルモント ブライアン
アメリカ合衆国 98109 ワシントン州 シアトル デクスター アベニュー ノース 40
0 スイート 1200
- (72)発明者 ゴールドフレス スティーブン
アメリカ合衆国 98109 ワシントン州 シアトル デクスター アベニュー ノース 40
0 スイート 1200
- (72)発明者 チアン ユエ
アメリカ合衆国 98109 ワシントン州 シアトル デクスター アベニュー ノース 40
0 スイート 1200
- (72)発明者 ジョンストン ティモシー
アメリカ合衆国 98109 ワシントン州 シアトル デクスター アベニュー ノース 40
0 スイート 1200
- (72)発明者 コップスタイン デビッド
アメリカ合衆国 98109 ワシントン州 シアトル デクスター アベニュー ノース 40
0 スイート 1200
- (72)発明者 グエン ヒエウ
アメリカ合衆国 98109 ワシントン州 シアトル デクスター アベニュー ノース 40
0 スイート 1200
- (72)発明者 セイザー ブライス ディー.
アメリカ合衆国 98109 ワシントン州 シアトル デクスター アベニュー ノース 40
0 スイート 1200
- (72)発明者 ティンバーレーク ソニア
アメリカ合衆国 98109 ワシントン州 シアトル デクスター アベニュー ノース 40
0 スイート 1200
- Fターム(参考) 4B065 AA90X AA94X AB01 AC14 BA02 CA25 CA44
4C076 AA94 CC41 EE41 EE59 FF31 FF34
4C084 AA13 NA14 ZB26 ZB33
4C087 AA01 AA02 BB37 BB65 NA14 ZB26 ZB33
4H045 AA11 AA20 AA30 DA76 EA20 FA74

【要約の続き】

